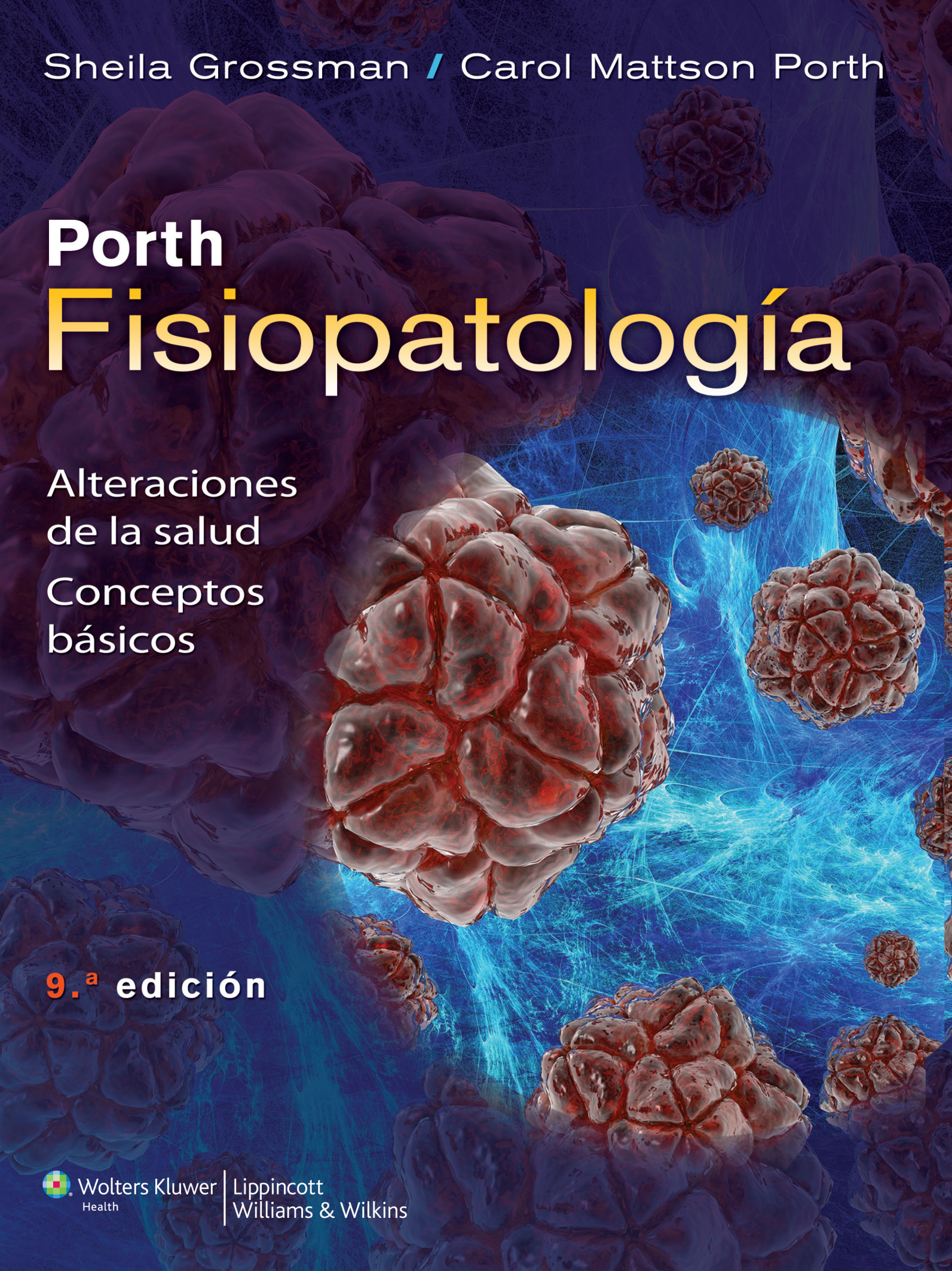
Sheila Grossman / Carol Mattson Porth

Porth
Fisiopatología

Alteraciones de la salud
Conceptos básicos



9.ª edición

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

PORTH FISIOPATOLOGÍA

Alteraciones de la salud. Conceptos básicos

9ª EDICIÓN

SHEILA C. GROSSMAN, PhD, APRN, FNP-BC, FAAN
Professor & FNP Track Coordinator
Fairfield University School of Nursing
Fairfield, Connecticut

CAROL MATTSON PORTH, RN, MSN, PhD (Physiology)
Professor Emerita
College of Nursing
University of Wisconsin – Milwaukee
Milwaukee, Wisconsin

Wolters Kluwer
Health
Philadelphia · Baltimore · New York · London
Buenos Aires · Hong Kong · Sydney · Tokyo

Av. Carrilet 3, 9ª planta – Edificio D
08902 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Traducción
LEEA Estrategias Corporativas
Ariadna Cantarell
Bruna Anzures
Celia Pedroza
Erick G. Lerdo de Tejada
Francisco Sánchez
Gabriela Enríquez
Gabriela León
Roberto Palacios
Martha Elena Araiza
Silvia Súarez

Revisión científica
Grisel Emilia Uribe Martínez
Jefa del Departamento de Tercer Año
Secretaría de Enseñanza Clínica, Internado y Servicio Social de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Hena Guadalupe Pineda Rivera
Médico familiar.
Jefe de educación médica e investigación durante 10 años en la unidad de PNA. Evaluador en la fase práctica del examen profesional modalidad ECOE de la carrera de Médico Cirujano y actualmente coordinadora de la asignatura de Propedéutica Médica y Fisiopatología de la carrera de Médico Cirujano de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Mayra Elena Castañeda Jiménez
Médico familiar UMF 7 en el Instituto Mexicano del Seguro Social.
Tutor coordinador de propedéutica médica y fisiopatología.
Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de los datos que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Este libro contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no deberían utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales. El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o

producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.
Copyright de la edición en español © 2014 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins.
ISBN edición en español: 978-84-16004-16-4.
Depósito legal: M-3077-2014.
Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Ninth Edition*.
Copyright © 2014, Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.
ISBN edición original: 978-1-4511-4600-4.
Composición tipográfica: Alfonso Romero López.
Impresión: C&C Offset-China.
Impreso en China.

Colaboradores

Cynthia Bautista, PhD, RN, CNRN, CCNS, ACNS-BC
Neuroscience Clinical Nurse Specialist
Yale New Haven Hospital
New Haven, Connecticut
(CAPÍTULOS 17, 18, 19, 20)

Jaclyn Conelius, PhD, APRN, FNP-BC
Assistant Professor
Fairfield University School of Nursing
Fairfield, Connecticut
(CAPÍTULOS 29, 30, 31, 32, 33, 34)

Sally O. Gerard, DNP, RN, CDE
Assistant Professor of Nursing and Coordinator, Nursing Leadership Track
Fairfield University School of Nursing
Fairfield, Connecticut
(CAPÍTULOS 48, 50)

Lisa Grossman, MD, MPH
Administrative Chief Resident
Obstetrics/Gynecology
Columbia University Medical Center
New York, New York
(CAPÍTULOS 6, 7, 53, 54, 55)

Theresa Kessler, PhD, RN, ACNS-BC, CNE
Professor
Valparaiso University
Valparaiso, Indiana
(CAPÍTULOS 21, 40)

Melissa Kramps, DNP, APRN
Nurse Practitioner
Memory Disorders Center

New York, New York
(CAPÍTULO 3)

Zachary Krom, MSN, RN, CCRN
Service Line Educator: Adult Surgery
Yale New Haven Hospital
New Haven, Connecticut
(CAPÍTULOS 44, 45, 46)

Christine Kurtz, DNP, PMHCNS-BC
Adjunct Assistant Professor
Valparaiso University College of Nursing
Valparaiso, Indiana
(CAPÍTULO 21)

Jessie Moore, MS, APRN
Program Coordinator, Weight Loss Surgery
Yale New Haven Hospital – Saint Raphael Campus
New Haven, Connecticut
(CAPÍTULO 47)

Nancy Moriber, PhD, CRNA, APRN
Visiting Assistant Professor and Director, Nurse Anesthesia Track
Fairfield University School of Nursing
Fairfield, Connecticut
(CAPÍTULOS 13, 15)

Martha Burke O'Brien, MS, ANP-BC, APRN
Director of Student Health Services
Trinity College
Hartford, Connecticut
(CAPÍTULO 23)

Eileen O'Shea, DNP, RN
Assistant Professor
Fairfield University School of Nursing
Fairfield, Connecticut
(CAPÍTULO 2)

Kathleen Wheeler, PhD, APRN, PMHNP-BC, FAAN
Professor

Fairfield University School of Nursing
Fairfield, Connecticut
(CAPÍTULO 22)

Revisores

Mary Fisler Aebi, RN, MSN
Associate Professor
Mt. Hood Community College
Yachats, Oregon

Beverly Anderson, MSN, RN
Associate Professor of Nursing
Salt Lake Community College
West Jordon, Utah

Lou Anne Baldree, MD
Clinical Associate Professor of Nursing
College of Nursing
East Carolina University
Greenville, North Carolina

Karen Chandra, RN, MSN, MBA
Assistant Professor
Harper College
Palatine, Illinois

Dale E. Collins, MS, RT (R)(M)(QM), RDMS, RVT
Clinical Coordinator
University of Arkansas for Medical Sciences
Massachusetts General Hospital
Imaging Associates of Providence
Little Rock, Arkansas

Kent Davis, MD
Professor of Biology
Brigham Young University – Idaho
Rexburg, Idaho

Wendy Dusek, BS, DC

Natural Science Instructor
Wisconsin Indianhead Technical College
New Richmond, Wisconsin

Kelly L. Fisher, RN, PhD
Dean and Associate Professor of Nursing
Endicott College
Beverly, Massachusetts

Catherine Jennings, DNP, MSN, APN-C
Assistant Professor Graduate Nursing
Felician College
Newton, New Jersey

Brian H. Kipp, PhD
Associate Professor
Grand Valley State University
Allendale, Michigan

Lori Knight, CHIM
Instructor
Health Information Management Program
SIAST, Wascana Campus
Regina, Canada

Kay Luft, MN, CNE, CCRN
Associate Professor
St. Luke's College of Health Sciences
Kansas City, Missouri

Dr. Nicholas Lutfi, DPM, MS
Associate Professor of Anatomy
Nova Southeastern University
Ft. Lauderdale-Davie, Florida

Barbara McGeever, BSN, MSN, PhD
Assistant Professor
Neumann University
Aston, Pennsylvania

Jack Pennington, PhD

Assistant Professor
Goldfarb School of Nursing
Barnes Jewish College
St. Louis, Missouri

Kathy Sheppard, PhD
Chair ADN Program
Associate Professor
University of Mobile
Mobile, Alabama

Paula S. Steiert, MS
Instructor of Biology
St. John's College of Nursing
Southwest Baptist University
Springfield, Missouri

Prefacio

Durante los últimos 30 años, el texto de Carol M. Porth, *Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos*, se ha posicionado como un texto imprescindible de fisiopatología para estudiantes de enfermería y de la profesión de la salud. Es una muestra de su conocimiento, habilidades y compromiso extensos haber tenido éxito al crear un libro tan ameno para los estudiantes y, a la vez, único en su clase. Es un gran honor continuar esta tradición como la nueva autora de la 9ª edición de *Porth. Fisiopatología*.

La meta de esta edición ha sido mantener las bases sólidas del texto y actualizar e incorporar en él los nuevos avances de la ciencia y la tecnología. Una vez más, destacados médicos, investigadores y expertos contribuyeron al libro con su experiencia y conocimiento. El énfasis principal aún está en la relación que tiene el funcionamiento corporal normal con los cambios fisiológicos que ocurren como resultado de enfermedades, así como en la habilidad del cuerpo de compensar estos cambios mediante mecanismos de curación y de los que tienen la función de prevenir y resistir enfermedades. Aunque fue diseñado principalmente como libro de texto, el libro también sirve como una referencia que los estudiantes hallarán útil a lo largo de sus programas educativos y, con el tiempo, su práctica profesional.

Se mantuvieron las características de las ediciones previas que demostraron ser efectivas y se hicieron actualizaciones apropiadas al contenido. La secuencia de las unidades se actualizó para seguir mejorando la habilidad de los estudiantes, a fin de dominar los conceptos básicos y, después, avanzar al material más complejo. Se crearon estudios de casos para cada unidad y se les integró en los capítulos pertinentes. Se actualizó la lista de referencias de cada capítulo y se incorporó contenido selecto de aplicación clínica a lo largo del texto, con la intención de mejorar el entendimiento de los estudiantes de la fisiopatología de enfermedades frecuentes.

Se puso atención a la incorporación de los avances más recientes de los campos de la genética, inmunología, microbiología y biología molecular. Se presentan avances de la tecnología del cuidado de la salud mediante la inclusión de estudios internacionales, directrices de la OMS y variantes de la salud de distintas poblaciones. Me complace presentar esta nueva edición y

tener el rol de continuar el legado de este valioso recurso para los estudiantes, instructores y profesionales de la salud.

Sheila C. Grossman

Esta edición marca el trigésimo aniversario de *Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos.* Desde su 1ª edición publicada en 1982, se ha convertido en un recurso confiable y definitivo para los estudiantes, instructores y profesionales del cuidado de la salud.

La meta de cada edición ha sido desarrollar un texto que sea actual, preciso y presentado de una manera lógica. Aunque su visión y objetivos han sido los mismos a lo largo de las ediciones, han cambiado los métodos usados para recoger, analizar, presentar y entregar la información. Un sinnúmero de factores culturales, políticos y tecnológicos han ayudado a dar forma al texto, que es ahora un reflejo de la comunidad global. La tecnología me ha permitido trabajar con colaboradores de todo el mundo, cosechar información de una reserva ilimitada en apariencia y entregar la información a una audiencia que siempre crece.

Con cada edición, la tarea fue crear un entorno de aprendizaje que pudiera, en palabras de los estudiosos chinos, «abrir las puertas del conocimiento» al lector. El arte de abrir un tema y generar entusiasmo por él es lo que produce la autonomía que, al final, da origen a un autodidacta. Mientras otros libros orientados a la fisiología están diseñados como guías o con un enfoque muy dirigido a la aplicación, ese no fue nuestro propósito aquí. En lugar de eso, este texto se enfoca en los principios científicos sobre los que se basan los componentes prácticos de las profesiones de la salud, de manera que un practicante desarrolle el conocimiento y las habilidades para idear soluciones creativas dentro de una profesión dinámica.

Un esquema de trabajo conceptual holístico usa sistemas corporales como esquema de trabajo de organización y demuestra cómo se interrelacionan los sistemas. La selección del contenido se basó en problemas de salud comunes a lo largo de la vida y se incluyeron avances recientes en los campos de la genética, inmunología, microbiología y biología molecular. Se presentan los conceptos de manera lógica y entendible para los estudiantes, a partir de lo más básico hasta lo más complejo. Los capítulos están acomodados de modo tal que los síntomas comunes de los estados de enfermedad, tales como la inflamación y la reparación, el control genético de la función celular y la herencia, y procesos inmunitarios, aparecen en los primeros capítulos antes del planteamiento específico de estados patológicos particulares.

Entre las fortalezas probadas de este texto se encuentran los capítulos

extendidos sobre salud y enfermedad; nutrición; sueño y trastornos del sueño; pediatría; gerontología; y trastornos del pensamiento, la emoción y el ánimo. Se presentan los avances en la atención de la salud mediante la inclusión de estudios internacionales, directrices de la Organización Mundial de la Salud y variantes de salud de poblaciones diversas.

Muchas características y guías de aprendizaje que son «marca registrada» se desarrollaron a lo largo de los años e inspiran el entusiasmo de los estudiantes y facilitan la lectura, entre ellas están más de 700 ilustraciones detalladas y a color que representan manifestaciones clínicas de estados de enfermedad selectos, y más recursos visuales importantes. Los objetivos de aprendizaje se enumeran al inicio de cada sección de un capítulo y al final aparece un texto de resumen. Organizar el contenido de esta manera anima a los estudiantes a detenerse y revisar puntos importantes. Los cuadros de *puntos clave* en cada capítulo ayudan a los estudiantes a desarrollar una comprensión verdadera al incorporar información dentro de una unidad conceptual mayor, en lugar de sólo pedirles que memoricen varios hechos distintos. Las secciones de *comprensión*, que aparecen en algunos capítulos, dividen los procesos y fenómenos psicológicos en sus partes secuenciales, de manera que se proporciona mayor entendimiento de las muchas oportunidades de las enfermedades para alterar los procesos. Los *ejercicios de revisión* se incluyen para permitir la práctica de la aproximación conceptual para la resolución de problemas relacionados con la situación de los pacientes. El *glosario* y los *valores de laboratorio* son otras herramientas útiles.

Durante el desarrollo de las ediciones previas, mi perspectiva como enfermera y fisióloga me guió hacia una aproximación basada en relacionar el funcionamiento corporal normal, con los cambios fisiológicos que participan en la producción de enfermedades y que ocurren como resultado de éstas. También me enfoque en la notable habilidad del cuerpo para compensar estos cambios. La belleza de la fisiología radica en que integra todos los aspectos de la genética humana, la biología molecular y celular, y la anatomía y la fisiología en un todo funcional que puede utilizarse para explicar los aspectos físicos y psicológicos de la salud alterada. En su esencia, cada edición ha reflejado mi deseo de compartir la belleza del cuerpo humano y de enfatizar que, tanto en la enfermedad como el la salud, es más lo que «funciona bien» en el cuerpo que lo que «funciona mal».

A lo largo de sus 30 años, ser autora de este libro ha sido un gran esfuerzo. La preparación de cada edición ha sido una tarea desafiante y humilde. He experimentado una gran dicha y satisfacción por dirigirme al lector y compartirle mi emoción y asombro por las bases fisiológicas de la

vida y la salud alterada. Con esta 9ª edición, damos la bienvenida a esta obra a la voz y visión nuevas de la Dra. Sheila Grossman, quien dirige este esfuerzo de publicar esta nueva edición y nos comparte la experiencia de «abrir las puertas del conocimiento».

Carol Mattson Porth

Para el lector

Este libro se escribió con la intención de hacer el tema de la fisiopatología una exploración emocionante que relacione el funcionamiento corporal normal con los cambios fisiológicos que ocurren como resultado de la enfermedad, así como con la notable habilidad del cuerpo de compensar estos cambios. De hecho, son estos cambios los que representan los signos y síntomas de la enfermedad.

Usar un libro como este puede simplificarse al dedicar un tiempo para encontrar lo que hay dentro de él y cómo encontrar información cuando se necesita. Los *contenidos*, al inicio del libro, proporcionan un vistazo general de su organización y contenido. También da pistas sobre la relación entre las áreas de contenido. Por ejemplo, la localización del capítulo de la neoplasia dentro de la unidad de la función y el crecimiento celular indica que las neoplasias son productos del crecimiento celular alterado. El *índice alfabético de materias*, que aparece al final del libro, puede verse como un mapa para encontrar contenido. Se puede usar con rapidez para localizar contenido relacionado en diferentes capítulos del libro o para contestar preguntas que se originen en otros cursos.

ORGANIZACIÓN

El libro se organiza en unidades y capítulos. Las *unidades* identifican áreas amplias de contenido, tales como las alteraciones del sistema circulatorio. Muchas de las unidades tienen un capítulo introductorio que contiene información esencial acerca de la estructura y la función de los sistemas corporales de los que se habla en la unidad. Estos capítulos proporcionan las bases para entender el contenido fisiopatológico que se presenta en los capítulos siguientes. Los *capítulos* se enfocan en áreas específicas de contenido, tales como la insuficiencia cardíaca y el *shock* circulatorio. El *resumen del capítulo* que aparece al inicio de cada capítulo proporciona un vistazo general de su contenido y organización.

GUÍAS DE LECTURA Y APRENDIZAJE

En un mundo de información que siempre está en expansión, usted no sería

capaz de leer, y mucho menos de recordar, todo lo que aparece en este libro o en cualquier otro, en realidad. Con esto en mente hemos desarrollado un número de características especiales que le ayudarán a enfocarse y dominar el contenido esencial para sus necesidades actuales y futuras.

Los *objetivos* que aparecen al inicio de cada área principal de contenido proporcionan un enfoque para su estudio. Después de terminar cada una de las áreas de contenido, usted podría querer volver y asegurarse de que ha cumplido con cada uno de los objetivos.

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enunciar una definición para viejo-joven, viejomaduro y viejo-viejo, y describir la tendencia cambiante en la población de adultos mayores. Enunciar una definición para viejo-joven, viejomaduro y viejo-viejo, y describir la tendencia cambiante en la población de adultos mayores.
- Analizar las teorías de envejecimiento biológico.

Es esencial para cualquier profesional usar y entender el vocabulario de su profesión. A lo largo del texto, usted encontrará términos en *cursivas*. Eso significa que una palabra y las ideas asociadas con ella son importantes de aprender. Además, se proporciona un glosario para ayudarle a expandir su vocabulario y mejorar la comprensión de lo que lee. El *glosario* contiene definiciones concisas de términos encontrados con frecuencia. Si usted no está seguro del significado de un término que encuentre durante su lectura, revise el glosario al final del libro antes de continuar.

CUADROS

Los cuadros se usan a lo largo del texto para resumir y resaltar información clave. Encontrará con frecuencia dos tipos de cuadros: los cuadros de *puntos clave* y los cuadros de *resumen*.

Una de las maneras de acercarse al aprendizaje es enfocarse en las ideas o conceptos importantes, en lugar de intentar memorizar una lista fragmentada de información relacionadas y no relacionadas. Como quizá ya lo ha descubierto, es imposible memorizar todo lo que está en una sección o capítulo particular del libro. No sólo su cerebro tiene dificultades para intentar averiguar dónde almacenar todos los fragmentos de información: su cerebro no sabe cómo recuperar la información cuando usted la necesita. Lo más

importante es que las listas de contenido memorizadas rara vez, quizá nunca, pueden aplicarse de manera directa en una situación clínica real. Las cajas de *puntos clave* lo guían a identificar las ideas o conceptos principales que forman las bases de una comprensión verdadera de áreas importantes de contenido. Cuando comprenda los conceptos de los cuadros de *puntos clave*, usted tendrá un esquema para recordar y emplear los hechos proporcionados en el texto.

PUNTOS CLAVE

LESIÓN CEREBRAL Y NIVELES DE CONCIENCIA

- La conciencia es una función general que depende de una red neural difusa que incluye ambos hemisferios cerebrales y actividad de SAR.
- La alteración de la conciencia implica lesión cerebral difusa a ambos hemisferios cerebrales simultáneamente o SAR a cualquier nivel (médula a tálamo).
- En contraste, la lesión cerebral local provoca déficit neurológico pero no altera la conciencia.

Los cuadros de *resumen* al final de cada sección proporcionan un repaso y un refuerzo del contenido principal cubierto. Utilice los resúmenes para asegurarse de que ha cubierto y entendido la lectura.

EN RESUMEN

La disfunción de las válvulas cardíacas puede ser consecuencia de diversos trastornos, como defectos congénitos, traumatismo, cardiopatía isquémica, cambios degenerativos e

inflamación. La endocarditis reumática es una causa frecuente. Los efectos de la cardiopatía valvular se producen por trastornos en el flujo sanguíneo. Un defecto valvular estenótico es el que causa una reducción del flujo sanguíneo a través de una válvula, lo que altera el vaciamiento y aumenta las demandas de trabajo de la cámara cardíaca que se vacía a través de la válvula afectada. La insuficiencia valvular permite que el flujo sanguíneo continúe cuando la válvula se cierra. Las cardiopatías valvulares generan turbulencia en el flujo sanguíneo y a menudo se detectan en la auscultación cardíaca.

TABLAS Y RECUADROS

Las tablas y los recuadros están diseñados para presentar información compleja en un formato que la haga más significativa y fácil de recordar. Las tablas tienen 2 o más columnas y suelen emplearse para comparar o contrastar información. Los recuadros tienen una columna y se utilizan para resumir información.

TABLA 31-1 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL PARA ADULTOS Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO

CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MM HG)	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (MM HG)	RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO PARA LA PRESIÓN ARTERIAL INICIAL*†
Normal	<120	y <80	Medir de nuevo en 2 años
Prehipertenso	120–139	u 80–89	Medir de nuevo en un año‡
Hipertensión etapa 1	140–159	o 90–99	Confirmar antes de 2 meses‡
Hipertensión etapa 2	160	o ≥100	Evaluar o referir al sitio de atención antes de un mes. Para los que tienen presión más alta (p. ej., <180/110 mm Hg), evaluar y tratar de inmediato o antes de una semana, según la situación clínica y complicaciones

* Presión arterial inicial: si las categorías sistólica y diastólica son distintas, seguir las recomendaciones para el seguimiento más corto (p. ej., 160/86 mm Hg, evaluar o referir a sitio de atención antes de un mes).
† Presión arterial de seguimiento: modificar el programa de seguimiento según la información confiable sobre mediciones confiables pasadas de la presión arterial, otros factores de riesgo cardiovasculares o enfermedad orgánica.
‡ Dar asesoría sobre modificación del estilo de vida.
Modificada a partir de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

RECUADRO 31-1 DAÑO ORGÁNICO

- Corazón
  - Hipertrofia ventricular izquierda.
  - Angina o infarto de miocardio previo.
  - Revascularización coronaria previa.
  - Insuficiencia cardíaca.
- Cerebro
  - Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
- Nefropatía crónica
- Enfermedad vascular periférica
- Retinopatía

Adaptado a partir de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

ILUSTRACIONES Y FOTOS

Las ilustraciones a color le ayudarán a construir su propia imagen mental del contenido presentado. Cada dibujo se desarrolló para apoyar y ayudar a construir las ideas del texto. Algunas ilustraciones se emplean para ayudarle a imaginar las interacciones complejas de los múltiples fenómenos relacionados

en el desarrollo de una enfermedad particular; otras pueden ayudarle a visualizar las funciones normales o a comprender los mecanismos por los que los procesos patológicos ejercen sus efectos. Además, las fotografías de los procesos patológicos y lesiones proporcionan una visión realista de procesos patológicos y lesiones selectos.

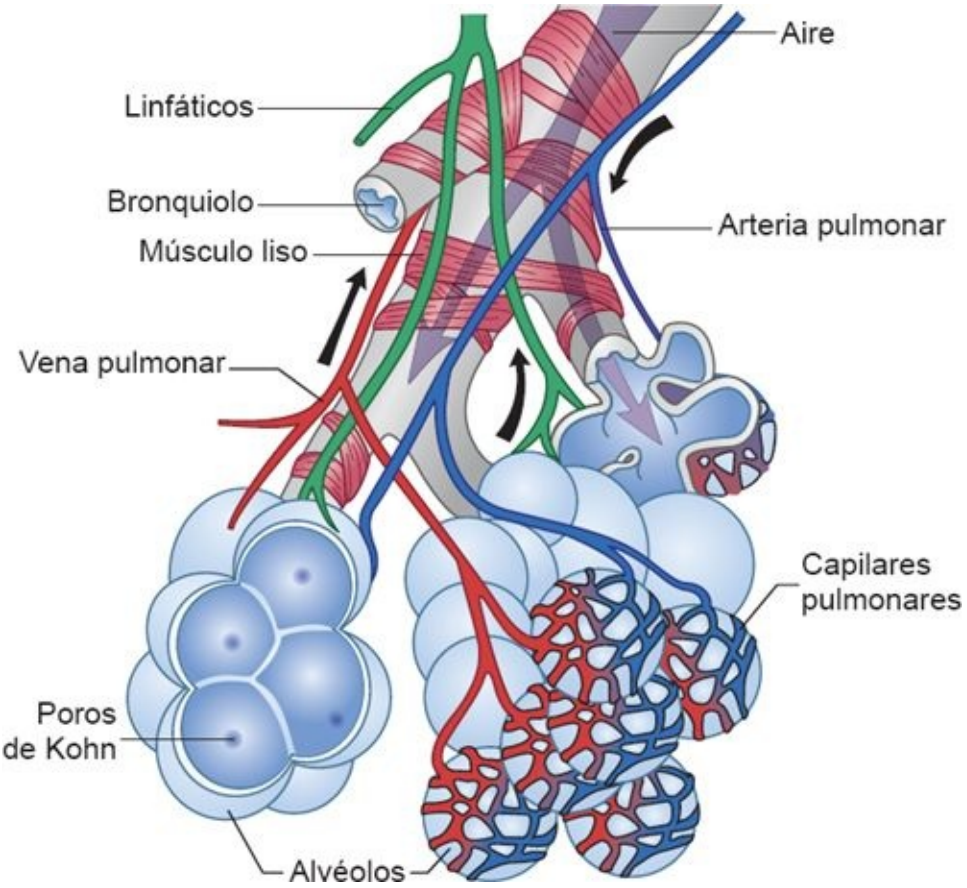
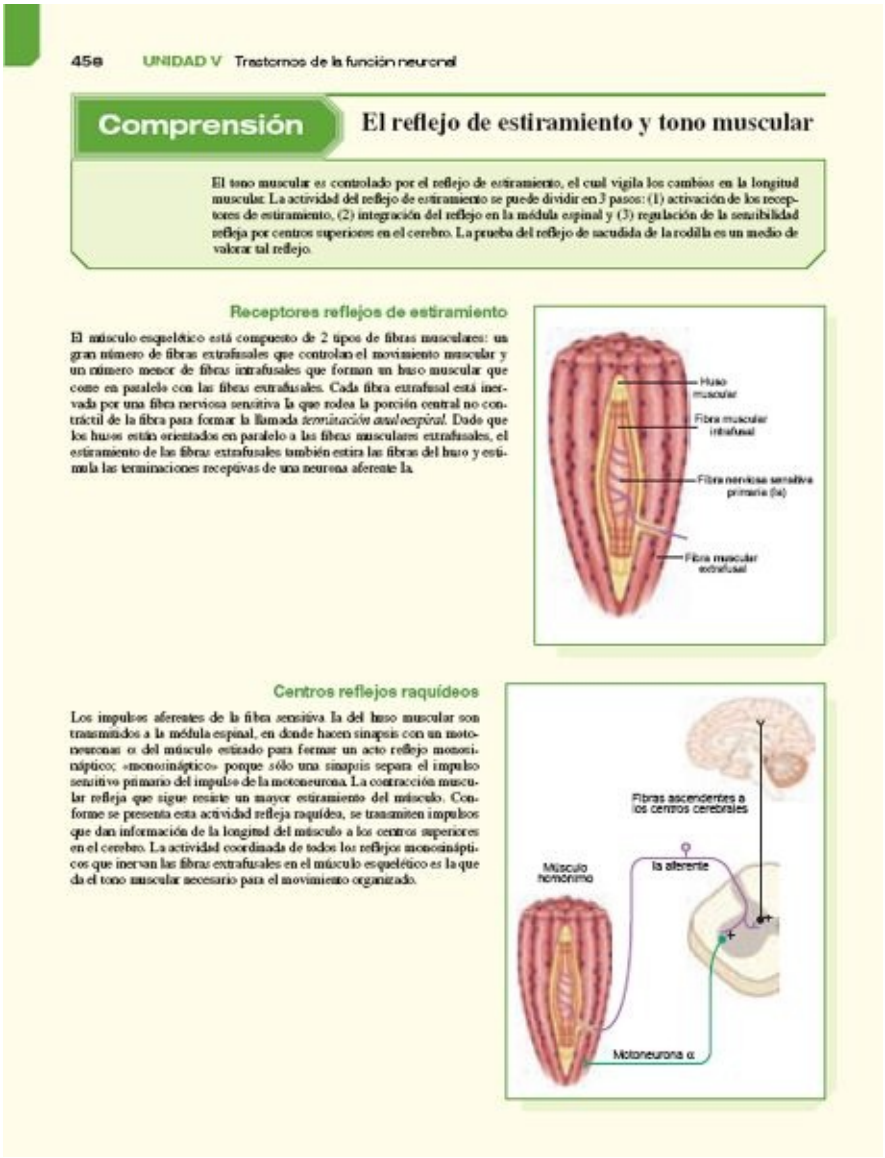


FIGURA 35-8 • Lóbulo del pulmón que muestra las fibras musculares lisas bronquiales, los vasos sanguíneos pulmonares y linfáticos.

COMPRENSIÓN DE PROCESOS FISIOLÓGICOS

Los cuadros de *comprensión* se enfocan en los procesos y fenómenos fisiológicos que forman la base del entendimiento de trastornos presentados en el texto. Esta característica divide un proceso o fenómeno en las partes que lo componen y lo presenta de manera secuencial, de tal suerte que se proporciona una mejor comprensión de las muchas oportunidades que tienen los procesos patológicos de alterar esa secuencia.



458 UNIDAD V Trastornos de la función neuronal

Comprensión El reflejo de estiramiento y tono muscular

El tono muscular es controlado por el reflejo de estiramiento, el cual vigila los cambios en la longitud muscular. La actividad del reflejo de estiramiento se puede dividir en 3 pasos: (1) activación de los receptores de estiramiento, (2) integración del reflejo en la médula espinal y (3) regulación de la sensibilidad refleja por centros superiores en el cerebro. La prueba del reflejo de sacudida de la rodilla es un medio de valorar tal reflejo.

Receptores reflejos de estiramiento

El músculo esquelético está compuesto de 2 tipos de fibras musculares: un gran número de fibras extrafusales que controlan el movimiento muscular y un número menor de fibras intrafusales que forman un huso muscular que corre en paralelo con las fibras extrafusales. Cada fibra extrafusal está inervada por una fibra nerviosa sensitiva la que rodea la porción central no contráctil de la fibra para formar la llamada *terminación anuloespiral*. Dado que los husos están orientados en paralelo a las fibras musculares extrafusales, el estiramiento de las fibras extrafusales también estira las fibras del huso y estimula las terminaciones receptivas de una neurona aferente la.

Centros reflejos raquídeos

Los impulsos aferentes de la fibra sensitiva Ia del huso muscular son transmitidos a la médula espinal, en donde hacen sinapsis con un motoneuronas α del músculo estirado para formar un acto reflejo monosináptico; «monosináptico» porque sólo una sinapsis separa el impulso sensitivo primario del impulso de la motoneurona. La contracción muscular refleja que sigue resiste un mayor estiramiento del músculo. Conforme se presenta esta actividad refleja raquídea, se transmiten impulsos que dan información de la longitud del músculo a los centros superiores en el cerebro. La actividad coordinada de todos los reflejos monosinápticos que inervan las fibras extrafusales en el músculo esquelético es la que da el tono muscular necesario para el movimiento organizado.

ESTUDIOS DE CASO

Una novedad de esta edición es que cada unidad inicia con un estudio de caso que presenta los antecedentes y síntomas del paciente. A lo largo de los capítulos de la unidad, se añade más información al caso relacionada con la información que se presenta, de manera que se muestra a los estudiantes un ejemplo de la aplicación del contenido en la vida real.

El Sr. Pall, un estudiante universitario de 20 años, acude a su médico de atención primaria y se queja de que su ojo izquierdo «está rojo y casi sin dolor» desde hace 2 días. Asistió a un concierto de un amigo en un club local 48 horas antes. Permaneció hasta tarde en el club, el cual estaba lleno de humo de cigarro. Sin embargo, afirma que el humo nunca le había molestado.

Niega que haya sufrido un traumatismo en el ojo, pero menciona un resfriado de varios días de duración. Usa lentes de contacto desde hace 5 años (a diario). Su historia clínica consigna que tiene presbicia y rinoconjuntivitis alérgica, que se fracturó la muñeca izquierda a la edad de 9 años por andar en

patineta y se sometió a apendectomía el verano anterior. Menciona que podría haberse quedado dormido sin quitarse los lentes de contacto, lo que le sucede casi 2 veces al mes. Niega que su visión sea borrosa y cualquier cambio en la visión desde que inició el enrojecimiento o dolor en el globo ocular con o sin movimiento. Refiere que «su ojo izquierdo amanece pegado». Luego del examen, el médico observa una conjuntiva extremadamente roja, inyectada e inflamada con leve exudado amarillento. En el ojo derecho se detectan hallazgos similares pero de menor intensidad.

La visión está dentro de los límites normales y no se identifica ningún cuerpo extraño luego de tinción con fluoresceína. El médico diagnostica que el Sr. Pall sufre conjuntivitis bacteriana izquierda y derecha, y le prescribe gotas de antibiótico. El Sr. Pall recibe instrucción acerca de cómo ponerse las gotas, así como de medidas higiénicas para evitar una nueva infección.

La conjuntivitis bacteriana se estudia en el capítulo 23.



Recuerde al Sr. Pall del caso de estudio con que inició la unidad. Su médico de atención primaria le diagnosticó conjuntivitis de origen bacteriano con base en los antecedentes clínicos y hallazgos de la exploración física. El Sr. Pall se quejaba de que su ojo izquierdo se quedaba adherido como si tuviera pegamento cuando despertaba debido a las enormes cantidades de exudado amarillo y no presentaba otros trastornos junto con la conjuntivitis, excepto por una infección de la vía respiratoria superior. La exploración física reveló una conjuntiva inyectada e inflamada, ojo rojo y grandes cantidades de exudado. Él tiene una molestia leve pero no dolor.

MATERIAL DE REVISIÓN

Una característica importante se ha integrado al texto para ayudarle a verificar su comprensión del material presentado. Después de que termine su lectura y estudio del capítulo, enfóquese en responder los *ejercicios de revisión* al final de cada capítulo. Están diseñados para ayudarle a integrar y sintetizar el material. Si no es capaz de contestar una pregunta, vuelva a leer la sección pertinente del capítulo.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Se encontró que una niña recién nacida presentó DCD durante una evaluación de detección.
   A. Describa las anomalías anatómicas que se observan en este padecimiento.
   B. Explique la necesidad del tratamiento temprano para DCD.
2. Se observó que una niña de 12 años de edad tiene asimetría de los

hombros, a nivel escapular y de pelvis durante una exploración física de rutina. En la evaluación radiográfica se encontró que tiene una curvatura de 30 grados de la columna vertebral.

A. ¿Cuáles son los posibles tratamientos disponibles para esta niña?

B. Describa los problemas físicos relacionados con la escoliosis progresiva.

3. Una mujer posmenopáusica de 60 años de edad se presenta con una fractura por compresión de las vértebras. Además ha notado un dolor de espalda que ha aumentado de intensidad y pérdida de estatura durante los últimos años.

A. Explique cómo la falta de estrógenos y el envejecimiento contribuyen al desarrollo de osteoporosis.

B. ¿Qué otros factores deben considerarse al evaluar el riesgo de desarrollar osteoporosis?

C. Mencione un método para medir la densidad ósea.

D. Nombre los 2 factores más importantes para prevenir la osteoporosis.

E. ¿Qué medicamentos pueden utilizarse para tratar el padecimiento de esta mujer?

APÉNDICE

El apéndice de *valores de laboratorio* proporciona un acceso rápido a valores normales de muchas pruebas de laboratorio, así como una descripción de los prefijos, símbolos y factores (p. ej., micro, μ, 10^{-6}) empleados para describir dichos valores. El conocimiento de valores normales le puede ayudar a poner en contexto valores anómalos.

Esperamos que esta guía le haya dado una imagen clara de cómo utilizar este libro. ¡Buena suerte y que disfrute el viaje!

RECURSOS PARA INSTRUCTORES

Esta 9ª edición tiene una colección de materiales auxiliares diseñados para ayudarle a planificar las actividades de aprendizaje y a evaluar el aprendizaje de los estudiantes. Los recursos para instructores están disponibles en línea en thePoint (http://thepoint.lww.com) e incluyen información y actividades que le ayudarán a dirigirse a sus estudiantes durante el semestre, como las siguientes:

- **Apuntes de clase dirigidos** que lo guían a través de cada objetivo de

aprendizaje del capítulo en los que se integran referencias a las **presentaciones de PowerPoint**.

- **Banco de imágenes**.
- **Generador de pruebas**.
- **Acertijos previos a la clase**.
- **Temas de discusión.**
- **Trabajos de clase**.
- **Estudios de caso** con preguntas de pensamiento crítico y debate.
- **Artículos de revistas**.

RECURSOS PARA ESTUDIANTES

Los estudiantes también pueden visitar thePoint para acceder a las siguientes herramientas de aprendizaje:

- **Animaciones** de procesos fisiopatológicos seleccionados.
- **Vínculos** a **artículos de revistas** relevantes.
- **Preguntas de revisión para los estudiantes** por cada capítulo.

GUÍA DE ESTUDIO

La *Study Guide for Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States* refuerza y complementa al texto, pues le brinda ayuda para valorar y aplicar su conocimiento mediante **estudios de caso** y **preguntas de estilos diferentes**, tales como de opción múltiple, abiertas, de relación, respuestas cortas y ejercicios de descripción de figuras que le ayudarán a **practicar para el NCLEX.**

PrepU

Con la práctica se logra la perfección. Y esta es la práctica perfecta

PrepU es un sistema de aprendizaje adaptativo diseñado para mejorar el dominio de las competencias de los estudiantes y proporcionar a los instructores la posibilidad de realizar un análisis, en tiempo real, del conocimiento de sus estudiantes; tanto en clase como de manera individual.

PrepU demuestra una **valoración formativa**: determina qué conocen los estudiantes *mientras* estudian y los orienta hacia los temas en los que tienen dificultades, de manera que no inviertan tiempo en los que ya conocen. La retroalimentación es inmediata y dirige a los estudiantes de vuelta al texto específico, de manera que sepan cómo retomar su lectura y sean capaces de comprender un concepto.

Adaptativa y personalizada

Ningún estudiante tiene la misma experiencia: *PrepU* reconoce cuando un estudiante alcanza el «dominio» de un concepto antes de pasarlo a los niveles de aprendizaje más elevados. Esta será una experiencia diferente para cada estudiante según el número de preguntas contestadas y correctas. Cada pregunta está «regulada» por todos los estudiantes de *PrepU* de todo el país: la respuesta de los estudiantes a cada pregunta específica genera el nivel de dificultad de cada una en el sistema. Esta experiencia adaptativa permite a los estudiantes practicar a su propio paso y estudiar con mucha más eficacia.

Informes personalizados

Los estudiantes obtienen retroalimentación individual acerca de su desempeño y los instructores pueden rastrear las estadísticas de la clase para medir su nivel de comprensión. Ambos obtienen un panorama del desempeño para identificar áreas en las que se puede mejorar. Los instructores pueden conocer el nivel de dominio promedio de la clase, las fortalezas y debilidades de los estudiantes, y la frecuencia con la que utilizan *PrepU*. Los estudiantes pueden ver su progreso, fortalezas y debilidades, de manera que sean capaces de autoevaluarse en las áreas en las que son más débiles.

Optimizado para móviles

Los estudiantes pueden estudiar en cualquier momento y lugar con *PrepU* gracias a que está optimizado para móviles. ¡Una mayor comodidad equivale a más autoevaluación y más práctica para los estudiantes!

¡El recurso de *PrepU* está disponible con este libro! Para más información, visite http://thepoint.lww.com/PrepU.

Agradecimientos

Con la primera edición de *Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos* inició un viaje emocionante y desafiante. Mis compañeros en travesía fueron muchos. Cada una de las muchas personas que participaron en la creación de este trabajo duradero contribuyó de manera única.

Los colaboradores merecen un reconocimiento especial dado que la 9ª edición tiene la marca indeleble de sus habilidades y experiencia. Muchos de ellos han permanecido con el libro desde sus primeras ediciones, y el texto y las figuras que crearon permanecen, pues muchas de sus contribuciones se mantienen en esta revisión. En vista de mi sincero agradecimiento por su trabajo, sería un descuido no mencionar y reconocer su autoría. Entre aquellos a quienes quiero reconocer y agradecer están las siguientes personas:

- **Judith Aberg,** MD, Associate Professor, New York University School of Medicine, Principal Investigator, AIDS Clinical Trial Unit and Director HIV, Bellevue Hospital Center. Capítulo 16, «Síndrome de inmunodeficiencia adquirida».
- **Toni Ballestrieri**, RN, BSN, CCNS, Milwaukee, Wisconsin. Capítulo 32, «Trastornos de la función cardíaca».
- **Anna Barkman**, RN, MSN, CCNS, Faculty School of Nursing, Mount Royal College, Calgary, Alberta, Canada. Capítulo 34, «Insuficiencia cardíaca y *shock* circulatorio».
- **Diane Book**, MD, Assistant Professor, Department of Neurology, Medical College of Wisconsin. Capítulo 20, «Trastornos de la función cerebral».
- **Edward W. Carroll**, PhD (fallecido), Clinical Assistant Professor, Department of Biomedical Sciences, Marquette University. Capítulo 4, «Características de células y tejidos»; capítulo 6, «Control genético de la función celular y herencia»; capítulo 17, «Organización y control de la función neuronal»; capítulo 23, «Trastornos de la función visual».
- **Robin Curtis**, PhD, Retired Professor, Department of Cellular Biology, Neurobiology and Anatomy, Medical College of Wisconsin. Capítulo 17,

«Organización y control de la función neuronal»; capítulo 23, «Trastornos de la función visual».

- **W. Michael Dunn Jr**, PhD, Professor of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine. Capítulo 12, «Mecanismos de la enfermedad infecciosa».
- **Jason Faulhaber**, MD, Fellow, Division of Infectious Diseases and Immunology, New York University School of Medicine. Capítulo 16, «Síndrome de inmunodeficiencia adquirida».
- **Suzanne Fontana**, RN, PhD, APRN-BC, Associate Professor and Family Nurse Practitioner, College of Nursing, University of Wisconsin – Milwaukee. Capítulo 24, «Trastornos de la audición y la función vestibular».
- **Kathryn Gaspard**, PhD, Clinical Associate Professor Emerita, College of Nursing, University of Wisconsin – Milwaukee. Capítulo 25, «Elementos formes y el sistema hematopoyético»; capítulo 26, «Trastornos de la hemostasia»; capítulo 27, «Trastornos de los eritrocitos».
- **Kathleen Gunta**, RN, MS, OCNS-C, Clinical Nurse Specialist, Aurora St. Luke's Medical Center, Milwaukee, Wisconsin. Capítulo 57, «Alteraciones de la función musculoesquelética: traumatismos, infecciones y neoplasias»; capítulo 58, «Alteraciones de la función musculoesquelética: padecimientos del desarrollo y del metabolismo».
- **Safak Guven**, MD, MBA, FACE, FACP, Las Vegas, Nevada. Capítulo 50, «Diabetes mellitus y el síndrome metabólico», con Glenn Matfin y Julie Kuenzi.
- **Surena Hung**, MD, Assistant Professor, Department of Neurology, Medical College of Wisconsin. Capítulo 19, «Trastornos de la función motora».
- **Scott A. Jens**, OD, FAAO, Director Optometry, Isthmus Eye Care, Middleton, Wisconsin. Capítulo 23, «Trastornos de la función visual».
- **Mary Kay Jiricka**, RN, MSN, CCRN, APN-BC, Cardiac Intensive Care Unit, Aurora St. Luke's Medical Center, Milwaukee, Wisconsin. Capítulo 11, «Tolerancia a la actividad y fatiga».
- **Mary Pat Kunert**, RN, PhD (fallecido), Associate Professor, College of Nursing, University of Wisconsin – Milwaukee. Capítulo 9, «Estrés y adaptación»; capítulo 10, «Alteraciones en la regulación de la temperatura».

- **Nathan A. Ledeboer**, PhD, Assistant Professor of Pathology, Medical College of Wisconsin. Capítulo 12, «Mecanismos de la enfermedad infecciosa».
- **Kim Litwack**, RN, PhD, FAAN, APNP. Capítulo 18, «Función somatosensorial, dolor y cefalea»; capítulo 35, «Estructura y función del sistema respiratorio»; capítulo 40, «Trastornos del equilibro acidobásico».
- **Judy Wright Lott**, RN, PhD, DSN, FAAN, Dean and Professor of Nursing, Louise Herrington School of Nursing, Baylor University, Waco, Texas. Capítulo 2, «Conceptos de alteración de la salud en los niños».
- **Patricia McCowen Mehring**, RN, MSN, WHNP, Nurse Practitioner of OB-GYN, Medical College of Wisconsin. Capítulo 53, «Estructura y función del aparato reproductor femenino»; capítulo 54, «Trastornos del aparato reproductor femenino»; capítulo 55, «Infecciones de transmisión sexual».
- **Carrie J. Merkle**, RN, PhD, FAAN, Associate Professor, College of Nursing, University of Arizona, Tucson, Arizona. Capítulo 5, «Adaptación, daño y muerte celular»; capítulo 8, «Neoplasia».
- **Kathleen Mussato**, RN, PhD, Research Manager, Henna Heart Center, Children's Hospital of Wisconsin. Capítulo 32, «Trastornos de la función cardíaca» (trastornos cardíacos en niños).
- **Janice Kuiper Pikna**, RN, MSN, CS, Clinical Nurse Specialist—Gerontology Froedtert Hospital, Milwaukee, Wisconsin. Capítulo 3, «Conceptos de alteración de la salud en adultos mayores».
- **Sandra Kawczynski Pasch**, RN, MS, MA, Assistant Professor, Columbia College of Nursing, Milwaukee, Wisconsin. Capítulo 22, «Trastornos del pensamiento, la emoción y la memoria».
- **Joan Pleus**, RD, MS, CDE, Program Manager/Biomedical Core, Clinical Research Center, Medical College of Wisconsin. Capítulo 47, «Alteraciones de la condición nutricional».
- **Charlotte Pooler**, RN, BScN, MN, PhD (Nursing), CNCC (C), CNC (C), Director, Baccalaureate Nursing Program, Grant MacEwan College, Edmonton, Alberta, Canada. Capítulo 37, «Trastornos de la ventilación y el intercambio de gases».
- **Debra Bancroft Rizzo**, RN, MSN, FNP-C, Nurse Practitioner, Rheumatic Disease Center, Glendale, Wisconsin. Capítulo 59, «Alteraciones de la función musculoesquelética: padecimientos reumáticos».

- **Gladys Simandl**, RN, PhD, Professor Columbia College of Nursing, Glendale, Wisconsin. Capítulo 60, «Estructura y función de la piel»; capítulo 61, «Trastornos de la integridad y la función de la piel».
- **Cynthia Sommer**, PhD, MT (ASCP), Associate Professor Emerita, Department of Biological Sciences, University of Wisconsin. Capítulo 13, «Inmunidad innata y adaptativa»; capítulo 14, «Inflamación, reparación tisular y cicatrización de heridas».
- **Jill Winters**, RN, PhD, Associate Professor and Director of Research and Scholarship, Marquette University, Milwaukee, Wisconsin. Capítulo 33, «Trastornos de la conducción y frecuencia cardíacas».

Y por los capítulos con los que contribuimos nosotras como autora y coautor

Carol M. Porth, RN, MSN, PhD (physiology), FAHA. Capítulo 1, «Conceptos de salud y enfermedad»; capítulo 7, «Trastornos genéticos y congénitos»; capítulo 15, «Trastornos de la respuesta inmunitaria»; capítulo 21, «Sueño y trastornos del sueño»; capítulo 28, «Trastornos de los glóbulos blancos y tejidos linfoides»; capítulo 29, «Estructura y función del sistema cardiovascular»; capítulo 31, «Trastornos en la regulación de la presión arterial»; capítulo 36, «Infecciones, neoplasias y trastornos pediátricos de vías respiratorias»; capítulo 38, «Estructura y función de los riñones»; capítulo 40, «Trastornos del equilibrio acidobásico», con Kim Litwack; capítulo 41, «Trastornos de la función renal»; capítulo 42, «Insuficiencia renal aguda y nefropatía crónica»; capítulo 43, «Trastornos de la vejiga y las vías urinarias inferiores»; capítulo 44, «Estructura y función del sistema gastrointestinal»; capítulo 45, «Trastornos de la función gastrointestinal»; capítulo 46, «Trastornos de la función hepatobiliar y del páncreas exocrino»; capítulo 56, «Estructura y función del sistema musculoesquelético».

Glenn Matfin, BSc (Hons), MB, ChB, DCM, FPPM, FACE, FACP, FRCP. Capítulo 30, «Trastornos del flujo sanguíneo en la circulación sistémica»; capítulo 39, «Trastornos del equilibro de líquidos y electrolitos»; capítulo 48, «Mecanismos de control endocrino»; capítulo 49, «Trastornos del control endocrino»; capítulo 50, «Diabetes mellitus y el síndrome metabólico»; capítulo 51, «Estructura y función del aparato genitourinario»; capítulo 52, «Trastornos del aparato genitourinario masculino».

Otras personas que merecen reconocimiento

La **Dra. Kathryn Gaspard** también merece reconocimiento. La Dra. Gaspard que ha estado con el libro desde sus primeras ediciones, y ha proporcionado

consejo y comprensión al desarrollo del contenido y las ilustraciones del libro. **Georgianne Heymann**, quien también ha estado con el libro desde sus primeras ediciones, colaboró con la edición del manuscrito, y proporcionó ánimo y apoyo cuando las tareas relacionadas con la preparación del manuscrito se volvieron más frustrantes.

Suele decirse que una imagen vale más que mil palabras. Esto es en particular cierto en un libro como este, en el que las ilustraciones forman la base de la comprensión de conceptos difíciles. Las ilustraciones de este libro son producto del esfuerzo de Carole Hilmer, quien desarrolló ilustraciones para las primeras cinco ediciones del libro, así como de Jennifer Smith, Anne Rains y Wendy Jackelow, quienes continuaron con el trabajo de desarrollo de muchas ilustraciones nuevas y de modificación de ilustraciones anteriores.

A aquellos en Lippincott Williams & Wilkins (antes J. B. Lippincott), quienes me ofrecieron esta oportunidad. Les agradezco su apoyo y confianza en mí a través del proceso de publicación. La editorial y el equipo de producción, junto con los revisores y consultores, ofrecieron consejo y guía invaluables para la preparación del trabajo.

No habría libro sin los estudiantes de las clases que he impartido a lo largo de los años. Merecen un saludo especial, pues fueron la inspiración sobre la que se fundó este libro. Dentro del campo siempre cambiante de la atención de la salud, fue a través de los ojos de mis estudiantes que fui capaz de ver el «mundo real» del cuidado de los pacientes. Aportaron las preguntas, las sugerencias y el contacto que dirigieron la organización y selección del contenido del libro.

Por último, aunque no menos importante, me gustaría agradecer a mi familia y amigos la paciencia, la comprensión y el apoyo que parecieron no tener límite durante este viaje.

He sido muy afortunada en esta experiencia colectiva por haber estado rodeada de personas a las que considero muy afines.

Carol Mattson Porth

Contenidos

www.meddics.com

UNIDAD I CONCEPTOS DE SALUD Y ENFERMEDAD

1 Conceptos de salud y enfermedad

CONCEPTOS DE SALUD Y ENFERMEDAD
Salud
Enfermedad
SALUD Y ENFERMEDAD EN POBLACIONES
Epidemiología y patrones de enfermedad
Determinación de los factores de riesgo
Evolución natural de la enfermedad
Prevención de la enfermedad
Práctica basada en la evidencia y directrices para la práctica

2 Conceptos de alteración de lasalud en los niños

CRECIMIENTO Y DESARROLLO
Crecimiento y desarrollo prenatal
Peso al nacer y edad gestacional
INFANCIA
Crecimiento y desarrollo
Problemas de salud en el recién nacido
Problemas de salud en el lactante
PRIMERA INFANCIA
Crecimiento y desarrollo
Problemas de salud frecuentes
INFANCIA MEDIA A TARDÍA
Crecimiento y desarrollo
Problemas de salud frecuentes
ADOLESCENCIA
Crecimiento y desarrollo
Problemas de salud frecuentes

3 Conceptos de alteración de la saluden adultos mayores

ADULTOS MAYORES Y TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO
¿Quiénes son los adultos mayores?
Teorías del envejecimiento
CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO
Cambios tegumentarios
Estatura y función musculoesquelética
Función cardiovascular
Función respiratoria

Función neurológica
Función sensorial
Función inmunitaria
Función gastrointestinal
Función renal
Función genitourinaria

PROBLEMAS FUNCIONALES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

Evaluación funcional
Incontinencia urinaria
Inestabilidad y caídas
Deterioro sensorial
Depresión
Demencia
Delírium

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL ADULTO MAYOR

Factores que contribuyen a las reacciones adversas a fármacos
Estrategias para mejorar los efectos terapéuticos y evitar el daño

UNIDAD II FUNCIÓN Y CRECIMIENTOCELULAR

4 Características de células y tejidos

COMPONENTES FUNCIONALES DE LA CÉLULA

Protoplasma
Núcleo
Citoplasma y sus organelos
Citoesqueleto
Membrana celular (plasmática)

INTEGRACIÓN DE LA FUNCIÓN Y REPLICACIÓN CELULAR

Comunicación celular
Receptores celulares
Ciclo celular y división celular
Metabolismo celular y fuentes de energía

MOVIMIENTOS A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR Y POTENCIALES DE MEMBRANA

Movimiento de sustancias a través de la membrana celular
Potenciales de membrana

TEJIDOS CORPORALES

Diferenciación celular
Origen embrionario de los tipos de tejido
Tejido epitelial
Tejido conectivo y de sostén
Tejido muscular
Tejido nervioso
Componentes del tejido extracelular

5 Adaptación, daño y muerte celular

ADAPTACIÓN CELULAR

Atrofia
Hipertrofia

Hiperplasia
Metaplasia
Displasia
Acumulaciones intracelulares
Calcificaciones patológicas
LESIÓN Y MUERTE CELULAR
Causas de lesión celular
Mecanismos de lesión celular
Lesión celular reversible y muerte celular
Envejecimiento celular
6 Control genético de la función celulary herencia
CONTROL GENÉTICO DE LA FUNCIÓN CELULAR
Estructura y función del ADN
De genes a proteínas
CROMOSOMAS
División celular
Estructura del cromosoma
PATRONES DE HERENCIA
Definiciones
Impronta genética
Leyes de Mendel
Árbol genealógico
TECNOLOGÍA GÉNICA
Mapeo genético
Tecnología de ADN recombinante
Tecnología de interferencia del ARN
7 Trastornos genéticos y congénitos
TRASTORNOS GENÉTICOS Y CROMOSÓMICOS
Trastornos de un solo gen
Trastornos de herencia multifactorial
Trastornos cromosómicos
Trastornos de genes mitocondriales
TRASTORNOS DEBIDOS A INFLUENCIAS AMBIENTALES
Período de vulnerabilidad
Agentes teratógenos
Insuficiencia de ácido fólico
DIAGNÓSTICO Y CONSEJERÍA
Valoración genética
Detección y diagnóstico prenatal
8 Neoplasia
CONCEPTOS DE DIFERENCIACIÓN Y CRECIMIENTO CELULAR
Ciclo celular
Proliferación celular
Diferenciación celular
CARACTERÍSTICAS DE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS
Terminología
Neoplasias benignas

Neoplasias malignas
ETIOLOGÍA DEL CÁNCER
Bases genéticas y moleculares del cáncer
Factores ambientales y del huésped
MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Integridad tisular
Manifestaciones sistémicas
Síndromes paraneoplásicos
DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Detección
Métodos diagnósticos
Tratamiento contra el cáncer
CÁNCERES DE LA INFANCIA
Tipos e incidencia
Biología de los cánceres de la infancia
Diagnóstico y tratamiento

UNIDAD III TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN INTEGRADORA

9 Estrés y adaptación
HOMEOSTASIS
Constancia del ambiente interno
Sistemas de control
Sistemas de retroalimentación
ESTRÉS Y ADAPTACIÓN
Respuesta al estrés
Enfrentamiento y adaptación al estrés
TRASTORNOS DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS
Efectos del estrés agudo
Efectos del estrés crónico
Síndrome de estrés postraumático
Tratamiento e investigación de los trastornos por estrés

10 Alteraciones en la regulaciónde la temperatura
REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL
Mecanismos de producción de calor
Mecanismos de pérdida de calor
TEMPERATURA CORPORAL ELEVADA
Fiebre
Hipertermia
TEMPERATURA CORPORAL BAJA
Hipotermia

11 Tolerancia a la actividad y fatiga
EJERCICIO Y TOLERANCIA A LA ACTIVIDAD
Tipos de ejercicio
Respuestas fisiológicas y psicológicas al ejercicio
Valoración de la tolerancia a la actividad y el ejercicio
Tolerancia al ejercicio y la actividad en adultos mayores
INTOLERANCIA A LA ACTIVIDAD Y FATIGA

Mecanismos de la fatiga
Fatiga física aguda
Fatiga crónica
REPOSO EN CAMA E INMOVILIZACIÓN
Efectos fisiológicos del reposo en cama
Evolución temporal de las respuestas fisiológicas
Respuestas psicosociales
Manejo de las personas inmovilizadas o en reposo en cama

UNIDAD IV INFECCIÓN, INFLAMACIÓN E INMUNIDAD

12 Mecanismos de la enfermedad infecciosa
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Terminología
Agentes que causan enfermedad infecciosa
MECANISMOS DE INFECCIÓN
Epidemiología de las enfermedades infecciosas
Portal de entrada
Fuente
Sintomatología
Evolución de la enfermedad
Sitio de la infección
Factores de virulencia
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Diagnóstico
Tratamiento
BIOTERRORISMO Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE EMERGENCIA MUNDIAL
Bioterrorismo
Enfermedades infecciosas mundiales

13 Inmunidad innata y adaptativa
RESPUESTA INMUNITARIA
Citocinas y su papel en la inmunidad
INMUNIDAD INNATA
Barreras epiteliales
Células de la inmunidad innata
Reconocimiento de patógenos
Mediadores solubles de la inmunidad innata
Sistema del complemento
INMUNIDAD ADAPTATIVA
Antígenos
Células de la inmunidad adaptativa
Linfocitos B e inmunidad humoral
Linfocitos T e inmunidad celular
Órganos linfoides
Comparación entre inmunidad activa y pasiva
Regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa
ASPECTOS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO
Transferencia de inmunidad de madre a hijo

Respuesta inmunitaria en el adulto mayor

14 Inflamación, reparación tisular ycicatrización de heridas

RESPUESTA INFLAMATORIA
Inflamación aguda
Inflamación crónica
Manifestaciones sistémicas de la inflamación
REPARACIÓN TISULAR Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS
Reparación tisular
Cicatrización de heridas

15 Trastornos de la respuesta inmunitaria

TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA
Deficiencias de la inmunidad humoral (células B)
Deficiencias de la inmunidad mediada por células (células T)
Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B
Trastornos del sistema del complemento
Trastornos de la fagocitosis
Trasplante de células troncales
TRASTORNOS POR HIPERSENSIBILIDAD
Tipo I, trastornos por hipersensibilidad inmediata
Tipo II, trastornos mediados por anticuerpos
Tipo III, trastornos mediados por complejos inmunitarios
Tipo IV, trastornos de hipersensibilidad mediada por células
Alergia al látex
INMUNOPATOLOGÍA DEL TRASPLANTE
Mecanismos que participan en el rechazo del trasplante
ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA
Tolerancia inmunitaria
Mecanismos de la enfermedad autoinmunitaria
Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria

16 Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

EPIDEMIA DEL SIDA Y TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH
Surgimiento del sida
Transmisión de la infección por VIH
FISIOPATOLOGÍA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA
Características moleculares y biológicas del VIH
Clasificación y fases de la infección por VIH
Evolución clínica
PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Prevención
Técnicas diagnósticas
Tratamiento
INFECCIÓN POR VIH EN EL EMBARAZO Y EN NEONATOS, LACTANTES Y NIÑOS
Prevención de la transmisión perinatal del VIH
Diagnóstico de la infección por VIH en niños
Presentación clínica de la infección por VIH en niños

UNIDAD V TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN NEURONAL

17 Organización y control de la funciónneuronal

CÉLULAS DEL TEJIDO NERVIOSO
Neuronas
Células neurogliales
Requisitos metabólicos del tejido nervioso
NEUROFISIOLOGÍA
Potenciales de acción
Transmisión sináptica
Moléculas mensajeras
ORGANIZACIÓN DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO
Desarrollo embrionario
Organización segmentaria
ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL Y EL ENCÉFALO
Médula espinal
Encéfalo
SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
Vías eferentes autónomas
Sistema nervioso simpático
Sistema nervioso parasimpático
Vías integradoras centrales
Neurotransmisión autónoma

18 Función somatosensorial, dolor y cefalea

ORGANIZACIÓN Y CONTROL DE LA FUNCIÓN SOMATOSENSORIAL
Sistemas sensitivos
Modalidades sensitivas
Valoración clínica de la función somatosensorial
DOLOR
Teorías del dolor
Mecanismos y vías del dolor
Umbral y tolerancia al dolor
Tipos de dolor
Valoración del dolor
Manejo del dolor
ALTERACIONES DE LA SENSIBILIDAD AL DOLOR Y TIPOS ESPECIALES DE DOLOR
Alteraciones de la sensibilidad al dolor
Tipos especiales de dolor
CEFALEA Y DOLOR RELACIONADO
Cefalea
Cefalea por migraña
Cefalea en racimo
Cefalea tensional
Cefalea diaria crónica
Dolor de la articulación temporomandibular
DOLOR EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES
Dolor en niños
Dolor en adultos mayores

19 Trastornos de la función motora

ORGANIZACIÓN Y CONTROL DE LA FUNCIÓN MOTORA

Organización del movimiento
Unidad motora
Reflejos raquídeos
Vías motoras
Valoración de la función motora
TRASTORNOS DE LA UNIDAD MOTORA
Trastornos del músculo esquelético
Trastornos de la unión neuromuscular
Trastorno de la motoneurona inferior
Trastornos de los nervios periféricos
TRASTORNOS DEL CEREBELO Y DE LOS GANGLIOS BASALES
Trastornos del cerebelo
Trastornos de los ganglios basales
TRASTORNOS DE LA MOTONEURONA SUPERIOR
Esclerosis lateral amiotrófica
Esclerosis múltiple
Lesión vertebral y de la médula espinal

20 Trastornos de la función cerebral

MANIFESTACIONES Y MECANISMOS DE LA LESIÓN CEREBRAL
Manifestaciones de la lesión cerebral
Mecanismos de lesión cerebral
LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA
Lesiones cerebrales primarias y secundarias
Hematomas
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR
Circulación cerebral
Accidente cerebrovascular (ataque cerebral)
INFECCIONES Y NEOPLASIAS
Infecciones
Tumores cerebrales
TRASTORNOS CONVULSIVOS
Etiología
Clasificación
Diagnóstico y tratamiento
Estado epiléptico
Crisis no convulsivas

21 Sueño y trastornos del sueño

NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO
Estructuras y vías neuronales
Ciclo sueño-vigilia
Ritmos circadianos
Melatonina
TRASTORNOS DEL SUEÑO
Métodos diagnósticos
Trastornos del ritmo circadiano
Insomnio
Narcolepsia
Trastornos del movimiento relacionados con el sueño

Trastornos de la respiración relacionados con el sueño
Parasomnias
SUEÑO Y TRASTORNOS DEL SUEÑO EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES
Sueño y trastornos del sueño en niños
Sueño y trastornos del sueño en adultos mayores

22 Trastornos del pensamiento, la emocióny la memoria
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Incidencia y prevalencia
Diagnóstico de trastornos psiquiátricos
Comprensión de los trastornos psiquiátricos
TIPOS DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Esquizofrenia
Trastornos del estado de ánimo
Trastornos de ansiedad
Trastornos por consumo de drogas
TRASTORNOS DE MEMORIA Y COGNICIÓN
Envejecimiento cognitivo normal
Demencia

UNIDAD VI TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN SENSORIAL ESPECIAL

23 Trastornos de la función visual
TRASTORNOS DE LAS ESTRUCTURAS ACCESORIAS DEL OJO
Afecciones de los párpados
Afecciones del sistema lagrimal
TRASTORNOS DE CONJUNTIVA, CÓRNEA Y ÚVEA
Afecciones de la conjuntiva
Afecciones de la córnea
Afecciones de la úvea
Pupila y reflejos pupilares
PRESIÓN INTRAOCULAR Y GLAUCOMA
Control de la presión intraocular
Glaucoma
TRASTORNOS DEL CRISTALINO Y FUNCIÓN DEL CRISTALINO
Defectos de refracción y acomodación
Cataratas
TRASTORNOS DEL VÍTREO Y LA RETINA
Afecciones del vítreo
Afecciones de la retina
TRASTORNOS DE LAS VÍAS NEURALES Y LOS CENTROS CORTICALES
Vías ópticas
Corteza visual
Campos visuales
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO OCULAR
Músculos extraoculares y su inervación
Estrabismo
Ambliopía
Examen ocular en lactantes y niños

24 Trastornos de la audición y la funciónvestibular

TRASTORNOS DEL SISTEMA AUDITIVO

Trastornos del oído externo
Trastornos del oído medio y la trompa de Eustaquio
Trastornos del oído interno
Trastornos de las vías auditivas centrales
Pérdida auditiva

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN VESTIBULAR

Sistema vestibular y reflejos vestibulares
Vértigo
Mareo por movimiento
Trastornos de la función vestibular periférica
Trastornos de la función vestibular central
Diagnóstico y tratamiento de trastornos vestibulares

UNIDAD VII TRASTORNOS DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

25 Elementos formes y el sistemahematopoyético

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE Y FORMACIÓN DE LOS ELEMENTOS FORMES

Plasma
Elementos formes
Formación de los elementos formes (hematopoyesis)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Recuento sanguíneo o hemograma
Velocidad de sedimentación globular
Aspiración y biopsia de médula ósea

26 Trastornos de la hemostasia

MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA

Constricción vascular
Formación del tapón plaquetario
Coagulación sanguínea
Retracción del coágulo
Disolución del coágulo

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

Hipercoagulabilidad relacionada con función plaquetaria incrementada
Hipercoagulabilidad relacionada con actividad de coagulación incrementada

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

Hemorragia relacionada con trastornos plaquetarios
Hemorragia relacionada con insuficiencias del factor de coagulación
Hemorragia relacionada con trastornos vasculares
Coagulación intravascular diseminada

27 Trastornos de los eritrocitos

ERITROCITOS

Síntesis de hemoglobina
Producción de eritrocitos
Destrucción de eritrocitos
Metabolismo de eritrocitos y oxidación de hemoglobina

Pruebas de laboratorio
TIPOS SANGUÍNEOS Y TRATAMIENTO DE TRANSFUSIÓN
Grupos sanguíneos ABO
Tipos de Rh
Reacciones a transfusión sanguínea
ANEMIA
Anemia por pérdida de sangre
Anemias hemolíticas
Anemias por producción insuficiente de eritrocitos
POLICITEMIA
Policitemia absoluta primaria
Policitemia absoluta secundaria
CAMBIOS ERITROCÍTICOS RELACIONADOS CON LA EDAD
Cambios eritrocíticos en el neonato
Cambios eritrocíticos con el envejecimiento

28 Trastornos de los glóbulos blancosy tejidos linfoides

TEJIDOS HEMATOPOYÉTICO Y LINFOIDE
Leucocitos (glóbulos blancos)
Médula ósea y hematopoyesis
Tejidos linfoides
TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DE LOS GLÓBULOS BLANCOS
Neutropenia (agranulocitosis)
Mononucleosis infecciosa
TRASTORNOS NEOPLÁSICOS DE ORIGEN LINFOIDE Y HEMATOPOYÉTICO
Linfomas malignos
Leucemias
Discrasias de células plasmáticas

UNIDAD VIII TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

29 Estructura y función del sistemacardiovascular

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCULATORIO
Circulaciones pulmonar y sistémica
Distribución de volumen y de presión
PRINCIPIOS DEL FLUJO SANGUÍNEO
Relaciones entre flujo sanguíneo, presión y resistencia
Tensión de la pared, radio y presión
Distensibilidad y adaptabilidad
FUNCIÓN DEL CORAZÓN COMO BOMBA
Anatomía funcional del corazón
Ciclo cardíaco
Regulación del funcionamiento cardíaco
CIRCULACIÓN SISTÉMICA Y CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO
Vasos sanguíneos
Sistema arterial
Sistema venoso
Control local y humoral del flujo sanguíneo
MICROCIRCULACIÓN Y SISTEMA LINFÁTICO

Estructura y función de la microcirculación
Intercambio entre capilar y líquido intersticial
Sistema linfático
CONTROL NEURAL DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA
Regulación del sistema nervioso autónomo
Respuestas del sistema nervioso central
30 Trastornos del flujo sanguíneo enla circulación sistémica
ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL VASO SANGUÍNEO
Células endoteliales
Células musculares lisas vasculares
TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL
Hiperlipidemia
Ateroesclerosis
Vasculitis
Poliarteritis nodosa
Arteritis temporal de células gigantes
Enfermedad arterial de las extremidades
Oclusión arterial aguda
Enfermedad oclusiva ateroesclerótica
Tromboangitis obliterante
Enfermedad y fenómeno de Raynaud
Aneurismas
Aneurismas aórticos
Disección aórtica
TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA
Venas varicosas
Insuficiencia venosa crónica
Trombosis venosa
31 Trastornos en la regulación dela presión arterial
PRESIÓN ARTERIAL ARTERIAL
Mecanismos de regulación de la presión arterial
Medición de la presión arterial
HIPERTENSIÓN
Hipertensión primaria (esencial)
Hipertensión sistólica
Hipertensión secundaria
Hipertensión maligna
Presión arterial elevada en el embarazo
Presión arterial alta en niños y adolescentes
Presión arterial alta en adultos mayores
HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA
Patogénesis
Etiología
Diagnóstico
Tratamiento
32 Trastornos de la función cardíaca
TRASTORNOS DEL PERICARDIO

Pericarditis aguda
Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco
Pericarditis constrictiva
ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA
Circulación coronaria
Síndrome coronario agudo
Cardiopatía isquémica crónica
MIOCARDIOPATÍAS
Miocardiopatías primarias
Miocardiopatías secundarias
TRASTORNOS INFECCIOSOS E INMUNITARIOS
Endocarditis infecciosa
Cardiopatía reumática
CARDIOPATÍA VALVULAR
Trastornos hemodinámicos
Trastornos de la válvula mitral
Trastornos valvulares aórticos
ENFERMEDAD CARDÍACA EN LACTANTES Y NIÑOS
Desarrollo embrionario del corazón
Circulación fetal y perinatal
Defectos cardíacos congénitos
Enfermedad de Kawasaki

33 Trastornos de la conducción yfrecuencia cardíacas

SISTEMA CARDÍACO DE CONDUCCIÓN
Potenciales de acción
Electrocardiografía
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y LA CONDUCCIÓN CARDÍACAS
Mecanismos de arritmias y trastornos de la conducción
Tipos de arritmias y trastornos de la conducción
Métodos diagnósticos
Tratamiento

34 Insuficiencia cardíaca y *shock* circulatorio

INSUFICIENCIA CARDÍACA
Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca
Síndromes con insuficiencia cardíaca aguda
Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca
Diagnóstico y tratamiento
INSUFICIENCIA CIRCULATORIA (*SHOCK*)
Fisiopatología del *shock* circulatorio
Shock cardiogénico
Shock hipovolémico
Shock distributivo
Shock obstructivo
Complicaciones del *shock*
INSUFICIENCIA CARDÍACA EN NIÑOS Y ADULTOS DE EDAD AVANZADA
Insuficiencia cardíaca en lactantes y niños
Insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada

UNIDAD IX TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

35 Estructura y función del sistemarespiratorio

ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Vías respiratorias de conducción

Pulmones y vías respiratorias

Vasculatura pulmonar y suministro linfático

Inervación

Pleura

INTERCAMBIO DE GASES ENTRE LA ATMÓSFERA Y LOS PULMONES

Propiedades básicas de los gases

Ventilación y mecanismos de respiración

Volúmenes pulmonares

Estudios de la función pulmonar

Eficiencia y el trabajo de respirar

INTERCAMBIO Y TRANSPORTE DE GASES

Ventilación

Perfusión

Incompatibilidad de la ventilación y la perfusión

Difusión

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Centro respiratorio

Regulación de la respiración

Reflejo tusígeno

Disnea

36 Infecciones, neoplasias y trastornospediátricos de vías respiratorias

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS

Resfriado común

Rinosinusitis

Influenza

Neumonías

Tuberculosis

Infecciones micóticas

CÁNCER PULMONAR

Subtipos histológicos y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN NIÑOS

Desarrollo de los pulmones

Manifestaciones de enfermedades o infección respiratorias en el lactante o niño pequeño

Enfermedades respiratorias en el neonato

Infecciones respiratorias en niños

37 Trastornos de la ventilación y elintercambio de gases

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN Y TRASTORNOS DE DIFUSIÓN

Hipoxemia

Hipercapnia

TRASTORNOS DE LA INSUFLACIÓN PULMONAR

Trastornos pleurales
Atelectasia
TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS
Fisiología de la enfermedad de las vías respiratorias
Asma
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Bronquiectasia
Fibrosis quística
ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES CRÓNICAS (RESTRICTIVAS)
Etiología y patogénesis de las enfermedades pulmonares intersticiales
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Enfermedades pulmonares intersticiales ocupacionales y ambientales
Sarcoidosis
TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR
Embolismo pulmonar
Hipertensión pulmonar
Cardiopatía pulmonar
TRASTORNOS RESPIRATORIOS AGUDOS
Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda
Insuficiencia respiratoria aguda

UNIDAD X TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN RENAL, LOS LÍQUIDOS Y LOS ELECTROLITOS

38 Estructura y función de los riñones

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES
Estructura macroscópica y ubicación
Suministro sanguíneo renal
Nefrona
Formación de la orina
Regulación del flujo sanguíneo renal
Funciones de eliminación de los riñones
Funciones renales endocrinas
Acción de los diuréticos
PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL
Pruebas urinarias
Velocidad de filtración glomerular
Pruebas sanguíneas
Cistoscopia
Ecografía
Estudios radiológicos y otros estudios de imágenes

39 Trastornos del equilibrio de líquidosy electrolitos

COMPOSICIÓN Y DISTRIBUCIÓN COMPARTIMENTAL DE LÍQUIDOS CORPORALES
Disociación de los electrolitos
Difusión y ósmosis
Distribución compartimental de los líquidos corporales
Intercambio de líquidos capilar-intersticial

EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA
Equilibrio del agua corporal
Equilibrio del sodio
Mecanismos de regulación
Sed y hormona antidiurética
Trastornos del equilibrio del sodio y el agua
EQUILIBRIO DEL POTASIO
Regulación del equilibrio del potasio
Trastornos del equilibrio del potasio
EQUILIBRIO DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO
Mecanismos que regulan el equilibrio del calcio, fósforo y magnesio
Trastornos del equilibrio del calcio
Trastornos del equilibrio del fósforo
Trastornos del equilibrio del magnesio

40 Trastornos del equilibrio acidobásico

MECANISMOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
Química acidobásica
Producción metabólica de ácido y bicarbonato
Cálculo del pH
Regulación del pH
Pruebas de laboratorio
TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
Trastornos acidobásicos metabólicos o respiratorios
Mecanismos compensatorios
Acidosis metabólica
Alcalosis metabólica
Acidosis respiratoria
Alcalosis respiratoria

41 Trastornos de la función renal

TRASTORNOS CONGÉNITOS Y HEREDADOS DE LOS RIÑONES
Trastornos congénitos de los riñones
Enfermedades renales quísticas heredadas
Quistes renales simples y adquiridos
TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS
Mecanismos de daño renal
Cálculos renales
INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS
Causas y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Infecciones en poblaciones especiales
TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN GLOMERULAR
Causas y patogénesis de la lesión glomerular
Tipos de enfermedad glomerular
Lesiones glomerulares relacionadas con enfermedad sistémica
TRASTORNOS TÚBULOINTERSTICIALES
Acidosis tubular renal
Pielonefritis

Nefropatías relacionadas con fármacos
TUMORES MALIGNOS DEL RIÑÓN
Tumor de Wilms
Carcinoma celular renal

42 Insuficiencia renal aguda y nefropatíacrónica
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
Tipos de insuficiencia renal aguda
Diagnóstico y tratamiento
NEFROPATÍA CRÓNICA
Definición y clasificación
Evaluación de la velocidad de filtración glomerular y otros indicadores de la función renal
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
NEFROPATÍA CRÓNICA EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES
Nefropatía crónica en niños
Nefropatía crónica en adultos mayores

43 Trastornos de la vejiga y las vías urinariasinferiores
CONTROL DE LA ELIMINACIÓN DE LA ORINA
Estructura de la vejiga
Control neural de la función vesical
Métodos diagnósticos de evaluación de la estructura y función vesicales
ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN VESICAL
Obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis
Trastornos de vejiga neurogénica
Incontinencia urinaria
CÁNCER DE VEJIGA
Etiología y fisiopatología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

UNIDAD XI TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

44 Estructura y función del sistemagastrointestinal
ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL
Región proximal del tubo gastrointestinal
Región intermedia del tubo gastrointestinal
Región distal del tubo gastrointestinal
Estructura de la pared gastrointestinal
MOTILIDAD
Control de la motilidad gastrointestinal
Deglución y motilidad esofágica
Motilidad gástrica
Motilidad del intestino delgado
Motilidad colónica y defecación
FUNCIONES HORMONALES, SECRETORAS Y DIGESTIVAS
Hormonas gastrointestinales
Secreciones gastrointestinales
Flora intestinal

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN
Absorción de carbohidratos
Absorción de lípidos
Absorción de proteínas

45 Trastornos de la función gastrointestinal

MANIFESTACIONES COMUNES DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: ANOREXIA, NÁUSEAS Y VÓMITO
Anorexia
Náuseas
Arqueo y vómito
TRASTORNOS DEL ESÓFAGO
Anomalías congénitas
Disfagia
Divertículo esofágico
Desgarros (síndrome de Mallory-Weiss)
Hernia hiatal
Reflujo gastroesofágico
Cáncer del esófago
TRASTORNOS DEL ESTÓMAGO
Barrera mucosa gástrica
Gastritis
Enfermedad ulcerosa péptica
Cáncer gástrico
TRASTORNOS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO
Síndrome de intestino irritable
Enfermedad intestinal inflamatoria
Enterocolitis infecciosa
Enfermedad diverticular
Apendicitis
Alteraciones de la motilidad intestinal
Alteraciones de la absorción intestinal
Neoplasias

46 Trastornos de la función hepatobiliary del páncreas exocrino

HÍGADO Y SISTEMA HEPATOBILIAR
Funciones metabólicas del hígado
Producción de bilis y colestasis
Eliminación de bilirrubina e ictericia
Pruebas de función hepatobiliar
TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y BILIAR
Trastornos por hepatotoxicidad
Hepatitis viral
Hepatitis autoinmunitaria
Trastornos biliares intrahepáticos
Hepatopatía inducida por alcohol
Cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática
Cáncer hepático
TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR Y DEL PÁNCREAS EXOCRINO
Trastornos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos

Trastornos del páncreas exocrino

47 Alteraciones de la condición nutricional

ESTADO NUTRICIONAL
Metabolismo energético
Almacenamiento de energía
Gasto energético
REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES
Consumos en la dieta de referencia
Requerimientos nutricionales
Regulación del consumo de alimentos y almacenamiento de energía
SOBREPESO Y OBESIDAD
Índice de masa corporal
Causas de obesidad
Tipos de obesidad
Riesgos de salud relacionados con la obesidad
Prevención y tratamiento de la obesidad
NUTRICIÓN SUBÓPTIMA Y TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN
Desnutrición e inanición
Trastornos de la alimentación

UNIDAD XII TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA

48 Mecanismos de control endocrino

SISTEMA ENDOCRINO
Hormonas
Control de las concentraciones de hormonas
Pruebas diagnósticas

49 Trastornos del control endocrino delcrecimiento y el metabolismo

ASPECTOS GENERALES DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA
Hipofunción e hiperfunción
Trastornos primarios, secundarios y terciarios
HIPÓFISIS Y TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO
Valoración de la función hipotálamo-hipofisaria
Tumores hipofisarios
Hipopituitarismo
Crecimiento y trastornos de la hormona del crecimiento
Pubertad precoz isosexual
TRASTORNOS TIROIDEOS
Control de la función tiroidea
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL
Control de la función de la corteza suprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congénita
Insuficiencia suprarrenocortical
Exceso de hormonas glucocorticoides (síndrome de Cushing)
Masa suprarrenal de identificación incidental

50 Diabetes mellitus y el síndromemetabólico

CONTROL HORMONAL DEL METABOLISMO DE GLUCOSA, GRASAS Y PROTEÍNAS

Metabolismo de glucosa, grasas y proteínas

Hormonas reguladoras de la glucosa

DIABETES MELLITUS

Clasificación y etiología

Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus

Pruebas diagnósticas

Tratamiento

Complicaciones agudas de la diabetes

Mecanismos contrarreguladores, efecto Somogyi y fenómeno de Dawn

Complicaciones crónicas

Infecciones

UNIDAD XIII TRASTORNOS DE LOS APARATOS GENITOURINARIOY REPRODUCTOR

51 Estructura y función del aparatogenitourinario masculino

ESTRUCTURA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Desarrollo embrionario

Testículos y escroto

Sistema de conductos genitales

Órganos accesorios

Pene

ESPERMATOGÉNESIS Y CONTROL HORMONAL DEL FUNCIONAMIENTO DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Espermatogénesis

Control hormonal del funcionamiento del aparato reproductor masculino

CONTROL NEURAL DE LA ACTIVIDAD SEXUAL Y CAMBIOS QUE OCURREN CON LA EDAD

Control neural

Cambios que ocurren con la edad

52 Trastornos del aparato genitourinariomasculino

TRASTORNOS DEL PENE

Trastornos congénitos y adquiridos

Trastornos del funcionamiento eréctil

Cáncer de pene

TRASTORNOS DE ESCROTO Y TESTÍCULOS

Trastornos congénitos y adquiridos

Infección e inflamación

Neoplasias

TRASTORNOS DE LA PRÓSTATA

Infección e inflamación

Hiperplasia y neoplasias

53 Estructura y función del aparatoreproductor femenino

ESTRUCTURAS REPRODUCTIVAS

Genitales externos

Genitales internos
CICLO MENSTRUAL
Control hormonal del ciclo menstrual
Desarrollo del folículo ovárico y ovulación
Cambios endometriales
Cambios del moco cervicouterino
Menopausia
MAMAS
Estructura y función
Cambios que ocurren durante embarazo y lactación

54 Trastornos del aparato reproductorfemenino

TRASTORNOS DE LOS GENITALES EXTERNOS Y DE LA VAGINA
Trastornos de los genitales externos
Trastornos de la vagina
TRASTORNOS DEL CUELLO UTERINO Y ÚTERO
Trastornos del cuello uterino
Trastornos del útero
TRASTORNOS DE LAS TROMPAS DE FALOPIO Y LOS OVARIOS
Enfermedad inflamatoria pélvica
Embarazo ectópico
Cáncer de la trompa de Falopio
Quistes y tumores ováricos
TRASTORNOS DEL SOPORTE PÉLVICO Y LA POSICIÓN DEL ÚTERO
Trastornos del soporte pélvico
Variaciones en la posición del útero
TRASTORNOS MENSTRUALES
Ciclos menstruales disfuncionales
Amenorrea
Dismenorrea
Síndromes premenstruales
TRASTORNOS DE LAS MAMAS
Galactorrea
Mastitis
Trastornos de los conductos
Fibroadenoma y cambios fibroquísticos
Cáncer mamario
ESTERILIDAD
Factores masculinos
Factores femeninos
Tecnologías de reproducción asistida

55 Infecciones de transmisiónsexual

INFECCIONES DE LOS GENITALES EXTERNOS
Condilomas acuminados (verrugas genitales)
Herpes genital
Molusco contagioso
Chancroide
Granuloma inguinal
Linfogranuloma venéreo

INFECCIONES VAGINALES
Candidiasis
Tricomoniasis
Vaginosis bacteriana
INFECCIONES VAGINALES, UROGENITALES Y SISTÉMICAS
Infecciones por clamidia
Gonorrea
Sífilis

UNIDAD XIV ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

56 Estructura y función del sistemamusculoesquelético
ESTRUCTURAS ÓSEAS DEL SISTEMA ESQUELÉTICO
Estructuras óseas
Tejido óseo
Cartílago
Control hormonal de la formación y metabolismo óseos
ARTICULACIONES Y ACOPLAMIENTOS
Tendones y ligamentos
Tipos de articulaciones

57 Alteraciones de la función musculoesquelética:traumatismos, infecciones y neoplasias
LESIONES Y TRAUMATISMOS DE LAS ESTRUCTURAS MUSCULOESQUELÉTICAS
Lesiones atléticas
Lesiones de tejidos blandos
Lesiones articulares (musculotendinosas)
Fracturas
Complicaciones de las fracturas y de otras lesiones musculoesqueléticas
INFECCIONES ÓSEAS
Osteomielitis
Tuberculosis de hueso o articulación
OSTEONECROSIS
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento
NEOPLASIAS
Características de los tumores óseos
Neoplasias benignas
Tumores óseos malignos
Enfermedad metastásica ósea

58 Alteraciones de la funciónmusculoesquelética: padecimientos deldesarrollo y del metabolismo
ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO ESQUELÉTICO
Crecimiento y remodelación óseos
Alteraciones durante períodos de crecimiento normal
Deformidades hereditarias y congénitas
Osteocondrosis juvenil

Escoliosis
ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS
Osteopenia
Osteoporosis
Osteomalacia y raquitismo
Enfermedad de Paget

59 Alteraciones de la función musculoesquelética:padecimientos reumáticos

ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Esclerosis sistémica/escleroderma
Polimiositis y dermatomiositis
ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS
Espondilitis anquilosante
Artropatías reactivas
Artritis psoriásica
Artritis enteropática
SÍNDROME OSTEOARTRÍTICO
Epidemiología y factores de riesgo
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
ARTROPATÍAS INDUCIDAS POR CRISTALES
Gota
ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES
Enfermedades reumáticas en niños
Enfermedades reumáticas en adultos mayores

UNIDAD XV TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TEGUMENTARIA

60 Estructura y función de la piel

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL
Estructuras cutáneas
Faneras
Funciones de la piel
MANIFESTACIONES DE LOS TRASTORNOS CUTÁNEOS
Lesiones y exantemas
Prurito
Xerosis
Variaciones cutáneas en personas con piel oscura

61 Trastornos de la integridad y lafunción de la piel

TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA PIEL
Trastornos pigmentarios de la piel
Procesos infecciosos
Acné y rosácea
Dermatosis alérgicas y por hipersensibilidad
Dermatosis papuloescamosas
Infestaciones por artrópodos

LESIÓN POR RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, TÉRMICA Y POR PRESIÓN
Daño cutáneo inducido por radiación ultravioleta
Lesión térmica
Úlceras por presión
NEVOS Y CÁNCERES CUTÁNEOS
Nevos
Cáncer cutáneo
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA EDAD
Manifestaciones cutáneas del neonato, el lactante y el niño
Manifestaciones cutáneas y trastornos en adultos mayores

Apéndice: valores de laboratorio
Glosario
Índice alfabético de materias

Unidad 1

Conceptos de salud y enfermedad

La Sra. Sora, de 85 años de edad, nació durante la Gran Depresión. Es viuda y, en fecha reciente, se mudó a vivir con su hija ya que su pensión no era suficiente para que mantuviera su propia casa. Se presenta con dolor de espalda, al que describe como «un hormigueo y ardor en el lado izquierdo de mi espalda justo arriba de la cintura». Su molestia empezó hace 2 días y creyó que desaparecería. Sin embargo, ha aumentado en intensidad y esta mañana observó un exantema sobre la región dolorosa.

Su hija sospecha que la visión de su madre ha disminuido, porque ha sufrido unas cuantas caídas recientes por las noches. La hija está preocupada también acerca de la pérdida de audición y de apetito, así como por la creciente fatiga de su madre. La hija añade que su mamá estuvo hospitalizada hace 4 meses y que presentó confusión importante durante el curso de la enfermedad.

Los signos vitales de la Sra. Sara están dentro de los límites normales (presión arterial = 122/68 mm Hg, pulso = 77, frecuencia respiratoria = 14/min, y temperatura = 37 °C). La exploración física del exantema en la espalda de la Sra. Sara revela pápulas vesiculares agrupadas sobre el dermatoma T7 del lado izquierdo. Se percibe molestia con la palpación ligera. En el interrogatorio, la Sra. Sara dice: «Sí, tuve varicela cuando estaba en primer grado». El exantema se diagnostica como virus de varicela zóster (VVZ). El caso de la Sra. Sara se analiza con más detalle en el capítulo 3 junto con las otras inquietudes de su hija.

Conceptos de salud y enfermedad

1

Sheila C. Grossman

CONCEPTOS DE SALUD Y ENFERMEDAD
- Salud
- Enfermedad
  - *Etiología*
  - *Patogénesis*
  - *Morfología e histología*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico*
  - *Curso clínico*

SALUD Y ENFERMEDAD EN POBLACIONES
- Epidemiología y patrones de enfermedad
  - *Incidencia y prevalencia*
  - *Morbilidad y mortalidad*
- Determinación de los factores de riesgo
  - *Estudios transversales y de casos y controles*
  - *Estudios de cohorte*
- Evolución natural de la enfermedad

Prevención de la enfermedad
Práctica basada en la evidencia y directrices para la práctica

El término *fisiopatología*, que constituye el eje de este libro, se define como la fisiología de la salud alterada. El término combina las palabras *fisiología* y *patología*. La patología (del griego *pathos*, que significa «enfermedad») se ocupa del estudio de los cambios estructurales y funcionales en las células, tejidos y órganos del cuerpo que causan o son causados por una enfermedad. La fisiología se ocupa de las funciones del cuerpo humano. Por lo tanto, la fisiopatología estudia no sólo los cambios de los órganos que ocurren con la enfermedad, sino también los efectos que estos cambios tienen sobre la función corporal total (figura 1-1). Ejemplos como la atrofia cerebral (figura 1-1A) y la hipertrofia del miocardio (figura 1-1B) ilustran los cambios fisiopatológicos por un accidente cerebrovascular debido a hipertensión de larga duración no tratada y la forma en que esto impacta al miocardio. La fisiopatología se enfoca también en los mecanismos de la enfermedad subyacente y proporciona información para ayudar a planificar las medidas tanto preventivas como terapéuticas y prácticas; por ejemplo, seguir una dieta saludable, hacer ejercicio y cumplir con los medicamentos prescritos. Este capítulo tiene por objeto orientar al lector acerca de los conceptos de salud y enfermedad, diversos términos que se utilizan a lo largo del libro, las fuentes de datos y lo que significan; así como los aspectos más amplios de la fisiopatología en términos de salud y bienestar de la población.

CONCEPTOS DE SALUD Y ENFERMEDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enunciar la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud.
- Definir el concepto de *fisiopatología*.
- Explicar el significado de confiabilidad, validez, sensibilidad, especificidad y valor predictivo en relación con las observaciones y las pruebas utilizadas en el diagnóstico de enfermedad.

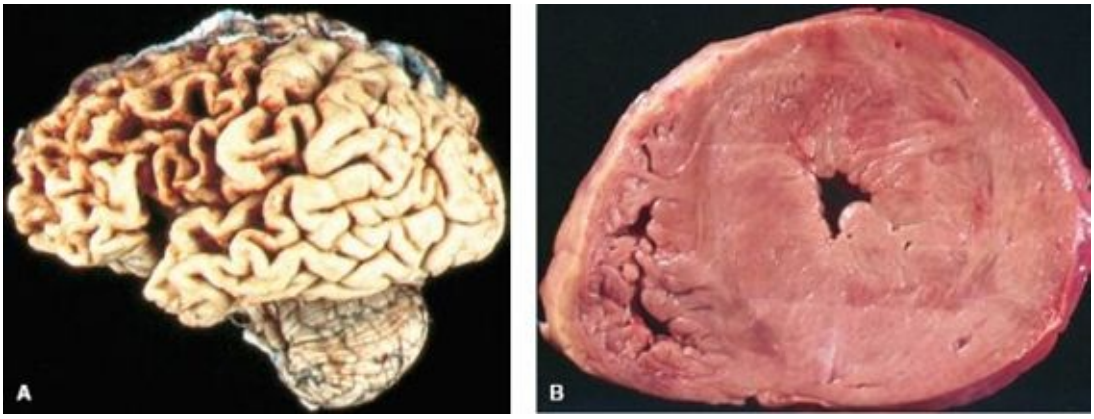


FIGURA 1-1 • (**A**) Atrofia del lóbulo frontal del cerebro. Las circunvoluciones están delgadas y los surcos son demasiado amplios. (**B**) Hipertrofia del miocardio. Este corte transversal del corazón ilustra la hipertrofia ventricular izquierda debida a hipertensión de larga evolución (de Rubin R., Strayer D. S. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., pp. 2 y 4). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

A menudo es difícil determinar lo que constituye la salud y la enfermedad. Esto se debe a la forma en que diferentes personas ven el tema. Muchos factores determinan lo que se define como salud, entre ellos se incluyen la genética, la edad, el sexo, las diferencias culturales y étnicas, así como las expectativas individuales, grupales y gubernamentales.

Salud

En 1948, el preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la salud como «un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad», definición que no se ha cambiado desde entonces[1]. Aunque es el ideal para muchas personas, ésta es una meta poco realista. El Department of Health and Human Services de Estados Unidos describe en *Healthy People 2020* los determinantes de la salud como:

1. Lograr vidas libres de enfermedad prevenible, discapacidad, lesión y muerte súbita.
2. Lograr la equidad en la salud y eliminar las disparidades.
3. Promover la buena salud para todos.
4. Promover conductas saludables durante toda la vida[2].

Cada 10 años, en su informe, el Department of Health and Human Services de Estados Unidos encabeza iniciativas para facilitar los objetivos de la nueva

década como el actual *Healthy People 2020*. Estos informes de consenso se desarrollan de manera específica para ayudar en la prevención de algunos problemas de salud y ofrecer consejo para promover la salud como la define la OMS.

Enfermedad

Una enfermedad se considera como un padecimiento agudo o crónico que se adquiere o con el que se nace, el cual causa disfunción fisiológica en uno o más sistemas corporales. Por lo general, cada enfermedad tiene signos y síntomas específicos que caracterizan su patología y etiología identificable. Los aspectos del proceso patológico incluyen etiología, patogénesis, cambios morfológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico y curso clínico.

Etiología

Las causas de enfermedad se conocen como *factores etiológicos*. Entre los factores etiológicos reconocidos están los bio lógicos (p. ej., bacterias, virus), fuerzas físicas (p. ej., trauma tis mo, quemaduras, radiación), químicos (p. ej., venenos, alcohol), la propia herencia genética y los excesos o déficits nutri cionales.

La mayoría de los factores causantes de enfermedad son inespecíficos y muchos causan enfermedad de un solo órgano. Por otro lado, en ocasiones un solo factor o acontecimiento traumático conduce a enfermedad de varios órganos o sistemas. Por ejemplo, en la fibrosis quística (mucoviscidosis), la anemia drepanocítica y la hipercolesterolemia familiar, un solo aminoácido, molécula transportadora o proteína receptora produce amplia enfermedad. Aunque un agente patológico afecte a más de un órgano y varios agentes patológicos dañen el mismo órgano, la mayoría de los estados de enfermedad no tiene una causa única. Más bien, la mayoría de las enfermedades es de origen multifactorial. Esto es particularmente cierto en enfermedades como el cáncer, la cardiopatía y la diabetes. Esto se ilustra en la figura 1-2, que traza las 5 causas del cáncer y la fisiopatología que evoluciona a partir de los mecanismos de enfermedad desencadenados por las causas. Los múltiples factores que predisponen a una enfermedad particular a menudo se denominan *factores de riesgo*.

Una forma de ver los factores que causan enfermedad es agruparlos en categorías según si están presentes al nacer o se adquieren más tarde a lo largo de la vida. Los *padecimientos congénitos* son defectos que están presentes

desde el nacimiento, aunque no sean evidentes hasta más tarde o nunca se manifiesten. Los padecimientos congénitos se deben a influencias genéticas, factores ambientales (p. ej., infecciones virales o consumo de fármacos en la madre, irradiación o la posición gestacional *in utero*) o una combinación de factores genéticos y ambientales. Los *defectos adquiridos* son aquellos causados por acontecimientos que ocurren después del nacimiento. Éstos incluyen lesión, exposición a agentes infecciosos, nutrición inadecuada, falta de oxígeno, respuesta inmunitaria inadecuada y neoplasia. Se cree que muchas enfermedades son el resultado de una predisposición genética y un acontecimiento o acontecimientos ambientales que sirven de desencadenante para iniciar el desarrollo de la enfermedad. Existen 35 000 genes en el genoma humano, 1 a 10 millones de proteínas y 2 a 3 000 metabolitos del metaboloma humano[3]. Los grandes avances en la biología molecular y la amplia variabilidad de las personas han conducido a la evolución en biología de sistemas y medicina personalizada. Esto ayudará en la identificación de la etiología de la enfermedad y en el desarrollo de intervenciones individualizadas[3].



FIGURA 1-2 • Resumen de los mecanismos generales del cáncer (de Rubin R., Strayer D. S. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 204). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Patogénesis

Mientras la etiología describe lo que pone en movimiento el proceso patológico, la *patogénesis* explica la forma en que evoluciona este proceso. En otras palabras, la patogénesis es la secuencia de acontecimientos celulares y tisulares que suceden desde el momento del contacto inicial con un factor etiológico hasta la expresión última de la enfermedad. Aunque la etiología y la patogénesis son 2 términos que se utilizan como sinónimos, sus significados son bastante diferentes. Por ejemplo, a menudo se cita la ateroesclerosis como

la etiología (o causa) de la enfermedad de la arteria coronaria. En realidad, la progresión del proceso inflamatorio desde una estría grasa hasta la lesión oclusiva de un vaso en personas con enfermedad de arteria coronaria representa la patogénesis del trastorno. La verdadera etiología de la ateroesclerosis sigue siendo, en gran medida, incierta.

Morfología e histología

La **morfología** se refiere a la estructura fundamental o forma de las células y los tejidos. Los *cambios morfológicos* comprenden los cambios tanto macroscópicos como microscópicos característicos de una enfermedad. La histología estudia las células y la matriz extracelular de los tejidos corporales. El método que se utiliza con más frecuencia en el estudio de los tejidos es la preparación de cortes histológicos, que son cortes delgados, translúcidos de tejidos y órganos humanos, que se examinan con la ayuda de un microscopio. Los cortes histológicos desempeñan un papel importante en el diagnóstico de muchos tipos de cáncer. Una lesión representa una discontinuidad patológica o traumática de un órgano o tejido. Las descripciones del tamaño de la lesión y sus características a menudo se obtienen al utilizar radiografías, ecografía y otras técnicas de diagnóstico por la imagen. También es posible tomar muestra de las lesiones mediante biopsia y las muestras de tejido se someten a estudio histológico. La patología diagnóstica ha evolucionado mucho en los últimos años hasta incluir herramientas inmunitarias y de biología molecular para estudiar los estados de enfermedad[4] (figura 1-3).

Manifestaciones clínicas

Las enfermedades se manifiestan de diversas maneras. En ocasiones, el padecimiento produce manifestaciones, como fiebre, que evidencian que la persona está enferma. En otros casos, la enfermedad es silenciosa al inicio y se detecta durante exámenes que tienen otros propósitos o cuando la enfermedad está muy avanzada.

Signos y síntomas son términos que se utilizan para describir los cambios estructurales y funcionales que acompañan a una enfermedad. Un *síntoma* es una molestia subjetiva que observa la persona con algún trastorno, mientras que un *signo* es una manifestación que nota un observador. Dolor, dificultad para respirar y mareo son síntomas de una enfermedad. Temperatura elevada, extremidad tumefacta y cambios en el tamaño de la pupila son signos objetivos que observa alguien que no es la persona enferma. Los signos y síntomas están relacionados con el trastorno primario o, en ocasiones, representan el intento

del cuerpo de compensar una función alterada causada por el estado de enfermedad. Muchos estados patológicos no se observan de forma directa. Por ejemplo, no es posible ver que una persona presenta una hemorragia interna o que tiene una disminución del intercambio gaseoso pulmonar. En su lugar, lo que es posible observar es el intento del cuerpo de compensar los cambios en la función ocasionados por la enfermedad, como la taquicardia que acompaña al sangrado o el aumento de la frecuencia respiratoria que ocurre en la neumonía.

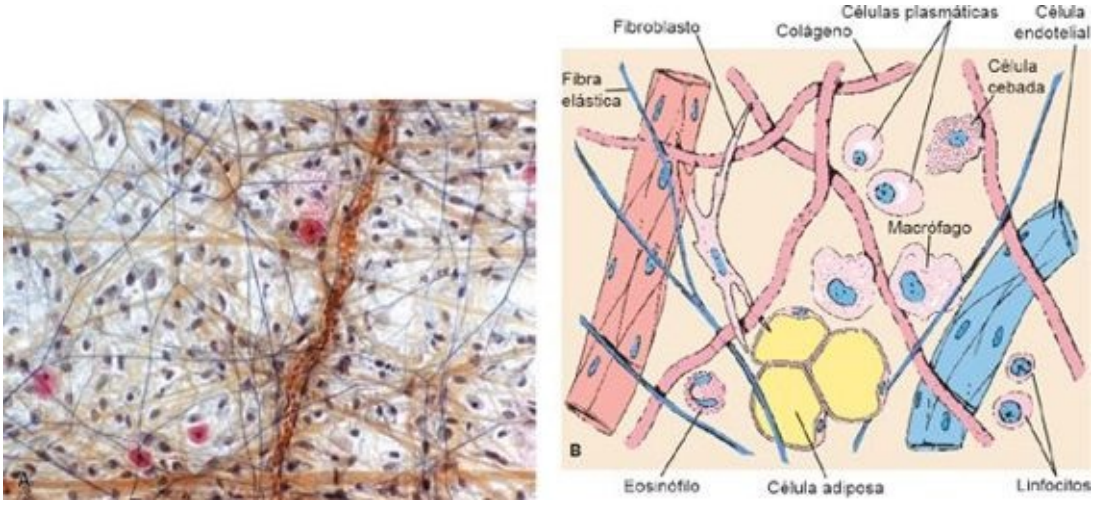


FIGURA 1-3 • Tejido conectivo laxo. (**A**) Microfotografía de un frotis de mesenterio con hematoxilina de Verhoeff para mostrar los núcleos y las fibras elásticas. Las fibras elásticas aparecen como filamentos largos, delgados y ramificados sin un principio o final discernible, de color *negro azuloso*. Las fibras de colágeno aparecen como perfiles rectos, largos teñidos de color *naranja*, considerablemente más gruesos que las fibras elásticas. Están presentes también los núcleos de otros tipos de células (p. ej., linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) pero no se identifican con facilidad. (**B**) Diagrama esquemático que ilustra los componentes del tejido conectivo laxo. Obsérvese la relación de diferentes tipos de células con la matriz extracelular circundante, la cual contiene vasos sanguíneos y diferentes tipos de fibras (de Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6ª ed., p. 159). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Un síndrome es un conjunto de signos y síntomas (p. ej., síndrome de fatiga crónica) que son característicos de un estado patológico específico. Las *complicaciones* son posibles extensiones adversas de una enfermedad o el resultado del tratamiento. Las *secuelas* son lesiones o disfunciones que siguen a o son causados por una enfermedad.

Diagnóstico

Un *diagnóstico* es la designación de la naturaleza o la causa de un problema de salud (p. ej., neumonía bacteriana o accidente cerebrovascular hemorrágico).

El proceso diagnóstico requiere de una historia clínica minuciosa, una exploración física (EF) y las pruebas diagnósticas. La EF se realiza para observar en busca de signos de estructura o función corporal alterados. Las pruebas diagnósticas se ordenan para comprobar lo que se piensa que es el problema. Se realizan también para determinar otros posibles problemas de salud que no se obtuvieron a partir de la historia clínica y la EF, pero que es posible que estén presentes dados los signos y síntomas identificados.

El desarrollo de un diagnóstico implica analizar posibilidades en competencia y seleccionar la más probable de entre los padecimientos que podrían ser los responsables de la presentación clínica de una persona. La probabilidad clínica de una enfermedad dada en una persona de determinada edad, sexo, procedencia étnica, estilo de vida, fondo genético y localización geográfica a menudo ayuda para llegar al diagnóstico de presunción. Las pruebas de laboratorio y de imagen se utilizan para confirmar el diagnóstico.

Un factor importante cuando se interpretan los resultados de una prueba diagnóstica es la determinación de si son normales o anómalos. ¿Está la biometría hemática por arriba de lo normal, dentro del rango normal o por debajo de éste? Lo que se denomina valor *normal* para una prueba de laboratorio se establece estadísticamente a partir de los resultados de la prueba obtenidos de una muestra seleccionada de personas. Un valor normal representa los resultados de la prueba que caen dentro de la curva de campana o la distribución del 95%. Así, las concentraciones normales de sodio sérico (136-145 mEq/l) representan la concentración sérica media para la población de referencia ±2 desviaciones estándar. El valor normal de algunas pruebas de laboratorio se ajusta al sexo, otras enfermedades concurrentes o la edad. Por ejemplo, el rango normal de la hemoglobina para las mujeres es de 12,0 g/dl a 16,0 g/dl y para los varones 14,0 g/dl a 17,4 g/dl[5]. La concentración de creatinina sérica a menudo se ajusta para la edad en los adultos mayores y los valores normales del fosfato sérico difieren entre adultos y niños.

Los parámetros de laboratorio se interpretan con base en la confiabilidad, la validez, la sensibilidad y la especificidad de la medición[5, 6]. La *validez* se refiere al grado al cual una herramienta de medición determina lo que se intenta medir. Por ejemplo, la validez de las mediciones de presión arterial obtenidas mediante esfigmomanómetro se compara con las obtenidas mediante los hallazgos intraarteriales, que son mediciones obtenidas a través de catéteres arteriales invasivos insertados en la arteria radial de personas con enfermedad grave. *Confiabilidad* se refiere al grado al cual una observación, si se repite, da el mismo resultado. Una máquina mal calibrada para medir la

presión arterial da mediciones irregulares, en particular de las presiones en los rangos alto o bajo. La confiabilidad depende también de la capacidad de la persona para tomar la medición. Por ejemplo, las mediciones de presión arterial varían de una persona a otra debido a la técnica que se utiliza (p. ej., diferentes observadores desinflan el manguillo a diferente velocidad, con lo que se obtienen diferentes valores), la forma en que se leen los números en el manómetro o las diferencias en la agudeza auditiva.

En el campo de las mediciones de laboratorio clínico, la *estandarización* está encaminada a aumentar la certeza y confiabilidad de los valores medidos. La estandarización se basa en el empleo de estándares escritos, procedimientos de referencia para la medición y materiales de referencia[7]. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) regula los dispositivos diagnósticos *in vitro*, que incluyen instrumentos de laboratorio clínico, equipos de pruebas y reactivos. Los fabricantes que se proponen comercializar nuevos dispositivos diagnósticos deben entregar la información sobre su instrumento, el equipo de prueba o el reactivo a la FDA, como lo requieren los estatutos y reglamentaciones existentes. La FDA revisa esta información para decidir si es posible comercializar el producto en Estados Unidos.

Las mediciones de sensibilidad y especificidad están encargadas de determinar hasta qué punto la prueba u observación podrá identificar correctamente a personas con la enfermedad y personas sin la enfermedad[5, 6] (figura 1-4). La *sensibilidad* se refiere a la proporción de personas con una enfermedad que son positivas para esa enfermedad en una prueba u observación dada (denominado resultado *positivo verdadero*). Si el resultado de una prueba muy sensible es negativo, nos dice que la persona no tiene la enfermedad y ésta puede excluirse o «descartarse». La *especificidad* se refiere a la proporción de las personas sin la enfermedad que son negativas en una prueba u observación dada (denominado resultado *negativo verdadero*). La especificidad se calcula sólo de entre las personas que no tienen la enfermedad. Una prueba que es el 95% específica identifica de forma correcta a 95 de 100 personas normales. El otro 5% representa los resultados *positivos falsos.* Un resultado de prueba positivo falso llega a ser indebidamente estresante para la persona que se somete a la prueba, mientras que un resultado de prueba *negativo falso* retrasa el diagnóstico y compromete el resultado del tratamiento.

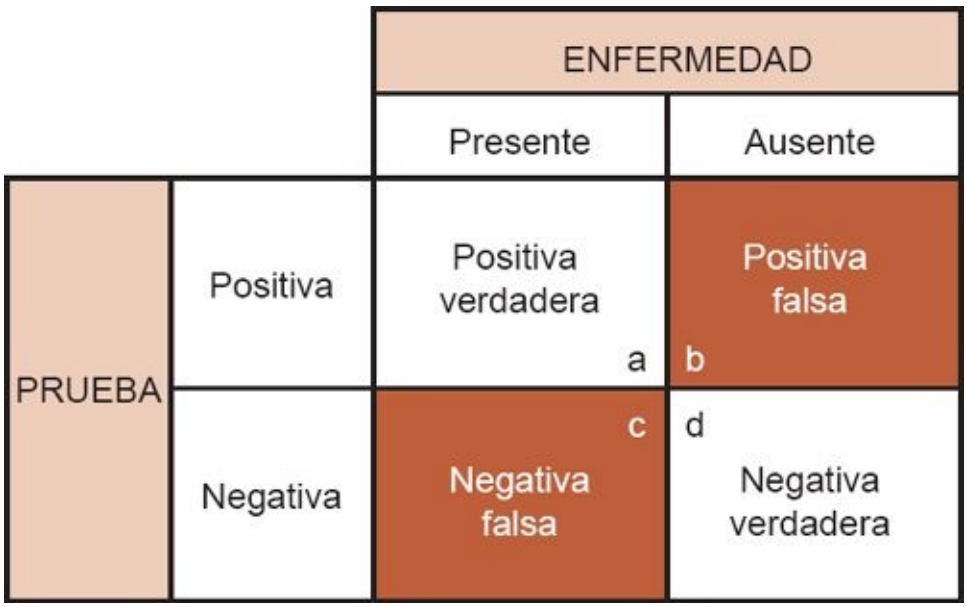


FIGURA 1-4 • La relación entre un resultado de prueba diagnóstica y la ocurrencia de la enfermedad. Existen 2 posibilidades de que el resultado de la prueba sea correcto (positivo verdadero y negativo verdadero) y 2 posibilidades de que el resultado sea incorrecto (positivo falso y negativo falso) (de Fletcher R. H., Fletcher S. W. (2005). Clinical epidemiology: The essentials (4a ed., p. 36). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El *valor predictivo* es el grado al cual una observación o resultado de prueba es capaz de pronosticar la presencia de una enfermedad dada[8]. Un *valor predictivo positivo* se refiere a la proporción de resultados positivos verdaderos que ocurre en una población dada. En un grupo de mujeres que se encuentra que tienen «nódulos mamarios sospechosos» en un programa de detección de cáncer, la proporción que después se determina que tiene cáncer de mama constituiría el valor predictivo positivo. Un *valor predictivo negativo* se refiere a las observaciones negativas verdaderas en una población. En una prueba de detección de cáncer de mama, el valor predictivo negativo representa la proporción de mujeres sin nódulos sospechosos que no tiene cáncer de mama. Aunque los valores predictivos se basan en parte en la sensibilidad y especificidad, dependen más de la prevalencia de la enfermedad en la población. A pesar de sensibilidad y especificidad sin cambio, el valor predictivo positivo de una observación se eleva con la prevalencia, mientras que el valor predictivo negativo disminuye.

Curso clínico

El curso clínico describe la evolución de una enfermedad. La enfermedad puede tener un curso agudo, subagudo o crónico. Un *trastorno agudo* es aquel que es relativamente grave, pero autolimitado. La *enfermedad crónica* implica

un proceso continuo y prolongado; en ocasiones tiene un curso continuo o es posible que presente exacerbaciones (agravamiento de los síntomas y la gravedad de la enfermedad) y remisiones (un período durante el cual existe una disminución en la gravedad de los síntomas). La *enfermedad subaguda* es intermedia o se encuentra entre la aguda y la crónica. No es tan grave como una enfermedad aguda ni tan prolongada como una enfermedad crónica.

El espectro de gravedad de enfermedad para las enfermedades infecciosas como la hepatitis B va desde la infección preclí nica hasta la infección crónica persistente. Durante la *eta pa preclínica*, la enfermedad no es clínicamente evidente, pero está destinada a progresar hasta enfermedad clínica. Como en el caso de la hepatitis B, es posible transmitir un virus durante la etapa preclínica. La *enfermedad subclínica* no es clínicamente aparente y no está destinada a volverse clínicamente aparente. Se diagnostica mediante pruebas de anticuerpos o cultivos. La mayoría de los casos de tuberculosis no son clínicamente aparentes y la evidencia de su presencia se establece mediante pruebas cutáneas. La *enfermedad clínica* se manifiesta por signos y síntomas. Una enfermedad infecciosa crónica persistente permanece durante años, en ocasiones durante toda la vida. El *estado de portador* se refiere a una persona que alberga un organismo pero que no está infectado, como lo evidencia su respuesta a los anticuerpos o las manifestaciones clínicas. Esta persona es capaz de infectar a otros. El estado de portador en ocasiones tiene una duración limitada y en otras es crónico, con una duración de meses o años.

EN RESUMEN

El término *fisiopatología*, que es el foco de este libro, se define como la fisiología de la salud alterada. Una *enfermedad* se define como cualquier desviación de o interrupción de la estructura o función normales de cualquier parte, órgano o sistema del

cuerpo que se manifiesta por un conjunto característico de signos o síntomas, y cuya etiología, patología y pronóstico puede ser conocido o desconocido. Las causas de la enfermedad se conocen como *factores etiológicos*. *La patogénesis* describe la forma en que evoluciona el proceso patológico. La *morfología* se refiere a la estructura o forma de las células o tejidos; los *cambios morfológicos* son cambios en la estructura o forma que son característicos de una enfermedad.

Una enfermedad se manifiesta de diferentes maneras. Un *síntoma* es una molestia subjetiva, como dolor o mareo, mientras que un *signo* es una manifestación observable, como una temperatura elevada o una garganta enrojecida y adolorida. Un *síndrome* es un conjunto de signos y síntomas que son característicos de un estado patológico específico.

Un *diagnóstico* es la designación en cuanto a la naturaleza y causa de un problema de salud. Los médicos necesitan realizar

historias clínicas completas y EF, así como comprobar sus hallazgos con pruebas diagnósticas, que incluyen pruebas de laboratorio, pruebas de imagen (p. ej., tomografía computarizada [TC]) y otras pruebas. El valor de muchas pruebas diagnósticas se basa en su confiabilidad y validez, así como su sensibilidad y especificidad. Tener una comprensión completa de la fisiopatología ayudará al médico a identificar mejor los problemas durante la historia clínica y la EF así como a utilizar los datos de laboratorio para una comprobación posterior[7].

El *curso clínico* de una enfermedad describe su evolución. Puede ser agudo (relativamente grave, pero autolimitado), crónico (continuo o episódico, pero que tiene una larga duración) o subagudo (no tan grave como el agudo ni tan prolongado como el crónico). Dentro del espectro de enfermedad, una enfermedad se designa como preclínica o que no es clínicamente evidente; subclínica, no es aparente clínicamente y no está destinada a convertirse en

clínicamente aparente; o clínica, caracterizada por signos y síntomas.

SALUD Y ENFERMEDAD EN POBLACIONES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el concepto de *epidemiología*.
- Comparar el significado de los términos *incidencia* y *prevalencia* en cuanto a su relación con medidas de frecuencia de enfermedad.
- Diferenciar los niveles de prevención primario, secundario y terciario.

La salud de las personas tiene un vínculo estrecho con la salud de la comunidad y de la población que comprende. La capacidad de atravesar continentes en cuestión de horas ha abierto el mundo a problemas de poblaciones a nivel global. Las enfermedades que antes se confinaban a áreas locales en el mundo ahora son una amenaza para poblaciones en todo el mundo.

Conforme avanza el siglo xxi, se nos recuerda continuamente que el sistema de atención médica y los servicios que proporciona están enfocados a poblaciones particulares. Los sistemas de atención administrada se enfocan en una estrategia basada en población para planificar, administrar, proporcionar y evaluar la atención médica. El foco de la atención médica también ha empezado a surgir como una sociedad en la cual se pide a las personas que asuman una mayor responsabilidad por su propia salud.

Epidemiología y patrones de enfermedad

La *epidemiología* es el estudio de la ocurrencia de enfermedad en poblaciones humanas[8]. Se desarrolló en un principio para explicar la diseminación de las enfermedades infecciosas durante las epidemias y ha surgido como una ciencia para estudiar los facto res de riesgo para enfermedades multifactoriales, como la car dio patía y el cáncer. La epidemiología busca patrones de las personas afectadas por un trastorno particular, como edad, procedencia étnica, hábitos de la dieta, estilo de vía o localización geográfica. En contraste con los

investigadores biomédicos que estudian los mecanismos de la producción de enfermedad, los epidemiólogos se preocupan más por lo que pasa que por la forma en que pasa. Por ejemplo, el epidemiólogo está más preocupado por si el tabaquismo por sí mismo está relacionado con enfermedad cardiovascular y por si el riesgo de cardiopatía disminuye cuando se deja de fumar; por otro lado, el investigador biomédico está más preocupado por el factor causal en el humo del cigarrillo y la vía por la cual contribuye a la cardiopatía.

Gran parte del conocimiento acerca de una enfermedad proviene de los estudios epidemiológicos. Se utilizan métodos epidemiológicos para determinar la forma en que se disemina una enfermedad, cómo controlarla, la forma de prevenirla y cómo eliminarla. Los estudios epidemiológicos también se utilizan para estudiar la evolución natural de la enfermedad, evaluar nuevas estrategias preventivas y de tratamiento, explorar el impacto de diferentes patrones de salud y atención médica, y pronosticar las necesidades futuras de atención médica. Como tal, los estudios epidemiológicos sirven de base para la toma de decisiones clínicas, la asignación de fondos para la atención médica y el desarrollo de políticas relacionadas con problemas de salud pública.

Incidencia y prevalencia

Las mediciones de la frecuencia de enfermedad son un aspecto importante de la epidemiología. Establecen un medio para predecir qué enfermedades están presentes en una población y proporcionar una indicación de la velocidad a la que aumentan o disminuyen. Un *caso de enfermedad* puede ser un caso existente o el número de episodios nuevos de una enfermedad particular que se diagnostica dentro de un período dado. La incidencia refleja el número de casos nuevos que surgen en una población en riesgo durante un tiempo específico. La población en riesgo se considera que son las personas sin la enfermedad pero que están en riesgo de desarrollarla. Se determina mediante la división del número de casos nuevos de una enfermedad entre la población en riesgo de desarrollarla durante el mismo período (p. ej., nuevos casos por 1 000 o 100 000 personas en la población que está en riesgo). La incidencia acumulada calcula el riesgo de desarrollar la enfermedad durante ese período de estudio. La prevalencia es una medida de la enfermedad que existe en una población en un momento dado (p. ej., número de casos existentes divididos entre la población actual)[8]. La prevalencia no es un cálculo de riesgo de desarrollar una enfermedad porque es una función tanto de los casos nuevos como de qué tanto tiempo permanecen los casos en la población. La incidencia y la prevalencia se informan siempre como tasas (p. ej., casos por 100 o casos por 100 000).

Morbilidad y mortalidad

Las estadísticas de morbilidad y mortalidad proporcionan información acerca de los efectos funcionales (morbilidad) y los que producen la muerte (mortalidad) característicos de una enfermedad. Estas estadísticas son útiles en términos de que anticipan las necesidades de atención médica, planificación de programas de educación pública, dirección de los esfuerzos de investigación en salud y asignación de fondos para la atención médica.

La morbilidad describe los efectos que tiene una enfermedad sobre la vida de la persona. Muchas enfermedades, como la artritis, tienen bajas tasas de muerte, pero un impacto significativo sobre la vida de la persona. La morbilidad se preocupa no sólo de la ocurrencia o la incidencia de una enfermedad sino de la persistencia y las consecuencias a largo plazo de la enfermedad.

Las estadísticas de *mortalidad* proporcionan información acerca de las causas de muerte en una población dada. En la mayoría de los países, las personas tienen la obligación legal de registrar ciertos hechos como edad, sexo y causa de muerte en un certificado de defunción. Se utilizan los procedimientos de clasificación en acuerdos internacionales (la [ICD] International Classification of Diseases] de la OMS) para codificar la causa de la muerte y los datos se expresan como tasas de muerte[1]. Las tasas de mortalidad cruda (es decir, el número de muertes en un período dado) no toman en cuenta edad, sexo, procedencia étnica, estado socioeconómico ni otros factores. Por esta razón, la mortalidad a menudo se expresa como tasas de muerte para una población específica, como la tasa de mortalidad infantil. La mortalidad se describe también en términos de causas principales de muerte según la edad, sexo y procedencia étnica. Por ejemplo, entre todas las personas de 65 años de edad y mayores, las 5 principales causas de muerte en Estados Unidos son cardiopatía, enfermedad cerebrovascular, enfermedad maligna, enfermedad de vías respiratorias inferiores crónica y accidentes.[9]

Determinación de los factores de riesgo

Las condiciones que se sospecha contribuyen al desarrollo de una enfermedad se denominan *factores de riesgo*. En ocasiones son inherentes a la persona (presión arterial alta o sobrepeso) o externos (tabaquismo o alcoholismo). Existen diferentes tipos de estudios que se utilizan para determinar los factores de riesgo, que incluyen los estudios transversales, los estudios de casos y

controles, y los estudios de cohorte.

Estudios transversales y de casos y controles

Los estudios transversales utilizan la recogida simultánea de la información necesaria para clasificar la exposición y el estado del desenlace clínico. Se utilizan para comparar la prevalencia de una enfermedad en quienes tienen el factor (o la exposición) con la prevalencia de una enfermedad en quienes no están expuestos al factor, por ejemplo, comparar la prevalencia de cardiopatía coronaria en fumadores y no fumadores. *Los estudios de casos y controles* están diseñados para comparar las personas que se sabe que tienen el desenlace de interés (*casos)* y los que se sabe que no tienen el desenlace de interés (*controles*)[8]. Después se recaba la información sobre exposición o características de interés en las personas de ambos grupos. Por ejemplo, se comparan las características del consumo materno de alcohol en los lactantes nacidos con síndrome alcohólico fetal (casos) con las de los lactantes nacidos sin el síndrome (controles).

Estudios de cohorte

Una *cohorte* es un grupo de personas que nacieron aproximadamente al mismo tiempo o que comparten algunas características de interés[8]. Las personas incluidas en un estudio de cohorte (también denominado *estudio longitudinal)* se siguen durante un período de tiempo para observar un desenlace clínico específico. Una cohorte consiste de un grupo único de personas elegidas debido a que tienen o se han expuesto a los factores de riesgo sospechados. Por ejemplo, 2 grupos seleccionados específicamente debido a que uno se ha expuesto y el otro no, o un grupo único expuesto en el cual los resultados se comparan con la población general.

El estudio Framingham. Uno de los mejores ejemplos de un estudio de cohorte es el Framingham Study, el cual se realizó en Framingham, Massachusetts[10]. Se seleccionó Framingham debido al tamaño de la población, la relativa facilidad con la cual se contactó a las personas y la estabilidad de la población en términos de mudanzas hacia o desde el área. Este estudio longitudinal, que se inició en 1950, fue organizado por el Public Health Service de Estados Unidos con el objetivo de estudiar las características de las personas que más tarde desarrollarían cardiopatía coronaria. El estudio incluyó a 5 000 personas, de entre 30 y 59 años de edad, seleccionadas al azar y seguidas durante un período inicial de 20 años. Durante este tiempo se pronosticó que 1 500 de ellas desarrollarían cardiopatía coronaria. La ventaja

de un estudio como éste es que explora varios factores de riesgo al mismo tiempo y determina la importancia relativa de cada uno. Otra ventaja es que, más tarde, es posible relacionar los fac tores de riesgo con otros padecimientos como accidente cerebro vascular.

Nurses'Health Study. Otro estudio de cohorte bien conocido es el Nurses' Health Study, el cual desarrolló la Universidad de Harvard y el Brigham and Women's Hospital. El estudio empezó en 1976 con una cohorte de 121 700 enfermeras del sexo femenino, entre 30 y 55 años de edad, que vivían en Estados Unidos[11]. El estudio se amplió en 1989 para incluir a un grupo de 238 000 enfermeras del sexo femenino[11]. En un principio estaba diseñado para explorar la relación entre los anticonceptivos orales y el cáncer de mama; las enfermeras en el estudio proporcionaron respuestas a preguntas detalladas acerca de su ciclo menstrual, tabaquismo, dieta, peso y medida de la cintura, patrones de actividad, problemas de salud y consumo de medicamentos. Recogieron muestras de orina y sangre e incluso proporcionaron los recortes de las uñas de los pies. Para seleccionar la cohorte, se pensó que las enfermeras estarían bien organizadas, serían exactas y observadoras en sus respuestas y que no serían fisiológicamente diferentes de otros grupos de mujeres. También se anticipó que sus patrones reproductivos, de alimentación y tabaquismo serían similares a los de otras mujeres trabajadoras.

Evolución natural de la enfermedad

La *evolución natural* de una enfermedad se refiere a la progresión y desenlace clínico proyectado de la enfermedad sin intervención médica. Al estudiar los patrones de una enfermedad a lo largo del tiempo en las poblaciones, los epidemiólogos comprenden mejor su evolución natural. El conocimiento de la evolución natural se utiliza para determinar el desenlace clínico de la enfermedad, establecer prioridades para los servicios de atención médica, determinar los efectos de los programas de escrutinio y detección temprana sobre el desenlace clínico de la enfermedad y comparar los resultados de tratamientos nuevos con el desenlace esperado sin tratamiento.

Existen ciertas enfermedades para las cuales no existen métodos efectivos de tratamiento o las medidas de tratamiento actuales son efectivas sólo en ciertas personas. En este caso, se utiliza la evolución natural de la enfermedad como factor pronóstico del desenlace. Por ejemplo, la evolución natural de la hepatitis C indica que el 80% de las personas que se infectan con el virus no lo

elimina y progresa hacia infección crónica[12]. La información acerca de la evolución natural de una enfermedad y la disponibilidad de métodos de tratamiento efectivo proporciona indicaciones para medidas preventivas. En el caso de la hepatitis C, se utiliza el escrutinio cuidadoso de las donaciones de sangre y la educación de los consumidores de fármacos intravenosos para prevenir la transferencia del virus. Al mismo tiempo, los científicos luchan por desarrollar una vacuna que evitará la infección en personas expuestas al virus. El desarrollo de las vacunas para prevenir la diseminación de enfermedades infecciosas como la polio y la hepatitis B ha sido motivado sin duda por el conocimiento de la evolución natural de estas enfermedades y la falta de medidas de intervención efectivas. Con otras enfermedades, como el cáncer de mama, la detección temprana a través de la autoexploración y la mastografía (o mamografía) aumenta las probabilidades de una curación.

El *pronóstico* se refiere al probable desenlace clínico y prospecto de recuperación de la enfermedad. Se designa como oportunidades de recuperación completa, posibilidad de complicaciones o tiempo de supervivencia anticipado. A menudo el pronóstico se presenta en relación con las opciones de tratamiento, es decir, los desenlaces esperados o las probabilidades de supervivencia con o sin cierto tipo de tratamiento. El pronóstico relacionado con un tipo dado de tratamiento suele presentarse junto con el riesgo relacionado con el tratamiento.

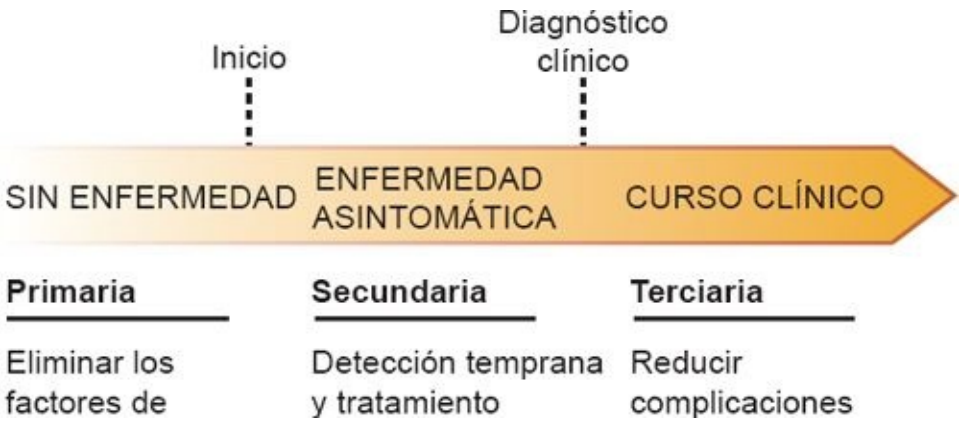


FIGURA 1-5 • Niveles de prevención. La prevención primaria evita que ocurra la enfermedad. La prevención secundaria detecta y cura la enfermedad en la fase asintomática. La prevención terciaria reduce complicaciones de la enfermedad (de Fletcher R. H., Fletcher S. W. (2005). *Clinical epidemiology: The essentials* (4ª ed., p. 149). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Prevención de la enfermedad

Básicamente, llevar una vida sana contribuye a la prevención de enfermedad. Existen 3 tipos fundamentales de prevención: primaria, secundaria y terciaria[8] (figura 1-5). Es importante observar que los 3 niveles están encaminados a la prevención.

La *prevención primaria* está dirigida a evitar que la enfermedad ocurra mediante la eliminación de todos los factores de riesgo. Ejemplos de prevención primaria incluyen la administración de ácido fólico a las embarazadas y mujeres con posibilidad de embarazarse para prevenir defectos del tubo neural en el feto, vacunar a los niños para prevenir enfermedades contagiosas y acon- sejar a las personas que adopten un estilo de vida saludable como medio de evitar la cardiopatía[8]. La prevención primaria a menudo se lleva a cabo fuera del sistema de atención médica a nivel comunitario. Algunas de las medidas de prevención primaria son obligatorias por ley (p. ej., usar los cinturones de seguridad en los automóviles y el empleo de casco en las motocicletas). Otras actividades de prevención primaria (p. ej., el empleo de tapones para los oídos o mascarillas para el polvo) se llevan a cabo en ocupaciones específicas.

La *prevención secundaria* detecta temprano la enfermedad cuando todavía es asintomática y las medidas de tratamiento proporcionan una curación o detienen la progresión de la enfermedad. Utilizar el estudio de Papanicolau para la detección temprana del cáncer cervical es un ejemplo de prevención secundaria. El escrutinio incluye también realizar una historia clínica (preguntar si la persona fuma), EF (medición de la presión arterial), pruebas de laboratorio (determinación de la concentración de colesterol) y otros procedimientos (colonoscopia) que es posible «aplicar de manera razonablemente rápida a personas asintomáticas»[8]. La mayor parte de la prevención secundaria se realiza en el ámbito clínico. Todos los profesionales de la salud (p. ej., médicos, enfermeras, dentistas, audiólogos, optometristas) participan en la prevención secundaria.

La *prevención terciaria* está dirigida a las intervenciones clínicas que previenen un mayor deterioro o reducen las complicaciones de una enfermedad una vez que se ha diagnosticado. Un ejemplo es el consumo de fármacos β-adrenérgicos para reducir el riesgo de muerte en personas que han tenido un ataque cardíaco. Los límites de la prevención terciaria van más allá de tratar el problema con el cual se presenta la persona. En personas con diabetes, por ejemplo, la prevención terciaria requiere más que un buen control de la glucosa. Incluye también exámenes oftalmológicos regulares para la detección temprana de la retinopatía, educación para un buen cuidado

de los pies y tratamiento para otros factores de riesgo cardiovascular como la hiperlipidemia[8]. Las medidas de prevención terciaria incluyen también acciones para limitar el deterioro físico y las consecuencias sociales de una enfermedad. La mayoría de los programas de prevención terciaria se localizan dentro de los sistemas de atención médica y comprenden los servicios de varios diferentes tipos de profesionales de la salud.

Práctica basada en la evidencia y directrices para la práctica

La práctica basada en la evidencia y las directrices para la práctica basadas en la evidencia han ganado popularidad entre la comunidad médica, los practicantes de la salud pública, las organizaciones para el cuidado de la salud y el público como un medio para mejorar la calidad y la eficiencia de la atención médica[13]. Su desarrollo se debió, por lo menos en parte, a la enorme cantidad de información publicada acerca de las medidas diagnósticas y de tratamiento de diversas enfermedades, así como las demandas de una atención médica mejor y más rentable.

La *práctica basada en la evidencia* se refiere a tomar decisiones en la atención médica basándose en datos científicos que hayan mostrado una forma específica de manejar una enfermedad, los síntomas y las molestias del paciente. La práctica basada en la evidencia estipula que los médicos no pueden practicar su profesión de acuerdo con sólo «su» manera de hacerlo o según la «forma en que siempre se hizo antes». La práctica basada en la evidencia se basa en la integración de la experiencia clínica individual del médico con la mejor evidencia clínica externa a partir de la investigación sistemática[13].

El término *experiencia clínica* implica la capacidad y juicio que los médicos adquieren a través de la experiencia y la práctica clínica. La mejor evidencia clínica externa radica en la identificación de investigación clínicamente relevante, a menudo a partir de ciencias básicas, pero en especial de los estudios clínicos centrados en el paciente que se enfocan en la exactitud y precisión de las pruebas y métodos diagnósticos, el poder de los indicadores de pronóstico y la efectividad y seguridad de los regímenes terapéuticos, de rehabilitación y preventivos.

Las *directrices para la práctica clínica* son afirmaciones desarrolladas de manera sistemática con la intención de informar a los médicos y a las personas que toman las decisiones acerca de la atención médica para circunstancias clínicas específicas[6, 13].

Los médicos no sólo deben revisar sino sopesar diversos desenlaces, tanto positivos como negativos, y hacer recomendaciones. Las directrices son diferentes de las revisiones sistemáticas. En ocasiones toman la forma de algoritmos, que son métodos paso a paso para resolver un problema, de directrices de la atención hechas por escrito o una combinación de ellos.

El desarrollo de las directrices para la práctica, basadas en la evidencia, a menudo utiliza métodos como el metaanálisis para combinar la evidencia proveniente de diferentes estudios para producir un cálculo más preciso de la exactitud de un método diagnóstico o los efectos de un método de intervención[14]. El desarrollo de las directrices para la práctica basada en la evidencia requiere revisión. Entre aquellos que deben revisar las directrices se incluyen los médicos con experiencia en el contenido clínico, quienes verifican que esté completa la revisión de la literatura y se aseguren la sensibilidad clínica; los expertos en desarrollo de directrices, quienes revisan el método mediante el cual se desarrolló la directriz; y los posible usuarios de estas directrices[13].

Una vez desarrolladas, las directrices para la práctica deben revisarse de manera continua y cambiarse para mantener el paso con los nuevos hallazgos de la investigación y nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento. Por ejemplo, tanto las Guide lines for the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[7], que desarrolló en 1972 el Joint National Committee, como las Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma[15], desarrollado primero en 1991 por el Expert Panel, han sufrido múltiples revisiones conforme evolucionan nuevas evidencias procedentes de la investigación.

Las directrices para la práctica basados en la evidencia, que intentan dirigir la atención médica, son también importantes para orientar la investigación hacia los mejores métodos de diagnóstico y tratamiento específicos para los problemas de salud. Por ejemplo, los médicos utilizan los mismos criterios para el diagnóstico del grado y la gravedad de un padecimiento en particular, como la hipertensión, con las directrices comprobadas para la hipertensión (El 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC 7]). Los médicos también utilizan los mismos protocolos para el tratamiento con sus pacientes hipertensos hasta que datos nuevos apoyan un cambio como el consumo de nuevos fármacos.

EN RESUMEN

Epidemiología se refiere al estudio de la enfermedad en poblaciones. Busca patrones como edad, procedencia étnica y hábitos de la dieta de las personas que están afectadas con una patología particular. Estos patrones se utilizan para determinar bajo qué circunstancia la patología particular ocurrirá. *Incidencia* es el número de casos nuevos que surgen en una población dada durante un tiempo especificado. *Prevalencia* es el número de personas en una población que tiene una enfermedad particular en un punto temporal o un período dados. La incidencia y la prevalencia se informan como proporciones o tasas (p. ej., casos por 100 o 100 000 habitantes). La *morbilidad* describe los efectos que una enfermedad tiene sobre la vida de una persona. Se encarga tanto de la incidencia de enfermedad

como de su persistencia y las consecuencias a largo plazo. Las estadísticas sobre *mortalidad y* muerte proporcionan información acerca de las causas de muerte predominantes en una población dada.

Las condiciones que se sospecha que contribuyen al desarrollo de una enfermedad se denominan *factores de riesgo*. Los estudios utilizados para determinar los factores de riesgo incluyen los estudios transversales, los estudios de casos y controles y los estudios de cohorte. La *evolución natural* se refiere a la progresión y desenlace proyectado de una enfermedad sin intervención médica. El *pronóstico* es el término utilizado para designar el probable desenlace clínico y el prospecto de recuperación de una enfermedad.

Los 3 tipos fundamentales de prevención son: primaria, secundaria y terciaria. La *prevención primaria*, como las vacunaciones, está dirigida a eliminar los factores de riesgo de

manera que no ocurra la enfermedad. La *prevención secundaria,* como el estudio de Papanicolau, detecta la enfermedad cuando aún es asintomática y curable con tratamiento. La *prevención terciaria,* como el consumo de β-adrenérgicos para reducir el riesgo de muerte en personas que han tenido un ataque al corazón, se enfoca en intervenciones clínicas que previenen un mayor deterioro o reducir las complicaciones de una enfermedad.

La *práctica basada en la evidencia* y las *directrices para la práctica basada en la evidencia* son mecanismos que utilizan la mejor evidencia actual para la toma de decisiones acerca de la atención médica de las personas. Se basan en la experiencia del médico individual integrada con la mejor evidencia clínica proveniente de la revisión sistemática de estudios de investigación creíbles. Las directrices de la práctica toman forma de algoritmos, las cuales son métodos paso a paso para resolver un problema,

directrices escritas o una combinación de ellos.

Referencias

1. World Health Organization. (2003). About WHO: Definition of health; disease eradication/elimination goals. [Online]. Available: www.who.int/about/definition/en/. Accessed January 12, 2011.
2. U. S. Department of Health and Human Services. (2010). Healthy People 2020—The mission, vision, and goals of 2020. [Online]. Available: http://www.healthypeople.gov/2020/TopicsObjectives2020/pdfs/HP2020_brochure.pdf. Accessed January 22, 2011.
3. Naylor S., Chen J. (2010). Unraveling human complexity and disease with systems biology and personalized medicine. *Personalized Medicine 7* (3), 275–289.
4. Kumar V., Abbas A., Fausto N. (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (7th ed., p. 4). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
5. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed., pp. 12–13, 96). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Andreoli T. E., Benjamin I. J., Griggs R. C., et al. (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine* (8th ed., pp. 16–18). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
7. Wians F. H. (2009). Clinical laboratory tests: Which, why and what do the results mean? *Lab Medicine* 40(2), 105–113.
8. Fletcher R. H., Fletcher S. W. (2005). *Clinical epidemiology: The essentials* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). FastStats. Death, percent of deaths, and death rates for 15 leading causes of death in selected age groups by race and sex: United States 2009. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm C. Accessed January 26, 2011.
10. Framingham Heart Study. (2001). Framingham Heart Study: Design, rationale, objectives, and research milestones. [Online]. Available: www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/design.htm. Accessed January 6, 2011.
11. Channing Laboratory. (2008). The Nurse's Health Study. [Online]. Available: http://www.channing.harvard.edu/nhs/. Accessed January 29, 2011.
12. Dillon J. (2007). Clinical update: Management of Hepatitis C. *Primary Health Care* 17(5), 25–29.
13. Panesar S. S., Philippon M. J., Bhandari M. (2010). Principles of evidence-based medicine. *Orthopedic Clinics of North America* 41(2), 131–138.
14. Nestoriuc Y., Kriston L., Rief W. (2010). Meta analysis as the core of evidence based behavioral medicine: Tools and pitfalls of a statistical approach. *Current Opinion in Psychiatry* 23(2), 145–150.
15. National Asthma Education and Prevention Program. (2007). Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. [Online]. Available: http://www.aanma.org/advocacy/guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-asthma/#Guidelines. Accessed May 22, 2013.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Conceptos de alteración de la salud en los niños

2

Eileen R. O'Shea

CRECIMIENTO Y DESARROLLO
Crecimiento y desarrollo prenatal
Desarrollo embrionario
Desarrollo fetal
Peso al nacer y edad gestacional
Crecimiento intrauterino anómalo
Valoración de edad gestacional
INFANCIA
Crecimiento y desarrollo
Longitud y circunferencia de cabeza y tórax
Sistemas orgánicos
Problemas de salud en el recién nacido
Sufrimiento al nacer y calificación Apgar
Hipoglucemia neonatal
Ictericia/Hiperbilirrubinemia neonatal
Lesiones al nacer
Problemas de salud en el lactante prematuro

Problemas de salud en el lactante
Trastornos nutricionales
Síndrome del lactante irritable
Retraso del crecimiento o falta de crecimiento
Muerte súbita inesperada del lactante/Síndrome de muerte súbita del lactante
Lesiones
Enfermedades infecciosas
PRIMERA INFANCIA
Crecimiento y desarrollo
Problemas de salud frecuentes
Lesión
Enfermedades infecciosas
Maltrato infantil
INFANCIA MEDIA A TARDÍA
Crecimiento y desarrollo
Problemas de salud frecuentes
Caries dental
Lesión y enfermedad
Sobrepeso y obesidad
ADOLESCENCIA
Crecimiento y desarrollo
Problemas de salud frecuentes
Lesión
Suicidio
Cáncer
Comportamiento sexual de riesgo y embarazo en la adolescencia
Abuso de sustancias

Los niños no son adultos miniatura. La maduración y el desarrollo físico y psicológico tienen una fuerte influencia sobre el tipo de enfermedad que presentan los niños y sus respuestas a estas enfermedades. Aunque muchos de los signos y síntomas son los mismos en las personas de todas las edades, en el niño es más probable que ocurran algunos padecimientos y complicaciones. Este capítulo proporciona una revisión de las etapas de desarrollo de la niñez y las necesidades de atención médica relacionadas. A lo largo del libro en los diferentes capítulos se presentan enfermedades específicas.

A finales del siglo xix, la tasa de mortalidad infantil era de 200 muertes por cada 1 000 nacidos vivos[1]. Las enfermedades infecciosas eran incontrolables, y los niños especialmente vulnerables debido a sus sistemas inmunitarios inmaduros y la frecuente exposición a otros niños infectados. Hoy en día, la tasa de mortalidad infantil en Estados Unidos ha disminuido de manera significativa como resultado de varios factores, que incluyen:

- Introducción de fármacos antimicrobianos.
- Control de la enfermedad infecciosa.
- Avances nutricionales y tecnológicos.
- Iniciativas de cooperación para la prevención patrocinadas por programas federales y estatales, departamentos locales de salud, el sector privado y la comunidad[2].

Sin embargo, el récord mínimo estadounidense de 6,4 muertes infantiles por cada 1 000 nacidos vivos en 2009 fue más alto que el de muchos países industrializados en el mundo[3, 4]. Es preocupante también la diferencia en las tasas de mortalidad de los lactantes de las diferentes etnias. Los lactantes negros, por ejemplo, no hispánicos y los indios americanos/nativos de Alaska tienen de manera constante una tasa de mortalidad más alta que los de otros grupos étnicos[4]. La mayor disparidad se encuentra en los lactantes afroamericanos no hispánicos. En 2006, la tasa de muerte infantil para los lactantes afroamericanos no hispánicos promedió 13,4 por cada 1 000 nacidos vivos, en contraste con los lactantes blancos no hispánicos cuya tasa de mortalidad promedió fue de 5,6 por cada 1 000[3].

Una de las causas más desconcertantes de mortalidad infantil es la incidencia de nacimientos prematuros y lactantes de bajo peso al nacer (BPN), de mujeres de todas las etnias y clases sociales. Las razones para las disparidades y la incidencia de recién nacidos prematuros y de BPN están relacionadas con la falta de atención prenatal entre las mujeres afroamericanas no hispánicas y el número de nacimientos gemelares, triples y múltiples en las mujeres de raza blanca[2, 5].

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Catalogar el empleo de percentiles para describir el cre cimiento y

desarrollo durante la infancia y niñez.
- Describir los acontecimientos importantes que ocurren durante el desarrollo prenatal desde la fertilización hasta el nacimiento.
- Definir los términos bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional y grande para la edad gestacional.

Los términos *crecimiento* y *desarrollo* describen un proceso dinámico constante que se inicia con la fertilización del óvulo y continúa a través de los períodos de la infancia, niñez y adolescencia hasta lograr la edad adulta. *Crecimiento* describe los cambios físicos en el tamaño del cuerpo como un todo o en sus partes individuales. Por otro lado, el *desarrollo*, abarca otros aspectos del crecimiento, como los cambios en las capacidades, adquisición de habilidades y conductas psicosociales. La adquisición de habilidades ocurre de una manera estándar, de lo sencillo a lo complejo y de lo general a lo específico[6]. Asimismo, el desarrollo pediátrico progresa en una secuencia predecible, de la cabeza hacia los pies (cefalocaudal) y de la línea media hacia la periferia (proximodistal)[6] (figura 2-1). Cada fase del desarrollo se construye sobre los logros anteriores con el fin de lograr una habilidad de mayor nivel. Por ejemplo, el lactante debe primero aprender a voltearse antes de ser capaz de sentarse. De igual modo, el niño que empieza a caminar debe aprender a ponerse de pie antes de que pueda caminar.

Crecimiento y desarrollo comprenden una interacción compleja entre las influencias genéticas y las ambientales, como la nutrición y la estimulación sensorial[6, 7]. La experiencia de cada niño es única, y los patrones de crecimiento y desarrollo tienen una profunda diferencia para cada niño dentro del contexto de lo que se considera como *normal*. Debido a la amplia variabilidad, estas normas a menudo se expresan sólo como términos estadísticos.

La evaluación del crecimiento y desarrollo requiere de la comparación del crecimiento y desarrollo del niño con un estándar. Las estadísticas son cálculos derivados de mediciones que se utilizan para describir la muestra medida o para hacer predicciones acerca del resto de la población representada, por ejemplo. Debido a que los niños crecen y se desarrollan a ritmos diferentes, el estándar debe de alguna manera tomar en cuenta esta variación individual. Lo típico es que el estándar se derive de mediciones hechas en una muestra de niños que se consideraron representativos de la población total. Cuando se hacen mediciones múltiples de variables biológicas como estatura, peso, circunferencia cefálica y presión arterial, la mayoría de

los valores cae alrededor del centro o la media de todos los valores. Al dibujar todos los datos en una gráfica se obtiene una curva en forma de campana, la cual muestra la distribución normal de esos valores de variación continua. La media y la desviación estándar son estadísticas de empleo frecuente en la descripción de las características de una población. La media representa el promedio de las mediciones. Es la suma de los valores dividida entre el número de éstos. Una curva de campana normal es simétrica, con la media en el centro de la curva y una mitad de los valores a cada lado de la media. La desviación estándar determina qué tal lejos varía o se desvía un valor desde la media. Los puntos en una desviación estándar por arriba y debajo de la media incluyen el 68% de todos los valores, 2 desviaciones estándar, el 95% de todos los valores y 3 desviaciones estándar, el 99,7% de todos los valores[7]. Si la estatura de un niño se encuentra dentro de una desviación estándar de la media, él es tan alto como el 68% de los niños en la población. Si la estatura de un niño es mayor que 3 desviaciones estándar por arriba de la media, él es más alto que el 99,7% de los niños en la población.

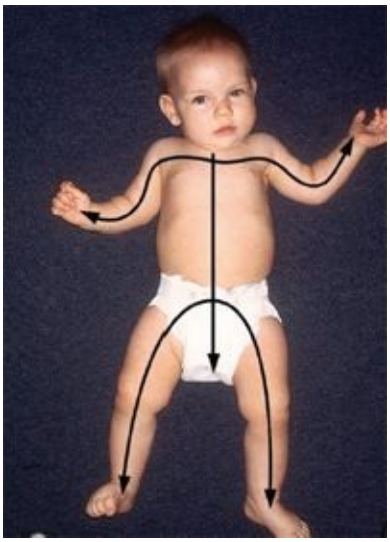


FIGURA 2-1 • El patrón de crecimiento del niño es en dirección de la cabeza a los pies o cefalocaudal y de adentro hacia fuera, patrón que se denomina proximodistal (de Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª ed., p. 77). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La curva de campana también se marca por percentiles, los cuales son útiles para la comparación de los valores de un individuo con otros valores. Cuando se arreglan los datos cuantitativos en orden ascendente y descendente, se describe un valor medio denominado *mediana*, con la mitad de los valores (50%) a cada lado. Los valores se dividen a su vez en percentiles. Un percentil

es un número que indica el porcentaje de valores para la población que son iguales a, o están por debajo del número. Los percentiles se utilizan con más frecuencia para comparar el valor de un individuo con un conjunto de normas. Se utilizan ampliamente para desarrollar e interpretar las gráficas de crecimiento y las mediciones de capacidad e inteligencia.

La utilización de gráficas de crecimiento estandarizadas proporciona a los profesionales de la salud un medio para medir lo que es una trayectoria de crecimiento normal en los niños o alertarlos acerca de lo que es un patrón atípico[8]. En la actualidad, en Estados Unidos se utilizan 2 diferentes gráficas de creci miento basadas en la edad del niño. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan que se utilice la gráfica de crecimiento de la organización Mundial de la Salud (OMS) (2006) para medir a los niños entre 0 y 2 años de edad y la gráfica de crecimiento de los CDC del 2000 para todos los niños mayores de 2 años[8]. Las gráficas de la OMS (2006) difieren de las gráficas de crecimiento de los CDC, que se usaban antes, en que las de la OMS se desarrollaron como el criterio de valoración de un estudio longitudinal riguroso, el cual es una muestra de niños de diversos grupos étnicos[8 a 12]. Debido a que las gráficas de la OMS se desarrollaron con base en una muestra global de niños, es posible aplicarlas a niños sin importar su etnia, estado socioeconómico y tipo de alimentación[12]. Los hallazgos de estudios recientes apoyan el hecho de que las gráficas de crecimiento de la OMS proporcionan un indicador más sensible, lo cual permite una intervención más temprana en los grupos de edad más pequeños[13-15]. Las gráficas de crecimiento para niños se pueden consultar a través del sitio web de los CDC: http://www.cdc.gov/growthcharts/data_tables.htm.

Crecimiento y desarrollo prenatal

Se considera que el desarrollo humano empieza con la fertilización, la unión del espermatozoide con el óvulo que da como resultado un cigoto (figura 2-2). El proceso se inicia con la mezcla de un grupo de cromosomas haploides paternos (23, x o y) y maternos (23, x) en la ampolla de la trompa de Falopio que se funden para formar un cigoto[16, 17]. Durante las primeras 24 h, el organismo unicelular se convierte en organismo de 2 células y durante las 72 h siguientes en un organismo de 16 células denominado *mórula*. Esta serie de divisiones mitóticas se denomina *segmentación*. Durante ésta, la masa celular de rápido desarrollo viaja a través de la trompa de Falopio hasta el útero impulsada por una serie de movimientos peristálticos. Poco después de entrar

al útero (alrededor de 4 días después de la fertilización), la mórula se separa en 2 partes mediante el líquido proveniente del útero. La capa externa da origen a la placenta (trofoblasto) y la capa interna al embrión (embrioblasto). La estructura se denomina ahora *blastocisto*. Para el sexto día, el blastocisto se fija al endometrio. Éste es el inicio de la *implantación*, la cual se termina durante la segunda semana del desarrollo.

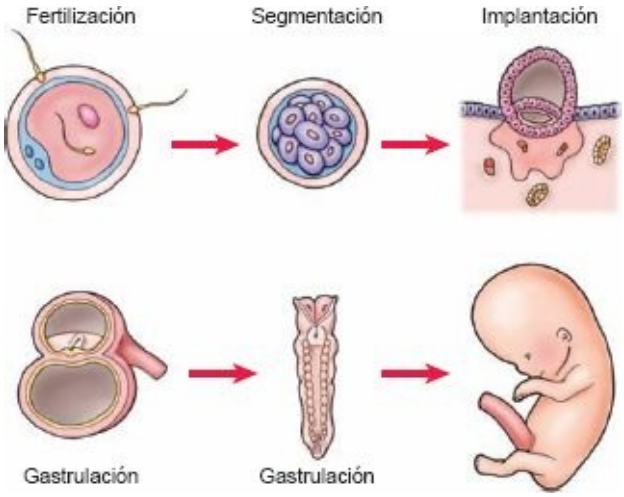


FIGURA 2-2 • Acontecimientos importantes en el desarrollo embrionario.

El desarrollo prenatal se divide en 2 períodos principales. El primero o *embrionario*, se inicia durante la segunda semana y continúa hasta la octava semana después de la fertilización[17, 18]. Durante el período embrionario se desarrollan los principales sistemas orgánicos y muchos funcionan a nivel mínimo. El segundo, o *período fetal*, se inicia en la novena semana. Durante el período fetal, ocurre el crecimiento y diferenciación del cuerpo y los sistemas orgánicos.

Desarrollo embrionario

El desarrollo embrionario progresa a través de 3 etapas[16]. Durante la primera, ocurre el crecimiento a través de un aumento en el número de células y la elaboración de productos celulares. La segunda etapa es de morfogénesis (desarrollo de la forma), la cual incluye un movimiento celular masivo. Durante ésta, el movimiento de las células les permite interactuar unas con otras en la formación de tejidos y órganos. La tercera etapa es la de diferenciación o maduración de los procesos fisiológicos. Al terminar dicha diferenciación se obtienen órganos capaces de realizar funciones especializadas.

El desarrollo embrionario se inicia durante la segunda semana de gestación con la implantación del *blastocisto.* Conforme progresa la implantación del blastocisto, aparece un pequeño espacio en el embrioblasto, el cual es el primordio de la cavidad amniótica. Al mismo tiempo ocurren cambios morfológicos en el embrioblasto que provocan la formación de una placa, casi circular denominada *disco embrionario.*Éste, el cual forma al embrión propiamente dicho, da origen a las 3 capas germinativas del embrión (es decir, ectodermo, mesodermo y endodermo). La tercera semana es un período de desarrollo rápido, notable porque el disco embrionario bilaminar se convierte en trilaminar a través de un proceso denominado *gastrulación*[16 a 18]. El ectodermo se diferencia en epidermis y sistema nervioso y el endodermo da origen a los revestimientos epiteliales de las vías respiratorias, el tubo digestivo y células glandulares de órganos como el hígado y páncreas. El mesodermo se convierte en el tejido de músculo liso, tejido conectivo, vasos sanguíneos, células sanguíneas, médula ósea, tejido esquelético, tejido de músculo estriado y los órganos reproductores y excretores.

La notocorda, eje primitivo alrededor del cual se forma el esqueleto axial, se estructura también durante la tercera semana. El sistema neurológico empieza su desarrollo durante este período. *La neurulación,* un proceso que comprende la formación de la placa neural, pliegues neurales y su cierre, se termina hacia la cuarta semana[16, 17]. Los trastornos durante este período provocan defectos cerebrales y de la columna como la espina bífida. El sistema cardiovascular es el primer sistema orgánico funcional en desarrollarse. El corazón primitivo, el cual late y hace circular la sangre, se desarrolla durante este período. Éste es también el momento en el cual ocurren los defectos congénitos del corazón[6].

En la cuarta semana, ya se ha formado el tubo neural. El embrión empieza a curvarse y doblarse para tomar una característica estructura en forma de «C». Los brotes de las extremidades son visibles, así como las depresiones óticas (es decir, los primordios de los oídos internos) y las placodas del cristalino (primor dios del cristalino). En la quinta semana destaca el crecimiento rápido de la cabeza, secundario al crecimiento cerebral.

Durante la sexta semana, se forman las extremidades superiores mediante la fusión de las prominencias que rodean a la hendidura branquial. En la séptima semana, existe el inicio de los dedos, y los intestinos penetran en el cordón umbilical (herniación umbilical). Ya en la octava semana,, el embrión tiene un aspecto humano, los ojos están abiertos y se identifican con facilidad los párpados y las orejas.

Desarrollo fetal

El período fetal comprende desde la novena semana hasta el nacimiento[16-18]. Entre las semanas 9 y 12, el crecimiento de la cabeza fetal se hace más lento, mientras que el crecimiento longitudinal del cuerpo se acelera en gran medida. Hacia la semana 11, los intestinos y la porción proximal del cordón han regresado al interior del abdomen. Los centros de osificación primaria están presentes en el cráneo y los huesos largos, y para la semana 12 se establece la maduración de los genitales externos del feto. Durante el período fetal, el hígado es el sitio principal de formación de eritrocitos (es decir, de la eritropoyesis). A las 12 semanas, esta actividad disminuye y la eritropoyesis empieza en el bazo. El riñón se vuelve funcional cerca de la semana 12, momento en el cual la orina pasa al líquido amniótico[18].

Las semanas 13 a 16 son notorias por la osificación del esqueleto, el patrón de crecimiento del cabello y la diferenciación de los ovarios en los fetos del sexo femenino[16]. Hacia las semanas 17 a 20 el crecimiento se hace más lento. La piel del feto está recubierta de un vello fino denominado *lanugo* y un material blanco semejante a queso que se denomina *vérmix caseoso.* La cejas y el cabello son visibles. En los fetos del sexo masculino, empiezan a descender los testículos y en los de sexo femenino se forma el útero. Durante este período se forma la grasa parda, la cual es un tipo de tejido adiposo especializado que produce calor mediante la oxidación de ácidos grasos[16]. Se encuentra cerca del corazón y los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro y los riñones y se cree que desempeña un papel en el mantenimiento de la temperatura de estos órganos durante la exposición a los cambios ambientales que suceden después del nacimiento.

Durante las semanas 21 a 25 ocurre un aumento importante en el peso fetal. A las 21 semanas, empiezan los movimientos oculares rápidos y se ha informado de la presencia de refle jos de parpadeo-sobresalto, lo cual ocurre entre las 22 a 23 sema nas después de la aplicación de una fuente vibroacústica al abdomen de la madre. Las células alveolares tipo II del pulmón empiezan a secretar agente tensioactivo. El sistema pulmonar se hace más maduro y capaz de soportar la respiración durante las semanas 26 a 29. Están presentes movimientos respiratorios como resultado de la maduración del sistema nervioso central (SNC). A esta edad, es posible que sobreviva un feto si nace prematuramente y se le proporciona atención posnatal experta. Existe un aumento de peso sustancial durante este tiempo. Aunque todavía está un poco delgado, el feto está mejor proporcionado.

Las semanas 30 a la 34 son importantes por un aumento en la cantidad de

grasa blanca (8% del peso corporal), lo cual le da a las extremidades fetales un aspecto pequeño y grueso[16]. Durante la 35ª semana, están presentes los reflejos de prensión y los pupilares a la luz. Si un feto de peso normal nace durante este período, es prematuro por «fecha» en oposición a prematuro por «peso»[17].

La fecha probable de parto es a los 266 días o 38 semanas después de la fertilización, o 40 semanas después la fecha de última menstruación (FUM)[16]. En este momento, los sistemas neurológico, cardiovascular y pulmonar están lo suficientemente desarrollados para que el lactante haga la transición hacia la vida extrauterina. La supervivencia del recién nacido depende de su adaptación después de quitar la placenta.

Peso al nacer y edad gestacional

El desarrollo durante el período fetal se trata primordialmente de crecimiento rápido y diferenciación de tejidos, órganos y sistemas. El aumento de peso fetal es lineal a partir de las 20 semanas de gestación hasta las 38 semanas. En la última mitad del embarazo, el feto aumenta el 85% de su peso al nacer. Después de las 38 semanas de gestación, la velocidad de crecimiento disminuye, lo que es probable que esté relacionado con la restricción que impone el tamaño del útero y una disminución en la función placentaria[16]. Después del nacimiento, se reanuda el aumen to de peso a una velocidad similar a la intrauterina.

Al nacer, el peso promedio de un recién nacido a término es de 3 000 a 4 000 g. Los lactantes que pesan 2 500 g o menos al nacer se clasifican como de bajo peso al nacer (BPN). Esta clasificación se divide a su vez en muy bajo peso al nacer (MBPN) y extremadamente bajo peso al nacer (EBPN). El primero se define como peso al nacer menor de 1 500 g y el segundo como un peso al nacer menor de 1 000 g[19].

Un lactante se considera de término cuando nace entre el principio de la semana 38 y el final de la semana 41. Un lactante se considera prematuro cuando nace antes del final de la semana 37 y posmaduro cuando nace después del final de la semana 41. La tasa de mortalidad más baja ocurre entre los recién nacidos con pesos entre 3 000 y 4 000 g, y edades gestacionales de 38 a 42 semanas[20].

Crecimiento intrauterino anómalo

El crecimiento del feto en el útero depende de un gran número de factores

intrínsecos y extrínsecos. El crecimiento fetal óp ti mo depende de la función placentaria eficiente, provisión adecua da de energía y sustratos de crecimiento, ambiente hormonal adecuado y suficiente espacio en el útero. La variabilidad del peso al nacer en una población la determinan primordialmente los factores genéticos, el sexo del feto, la salud y nutrición de la madre, su paridad, el potencial intrínseco de crecimiento del feto, así como otros factores fisiológicos y ambientales[21]. El crecimiento anómalo, el cual ocurre en cualquier momento durante el desarrollo fetal, llega a tener consecuencias inmediatas y a largo plazo.

En la década de los 60, Lubchenco y Battaglia establecieron estándares estadounidenses para el peso al nacer, la edad gestacional y el crecimiento intrauterino[22, 23]. Con estos estándares, es posible evaluar la edad gestacional y el crecimiento normal y anómalo. La *Colorado Growth Curve* coloca a los recién nacidos en percentiles[22]. El 80% de los nacimientos se encuentra entre el 10° y el 90° percentil de crecimiento intrauterino[24]. Se considera que el crecimiento es anómalo cuando un recién nacido se ubica por arriba o por debajo de los percentiles 90° y 10°, respectivamente.

Pequeño para la edad gestacional. *Pequeño para la edad gestacional* (PEG) es un término que denota crecimiento fetal insuficiente. Se define como un peso al nacer menor de 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional o por debajo del 10° percentil. Los términos *pequeño para la edad gestacional* y *retraso en el crecimiento intrauterino* (RCI) se utilizan de manera intercambiable pero no son sinónimos[16, 21, 25]. PEG se refiere a un proceso que causa una reducción en el patrón de crecimiento esperado. Sin embargo, PEG se refiere a un lactante con un peso al nacer menor del predeterminado por los límites estandarizados[25].

El RCI puede ocurrir en cualquier momento durante el desarrollo fetal. Dependiendo del momento de su manifestación, el lactante puede tener un retraso del crecimiento simétrico o proporcional o retraso del crecimiento asimétrico o desproporcionado[19]. El crecimiento disminuido que ocurre a principio del embarazo, durante la fase hiperplásica de crecimiento, provoca un retraso del crecimiento simétrico y existe una disminución proporcionada en la longitud, peso y tamaño de la cabeza para la edad gestacional[19, 25]. Esto es irreversible después del nacimiento. Las causas de RCI incluyen anomalías cromosómicas, infecciones congénitas y exposición a toxinas ambientales[16, 19, 25].

El crecimiento disminuido que ocurre más tarde en el embarazo, durante

la fase hipertrófica de crecimiento, provoca un retraso del crecimiento asimétrico[19]. Los lactantes con RCI, debido a desnutrición intrauterina, a menudo tienen una reducción de peso desproporcionada con la longitud o la circunferencia cefálica; pero no tienen deterioro en el crecimiento de la cabeza o el cerebro. Los tejidos y órganos son más pequeños debido a una disminución en el tamaño celular, no por una reducción en el número de células. Después del nacimiento, el deterioro se corrige en parte con una buena nutrición. El crecimiento gestacional se ve afectado por factores maternos, placentarios y fetales. El ambiente materno tiene un efecto im portante sobre el peso y la talla al nacer[25]. Las madres con bajo peso tienen más probabilidad de dar a luz a lactantes de bajo peso.[25] La nutrición y el aumento de peso en la madre están influenciados por muchos factores. Las mujeres en riesgo de mala nutrición y crecimiento fetal pobre incluyen adolescentes, mujeres con estado socioeconómico bajo, aquellas con intervalos cortos entre sus embarazos, las que presentan restricciones dietéticas inusuales o rigurosas y mujeres que realizan un trabajo físico pesado durante el embarazo[25]. Se han relacionado diversas enfermedades maternas con la restricción del crecimiento fetal, que incluyen hipertensión antes del embarazo, diabetes mellitus y enfermedades e infecciones crónicas maternas[25]. Es posible que el retraso del crecimiento en el feto esté también relacionado con la exposición materna a agentes ambientales como drogas, fármacos terapéuticos y riesgos ambientales. El tabaquismo durante el embarazo reduce el peso al nacer. Además, existe una relación entre éste y el número de cigarrillos que consumen las madres embarazadas[16, 25].

La exposición laboral a agentes como disolventes industriales que se utilizan como adelgazantes para pintura, pegamento y barniz son una amenaza para la madre embarazada y el feto[25]. Otros factores que disminuyen el crecimiento fetal incluyen la insuficiencia de la circulación uteroplacentaria y fetoplacentaria[16]. Una amplia gama de procesos patológicos conducen a una reducción tanto en el flujo sanguíneo uterino como la circulación hacia el feto; ambos padecimientos provocan RCI[16].

Los factores fetales relacionados con el RCI incluyen aberraciones numéricas y estructurales de los cromosomas u anomalías en los genes[16]. Además, los nacimientos múltiples causan una disminución progresiva en el peso placentario y fetal conforme aumenta el número de fetos. Los lactantes de gestaciones gemelares y triples tienden a pesar menos que los de gestaciones únicas[25].

Las tasas de mortalidad en los lactantes con RCI son 10 a 20 veces

mayores que la de los lactantes cuyo tamaño y peso son adecuados para la edad gestacional[25]. Las causas de esta mortalidad se deben primordialmente a hipoxia y a anomalías congénitas, aunque otras complicaciones incluyen policitemia, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia[25]. Los lactantes con RCI presentan un aumento del volumen plasmático y masa de eritrocitos circulantes, lo cual es muy probable que provoque hipoxia fetal y la posterior producción de eritropoyetina[25]. Muchos lactantes con RCI presentan también hipoglucemia de ayuno durante los primeros días de vida, la cual es probable que se deba a la disminución de las reservas de glucógeno hepático[25].

Los efectos a largo plazo del retraso del crecimiento dependen del momento y la gravedad de la alteración. Muchos de estos lactantes tienen discapacidades del desarrollo en la exploración de seguimiento, en especial si el retraso del crecimiento es simétrico[19]. Si la alteración ocurrió de forma tardía por insuficiencia placentaria o constricción uterina, una buena nutrición provoca un crecimiento de compensación que permite que el lactante logre metas de crecimiento adecuadas.

Grande para la edad gestacional. *Grande para la edad gestacional* (GEG) es un término que denota crecimiento fetal excesivo y un peso al nacer superior al percentil 90°[20, 25]. El crecimiento excesivo se debe a factores maternos o fetales. Éstos incluyen obesidad y diabetes materna. Los factores fetales comprenden sobre todo anomalías genéticas y cromosómicas[25]. Se ha reconocido que el tamaño de la madre biológica es un factor que influye en el peso al nacer. Las mujeres pesadas tienden a tener lactantes GEG[25]. Las mujeres con diabetes tienden también a tener lactantes GEG, en especial si la diabetes está mal controlada durante el embarazo[25].

Las complicaciones cuando un lactante es GEG incluyen asfixia al nacer y traumatismo debido a dificultad mecánica durante el parto, hipoglucemia, policitemia e hiperbilirrubinemia[25]. La hiperglucemia materna expone al feto a concentraciones elevadas de glucosa, las cuales estimulan la hiperplasia de los islotes pancreáticos fetales y aumentan la secreción de insulina. La insulina aumenta el depósito de grasa y el resultado es un lactante macrosómico (gran tamaño corporal). Los lactantes con macrosomía tienen vísceras crecidas y son grandes y gruesos debido a un aumento en la grasa corporal. La hiperinsulinemia fetal está relacionada con hipoxia fetal y piolicitemia inducida por eritropoyetina. La presencia de policitemia sitúa al lactante en riesgo de hiperbilirrubinemia[25]. Los lactantes GEG y los lactantes de madres diabéticas (LMD) están también en riesgo de hipoglucemia (tema de análisis en

páginas posteriores). Otros efectos posibles a largo plazo de los GEG incluyen resistencia a la insulina, síndrome metabólico, sobrepeso u obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular temprana. Además, cada vez existen más evidencias científicas que vinculan el peso elevado al nacer con un riesgo general de leucemia[26].

Evaluación de la edad gestacional

La evaluación de la edad gestacional se divide en 2 categorías: evaluación prenatal y evaluación posnatal. *La evaluación prenatal* de la edad gestacional suele incluir una historia menstrual minuciosa, acontecimientos físicos importantes durante el embarazo (p. ej., tamaño del útero, detección de la frecuencia cardíaca y movimientos fetales) y pruebas prenatales de madurez (p. ej., ecografía, estudios de líquido amniótico). La regla de Naegele utiliza el primer día de la fecha de última menstruación (FUM) para calcular el día del parto mediante la suma de 7 días a la FUM y contando hacia atrás 3 meses[16, 27]. Este método es inexacto si la madre no tiene buena memoria o tiene antecedentes de menstruaciones irregulares, lo cual interfiere con la identificación de un ciclo normal.

La *evaluación posnatal* de la edad gestacional se hace mediante la exploración de las características físicas externas y neuromusculares solas o en combinación. La evaluación de la edad gestacional debe ser parte de toda exploración inicial del recién nacido. La evaluación exacta de la edad gestacional facilita la evaluación de riesgo y la identificación de anomalías, así como permite intervenciones más tempranas. Dubowitz y Ballard desarrollaron los métodos más completos que se utilizan en los nidos (cuneros) hoy en día. El método Dubowitz es completo e incluye 21 criterios utilizando signos físicos externos (11) y neuromusculares (10)[28]. El cálculo de la edad gestacional se hace mejor dentro de las primeras 12 h de vida y tiene una exactitud de una semana en comparación con la edad gestacional. El método Ballard es un método Dubowitz abreviado que incluye 12 criterios, 6 signos físicos externos y 6 neuromusculares.[27] El New Ballard Score (NBS) se actualizó y modificó para incluir a los lactantes con edades gestacionales de 20 a 44 semanas y es el método que se utiliza con más frecuencia[20, 24].

EN RESUMEN

El crecimiento y desarrollo empiezan con la unión del óvulo y el espermatozoide y son continuos durante toda la vida del niño hasta la edad adulta. Las anomalías durante este proceso tienen efectos profundos en la persona. El desarrollo prenatal está compuesto de 2 períodos, el embrionario y el fetal. Durante estos períodos, el cigoto se convierte en el recién nacido con la madurez orgánica para hacer los ajustes necesarios para la vida extrauterina. Un lactante se considera de término cuando nace entre el principio de la semana 38 y el final de la semana 41. Un lactante se considera prematuro cuando nace antes del final de la semana 37 y posmaduro cuando nace después del final de la semana 41.

Al nacer, el peso promedio de un recién nacido a término es de 3 000 a 4 000 g. Los lactantes que pesan 2 500 g o menos al nacer se clasifican como BPN. A su vez el BPN se divide en MBPN (<1 500 g) y EBPN (<1 000 g) Los lactantes con un peso al nacer mayor

del percentil 90° se consideran GEG. La menor tasa de mortalidad ocurre entre los recién nacidos con pesos entre 3 000 y 4 000 g y edades gestacionales de 38 a 42 semanas.

INFANCIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el crecimiento físico y el desarrollo orgánico durante el primer año de vida.
- Describir las causas y manifestaciones de hipoglucemia neonatal.
- Explicar la forma en que difieren las necesidades de atención médica del lactante prematuro de las del recién nacido o lactante de término.

La etapa de lactancia se define como el tiempo desde el nacimiento hasta aproximadamente los 12 meses de edad. Las primeras 4 semanas de la vida de un lactante se denominan específicamente como período *del recién nacido* o *neonatal*. El lactante empieza la vida como un organismo relativamente indefenso y a través del proceso de desarrollo progresivo, gana habilidades para interactuar y adaptarse al ambiente. El lactante empieza la vida con una serie de reflejos primitivos y poco control corporal. Hacia los 12 meses, un niño es capaz de ponerse de pie solo, sostener una taza y una cuchara, decir varias palabras y jugar con juguetes.

Crecimiento y desarrollo

Longitud y circunferencias de cabeza y tórax

La longitud promedio de una recién nacida mujer a término es de 53 cm el promedio de longitud de un recién nacido varón es de 54 cm[27]. La longitud aumenta cerca del 50% para el final del primer año. Gran parte de este crecimiento longitudinal se debe principalmente al crecimiento del tronco. Lo

típico es que los lactantes dupliquen su peso al nacer a los 6 meses y lo tripliquen al año de edad.

Los huesos del cráneo de los recién nacidos están incompletos y se encuentran conectados por bandas de tejido conectivo denominadas *suturas.* En la unión de las suturas existen espacios más amplios de tejido membranoso, sin osificar, denomina -2 **fontanelas**. La fontanela anterior más grande es palpable hasta cerca de los 18 meses y hasta los 2 años de edad, en comparación con la fontanela posterior, más pequeña, la cual se cierra a los 2 a 5 meses de edad[6]. La suavidad de los huesos craneales y las conexiones laxas de las suturas y fontanelas permiten que durante el parto cambie la forma de la cabeza del lactante (moldeado). Las suturas fibrosas del cráneo del lactante permiten también que el cráneo se agrande durante la infancia y la niñez. El aumento en el tamaño de la cabeza es mayor durante los primeros 2 años, el período de mayor y más rápido desarrollo cerebral. El cierre prematuro de cualquier sutura en el cráneo se denomina *craneosinostosis*[6, 29]. Se desconoce la causa de la craneosinostosis primaria, pero parece que los factores genéticos son importantes. Estas malformaciones varían entre los géneros dependiendo de cuál sutura esté afectada y a menudo están relacionadas con otras anomalías esqueléticas[29]. La sutura cerrada evita que ocurra crecimiento en el área afectada, pero el crecimiento continúa en las suturas no afectadas, lo que provoca una forma de cabeza anómala. Las consecuencias clínicas del cierre prematuro de suturas depende de cual sutura sea la afectada[30] (figura 2-3).

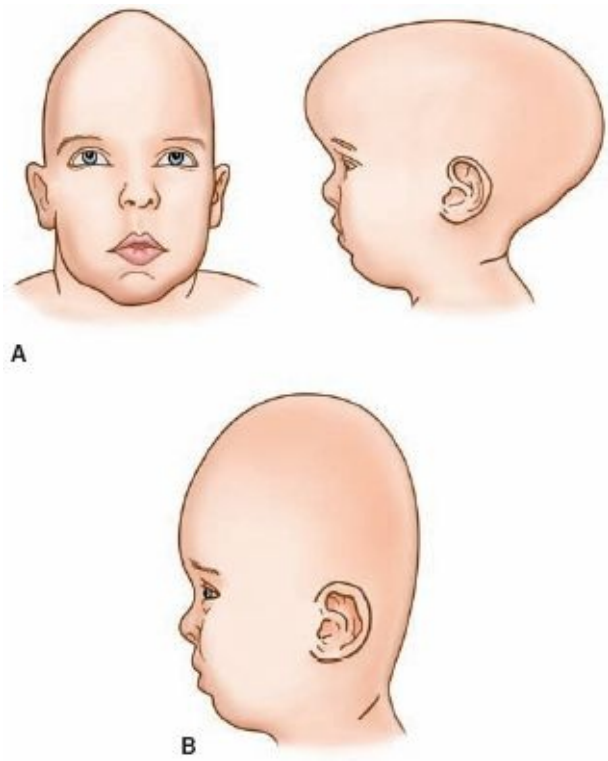


FIGURA 2-3 • Craneosinostosis. (**A**) Escafocefalia debida al cierre de la sutura sagital, en la cual la fontanela anterior es pequeña o está ausente, lo que provoca un cráneo largo, estrecho con forma de cuña. (**B**) Oxicefalia debida al cierre prematuro de la sutura coronal que provoca un cráneo alto, semejante a una torre (adaptado de Moore K. L., Dalley A. F. (2006). *Clinically oriented anatomy* (5ª ed., p. 905). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La circunferencia del tórax al nacer es un poco menor que la circunferencia de la cabeza. Para el primer año, la cabeza y el tórax tienen aproximadamente la misma circunferencia. Después del primer año, la circunferencia del tórax supera la de la cabeza[6]. Después del nacimiento, las variaciones en el crecimiento y desarrollo son las responsables de las diferencias en las proporciones corporales. Por ejemplo, durante el período fetal, la cabeza es la parte dominante debido al crecimiento rápido del cerebro, mientras que durante la infancia predomina el tronco y en la niñez las piernas.

Sistemas orgánicos

Los sistemas orgánicos deben continuar creciendo y madurando después del parto. Muchos tienen un nivel de funcionamiento mínimo al nacer. Esto a menudo coloca al lactante en riesgo de problemas de salud.

Sistema respiratorio. El sistema respiratorio del niño es anatómica y fisiológicamente diferente al del adulto (figura 2-4). Las diferencias se deben

sobre todo a estructuras de vías respiratorias más pequeñas y un sistema funcionalmente inmaduro. Por lo tanto, existe mucha menor capacidad de reserva para esta población[6]. Desde la primera respiración, el sistema respiratorio debe hacer la transición desde una existencia intrauterina a una existencia extrauterina para poder sobrevivir. Las primeras respiraciones expanden los alvéolos e inician el intercambio gaseoso. La frecuencia respiratoria del lactante en un principio es rápida y en particular abdominal, pero con la maduración, la frecuencia respiratoria poco a poco se hace más lenta. La maduración del sistema respiratorio incluye un aumento en el número de alvéolos y el crecimiento de las vías respiratorias. Durante las primeras 4 a 6 semanas de vida los lactantes tienen una respiración nasal obligatoria. Por lo tanto, cualquier obstrucción de las vías respiratorias superiores causa dificultad respiratoria[6]. La tráquea es pequeña y cercana a los bronquios, y las estructuras ramificadas de los bronquios permiten que los agentes infecciosos se transmitan con facilidad a los pulmones. La suavidad del cartílago de soporte de la tráquea, junto con su escaso diámetro, coloca al lactante en riesgo de obstrucción de vías respiratorias. La trompa de Eustaquio es corta y recta y se comunica con el oído, lo que pone al lactante en riesgo de infec ciones del oído medio.



FIGURA 2-4 • Variaciones biológicas y del desarrollo: respiratorias (de Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª ed., p. 653). Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins).

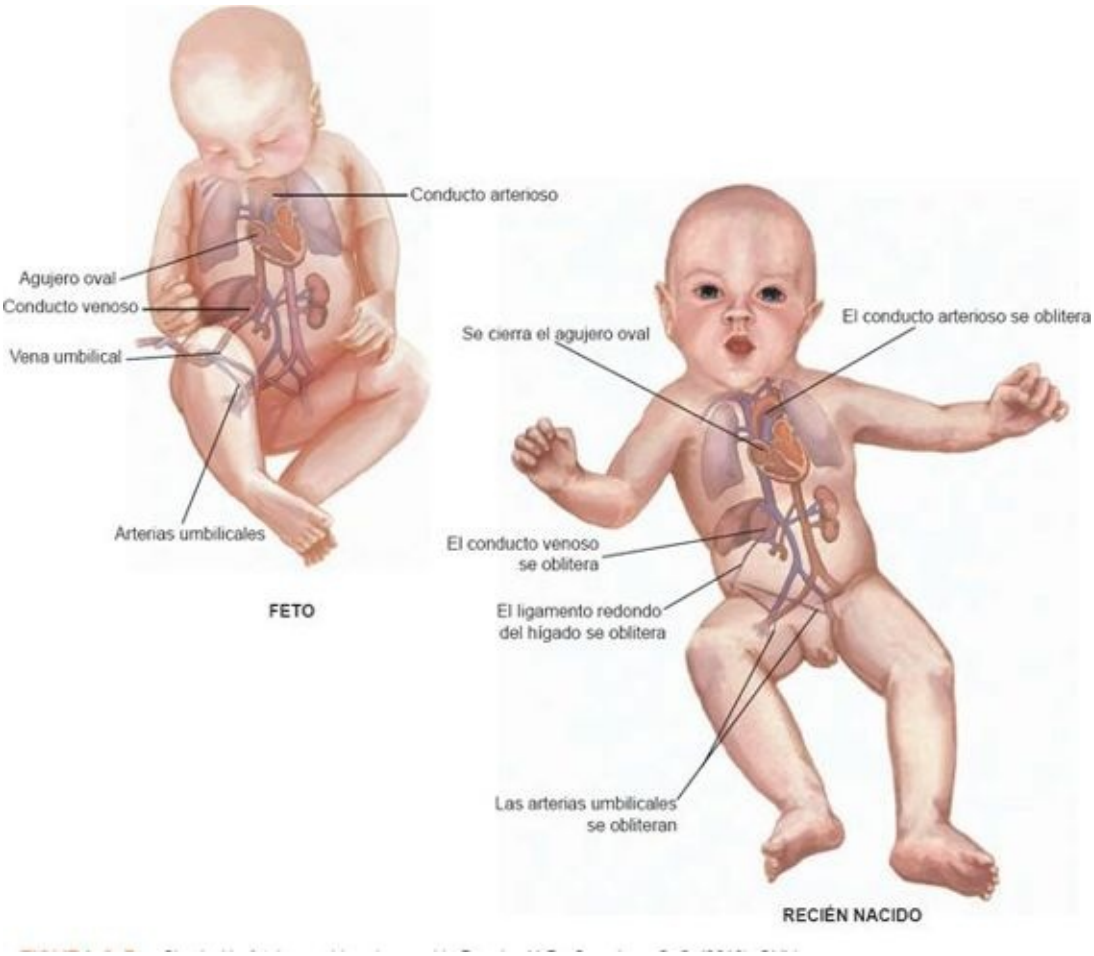


FIGURA 2-5 • Circulación fetal y cambios al nacer (de Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª ed., p. 584). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Sistema cardiovascular. El nacimiento pone en marcha cambios importantes en el sistema cardiovascular. Termina la circulación fetal cuando se pinza el cordón umbilical y el recién nacido empieza a respirar. Al nacer, 3 derivaciones fetales (agujero oval, conducto venoso y conducto arterioso) sufren un cierre funcional debido al cambio de dirección en el flujo sanguíneo[6, 31] (figura 2-5). En ocasiones, el cierre anatómico completo de las 3 derivaciones abarca semanas a meses en el recién nacido sano de término y más tiempo en los recién nacidos prematuros[31]. Al nacer, el tamaño del corazón es grande en relación con la cavidad torácica. El tamaño y peso del corazón se duplica el primer año. En un principio el ventrículo derecho es más muscular que el ventrículo izquierdo, pero esto se revierte conforme este último se convierte en la estructura principal para empujar la sangre hacia la circulación sistémica y aumenta la presión arterial sistólica.

Termorregulación. El mantenimiento de una temperatura corporal estable es una función de producción y conservación del calor aunado a la pérdida de calor. La producción de calor en respuesta al estrés por frío en un adulto ocurre a través de vasoconstricción periférica, inhibición de la sudoración, actividad muscular voluntaria, actividad muscular involuntaria (tiritar) y termogénesis sin tiritar[32]. Sin embargo, muchas de estas respuestas rara vez ocurren en el recién nacido. La principal fuente de producción de calor es a través de termogénesis sin tiritar[32]. Ésta consiste en un proceso fisiológico que se basa sobretodo en el calor liberado a partir de las reservas de grasa parda[32]. La grasa parda se encuentra en los recién nacidos de término. De ahí que la regulación térmica sea un reto mayor para los lactantes prematuros y los de BPN[27].

Los recién nacidos pierden calor hacia el ambiente a través de los siguientes mecanismos:

- Radiación, transferencia de calor desde un área más caliente hacia una más fresca que no está en contacto con el cuerpo.
- Convección, transferencia de calor al ambiente circundante, influenciada por corrientes de aire.

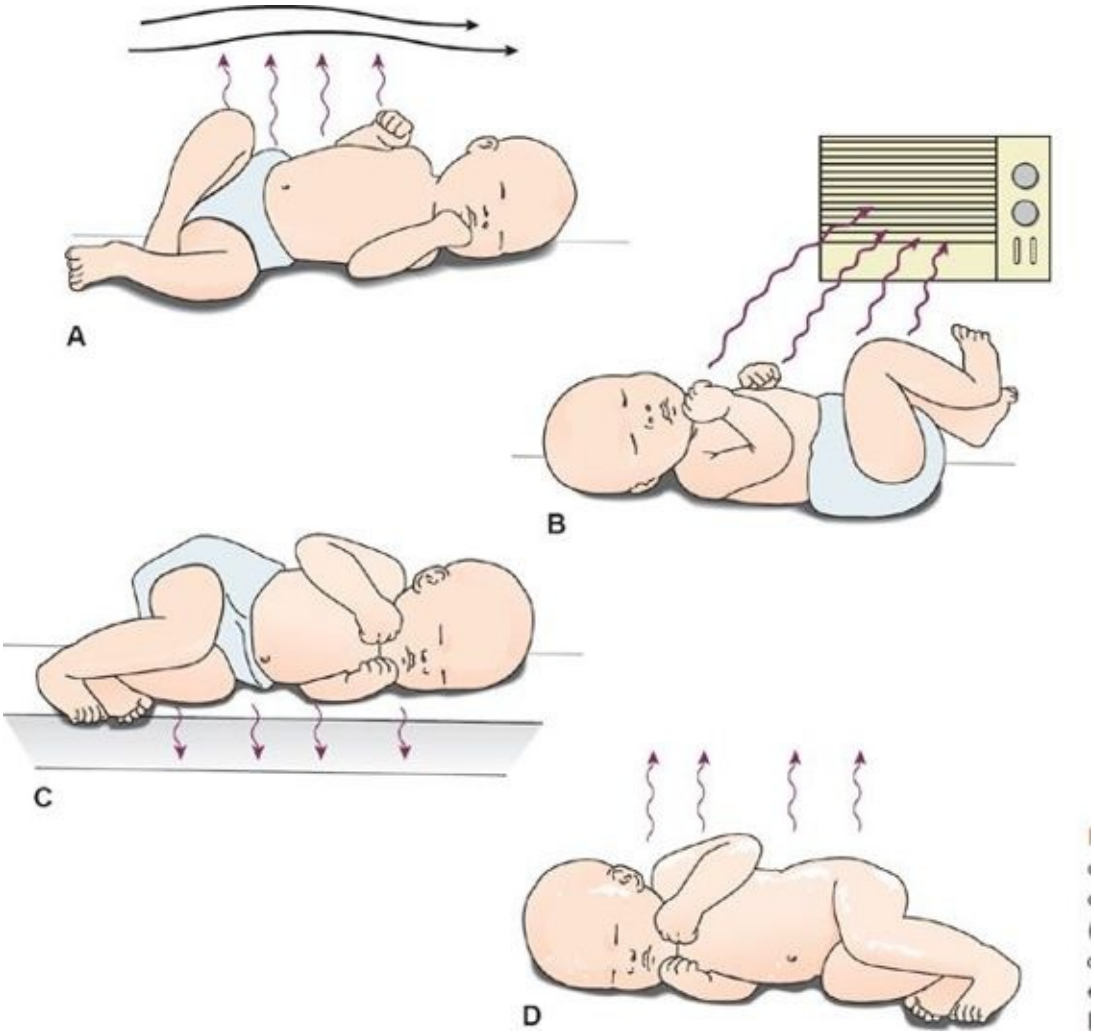


FIGURA 2-6 • Pérdida de calor en el recién nacido. (**A**) Convección, (**B**) radiación, (**C**) conducción, (**D**) evaporación (de Pillitteri A. (2010). *Maternal & child health nursing: Care of the childbearing & child rearing family* (6ª ed., p. 451). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

- Conducción, transferencia de calor a una superficie más fresca que está en contacto directo con el cuerpo.
- Evaporación, enfriamiento secundario a la pérdida de agua desde la piel[27, 33] (figura 2-6).

La pérdida de calor en el lactante prematuro se ve acelerada debido a una mayor proporción de área de superficie con respecto de la masa corporal, reducción del aislamiento del tejido subcutáneo y pérdida de agua a través de piel inmadura.

El ambiente térmico del lactante prematuro debe regularse con cuidado. Lo ideal sería mantener al lactante en un ambiente neutral para lograr una temperatura corporal central estable con mínima necesidad de producción de

calor metabólico a través del consumo de oxígeno. El ambiente térmico neutral para un lactante dado depende de su tamaño, edad gestacional y edad posnatal. Las intervenciones para evitar la pérdida de calor y mantener un ambiente térmico incluyen:

- Secar y envolver a los recién nacidos.
- Colocarlos en cunas térmicas o calentadores radiantes.
- Mantener neutral la temperatura ambiente.
- Recostar al recién nacido desnudo sobre la piel de la madre (cuidado piel con piel) de manera que se transfiera el calor de la madre al recién nacido[27, 32, 34].

Sistema gastrointestinal. El sistema gastrointestinal del lactante está inmaduro y la mayoría de lo procesos digestivos funcionan mal hasta cerca de los 3 meses de edad. La materia fecal del recién nacido se denomina *meconio.* Es de color verde negruzco oscuro y está compuesto de líquido amniótico, secreciones intestinales, células mucosas desprendidas y en ocasiones sangre por la ingestión de sangre materna o un sangrado menor de los vasos del tubo digestivo[27]. La evacuación de meconio debe ocurrir dentro de las primeras 24 h a 48 h en los recién nacidos de término sanos, pero se retrasa hasta 7 días en los recién nacidos prematuros o los que no reciben nutrición enteral debido a enfermedad. Si no se evacua meconio dentro del marco temporal recomendado después del parto, entonces es posible sospechar una anomalía congénita[27].

En ocasiones, al nacer la succión es inadecuada y se requiere de varios días para que sea efectiva. El reflejo de sacar la lengua está presente y ayuda en la succión, pero desaparece hacia los 6 meses de edad. La capacidad gástrica del recién nacido es de cerca de 60 ml a 90 ml. Debido a esta capacidad limitada y el vaciamiento rápido, los lactantes requieren de alimentaciones frecuentes[27].

Sistema genitourinario. El sistema genitourinario del lactante está funcionalmente inmaduro al nacer. Los riñones no concentran la orina hasta las 6 semanas de edad. La primera micción debe ocurrir dentro de las primeras 24 h de vida y suele ser en pequeña cantidad; la orina es de color claro e inodora[27]. La poca capacidad vesical causa micciones frecuentes. El volumen diario total de diuresis aumenta durante la primera semana, desde 30 ml hasta 300 ml. Los recién nacidos que no orinan o que presentan un chorro de orina en proyectil tal vez requieran de mayor evaluación por sospecha de anomalías

congénitas u obstrucción dentro del sistema urinario[27].

Sistema nervioso. Durante la infancia, el sistema nervioso sufre un rápido crecimiento y maduración. En contraste con otros sistemas que crecen con rapidez después del nacimiento, el sistema nervioso crece proporcionalmente más rápido en el útero. El período fetal de más rápido crecimiento cerebral es entre las 15 y 20 semanas de gestación, momento en el cual existe un importante aumento en el número de neuronas. Un segundo aumento ocurre entre las 30 semanas de gestación y 1 año de edad. Cerca de los 12 meses, el peso del cerebro del lactante es 2 veces mayor de lo que era al nacer y tiene casi 2/3 del tamaño que alcanza en el adulto[6].

Al nacer, el sistema nervioso no está integrado por completo, aunque se ha desarrollado lo suficiente como para sostener la vida extrauterina. La mayor parte de los reflejos neurológicos son reflejos primitivos. Los reflejos del recién nacido normal se utilizan para evaluar al sistema nervioso central (SNC) en desarrollo en el recién nacido y el lactante; algunos de estos reflejos incluyen los reflejos palmar (prensión o agarre), de Moro (sobresalto), de búsqueda (succión) y de marcha (escalar).

La maduración del sistema nervioso incluye aumento en el tamaño de las neuronas, el tamaño y el número de las células de la neuroglía y el número de las conexiones interneuronales, así como la ramificación de los axones y dendritas. Conforme progresa esta maduración, el nivel de función del lactante aumenta desde lo simple hacia lo complejo y desde los reflejos primitivos hasta el movimiento intencionado. El control cortical de las funciones motoras se relaciona estrechamente con la mielinización de las fibras nerviosas. La mielinización de diversas vías nerviosas progresa con rapidez después del nacimiento y es un proceso necesario para permitir los movimientos coordinados y la toma de decisiones, junto con las funciones cognitivas, conductuales y emocionales de orden superior[35]. Iniciada en el cerebelo, protuberancia y cápsula interna, la mielinización progresa hacia el extremo posterior del cuerpo calloso (entre los 3 y 4 meses), hacia los lóbulos occipital y parietal (entre los 4 y 6 meses) y después al extremo anterior del cuerpo calloso, los lóbulos frontal y temporal del cerebro (entre los 6 y 8 meses)[35]. La adquisición de la coordinación motora fina y gruesa depende de esta mielinización y maduración.

Las vías de conexión entre neuronas continúan formándose hasta la edad en que el infante empieza a caminar, pero en la edad adulta se utiliza sólo la mitad de las sinapsis totales[27]. De ahí que se ha indicado que el cerebro humano y la red neuronal se adapta al ambiente específico cercano mediante el

refinamiento y fortalecimiento sólo de las redes que se necesitan para la función[27]. El primer año de vida está pleno también de hitos del desarrollo del lactante. Deben satisfacerse las necesidades básicas antes de que el lactante logre estas tareas de desarrollo. Erikson describió el desarrollo de un sentido de confianza como la tarea de la primera etapa[36]. Si no se adquiere la confianza, el lactante se vuelve desconfiado de los demás y frustrado con su incapacidad de controlar el ambiente que lo rodea.

PUNTOS CLAVE

LACTANCIA

- La lactancia es el tiempo desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad; es un período de crecimiento físico, desarrollo y maduración rápidos.
- Los cambios fisiológicos al nacer y los sistemas orgánicos inmaduros colocan al recién nacido y al lactante en riesgo de una variedad de problemas de salud.

Problemas de salud en el recién nacido

Los cambios fisiológicos más profundos que requiere el recién nacido ocurren al momento de la transición desde la vida intrauterina a la vida extrauterina. Para sobrevivir debe iniciarse la respiración al momento de nacer. Las derivaciones fetales (es decir, el agujero oval y el conducto arterioso) empiezan a obliterarse y la circulación de la sangre cambia de ser un circuito en serie a uno en paralelo. La regulación de la temperatura es una respuesta crucial para la supervivencia del lactante. La gran área de superficie del recién nacido y la falta de grasa subcutánea lo predisponen a un pérdida excesiva de calor. La concentración de glucosa sanguínea en el feto es aproximandamente 15 mg/dl menor que las concentraciones de glucosa materna y en ciertos grupos de alto riesgo en ocasiones disminuyen hasta niveles hipoglucémicos.

Sufrimiento al nacer y calificación de Apgar

La calificación de Apgar, diseñada por la doctora Virginia Apgar, es un

sistema de puntuación que evalúa el bienestar del lactante al momento de nacer[37]. El sistema aborda 5 categorías (a saber, frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, reflejo de irritabilidad y color) con una puntuación total que va de 0 a 10, dependiendo del grado al cual estas funciones estén presentes (tabla 2-1). Las evaluaciones se realizan al minuto y a los 5 minutos después del parto. Una calificación de 0 a 3 es indicativa de sufrimiento intenso, 4 a 6 de sufrimiento moderado y 7 a 10 de sufrimiento leve o ausente. La mayoría de los lactantes se califican con 6 a 7 al minuto y 8 a 9 a los 5 min. Si la calificación es de 6 o menos, la evaluación debe repetirse cada 5 minutos hasta que se obtenga una calificación de 7 o mayor. Una calificación anómala a los 5 minutos es más predictiva de problemas de desenlace de supervivencia y neurológico que al minuto[20, 27].

TABLA 2-1 SISTEMA DE CALIFICACIÓN APGAR

SIGNO	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	Lenta, <100 lpm	>100 lpm
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento e irregular	Bueno, llanto fuerte
Tono muscular	Flácido	Cierta flexión de las extremidades	Movimiento activo
Reflejo de irritabilidad	Ninguno	Mueca	Tos o estornudo
Color	Pálido, azul	Cuerpo rosa, extremidades azules	Completamente rosa

De Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª ed., p. 526). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Hipoglucemia neonatal

La concentración de glucosa por lo general disminuye en el período posnatal inmediato, aunque la concentración suele estabilizarse a un valor de 50 mg/dl o más en el transcurso de las primeras 3 h de vida, en los lactantes de término normales[38]. Si las concentraciones permanecen por debajo de 45 mg/dl, entonces debe considerarse que la concentración sanguínea es anómala e indicativa de hipoglucemia[27]. En los recién nacidos, los síntomas clásicos de hipoglucemia no siempre están presentes cuando existe una concentración baja de glucosa en sangre; la falta de síntomas es engañosa y es posible que comprometa el metabolismo cerebral[38]. Asimismo, si el recién nacido presentara una hipoxemia o isquemia, además de la hipoglucemia, entonces estaría en riesgo de daño cerebral permanente[38]. Es por ello que todos los lactantes deben revisarse en busca de hipoglucemia. La glucosa en sangre se mide con facilidad mediante punción del talón y la utilización de un glucómetro. Los signos y síntomas de hipoglucemia neonatal incluyen cianosis, apnea, hipotermia, hipotonía, alimentación insuficiente, letargo y

convulsiones[38]. Los recién nacidos que están en riesgo particular de hipoglucemia neonatal son los hijos nacidos de madres diabéticas (HMD), los prematuros y los RCI.

Los factores relacionados con hipoglucemia en los HMD son hiperinsulinemia y disminución de la secreción de glucagón[38]. La glucosa cruza con facilidad la placenta y como consecuencia los HMD están expuestos a concentraciones elevadas de glucosa en sangre, una condición que estimula la hipertrofia e hiperplasia de las células de los islotes en el recién nacido. Otros varios procesos fisiológicos ocurren en los HMD durante la transición hacia la vida extrauterina. Los cambios fisiológicos combinados provocan un patrón hormonal plasmático anómalo de insulina elevada, glucagón bajo y adrenalina baja; los cambios hormonales inhiben la producción de glucosa endógena del recién nacido, lo que causa un estado de hipoglucemia[38]. Los recién nacidos con concentraciones altas de insulina en sangre o hiperinsulinemia a menudo son GEG; sin embargo, si la diabetes está bien controlada durante el embarazo de la madre, el trabajo de parto y el alumbramiento, entonces el recién nacido es casi de tamaño normal y tal vez tenga menor probabilidad de tener hipoglucemia[38]. Los lactantes prematuros y los RCI son otras 2 poblaciones en riesgo de desarrollar hipoglucemia. Los factores relacionados con hipoglucemia en estos lactantes incluyen reservas inadecuadas de glucógeno hepático, de proteína muscular y grasa corporal, lo cual es necesario para satisfacer las necesidades de energía[38]. Debido a que estos lactantes son pequeños, sus sistemas enzimáticos para la gluconeogénesis no se han desarrollado por completo[38]. Además, los lactantes con asfixia perinatal y algunos recién nacidos PEG, en ocasiones tienen hiperinsulinemia transitoria, la cual favorece la hipoglucemia[38].

Ictericia/hiperbilirrubinemia neonatal

La hiperbilirrubinemia en los recién nacidos se refiere a una concentración elevada de bilirrubina sérica. Con este padecimiento, la piel del lactante tiene un color amarillo o ictericia debida a la acumulación excesiva de bilirrubina no conjugada, liposoluble[39, 40]. Durante el embarazo, la bilirrubina circulante del feto se elimina por medio del hígado materno a través de la placenta. Sin embargo, después del nacimiento, toma su lugar el sistema biliar inmaduro del recién nacido. Este proceso de transición requiere tiempo y más del 50% de todos los recién nacidos a término y la mayoría de los lactantes prematuros desarrolla hiperbilirrubinemia. La bilirrubina es un subproducto de la desintegración de la hemoglobina contenida en los eritrocitos. En los recién

nacidos, los eritrocitos viven durante un lapso más corto, de 70 a 90 días, en contraste con los niños mayores, en quienes los eritrocitos viven durante 120 días[39]. Normalmente, cerca de 2/3 de la bilirrubina no conjugada producida por un recién nacido a término se elimina por el hígado. Sin embargo, la relativa inmadurez del hígado del recién nacido y la corta vida de los eritrocitos fetales predisponen al recién nacido a término a la hiperbilirrubinemia. Con el establecimiento de una nutrición enteral suficiente, eliminación intestinal regular y el volumen de líquidos normal, el hígado suele ser capaz de eliminar el exceso de bilirrubina.

Existen varios tipos de ictericia neonatal: fisiológica, kernícterus (ictericia nuclear) e ictericia por la leche materna. La *ictericia fisiológica* es el término que se utiliza para describir el estado que ocurre en el período neonatal inmediato sin signos de enfermedad. La concentración promedio de bilirrubina no conjugada o indirecta en la sangre del cordón umbilical es de 1 mg/dl a 3 mg/dl[40]. La ictericia se observa en el lactante a término 2 a 3 días después de nacer. La elevación de la bilirrubina sérica llega a su máximo de 5 mg/dl a 6 mg/dl entre el segundo y cuarto día de vida y disminuye hasta menos de 2 mg/dl entre los 5 y 7 días de vida[40].

La ictericia y su hiperbilirrubinemia subyacente se consideran patológicas si el momento de aparición, duración y patrón de aparición se desvía de manera significativa de los de la *ictericia fisiológica*[40]. El desarrollo del kernícterus o encefalopatía por bilirrubina es un síndrome neurológico provocado por concentraciones demasiado altas de bilirrubina sérica (>25 mg/dl a 30 mg/dl), en el cual la bilirrubina cruza la barrera hematoencefálica y se deposita bilirrubina no conjugada en los ganglios basales y los núcleos del tallo cerebral[39, 40]. El kernícterus se desarrolla en concentraciones menores de bilirrubina en los lactantes prematuros. No está del todo claro el nivel exacto en el cual las concentraciones de bilirrubina son dañinas para los lactantes con BPN.

Aunque es poco frecuente, la ictericia y las concentraciones elevadas de bilirrubina no conjugada ocurren también en los lactantes alimentados al seno materno (*ictericia por la leche materna*). Se presenta después del séptimo día de vida, con concentraciones máximas hasta de 10 mg/dl a 20 mg/dl que se alcanzan durante la segunda a tercera semana[40]. Se recomienda cesar la lactancia durante 1 o 2 días y la sustitución por fórmula sue le provocar una disminución rápida en la bilirrubina sérica, después de lo cual por lo general es posible reanudar la lactancia sin que reaparezca la hiperbilirrubinemia.

El objetivo del tratamiento para la ictericia neonatal e hiperbilirrubinemia es

prevenir que las concentraciones de bilirrubina en sangre lleguen a niveles neurotóxicos[39, 40]. Las intervenciones terapéuticas incluyen amamantamiento frecuente para prevenir la deshidratación, fototerapia arriba de la cabeza o con almohadillas de fibra óptica y, en los casos graves, transfusiones de recambio sanguíneo[39]. La fototerapia utiliza una luz azul artificial especial para alterar la bilirrubina de manera que se excrete con más facilidad en la orina y las heces. Es poco frecuente que se requieran las transfusiones de recambio sanguíneo, pero está indicado cuando las concentraciones de bilirrubina llegan a 25–30 mg/dl o si está presente anemia como resultado del proceso hemolítico[39].

Lesiones al nacer

La mortalidad y morbilidad neonatal que se deben a lesiones sufridas durante el proceso del nacimiento no alcanzan el 2%[41]. Los factores predisponentes para las lesiones al nacer incluyen (1) edad materna menor de 16 o mayor de 35 años; (2) mujer primigrávida; (3) desproporción cefalopélvica; (4) trabajo de parto prolongado o rápido; (5) detención transversa profunda de la presentación del feto con oligohidramnios; (6) presentación anómala; (7) empleo de fórceps de media cavidad o extracción con vacío; (8) producto con MBPN; (9) prematuridad extrema; (10) cabeza fetal grande (p. ej., hidrocefalia); (11) anomalías fetales; y (12) peso fetal[41] (p. 64).

Lesiones craneales. El contorno de la cabeza del recién nacido a menudo refleja los efectos de la presentación. La suavidad de los huesos del cráneo en los lactantes y sus conexiones laxas en las suturas y fontanelas permiten que la forma de la cabeza se moldee durante el nacimiento. En el parto cefálico la cabeza suele aplanarse en la frente con el vértice elevado y formando un plano al final de los huesos parietales y la parte posterior del cráneo u occipucio que baja en forma abrupta (figura 2-7). Uno o dos días después la cabeza toma una forma más ovalada[27]. Este moldeado no ocurre en los productos con presentación pélvica u operación cesárea.

Caput succedaneum (bolsa serosanguinolenta) es un área localizada de edema del cuero cabelludo causado por presión sostenida de la presentación contra el cérvix, durante el parto cefálico[42, 43]. El *caput succedaneum* en ocasiones se extiende a varias líneas de sutura y tiene petequias, púrpura o equimosis en la superficie. No requiere de tratamiento y suele resolverse durante la primera semana de vida. El *cefalohematoma* es una acumulación subperióstica de sangre proveniente de vasos sanguíneos rotos[42, 43]. Los márgenes están bien delimitados y no cruza líneas de sutura. Suele ser

unilateral, pero es posible que sea bilateral y por lo general ocurre sobre el área parietal. El sangrado perióstico es lento y, por lo tanto, no es aparente durante las primeras 24 h a 48 h. La piel suprayacente no presenta cambio de color. En ocasiones existen fracturas del cráneo; éstas suelen ser lineales, sin depresión y no requieren de tratamiento. Los lactantes con cefalohematomas suelen ser asintomáticos. El manejo incluye vigilancia en busca de hiperbilirrubinemia. La resolución suele ocurrir en un período de 2 semanas a 3 meses. Rara vez el cefalohematoma se complica. Los cefalohematomas grandes provocan sangrado importante, que causa anemia e hiperbilirrubinemia. En casos raros, un lactante desarrolla una hemorragia subdural o subaracnoidea. En ocasiones se desarrollan depósitos de calcio y la tumefacción llega a permanecer hasta un año.



FIGURA 2-7 • Moldeado de la bóveda craneal o porción posterior del cráneo del recién nacido (de Moore K. L., Dalley A. F. (2006). *Clinically oriented anatomy* (5ª ed., p. 903). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Fracturas. Las fracturas del cráneo son poco frecuentes debido a que el cráneo compresible del producto se moldea para ajustarse al contorno del canal del parto. Sin embargo, en ocasiones se presentan fracturas y más a menudo después de un parto con fórceps o contracción intensa de la pelvis relacionada con un trabajo de parto prolongado y difícil. Las fracturas del cráneo pueden ser lineales o deprimidas. Las fracturas lineales no complicadas

a menudo son asintomáticas y no requieren tratamiento. Las fracturas de cráneo deprimidas se descubren por la hendidura palpable en la cabeza del lactante. Requieren de intervención quirúrgica si existe compresión del tejido cerebral subyacente. Una fractura lineal simple suele sanar en el transcurso de varios meses[41 a 43].

La clavícula es el hueso que se fractura con más frecuencia durante el parto[44, 45]. Ocurre cuando se dificulta el alumbramiento de los hombros en las presentaciones cefálica (es decir, la cabeza primero) o pélvica. El lactante puede o no presentar una restricción del movimiento en las extremidades superiores, pero el movimiento pasivo provoca dolor. Es posible que existan cambios en la coloración o deformidad, así como crepitación en la palpación (es decir, un sonido crepitante provocado por el frotado de los huesos uno contra otro) e irregularidad. El tratamiento para las fracturas completas consiste en la inmovilización del brazo y el hombro y analgesia[44, 45].

Lesiones de nervios periféricos. Los plexos braquiales están situados por arriba de las clavículas en las bases anterolaterales del cuello. Están compuestos de los ramos ventrales de los nervios quinto cervical (C5) hasta el primero torácico (T1). Durante los partos de presentación cefálica, la tracción lateral excesiva de la cabeza y el cuello lejos de los hombros causa una lesión por estiramiento del plexo braquial de ese lado. En la presentación pélvica, la tracción lateral excesiva del tronco, antes del alumbramiento de la cabeza, desgarra los ramos inferiores de la médula cervical. Si la presentación pélvica incluye un parto con los brazos por arriba de la cabeza, es posible que se provoque una lesión de la quinta y sexta raíces espinales. Cuando ocurre lesión del plexo braquial, causa parálisis de la extremidad superior. Con frecuencia la parálisis es incompleta[43, 45].



FIGURA 2-8 • Posición del brazo derecho en un lactante con parálisis de Erb. Después de la parálisis parcial del brazo, el brazo se mantiene en una posición de «propina del camarero» con abducción y rotación interna del hombro, extensión del codo con pronación del antebrazo y flexión de la muñeca y los dedos.

Hay 3 tipos de lesión del plexo braquial: la parálisis de Erb (es decir, del brazo), la parálisis de Klumpke (es decir, del antebrazo) y la parálisis del brazo completo. Los factores de riesgo incluyen producto GEG y un parto difícil y traumático. La parálisis de Erb o lesión del plexo superior que afecta de C5 a C7 constituye cerca del 90% de las lesiones del plexo[42, 45]. Se manifiesta con grado variable de parálisis del hombro y el brazo. El brazo afectado se mantiene en «posición de propina de camarero», con abducción y rotación interna del hombro, extensión en el codo, pronación del antebrazo y flexión de la muñeca y los dedos[42, 43] (figura 2-8). Cuando se levanta al lactante, la extremidad afectada está flácida. El reflejo de Moro es incompleto o está ausente, pero el reflejo de prensión está presente. La parálisis de Klumpke o lesión del plexo inferior en C5 a T1 es rara y se presenta con parálisis de la mano[42, 43, 45]. El lactante presenta caída de la muñeca, los dedos están relajados y el reflejo de prensión está ausente. El reflejo de Moro es incompleto con la extremidad superior extendida y en abducción normal,

mientras que la muñeca y los dedos permanecen flácidos[43, 45].

El tratamiento de las lesiones del plexo braquial incluye inmovilización, posición adecuada y un programa de ejercicio. La mayoría de los lactantes se recupera en 3 a 6 meses. Si persiste la parálisis después de este tiempo, es posible hacer una reparación quirúrgica (es decir neuroplastia, anastomosis termino-terminal, injerto de nervio)[43, 45].

Problemas de salud del lactante prematuro

Los lactantes nacidos antes de las 37 semanas de gestación se consideran prematuros. A menudo caen dentro de la categoría de BPN, ya que la mayoría pesa menos de 2 500 g y muchos pesan menos de 1 500 g. La mortalidad y morbilidad son más altas en la población de prematuros, con tasas inversamente proporcionales a la duración de la gestación. Aunque, en general, las tasas de nacimientos prematuros en Estados Unidos van en declive (12,3% en 2008), continúa existiendo un interés por reducir aún más la incidencia de lactantes con BPN y MBPN[46]. La meta nacional es reducir el número de lactantes con BPN a menos del 5% de nacidos vivos y a los MBPN a menos del 0,9% de nacidos vivos desde basales del 7,6% y el 1,4%, respectivamente[27]. Los objetivos para esta iniciativa nacional son mejorar la atención prenatal para todas las etnias y prevenir los nacimientos prematuros y las complicaciones relacionadas que surgen en los lactantes prematuros como resultado del aumento de susceptibilidades y la inmadurez de los sistemas orgánicos. El lactante prematuro está mal preparado para soportar los rigores de la transición extrauterina. Los sistemas orgánicos están inmaduros y es posible que no sean capaces de sostener la vida. El sistema respiratorio tal vez no sea capaz de soportar el intercambio gaseoso; la piel es delgada, gelatinosa y se daña con facilidad; el sistema inmunitario está comprometido y es posible que no luche de manera efectiva contra la infección; y la falta de grasa subcutánea pone al lactante en riesgo de inestabilidad térmica. Las complicaciones de la prematuridad incluyen síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia pulmonar, taquipnea transitoria, neumonía congénita, fugas de aire pulmonar, displasia broncopulmonar, apnea recurrente, inestabilidad de la glucosa, hipocalciemia, hiperbilirrubinemia, anemia, hemorragia intraventricular (HIV), infección bacteriana o viral, retinopatía de la prematuridad y coagulopatías intravasculares diseminadas.

Problemas respiratorios. El *síndrome de dificultad respiratoria* es la complicación más frecuente de la prematuridad. La causa principal del SDR es la falta de agente tensioactivo en los pulmones. A las 24 semanas de gestación,

existen pequeñas cantidades de agente tensioactivo y pocos sacos aéreos terminales (es decir, alvéolos primitivos), con vascularidad pulmonar subdesarrollada. Si un lactante nace en este momento, existen pocas probabilidades de supervivencia. Hacia las 26 a 28 semanas, suele existir suficiente agente tensioactivo y desarrollo pulmonar para permitir la supervivencia. La insuficiencia de agente tensioactivo conduce a una disminución en la elasticidad del pulmón, reducción de la ventilación alveolar y atelectasia. Las manifestaciones clínicas incluyen quejido respiratorio, respiraciones superficiales y rápidas, retracción xifoidea, aleteo nasal y cianosis.

La disponibilidad del tratamiento de reemplazo con un tensioactivo exógeno ha mejorado en gran medida el desenlace del SDR. La administración de corticoesteroides en mujeres en trabajo de parto prematuro ha mostrado acelerar la maduración pulmonar en sus lactantes. Los esteroides prenatales son aho ra parte de la atención estándar para las mujeres en trabajo de parto prematuro hasta las 34 semanas. Sin embargo, debido a que ha mejorado la supervivencia de los lactantes más enfermos y en vista de que lo típico es que su manejo incluya ventilación mecánica, ha aumentado la incidencia de otras complicaciones. Éstas incluyen síndrome de fuga de aire, displasia broncopulmonar y HIV[27, 45].

Respiración periódica y *apnea de la prematuridad* son otros problemas respiratorios frecuentes en los lactantes prematuros. Breves pausas apneicas con una duración de 5 s a 10 s (*respiración periódica*) es un hallazgo frecuente que a menudo se resuelve sin ninguna causa obvia. En contraste, la *apnea de la prematuridad* se define como la falta de respiración durante 15 s a 20 s o más y que a menudo se acompaña de bradicardia o cianosis[47]. La apnea de la prematuridad es el resultado ya sea de la falta de esfuerzo respiratorio (apnea central) o debida a una obstrucción en la vía respiratoria superior (apnea obstructiva)[47].

El manejo de la apnea y la respiración periódica incluye el empleo de monitores cardiorrespiratorios y otros múltiples tratamientos dependiendo de la causa de la apnea. A menudo es suficiente con la estimulación táctil para abortar los episodios leves de apnea. En la apnea recurrente o prolongada en ocasiones es necesario succionarlo, cambiarlo de posición, aplicar soporte respiratorio y oxígeno. Asimismo, se utilizan las metilxantinas (p. ej., cafeína, teofilina) para aumentar el esfuerzo respiratorio central en la apnea recurrente de la prematuridad[47, 48]. Los lactantes con ap nea obstructiva responden a la presión positiva continua a vía aérea (CPVA) nasal o la presión positiva en vía

aérea de 2 niveles[47, 48].

Hemorragia intraventricular. La HIV o sangrado dentro de los ventrículos cerebrales es una preocupación importante dentro de la población de lactantes prematuros (figura 2-9). Se cree que el sangrado es provocado por alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral hacia vasos dañados en la matriz germinal, una estructura de desarrollo temprano que contiene un lecho vascular frágil con poco soporte de tejido conectivo[6]. La incidencia de HIV aumenta conforme se reduce el peso al nacer y la edad gestacional. La incidencia es mayor en quienes pesan menos de 1 500 g o quienes tienen menos de 28 semanas de gestación[6, 43, 44]. El HIV de nuevo inicio es raro después del primer mes de vida[44].



FIGURA 2-9 • Hemorragia intraventricular en un lactante prematuro (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 260). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

RECUADRO 2-1 CLASIFICACIÓN DE

LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

Grado I: hemorragia sólo en la matriz germinal.
Grado II: hemorragia en la matriz germinal con extensión hacia los ventrículos.
Grado III: hemorragia en la matriz germinal con ventrículos dilatados.
Grado IV: hemorragia intraventricular con extensión al tejido cerebral.

De Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Los factores de riesgo para HIV incluyen prematuridad, SDR, hipotensión, corioamnioitis, preeclampsia, hipotermia, persistencia del conducto arterioso y líneas umbilicales[6]. La ecografía craneal es el método de elección para el diagnóstico de HIV. Se ha adoptado un sistema de calificación estándar mediante el empleo de la ecografía para la evaluación de HIV 6 (recuadro 2-1). Las manifestaciones clínicas las determina el grado de compromiso. Los síntomas más frecuentes son mal tono muscular, letargia, apnea, disminución del hematocrito y somnolencia[44]. En algunos casos (grados I y II), los lactantes están asintomáticos. La mayoría de las hemorragias se resuelve, aunque las más graves en ocasiones obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo, lo que causa una hidrocefalia progresiva u otras anomalías neurológicas.

Enterocolitis necrosante (ECN). La ECN es un padecimiento adquirido, potencialmente mortal, del tubo digestivo del recién nacido. El trastorno se caracteriza por necrosis de la mucosa o las capas submucosas del intestino y constituye del 1% al 7% de las hospitalizaciones a la unidad de cuidados intensivos neonatales[45, 49]. Los lactantes prematuros tienen el mayor riesgo de ECN debido a la inmadurez del tubo digestivo. El trastorno rara vez se observa en lactantes a término, y la incidencia y mortalidad aumenta con el peso al nacer y la edad gestacional decrecientes[45, 49].

Aunque se desconocen las causas exactas de la ECN, se sospecha que 3 factores contribuyen a la enfermedad: isquemia intestinal, efecto de las alimentaciones enterales (sustrato meta-bólico) y organismos patógenos[6, 45, 49]. Lo más probable es que la ECN se desarrolle a partir de una interacción

entre la pérdida del funcionamiento de la mucosa causado por una variedad de factores (es decir, isquemia intestinal, infección, inflamación) y la respuesta del lactante a la lesión (circulatoria, inmunitaria, inflamatoria)[45, 49]. Cualquier porción del intestino llega a afectarse, pero la que se encuentra distal del íleon y el segmento proximal del colon son los afectados con más frecuencia. La necrosis del intestino puede ser superficial, cuando afecta sólo la mucosa o la submucosa, o extenderse a través de toda la pared intestinal (figura 2-10). Si se daña todo el grosor de la pared intestinal, es posible que suceda una perforación. El ECN suele tener su inicio en la segunda semana, aunque es posible que ocurra hasta el tercer mes en los lactantes MBPN[40].



FIGURA 2-10 • ECN neonatal. Fotografía de autopsia del intestino de un lactante que murió de ECN, en la que se muestra la necrosis y la neumatosis del intestino (de Centers for Disease Control and Prevention. (2008). Public Health Image Library. ID #857. [En línea]. Disponible: http://phil.cdc.gov/phil/home.asp).

Las manifestaciones clínicas de la ECN son variables. Sin embargo, los síntomas clásicos iniciales suelen ser intolerancia a la alimentación, distensión abdominal y evacuaciones sanguinolentas poco después de la primera semana de vida[49]. La gravedad de la enfermedad varía desde leve hasta grave, en la cual ocurre perforación intestinal y un deterioro del cuadro clínico que es típico que conduzca a shock[49]. El diagnóstico clínico es principalmente radiográfico. El signo radiográfico característico de ECN es la neumatosis intestinal o aire intramural[45 a 49]. El neumoperitoneo es indicativo de perforación intestinal[45, 49].

El tratamiento incluye cese de las alimentaciones, descompresión nasogástrica, antibióticos de amplio espectro, reemplazo de líquidos y electrolitos y nutrición parenteral total[45, 49]. En cerca del 25% al 50% de los

lactantes con ECN es necesaria la intervención quirúrgica para extirpar el intestino necrótico y crear un estoma[45, 49]. Las estrategias de prevención incluyen la promoción de la alimentación al seno materno, ya que existe una menor incidencia de ECN en los lactantes que alimentados con leche materna, y la administración de preparaciones de probióticos para aumentar la función de barrera de la mucosa, mejorar la nutrición y reducir la colonización de la mucosa por posibles patógenos[45, 49 a 51].

Infección neonatal y septicemia. Las septicemias bacterianas se caracterizan por signos de infección sistémica en presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. En Estados Unidos, la incidencia de septicemia bacteriana en el recién nacido es de cerca de uno a dos recién nacidos por cada 1 000 nacidos vivos y hasta el 20% de los lac tantes en las unidades de cuidados intensivos neonatales tiene hemocultivos positivos[52]. Los lactantes prematuros tienen un mayor riesgo de infectarse que los lactantes nacidos a término (1:250 en los prematuros y 1:1 500 en los nacidos a término), debido a que la mayoría de los anticuerpos maternos (inmunoglobulina [Ig] G) se transfieren durante las últimas semanas de gestación[45]. Además, las concentraciones de Ig en el cordón son directamente proporcionales a la edad gestacional[45].

A menudo se utilizan los términos *de inicio temprano* y *de inicio tardío* para describir 2 diferentes categorías relacionadas con el inicio de la infección. Las infecciones de *inicio temprano* se definen como aquellas adquiridas durante el parto o hasta 7 días después del nacimiento. La septicemia de *inicio tardío* por lo general ocurre después de la primera semana de vida[45, 52]. Lo típico es que la *infección de inicio temprano* sea el resultado de bacterias adquiridas durante el paso del producto a través del canal del parto o de las vías genitourinarias de la madre. Es posible que exista el antecedente de complicaciones obstétricas, como ruptura prematura de membranas prolongada, segunda etapa del trabajo de parto prolongada o fuga de membranas. La salud del lactante se ve gravemente afectada por las infecciones de inicio temprano y ocurre enfermedad de sistemas multiorgánica progresiva. Los lactantes con este tipo de septicemia a menudo se presentan con insuficiencia respiratoria, *shock*, meningitis, coagulación intravascular diseminada, necrosis tubular aguda y gangrena periférica simétrica[45]. Los 2 organismos que causan hasta el 80% de las infecciones de inicio temprano son los estreptococos β-hemolíticos del grupo B (EBHB) y *Escherichia coli* (*E. coli*)[53 a 55]. Aunque otras bacterias se encuentran con menos frecuencia, deben considerarse los organismos como *Listeria monocytogenes,* enterococos y

bacilos entéricos gramnegativos (aparte de *E. coli*).

Con frecuencia, la infección de inicio tardío se adquiere a través de transmisión de persona a persona o por equipo contaminado. Es posible que la causen los mismos patógenos que la septicemia de inicio temprano o por agentes virales[45, 54]. Los lactantes con septicemia de inicio tardío tendrán bacteriemia y por lo general un sitio focal, como meningitis, osteomielitis, artritis e infección de vías urinarias[45]. La meningitis se observa más a menudo con la infección de inicio tardío que con la de inicio temprano. Los signos y síntomas clínicos de la infección de inicio tardío incluyen letargo, rechazo a la alimentación, hipotonía, apatía, convulsiones, fontanelas abultadas, fiebre e hiperbilirrubinemia[45].

Las manifestaciones de infección bacteriana en el recién nacido provienen de 2 fuentes: los efectos de la invasión bacteriana de los microorganismos y la respuesta del sistema inmunitario del lactante a la invasión[54]. Las bacterias liberan endotoxinas y otras sustancias vasoactivas, causan vasodilatación central, vasoconstricción periférica e hipovolemia sistémica. La respuesta inmunitaria a las endotoxinas conduce a cambios hemodinámi cos, metabólicos, respiratorios, del SNC, gastrointestinales y dermatológicos. Los signos de septicemia bacteriana en un recién nacido, que ocurren en todos los sistemas corporales, son por lo general inespecíficos y no se distinguen con facilidad de otras causas. Por lo tanto, es importante tener un alto índice de sospecha de septicemia en el recién nacido, en especial en el prematuro. La observación de que existe un cambio sutil en la condición general del lactante, a menudo marcada por la evaluación de la lactancia en la que el lactante «no está bien», es la primera indicación de infección. Sin embargo, conforme la septicemia progresa, los signos se hacen más graves y más específicos.

El pronóstico óptimo depende del diagnóstico temprano y la implementación del tratamiento adecuado. De ahí que la valoración frecuente y cuidadosa así como la evaluación de las condiciones físicas del lactante tengan un impacto significativo en el desenlace. La administración de fármacos antimicrobianos a las madres durante el período del parto o a los recién nacidos inmediatamente después del parto ha mostrado reducir el riesgo de infecciones por EBHB de inicio temprano. En 1996, los CDC en colaboración con el American College of Obstetricians and Gynecologists y la American Academy of Pediatrics desarrollaron directrices para la prevención de enfermedad por EBHB neonatal[53]. La enfermedad por EBHB continúa siendo una amenaza para el recién nacido debido a las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad relacionadas con la enfermedad y el aumento de la supervivencia

de recién nacidos más pequeños y más prematuros con un mayor riesgo de enfermedad por EBHB.

Problemas de salud en el lactante

En Estados Unidos, las tasas de mortalidad infantil han disminuido de forma constante durante las últimas décadas. Sin embargo, las 5 principales causas de muerte infantil son malformaciones congénitas, trastornos relacionados con gestación corta y BPN, síndrome de muerte súbita del lactante (SMRL), recién nacido afectado por complicaciones maternas del embarazo y lesiones involuntarias[56]. De las lesiones involuntarias, la asfixia fue la principal causa de muerte en este grupo de edad[57]. Los lactantes tienen también propensión a numerosos problemas de salud durante el primer año de vida, los cuales en ocasiones se agravan si no se reconocen y tratan de manera adecuada. Muchos de ellos los precipita la relativa inmadurez de los sistemas orgánicos. Los factores que afectan el estado de salud del lactante a largo plazo incluyen los trastornos nutricionales, dificultad para alimentarlos, cólico o síndrome del lactante irritable y fallo de crecimiento (FC). Además, las enfermedades de la niñez llegan a ser un problema si el lactante no está vacunado adecuadamente. Por lo tanto, la prevención de lesión y enfermedad es vital durante la infancia.

Trastornos nutricionales

Algunos lactantes presentan dificultad para consumir la leche materna o las fórmulas a base de leche de vaca debido a insuficiencia de lactasa. La lactasa es una enzima que desintegra la lactosa, la cual es el carbohidrato que se encuentra en la leche materna y la leche de vaca. Algunas de las fórmulas contienen carbohidratos que no son lactosa. Estas fórmulas están hechas con soya. Es posible que también ocurran otras intolerancias a la alimentación. El tratamiento de cualquier intolerancia a la leche o fórmula depende de la identificación de la causa y su eliminación de la dieta. Los recién nacidos y los lactantes con frecuencia presentan regurgitación de la fórmula, a pesar de no tener intolerancia a la misma. En general, las fórmulas a base de leche de vaca son preferibles a las de soya y el cambio a una fórmula a base de soya debe realizarse sólo cuando existe un caso comprobado de intolerancia. Es importante que se investiguen a fondo todas las afirmaciones de intolerancia a la fórmula antes de cambiar al lactante a una fórmula a base de soya. En ocasiones basta con educar a los padres acerca de los signos y síntomas de intolerancia y asegurarles que la regurgitación de la fórmula es normal. Un

lactante que aumenta de peso, está alerta y bien nutrido, tiene suficientes evacuaciones y demuestra un hambre normal es poco probable que tenga una intolerancia a la fórmula.

Síndrome del lactante irritable o cólico

El cólico suele definirse como dolor abdominal paroxístico o cólicos en un lactante y que suele manifestarse por llanto inconsolable, acercamiento de las piernas hacia el abdomen e irritabilidad extrema[58]. Los episodios de cólico tienen una duración desde varios minutos hasta varias horas al día. Durante este tiempo, la mayoría de los esfuerzos por tranquilizar al lactante o aliviar la angustia es infructuosa. El cólico es un problema temporal que se resuelve en la mayoría (hasta en el 90%) de los lactantes a los 3 a 4 meses de edad[59].

«A menudo el cólico se ha descrito por la *regla de 3*, llanto durante más de 3 h al día, durante más de 3 días por semana y durante más de 3 semanas»[58] (p. 45). Cuando los padres buscan consejo médico acerca de un bebé con cólico, su médico debe comprobar sus inquietudes. En vista de que es posible que exista una causa orgánica subyacente, debe realizarse una cuidadosa historia clínica y exploración física.

No existe un factor único que cause el cólico. Algunas razones para el llanto están relacionadas con problemas de alimentación que incluyen hambre, aerofagia, reflujo gastroesofágico e intolerancia al alimento. Por lo tanto, el tratamiento del cólico no es preciso. Se han intentado varias técnicas no médicas y preparaciones farmacológicas. Sin embargo, los medicamentos no han sido efectivos y por ello deben evitarse[58]. Las intervenciones no farmacológicas incluyen voz tranquilizadora o can -to, envolverlo con frazadas, mecerlo con lentitud, pasearlo, ruido blanco y vibración suave, como los paseos en coche[58]. Es probable que el apoyo a los padres sea el factor más importante en el tratamiento del cólico. Muchas veces la madre (o la cuidadora) teme declarar hasta qué punto es frustrante no poder consolar al lactante. Una conversación abierta acerca de esta frustración ayuda a las madres y cuidadoras a reconocer que sus sentimientos de frustración son normales; con frecuencia, esto les da el apoyo adicional que requieren para manejar a su lactante. Debido a que la incidencia del cólico en los lactantes alimentados al seno materno y los alimentados con fórmula es similar, debe recomendarse a las madres que continúen amamantando de manera que el lactante siga recibiendo los muchos beneficios de la alimentación con leche materna.

Fallo del crecimiento

Fallo del crecimiento (FC) es un término que se refiere a la falta de cumplimiento con los estándares esperados de crecimiento en los lactantes y niños pequeños debido a la incapacidad de obtener o utilizar los nutrientes esenciales[60]. FC se define como un cre cimiento por debajo del 3° o 5° percentil o un cambio en el creci miento que ha disminuido 2 percentiles dentro de un breve lapso. El FC puede ser orgánica o no orgánico[61]. El FC orgánico es el resultado de una causa fisiológica que evita que el lactante obtenga o utilice los nutrientes en forma adecuada. Un ejemplo de FC orgánico es un crecimiento inadecuado de un lactante con reserva energética insuficiente debido a un defecto congénito que le dificulta succionar y alimentarse. La FC no orgánico es el resultado de factores psicológicos que evitan la ingesta de nutrición adecuada, como en el caso de pobreza o mala interacción padre-hijo[61]..

El diagnóstico del tipo de FC depende de una historia clínica y exploración minuciosas del lactante y evaluaciones de seguimiento seriadas. Los casos de FC orgánico suelen ser más fáciles de diagnosticar que las causas no orgánicas. El diagnóstico de FC no orgánico requiere de amplia investigación de la historia clínica, situación familiar, relación de la cuidadora con el lactante y la evaluación de las prácticas de alimentación. Debe considerarse una base no orgánica a principio de cada caso de FCTT con el fin de prevenir posibles retrasos del desarrollo y problemas sociales y emocionales[61].

El tratamiento del FC depende de la causa. Debido a que las insuficiencias nutricionales prolongadas provocan trastorno físico e intelectual, es esencial la provisión de nutrición óptima. En los casos de FC orgánico en ocasiones se requieren métodos para aumentar la ingesta nutricional ajustando la densidad calórica de la fórmula o mediante nutrición parenteral.

Síndrome de muerte súbita del lactante

La muerte súbita inesperada del lactante o síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se define como la muerte inesperada de un lactante, la cual, después de la autopsia e investigación, se atribuye a trastornos metabólicos, hipotermia o hipertermia, abandono u homicidio, intoxicación o ahogamiento accidental[62]. La muerte súbita del lactante es similar en su definición, excepto que la causa de la muerte no es concluyente y permanece como inexplicable después de la autopsia, la investigación de la escena de la muerte y revisión de los antecedentes patológicos del niño y su familia[63, 64]. El SMSL es raro

durante el primer mes de vida, aumenta y llega a su máximo entre los 2 y 4 meses de vida y después disminuye[63, 64]. Aunque la incidencia en Estados Unidos ha dicrecido desde que se inició la campaña de «dormir boca arriba» en 1994, el SMSL continúa siendo la causa de un mayor número de muertes infantiles después del período neonatal[64]. Esta campaña recomienda que los lactantes se acuesten a dormir en posición supina.

Los factores relacionados con un aumento de riesgo de SMSL incluyen dormir en posición de decúbito prono, en particular con ropa de cama suave y acolchada; prematuridad y BPN; abrigo excesivo; etnia afroamericana o indios estadounidenses; y exposición a humo de cigarrillo[63, 65]. Existen además varios factores de riesgo maternos que aumentan la incidencia de SMSL; edad materna menor de 20 años, atención prenatal inadecuada o ausente y tabaquismo o consumo de sustancias durante el embarazo[63, 65]. Dormir en decúbito prono ha mostrado de manera constante aumentar el riesgo de SMSL. La American Academy of Pediatrics recomienda que colocar a los lactantes boca arriba les confiere el menor riesgo y es la posición preferida[64]. Las superficies blandas sobre las camas aumentan el riesgo de SMSL, al igual que compartir la cama entre lactantes y adultos.

Se desconoce la causa del SMSL. Varias teorías han intentado explicar su incidencia, la cual incluye:

- Factores genéticos.
- Anomalías cerebrales (anomalías de neurotransmisores en el tallo cerebral), las cuales evitan el control cardiorrespiratorio efectivo.
- Disfunción cardíaca (intervalo QT prolongado).
- Respirar dióxido de carbono por dormir en decúbito prono con ropa de cama suave y acolchada[63, 66].

El diagnóstico de SMSL se hace sólo si se realiza una autopsia para descartar otras causas de muerte. La diferenciación entre abuso infantil y SMSL es una consideración importante, y cada caso debe ser sujeto a examen cuidadoso.

El apoyo a los familiares de un lactante que muere por SMSL es crucial. Los padres con frecuencia se sienten culpables o inadecuados como padres. El hecho de que debe haber un escrutinio minucioso para diferenciar una muerte por SMSL de una muerte por abuso infantil se suma a la culpa y decepción que siente la familia. Tras un diagnóstico de SMSL, es importante que los padres y otros miembros de la familia reciban información concreta sobre la situación que enfrentan. El médico debe conocer los recursos disponibles para las

familias que han sufrido una muerte por SMSL. Los hermanos del niño que muere por SMSL necesitan también información y apoyo para ayudarlos en el proceso de duelo[67].

Lesiones

Aunque las causas principales de muerte durante la infancia están relacionadas con enfermedades, llegan a ocurrir lesiones involuntarias. De hecho, los accidentes son la quinta causa de muerte durante la infancia[56, 57]. La asfixia fue la causa más frecuente de muerte relacionada con lesión para este grupo de edad[57]. Tal vez los accidentes no sean la causa principal de muerte infantil, pero son una causa significativa y la educación sobre prevención es crucial. Conforme el lactante desarrolla un sentido de exploración, conviene proteger el ambiente donde juega para hacerlo a prueba de niños con el fin de prevenir lesiones. Las familias deben conocer las estrategias para promover la seguridad del lactante. Esto incluye información relacionada con la seguridad en el automóvil, en el hogar, en el juego, en el agua, al aire libre, en la convivencia cotidiana con otras personas y preparación en caso de urgencias[6]. Ningún hogar o ambiente llega a ser completamente a prueba de niños, de manera que, para prevenir lesiones, es esencial la supervisión estrecha del niño por una cuidadora competente. Otros factores que contribuyen a las muertes infantiles relacionadas con lesiones incluyen los accidentes en automóvil. En la mayoría de países se requiere que los lactantes se coloquen en un asiento especial para niños cuando van en un automóvil. Se considera que la porción media del asiento trasero es el sitio más seguro para que vaya el lactante, de frente al respaldo del asiento[6]. Se recomiendan los asientos de seguridad con el frente hacia atrás para los lactantes hasta los 2 años de edad o el peso o estatura más altos recomendados por el fabricante del asiento de seguridad[68]. Muchos hospitales no dan de alta a un lactante a menos que exista un asiento de seguridad en el coche. Si la familia no tiene los medios para comprar un asiento de seguridad, en Estados Unidos existen programas que los donan o los prestan. Los médicos deben participar en la educación del público acerca del peligro de llevar lactantes en vehículos sin las precauciones adecuadas.

Enfermedades infecciosas

Una de las mejorías más dramáticas en la salud de los lactantes está relacionada con la vacunación universal para las principa les enfermedades transmisibles de la infancia, que incluyen difteria, tos ferina, tétanos, polio,

sarampión, paperas, rubéola, hepatitis B e infección por *Haemophilus influenzae* tipo B. El Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC, en colaboración con la American Academy of Pediatrics y la American Academy of Family Physicians recomienda que los niños estadounidenses se vacunen contra 16 enfermedades, lo cual incluye 21 inyecciones cuando alcanzan los 18 meses de edad[69]. Las vacunaciones para estas enfermedades infecciosas han reducido en gran medida la morbilidad y mortalidad en los lactantes y niños menores. Estas vacunaciones se aplican en tiempos estándar como parte de la promoción de la salud en lactantes y ni ños. Sin embargo, aunque han disminuido su prevalencia, los progra mas de vacunación no han erradicado por completo estas enfermedades. Los programas de vacunación son efectivos sólo si todos los niños reciben las vacunas. Aunque la mayoría de las vacunaciones se aplican a través de departamentos de salud local de forma gratuita, muchos lactantes o niños pequeños no reciben las vacunas de manera rutinaria o no se les aplica el régimen completo. Una razón para no vacunar a los niños se debe a la inquietud del público de que las vacunas, en especial las que contienen timerosal como conservador, causen autismo[70]. Hasta la fecha, el Institute of Medicine (IOM) niega que exista alguna relación entre las vacunas que contienen timerosal y el autismo. El IOM llevó a cabo una revisión científica de estudios epidemiológicos, y el comité concluyó que el cuerpo de evidencia epidemiológica no concuerda con una relación causal entre la vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR) y el autismo[71]. Por lo tanto, se necesitan métodos nuevos para mejorar la educación relacionada con los beneficios de las vacunas y estrategias para mejorar el acceso a éstas. Las recomendaciones de vacunación están sujetas a cambio conforme la investigación conduzca al desarrollo de mejores vacunas o una mayor comprensión de los microorganismos.

EN RESUMEN

La lactancia se define como el período desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. Durante este tiempo, el crecimiento y

desarrollo son constantes, la inmadurez relativa de muchos sistemas orgánicos coloca al lactante en riesgo de una variedad de enfermedades. Con el nacimiento se inician muchos cambios en los sistemas orgánicos como un medio de ajustarse a la vida posnatal. El proceso del nacimiento es un acontecimiento crucial, y los desajustes y lesiones durante el proceso del parto son una causa importante de muerte y discapacidad. El par -to prematuro es un problema de salud importante en Estados Unidos. El lactante prematuro está en riesgo de numerosos problemas de salud debido a la interrupción del crecimiento intrauterino y la inmadurez de los sistemas orgánicos.



PRIMERA INFANCIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el crecimiento y desarrollo de la infancia temprana.
- Analizar los problemas de salud frecuentes de la infancia temprana.

La niñez temprana se considera el período desde los 12 meses hasta los 4 años de edad. Durante este tiempo, el niño pasa a través de las etapas del niño que empieza a caminar (es decir de 12 meses a 3 años) y preescolar (es decir de 3 a 5 años)[6]. Conforme el niño pasa desde la lactancia a través de la etapa cuando empieza a caminar y los años preescolares ocurren muchos cambios. Los logros principales son el desarrollo y refinamiento de la locomoción y el lenguaje, lo cual sucede conforme los niños progresan de la dependencia a la independencia.

Crecimiento y desarrollo

La niñez temprana es un período de continuo crecimiento físico y maduración. En comparación con la lactancia, el crecimiento físico no es tan radical. El niño promedio aumenta cerca de 2 kg de peso y 7 cm de estatura cada año[6]. El abdomen del niño que empieza a caminar se aplana y el cuerpo se hace más delgado. La energía física llega a su máximo y la necesidad de dormir disminuye a 8 h o 13 h al día, que suelen incluir una siesta[6]. A los 3 años de edad, la agudeza visual alcanza 20/30 y ya han crecido los 20 dientes primarios[6].

La maduración de los sistemas orgánicos es constante du rante la niñez temprana. El sistema respiratorio continúa su crecimiento y maduración, pero debido a la relativa inmadurez, cortedad y estrechez de las estructuras de las vías respiratorias, son frecuentes las otitis medias y las infecciones respiratorias. Los lactantes y los niños que empiezan a caminar tienen tórax en tonel y músculos intercostales subdesarrollados, los cuales son ineficaces para manejar períodos de dificultad respiratoria[6]. la frecuencia respiratoria de la infancia se hace más lenta y promedia 20 a 30 respiraciones/min. Las respiraciones siguen siendo abdominales hasta los 7 años de edad[6].

Durante la niñez temprana el crecimiento neural sigue siendo rápido. A los 12 meses de edad, el cerebro del niño tiene casi 2/3 del tamaño del adulto y ha duplicado su peso desde el nacimiento[6]. Se sigue el principio cefalocaudal, proximodistal conforme se completa la mielinización de la corteza, tallo cerebral y médula espinal. Ésta suele terminar de mielinizarse a los 2 años de edad. En ese momento es posible lograr y dominar el control de los esfínteres anal y uretral y la coordinación motora de la locomoción. La continua maduración del sistema neuromuscular es cada vez más evidente conforme el niño logra un mejor control y coordinación de las partes del cuerpo.

El proceso de crecimiento y maduración del sistema musculoesquelético

continúa con la osificación del sistema esquelético, crecimiento de las piernas, y los cambios en las proporciones de músculo y grasa. En la niñez temprana, las piernas crecen más rápido que el tronco; después del primer año de edad, aproximadamente dos terceras partes del aumento en estatura corresponden al crecimiento de las piernas. El crecimiento muscular se equilibra con la correspondiente disminución en la acumulación de tejido adiposo. Durante la niñez temprana, el niño do mina muchas tareas psicosociales importantes. Empieza a desarrollarse la independencia y el niño está en camino de convertirse en un ser social en control del ambiente. El desarrollo y refinamiento de las habilidades motoras gruesas y finas le permite participar en un número potencialmente infinito de tareas y actividades. El aprendizaje es constante y progresivo e incluye la interacción con otros, conducta social adecuada y las funciones del rol sexual. El psicoanalista teórico Erik Erikson describe las tareas que deben lograrse en la niñez temprana. Según Erikson, el niño que comienza a caminar adquiere una sensación de autonomía al superar un sentimiento de duda y vergüenza y el preescolar debe desarrollar un sentimiento de iniciativa al superar la falta de propósito y sentimientos de culpa[67].

PUNTOS CLAVE

PRIMERA INFANCIA

- La primera infancia, la cual comprende el período desde los 12 meses hasta los 4 años de edad, es un período de crecimiento y desarrollo continuo.
- Los logros principales son el desarrollo y refinamiento de la locomoción y el lenguaje, lo cual se lleva a cabo conforme los niños progresan de la dependencia a la independencia.

Problemas de salud frecuentes

Los años de la niñez temprana traen importantes riesgos de salud para el niño en crecimiento y maduración. Los problemas de salud frecuentes que ocurren durante estos años incluyen lesiones, enfermedades infecciosas y maltrato al menor.

Lesión

Las lesiones involuntarias son la causa principal de muerte en los niños entre el año y los 4 años de edad, y se menciona el ahogamiento como la causa más prevalente para este grupo de edad[56, 72]. La locomoción y curiosidad, combinada con una falta de conciencia del peligro, colocan a los niños que empiezan a caminar y preescolares en riesgo especial de sufrir lesiones. La incidencia de lesiones *no mortales*, para los niños entre el año y los 19 años de edad, es más prevalente entre los varones en comparación con las mujeres[56, 72]. Las tasas de lesiones no mortales varían también por grupo de edad. Las tasas de ahogamiento, fuego, quemaduras, caídas e intoxicación son más altas en los niños de 4 años o menos[72].

Enfermedades infecciosas

Las enfermedades infecciosas llegan a ser un problema para los niños durante la niñez temprana debido a la inmadurez de su sistema inmunitario. Éste es también el momento en que los niños acuden por primera vez a la guardería, lo cual aumenta su exposición a otros niños y a enfermedades infecciosas. Los principales trastornos incluyen enfermedades transmisibles de la niñez (p. ej., resfriado común, gripe, varicela, infecciones del tubo digestivo y otitis media)[6].

Maltrato al menor

El maltrato al menor es un problema creciente en Estados Unidos. Aunque las cifras varían según los métodos y definiciones utilizados, los mejores cálculos indican que cada año se hacen aproximadamente 3 millones de informes de maltrato a las agencias del bienestar del niño y cerca de un millón de ellos se comprueban después de investigación[60]. Quienes están en mayor riesgo de maltrato son los niños menores de 4 años de edad. Estos niños son los más vulnerables por muchas razones, que incluyen su dependencia, pequeño tamaño e incapacidad de defenderse a sí mismos. La causa más frecuente de muerte en casos de maltrato incluyen lesión craneal, seguida de lesiones abdominales y asfixia deliberada[6, 73].

El maltrato al menor incluye abuso físico, abuso emocional, abuso sexual y negligencia[74]. La negligencia es el tipo de maltrato más frecuente y en ocasiones toma la forma de privación de las necesidades básicas o no satisfacer las necesidades emocionales del niño o abandono[60, 74]. A menudo se atribuye a la incapacidad de los progenitores para ser padres. Según el National Child Abuse and Neglect Data System (NCANDS) el 53,8% de los

perpetradores de abuso del menor y negligencia era del sexo femenino y el 44,4% del sexo masculino[75]. El abuso físico se define como una lesión física no accidental inflingida deliberadamente por uno de los padres, el cuidador o cuidadora u otra persona que tiene la responsabilidad del niño. Es probable que la causa sea multifactorial, con factores predisponentes que incluyen al padre o madre, el niño y el ambiente. El abuso emocional o maltrato psicológico incluye métodos de abuso verbal, avergonzarlo, destrucción de propiedad personal del niño, dañar o matar a la mascota del niño y acoso escolar. El abuso sexual se define como tocar a otra persona sin su consentimiento e incluye coito, sodomía y caricias. Cada año se reportan cerca de 80 000 casos; sin embargo, se calcula que la cifra es mucho mayor debido a que no todos se comunican[76]. Todos los tipos de maltrato al menor conducen a efectos duraderos relacionados con experiencias traumáticas. Por ello, los objetivos son siempre proveer de atención psicológica de apoyo, favorecer un sentimiento de autoestima positiva y prevención de más abuso. Asimismo, debe proporcionarse a los padres educación con respecto al maltrato al menor durante las consultas al médico, en un esfuerzo por prevenir este importante problema de salud de la niñez.

EN RESUMEN

La niñez temprana se define como el período de los 12 meses a los 4 años de edad, el niño que empieza a caminar y los años preescolares. El crecimiento y desarrollo continúan aunque no son tan radicales como durante los períodos prenatal y de la infancia. La niñez temprana es un tiempo en el que la mayoría de los sistemas orgánicos llegan a

la madurez y el niño se vuelve un ser independiente y móvil. Continúan existiendo riesgos de salud importantes durante este período, en especial por las enfermedades infecciosas y las lesiones. Éstas son la principal causa de muerte durante este período. El abuso al menor es un problema de salud importante que crece con rapidez.



INFANCIA MEDIA A TARDÍA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el crecimiento y desarrollo que ocurre durante los primeros años escolares.
- Analizar los problemas de salud frecuentes de la niñez media a tardía.

En este texto, la niñez media a tardía se define como el período en el cual el niño empieza la escuela hasta el inicio de la adolescencia. Estos 7 años, entre los 5 y los 12 años de edad, implican un gran cambio. Cuando uno recuerda «la niñez», éstos son los años que se recuerdan más a menudo. Las experiencias de este período tienen un efecto profundo en el desarrollo físico, cognitivo y psicológico del niño y contribuyen en gran medida al adulto en que éste se convertirá.

Crecimiento y desarrollo

Aunque el crecimiento físico es constante a través de la niñez media, es más lento que en los períodos previos y el período de la adolescencia que sigue. Durante la niñez tardía, lo típico es que los niños aumenten cerca de 3 kg y

crezcan un promedio de 6 cm/año[6].

Durante la niñez tardía, las piernas del niño crecen, mejora su postura y el centro de gravedad desciende a un punto más bajo. Estos cambios, junto con un aumento en la fuerza muscular y agilidad, ayudan a los niños a tener éxito para trepar, andar en bicicleta, patinar y otras actividades físicas. La distribución de la grasa corporal suele disminuir y, en combinación con el alargamiento del esqueleto, le da al niño un aspecto más delgado. Conforme la grasa corporal disminuye, la masa muscular magra aumenta. A los 12 años de edad los niños y niñas han duplicado su fuerza corporal y capacidades físicas. Aunque aumenta la fuerza muscular, los músculos son aún inmaduros. Es posible que ocurran lesiones por actividades demasiado vigorosas, como deportes difíciles. Con el aumento en longitud, la circunferencia cefálica y la circunferencia de la cintura disminuyen en relación con la estatura, y la longitud de las piernas aumenta en relación con la estatura.

A los 6 años de edad, el cerebro del niño ha crecido de manera significativa y pesa casi el 90% del tamaño del adulto[6]. Las proporciones faciales cambian conforme la cara y el mentón crecen. Los dientes primarios (excepto los segundos y terceros molares) se pierden a partir de los 5 o 6 años de edad y se reemplazan por los dientes permanentes durante el período de la edad escolar. Cuando aparecen los primeros dientes permanentes parecen ser demasiado grandes para la boca y la cara. Éste es un desequilibrio temporal que desaparece conforme crece la cara.

Los requerimientos calóricos para el niño escolar pequeño (es decir 5 a 7 años de edad) suelen ser menores en comparación con los períodos previos y en comparación con el período de adolescente que sigue. El período de crecimiento rápido en las niñas en ocasiones ocurre desde los 9 años de edad y en los niños desde los 10 u 11 años de edad[67]. Los requerimientos de ingesta caló-rica y nutricional aumentan de forma radical con el crecimiento rápido del adolescente.

También son evidentes los cambios en otros sistemas corporales durante este período. La frecuencia cardíaca y respiratoria sigue decreciendo y la presión arterial se eleva gradualmente. Continúa el crecimiento de los ojos y la agudeza visual se convierte poco a poco a visión 20/20 cerca de los 6 o 7 años de edad[67]. La osificación y mineralización ósea continúa desarrollándose con una aceleración notable del crecimiento de los huesos largos.[6] Los huesos de los niños no resisten la presión y el «estirón» muscular tan bien como los huesos maduros. Deben tomarse precauciones para prevenir alteraciones en la estructura ósea, como proveer zapatos con un ajuste adecuado y

recomendarles que se mantengan derechos para prevenir una mala postura. Los niños deben someterse a detecciones de salud durante este período de manera que se aborden y resuelvan problemas frecuentes en la niñez como déficit visual y auditivo, obesidad y escoliosis[6].

Hacia el final de la niñez tardía, las diferencias físicas entre los 2 sexos se hacen aparentes (figura 2-11). Las niñas suelen entrar en la pubertad cerca de 2 años antes que los niños, lo que provoca diferencias notorias en estatura, peso y desarrollo de las características sexuales secundarias. Existe una variación individual importante entre los niños del mismo sexo. Estas diferencias en ocasiones son muy difíciles de manejar para los niños.

En esta edad, la entrada a la escuela tiene un impacto importante en el desarrollo psicosocial del niño. Empieza a desarrollar relaciones con otros niños, forma grupos. Los compañeros se vuelven más importantes conforme el niño sale de la seguridad de la familia hacia el mundo. Por lo general es durante este período que los niños empiezan a formar vínculos más cercanos con «mejores amigos» individuales. Sin embargo, estas relaciones cambian con frecuencia, y comienza a surgir la personalidad del niño. Aunque está aún en desarrollo, su personalidad, el temperamento básico y el enfoque hacia la vida se hacen aparentes. A pesar de que con la edad adulta ocurren cambios en la personalidad, los elementos básicos no se modifican. La principal tarea de esta etapa como la identifica Erikson es el desarrollo de la laboriosidad o el logro[6]. Si no se logra esta tarea el resultado es un sentimiento de inferioridad o incompetencia, lo cual impide un mayor progreso[6].



FIGURA 2-11 • Disparidades en el tamaño en los niños en la niñez media a tardía (de Bowden V. R., Greenberg, C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª ed., p. 77). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

INFANCIA MEDIA A TARDÍA

- Los años de la infancia media a tardía (5 a 12 años) son aquellos durante los cuales el niño empieza la escuela hasta el inicio de la adolescencia.

Problemas de salud frecuentes

Los problemas de salud frecuentes que se observan en la niñez media a tardía incluyen caries dental, lesión y enfermedad, así como sobrepeso y obesidad.

Caries dental

La incidencia de caries dental ha disminuido desde la adición de flúor en la mayoría de los sistemas de agua de Estados Unidos; sin embargo, el problema dental más prominente en la niñez media es la caries dental[6]. Es posible que su elevada incidencia durante la niñez tardía se deba al cuidado inadecuado de los dientes y a una mayor cantidad de azúcar en la dieta. Los niños al principio de esta etapa no son tan efectivos con el cepillado de dientes y suelen requerir de ayuda del adulto, aunque se muestran renuentes a aceptarla. Por lo tanto, la promoción de la salud incluye enseñarles acerca de la reducción de azúcar en la dieta, el cepillado correcto de los dientes y los cuidados dentales adecuados.

Lesión y enfermedad

La principal causa de enfermedad en este grupo de edad es la lesión involuntaria, principalmente debida a accidentes en ve hículos motores. De manera específica, la mayoría de las muertes de niños entre los 5 y 19 años de edad se debieron a que eran ocupantes en un accidente de vehículo motorizado[72]. Las caídas son la principal causa de lesiones *no mortales* en niños de todos los grupos menores de 15 años de edad[72]. El establecimiento de reglas congruentes con una conducta segura y el refuerzo de la necesidad de usar equipo deportivo de protección son 2 medidas esenciales para la prevención de lesiones en este grupo de edad.

Aunque al cáncer en la niñez es raro, es la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años de edad[77]. Los tipos de cáncer más frecuentes en los niños

entre los 0 y 14 años son leucemia y tumores cerebrales o neoplasias malignas del SNC[78]. La prevalencia entre los niños caucásicos es mayor que entre otras etnias[79].

Debido al alto nivel de competencia del sistema inmunitario en la niñez tardía, estos niños tienen una ventaja inmunitaria sobre años anteriores. La vacunación contra las principales enfermedades transmisibles de la niñez ha mejorado en gran medida la salud de los niños en sus años de niñez media. Sin embargo, los niños de este grupo de edad sí presentan infecciones (es decir, virales, bacterianas y micóticas) por estar en contacto directo con otros niños. Estas infecciones ocurren con frecuencia como enfermedades respiratorias, gastrointestinales o cutáneas. También surgen por primera vez otros problemas de salud agudos o crónicos, como epilepsia y discapacidades del desarrollo o aprendizaje especial. En Estados Unidos, el asma es la enfermedad crónica más frecuente en los niños menores de 18 años de edad[80].

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad son una preocupación nacional para todos los niños estadounidenses, así como una epidemia global. El sobrepeso en los niños y adolescentes se define como un índice de masa corporal (IMC) (peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la estatura en metros) igual a o mayor del percentil 85, pero menor del percentil 95 en niños de la misma edad y sexo. La obesidad se define como un IMC igual o mayor del percentil 95 [81] (figura 2-12). Los datos provenientes de los National Health and Nutrition Examination Surveys (2007 a 2008) muestran que cerca del 16,9% de los niños y adolescentes entre los 2 y 19 años de edad presenta obesidad[82]. Los hallazgos específicos para el niño en edad escolar (6 a 11 años de edad) demostraron que las tasas de obesidad aumentaron del 6,5% entre 1976 y 1980 al 19,6% en 2007 a 2008[82] (tabla 2-2). Los niños y adolescentes mexicanos-estadounidenses y los de etnia afroamericana no hispanos están afectados de manera desproporcionada[80]. Durante las últimas 2 décadas, el aumento de la obesidad para los niños varones mexicanos-estadounidenses ha aumentado de un 14,1% a un 26,8% en comparación con los niños de etnia afroamericana no hispanos que también han presentado un aumento de un 10,7% a un 19,8% y los niños varones de etnia afroamericana no hispanos de un 11,6% a un 16,7%[82]. De manera similar, la incidencia de obesidad también aumentó en las niñas. La prevalencia de obesidad en las adolescentes mexicanas-estadounidenses aumentó de un 13,4% a un 17,4% en comparación con las niñas de etnia afroamericana no hispanas que presentaron un aumento marcado

de un 16,3% a un 29,2% y las adolescentes caucásicas no hispanas de un 8,9% a un 14,5%.

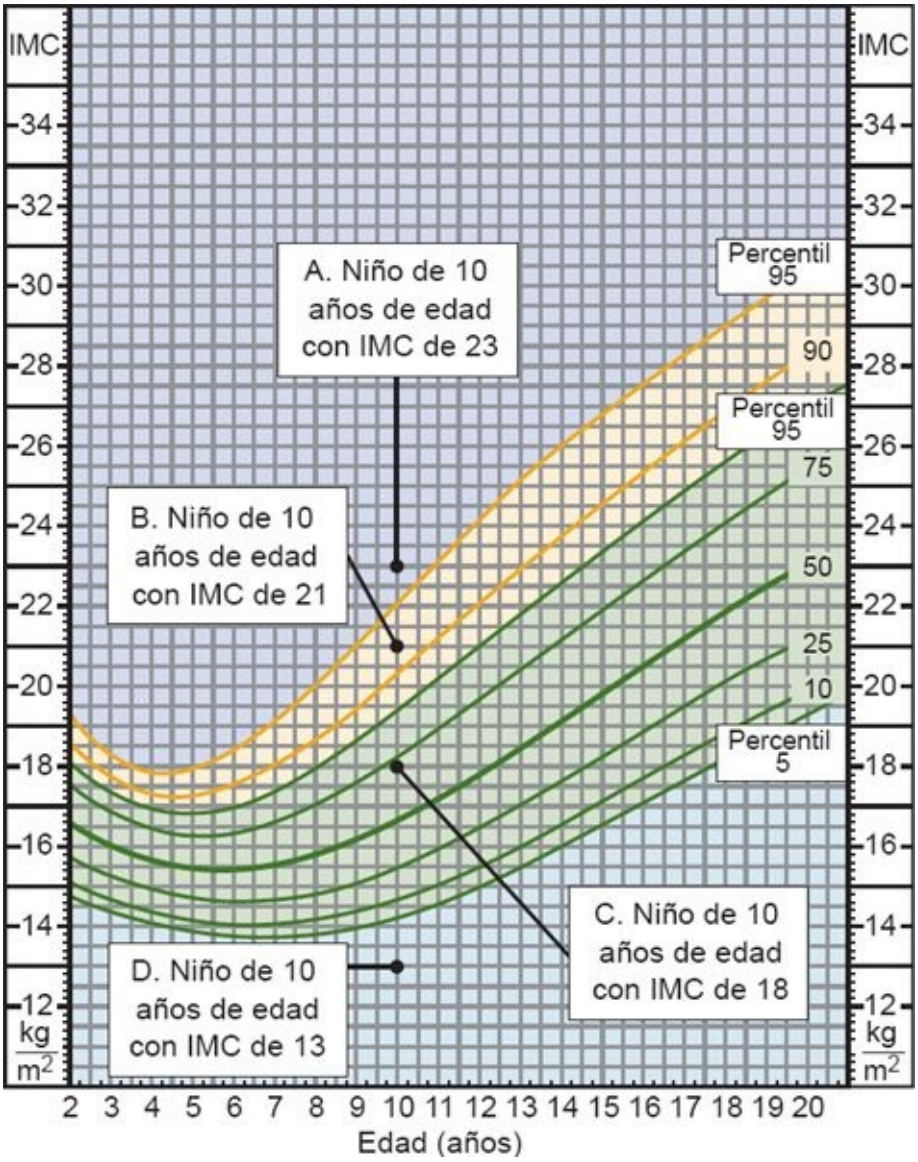


FIGURA 2-12 • Índice de masa corporal para los percentiles de edad para varones de 2 a 20 años de edad. El sobrepeso en niños y adolescentes se define como un índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la estatura en metros) igual a, o mayor del percentil 95, en niños de la misma edad y sexo (de Centers for Disease Control and Prevention. (2007). About BMI in children and teens. [En línea]. Disponible: www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/defining.htm. Calculadora para determinar el IMC. Disponible: http://apps.nccd.cdc.gov/dnpabmi/Calculator.aspx).

Existen varios factores que contribuyen al sobrepeso/obesidad en la niñez, que incluyen la genética, cantidad de calorías consumidas en alimentos y bebidas y la cantidad de energía que se gasta con el metabolismo y el ejercicio físico. La evidencia es limitada en cuanto a alimentos específicos o patrones

dietéticos que contribuyen a la ingesta calórica excesiva en los niños. Sin embargo, se tiene la hipótesis de que el tamaño de las raciones de alimentos y bebidas, comer fuera de casa, el consumo frecuente de colaciones y alimentos de alto contenido energético, así como el consumo de bebidas con calorías agregadas contribuyen a la ingesta calórica excesiva[6]. Es importante que los niños participen en actividades físicas debido a sus efectos beneficiosos no sólo en el peso sino también en la presión arterial y la fortaleza de los huesos. El empleo de medios como el ordenador y la televisión desplazan el tiempo que los niños ocupan en actividad física. Esto también contribuye a un aumento en el consumo energético a través del consumo excesivo de colaciones y comer frente al televisor. Los factores genéticos aumentan la susceptibilidad del niño a tener sobrepeso. Sin embargo, debe existir la susceptibilidad genética junto con otros factores contribuyentes como una ingesta de alimentos de alto contenido calórico y actividad física mínima[83].

TABLA 2-2 PREVALENCIA DE OBESIDAD EN LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES ESTADOUNIDENSES (2 A 19 AÑOS DE EDAD): DATOS DE LOS NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEYS (NHANES)

EDAD (AÑOS)	NHANES I	NHANES II	NHANES III	NHANES IV	NHANES
	1971–1974	*1976–1980*	*1988–1994*	*2003–2004*	*2007–2008*
2–5	5%	5%	7,2%	13,9%	10,4%
6–11	4%	6,5%	11,3%	18,8%	19,6%
12–19	6,1%	5%	10,5%	17,4%	18,1%

*Nota: obesidad definida como índice de masa corporal (IMC) mayor que o igual al percentil 95° específico para la edad y sexo de las gráficas de crecimiento de los CDC para del 2000.
†No incluye a mujeres embarazadas.
Datos disponibles en línea: http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_child_07_08/obesity_child_07_08.pdf

La obesidad pediátrica no es sólo un problema físico. Está relacionado también con una carga significativa de enfermedades. La obesidad en la niñez está vinculada con la obesidad en la edad adulta y es familiar; esto coloca a los individuos en un mayor riesgo de desarrollar diabetes y cardiopatía a lo largo de la vida[83]. Por ello, debe motivarse a las familias para que planifiquen sus comidas, participen en actividad física rutinaria y limiten sus conductas sedentarias[83 a 85].

ADOLESCENCIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Identificar los cambios físicos y psicosociales que ocurren durante la adolescencia.
- Citar las tareas del desarrollo que los adolescentes necesitan cumplir.
- Analizar la forma en que los cambios que ocurren durante la adolescencia influencian las necesidades de atención médica del adolescente.

EN RESUMEN

La niñez media y tardía se define como el período desde el inicio de la escuela hasta la adolescencia. Durante estos 7 años, el crecimiento es constante pero más lento que en el período de la infancia. La entrada a la escuela inicia la formación de relaciones con compañeros y tiene un impacto importante en el desarrollo psicológico. Éste es un período maravilloso de relativamente buena salud secundaria a una ventaja inmunitaria, aunque las enfermedades respiratorias son causa importante de

enfermedad y los accidentes en vehículos a motor son la principal causa de muerte. Varios problemas de salud crónicos como asma y epilepsia, así como los cánceres de la niñez surgen durante este período.

El sobrepeso y la obesidad son problemas cada vez más frecuentes que se inician en la niñez. Las causas del sobrepeso en la niñez son sin duda multifactoriales pero reflejan un desequilibrio entre la cantidad de calorías que consume el niño en alimentos y bebidas y las calorías que el niño utiliza para apoyar su crecimiento y desarrollo, metabolismo y actividad física.

La adolescencia es un período de transición entre la niñez y la edad adulta. Es un período de crecimiento físico, emocional y cognitivo, junto con una maduración reproductiva. Los cambios de la adolescencia no ocurren en una línea temporal estricta. Más bien, ocurren en diferentes momentos según un calendario interno singular. Con el fin de dar una definición, la adolescencia se considera que se inicia con el desarrollo de las características sexuales secundarias, alrededor de los 11 o 12 años de edad y termina con el crecimiento somático completo entre los 18 y 21 años de edad[86]. Las niñas suelen empezar y terminar la adolescencia antes que los varones.

Se han identificado varias «tareas» que los adolescentes necesitan cumplir. Estas tareas incluyen lograr independizarse de sus padres; la adopción de códigos de compañerismo y elegir un estilo de vida personal; formar o revisar

la imagen corporal individual y aceptar la propia imagen corporal aunque no sea «perfecta»; y establecer la identidad sexual, emocional, vocacional y moral[6].

Crecimiento y desarrollo

La adolescencia está influenciada por el logro de cambios importantes en el desarrollo relacionados con la pubertad y las influencias de la familia, escuela y compañeros[6]. El crecimiento físico ocurre de manera simultánea con la maduración sexual[6]. La mayor parte del crecimiento físico ocurre en el área del tronco. La edad de inicio, duración y grado de crecimiento varía entre los varones y las mujeres. En las mujeres, el período de crecimiento rápido se inicia alrededor de los 9 a 14 años de edad, cerca de 2 años antes que en los varones[6]. También termina más temprano en las mujeres, con cambios menos dramáticos en peso y estatura. Las niñas suelen aumentar de 2,5 a 20 cm de estatura y de 7 kg a 25 kg de peso[67]. La mayoría de las niñas termina su crecimiento rápido entre los 16 y 17 años de edad. Los varones empiezan su crecimiento rápido más tarde, lo típico es a los 13 años y suele ser más pronunciado, con un aumento en estatura de por lo menos 10 cm y un aumento en el peso de 7 kg a 30 kg[67].

Los varones continúan creciendo hasta los 18 a 20 años de edad[6]. Los cambios en el tamaño del cuerpo tienen un patrón característico. El crecimiento de brazos, piernas, manos, pies y cuello es seguido de aumentos en el tamaño de la cadera y tórax, y varios meses después por aumentos en lo ancho de los hombros y la profundidad y longitud del tronco[6]. El período de estos cambios rápidos y radicales en ocasiones es difícil para el adolescente y sus padres. El tamaño de los zapatos cambia varias veces a lo largo de algunos meses. Aunque el tamaño del cerebro no aumenta de manera importante durante la adolescencia, el tamaño y forma del cráneo y los huesos faciales sí cambian, lo que hace que las facciones parezcan fuera de proporción hasta que se ha logrado el crecimiento completo del adulto[6, 67]. La masa muscular y la fuerza aumentan también durante la adolescencia. En ocasiones existe discrepancia entre el crecimiento del hueso y el de la masa muscular, lo que crea una disfunción temporal con movimientos más lentos y menos suaves, lo que provoca una desproporción de hueso y músculo. Las proporciones corporales sufren cambios típicos durante la adolescencia. En los varones, el tórax se vuelve más ancho y la pelvis se mantiene estrecha. En las mujeres ocurre lo opuesto: el tórax se mantiene estrecho y la pelvis se ensancha. Los

sistemas orgánicos también sufren cambios en la función y en ocasiones cambios en la estructura. El corazón aumenta de tamaño como resultado de un aumento en el tamaño de la célula muscular. La frecuencia cardíaca disminuye hasta la frecuencia normal del adulto, mientras que la presión arterial aumenta con rapidez hasta igualar la del adulto. El volumen sanguíneo circulante y la concentración de hemoglobina aumentan. Los varones tienen mayores cambios en el volumen sanguíneo y la concentración de hemoglobina es mayor debido a la mayor estimulación androgénica de la médula ósea[86].

La piel se vuelve más gruesa y existe un crecimiento adicional de vello en ambos sexos. Aumenta la actividad de las glándulas sebáceas y sudoríparas. La producción suprarrenal de andrógenos estimula las glándulas sebáceas, lo que contribuye al desarrollo del acné. El aumento en la actividad de las glándulas sudoríparas provoca la sudoración y el olor corporal. Los cambios en la voz son importantes durante la adolescencia en ambos sexos. Sin embargo, el cambio más pronunciado es en los varones[86]. El cambio de voz es provocado por el crecimiento de la laringe, faringe y pulmones[6]. Ocurre un mayor crecimiento en la laringe de los varones que en la de las mujeres. Los senos paranasales alcanzan proporciones del adulto, lo cual aumenta la resonancia de la voz lo que se agrega al sonido de la voz del adulto[6, 67]. Los cambios dentales incluyen el crecimiento de la mandíbula, la pérdida de los últimos dientes de leche y la erupción de las cúspides permanentes, premolares y molares[6]. En ocasiones se requiere de aparatos de ortodoncia.

El sistema endocrino desempeña un papel primario en los cambios durante la adolescencia. No se comprenden del todo los desencadenantes que inician el proceso. Sin embargo, el resultado de la maduración suprarrenal revela cambios físicos en el cuerpo adolescente, como el desarrollo del vello púbico y axilar, aumento en los aceites de la piel y cabello, acné y olor corporal[87]. Otro proceso fisiológico que ocurre es la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, el cual es el responsable del aumento en los esteroides sexuales de las gónadas[87]. Una vez que se secretan en gran cantidad las hormonas esteroideas gonadales, se identifican con facilidad los signos claros de la pubertad. En las niñas, los signos iniciales se observan en el desarrollo de las mamas, seguido del vello púbico y la menstruación alrededor de 2 a 2,5 años más tarde, en conjunción con la adquisición de la estatura máxima[6]. La pubertad se inicia más tarde en los varones, con crecimiento testicular seguido de crecimiento del pene y después el desarrollo del vello púbico[6]. Los varones presentan también erecciones espontáneas o emisiones seminales nocturnas, como un desarrollo normal de la pubertad[6]. Durante este

período, ambos sexos crecerán de 7,5 cm a 10 cm en un período de 2 años[6].

Además de la maduración reproductiva, ocurren también cambios dentro de los circuitos corticales y límbicos del cerebro. El vínculo entre estos 2 procesos es que el cerebro es un órgano blanco para las hormonas esteroideas[88]. Esencialmente, los neurocientíficos tienen la hipótesis de que existe un «acoplamiento» en el desarrollo adolescente entre el cerebro y las hormonas de la pubertad[88]. Conforme se remodelan los circuitos corticales y límbicos, se desarrollan aún más la cognición y los procesos de toma de decisiones, junto con las conductas sociales[88]. Aunque se requiere de mayor investigación con el fin de mejorar el conocimiento con respecto a esta relación, los científicos se preguntan sobre cuáles variables e interacciones ocurren entre las hormonas de la pubertad[88].

Los cambios conductuales y psicosociales que ocurren durante la adolescencia son comparables con los cambios físicos. No es posible desarrollar una guía que describa y explique de forma adecuada los enormes cambios que ocurren durante la adolescencia ya que la experiencia es singular para cada adolescente. Por fortuna, existen algunas características compartidas dentro del proceso que es posible utilizar para facilitar la comprensión de estos cambios. La transición desde niño a adulto no es un proceso suave, continuo ni uniforme. Existen períodos frecuentes de cambios rápidos, seguidos de breves mesetas. Estos períodos cambian con poca o ninguna advertencia, lo que hace que en ocasiones sea difícil vivir con un adolescente.

Existe una cosa que debe recordar toda persona que trata con adolescentes: no importa lo escabrosa que sea la transición desde niño hasta adulto, la adolescencia no es un estado permanente. La mayoría de los adolescentes pasan la adolescencia con poca o ninguna dificultad duradera. Los médicos que atienden adolescentes necesitan ofrecer apoyo a los padres preocupados en cuanto a que las dificultades que su adolescente está presentando, y que la familia entera sufre como resultado, son normales. El adolescente también necesita que se le confirme y tranquilice acerca de que sus sentimientos no son anómalos[6, 67].

Las preocupaciones frecuentes de los adolescentes incluyen conflictos con los padres, conflictos con los hermanos, preocupaciones acerca de la escuela y preocupaciones acerca de los compañeros y sus relaciones con ellos[6]. los adolescentes expresan que la identidad personal es una preocupación abrumadora.

Es posible también que los padres de adolescentes tengan inquietudes acerca de su hijo. Las preocupaciones frecuentes relacionadas con la conducta

del adolescente incluyen rebelión, pérdida de tiempo, conductas de riesgo, cambios en el estado de ánimo, experimentación con drogas, problemas escolares, molestias psicosomáticas y actividad sexual[6]. La adolescencia es un período de transición de la niñez a la edad adulta y a menudo está llena de conflictos conforme el adolescente intenta tomar un papel de adulto. La comunicación abierta entre el adolescente y la familia ayuda a que la transición sea menos estresante. Sin embargo, la comunicación entre padres y adolescentes llega a ser un reto.

PUNTOS CLAVE

PERÍODO DE LA ADOLESCENCIA

- El período de la adolescencia, que comprende desde los 11 a 12 hasta los 18 a 21 años de edad, es un tiempo de cambios rápidos en tamaño y forma corporal así como en el funcionamiento físico, psicológico y social.
- La adolescencia es un tiempo en el que las hormonas y la maduración sexual interactúan con las estructuras sociales para favorecer la transición desde la niñez hasta la edad adulta.

Problemas de salud frecuentes

La adolescencia se considera un período relativamente saludable. No obstante, sí ocurren morbilidad y mortalidad importantes. Los problemas de salud frecuentes que presentan los adolescentes incluyen cefalea, trastornos de alimentación, aumento de peso o adelgazamiento e insomnio[6]. Estos trastornos en ocasiones tienen un origen psicosomático. El médico necesita remitir a los adolescentes para consejería especializada o dar tratamiento médico si alguno de estos problemas de salud es exagerado.

Problemas de salud adicionales durante la adolescencia (que se analizan más adelante) incluyen lesiones, suicidio, cáncer, conductas sexuales de riesgo y embarazo en la adolescente, así como abuso de sustancias, que incluyen drogas y alcohol, así como tabaquismo[89]. La promoción de la salud reviste una importancia extrema durante el período de la adolescencia.

Lesiones

Existen menos problemas de salud reales durante el período de la adolescencia, pero existe un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por lesiones involuntarias[56, 57]. Según las Federal Interagency Forum on Child and Family Statistics, aproximadamente el 70% de las muertes por lesiones en los adolescentes estuvo relacionado con el tráfico de vehículos a motor (21 por 100 000) o armas de fuego (12 por 100 000)[3]. Adicionalmente, los homicidios fueron los responsables del 21% de las muertes por lesiones y el 14% se atribuyeron a suicidio[3].

Aunque la causa principal de mortalidad en el adolescente se debe a lesiones involuntarias, la incidencia de lesiones no mortales es prevalente también. Las lesiones no mortales a menudo son el resultado de un golpe por o contra un objeto o persona, debido a violencia, actividades relacionadas con deportes o accidentes en vehículos a motor[3]. Muchas de las lesiones se pudieron haber prevenido con el empleo de medidas de seguridad sencillas, que incluyen utilizar de cinturones de seguridad y casco para bicicleta o motocicleta[6].

Varios factores contribuyen al riesgo de lesión durante la adolescencia. El adolescente a menudo es incapaz de reconocer las situaciones potencialmente peligrosas, es posible que se deba a una discrepancia entre la madurez física y el desarrollo cognitivo y emocional. Ciertas características conductuales y del desarrollo del adolescente exageran este problema. Es típico que los adolescentes sientan la necesidad de poner a prueba la autoridad de los padres o de otro tipo. Tienen también un fuerte deseo de «ser aceptados» en el grupo de amigos. Los adolescentes muestran un tipo de conducta de riesgo y tienen la necesidad de experimentar con situaciones y conductas potencialmente peligrosas. Creen que a ellos no les van a pasar cosas malas, a pesar de participar en conductas de riesgo.

Suicidio

Otra causa importante de muerte en este grupo de edad es el suicidio. Aunque el número de adolescentes que refiere pensamientos suicidas ha disminuido en la última década, el número de intentos de suicidio ha permanecido constante[89]. Los factores de riesgo para suicido en adolescentes incluyen abuso de sustancia, antecedentes personales o familiares de depresión, trastornos de ansiedad, problemas en la escuela, problemas de comunicación con los padres, tener un amigo o compañero que cometió suicido y que la familia posea una pistola[6].

Cáncer

La cuarta causa principal de muerte en adolescentes y adultos jóvenes, entre los 15 y 24 años de edad, se debe al cáncer[78]. Existe un aumento en la incidencia de ciertos tipos de cáncer durante la adolescencia. Según el National Cancer Institute, la incidencia más alta de cáncer en los adolescentes entre los 15 y 19 años de edad incluye linfoma, tumores de células germinales en los varones (es decir, cáncer testicular) y carcinomas (tiroideo) en las mujeres, seguido de leucemia[90].

Conducta sexual de riesgo y embarazo en la adolescente

La creciente prevalencia de actividad sexual en los adolescentes ha creado problemas de salud singulares. Éstos incluyen embarazo en la adolescente, infecciones de transmisión sexual y transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[6]. Los problemas relacionados incluyen abuso de sustancia, como alcohol, tabaco, inhalantes y otras drogas ilegales[6, 89]. Los médicos no deben negarse a analizar la actividad sexual con el adolescente[86].

Es esencial la comunicación abierta, sobre los hechos y sin enjuiciamientos, para abordar las prácticas sexuales de un adolescente. Con frecuencia se dificulta la discusión de la actividad sexual para el adolescente y su familia. Si existe alguna relación entre el adolescente y el médico, ésta proporciona un foro valioso para que el adolescente obtenga información exacta acerca del sexo seguro, que incluya anticoncepción, y evitar las conductas de alto riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)[86].

En las últimas décadas se ha observado un descenso general en los embarazos en adolescentes a partir de 1991, excepto por una breve elevación de 2005 a 2007[3]. Sin embargo, el embarazo en adolescentes sigue siendo una preocupación de salud principal debido a que con frecuencia se relaciona con retos a largo plazo para la madre y el hijo. Los resultados preliminares del National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System (2011), afirma que 94% de los nacimientos en mujeres de 15 a 17 años fue de madres solteras[3].

En este grupo de riesgo, existen disparidades étnicas y raciales. En 2009, las mujeres adolescentes hispanas entre 15 y 17 años de edad tuvieron la tasa más alta de embarazos con 41,0 por 1 000 nacimientos, seguidas de las de etnia afroamericana no hispanas con 32,1 y las indias americanas o nativas de Alaska con 30,6[3].

Los riesgos para las madres solteras adolescentes están relacionados con falta de redes de apoyo y estimulación cognitiva, dificultades socioeconómicas y disminución de las tasas de graduación de preparatoria. Además, los riesgos para los lactantes nacidos de madres jóvenes incluyen aumento en la incidencia de BNP y mortalidad infantil[3].

El tópico del embarazo en adolescente comprende problemas relacionados con la madurez física y biológica de la adolescente, requerimientos de crecimiento de la adolescente y el feto, y requerimientos singulares de atención prenatal de la adolescente embarazada. Deben considerarse las respuestas emocionales y problemas psicológicos con respecto a las relaciones de la adolescente con su familia y con el padre del hijo, así como la forma en la que el embarazo afectará el futuro de la adolescente.

Abuso de sustancias

El abuso de sustancia entre los adolescentes aumentó con rapidez durante las décadas de los 1960 y 1970 pero ha disminui do desde entonces. Sin embargo, el abuso de sustancias sigue siendo prevalente entre los adolescentes. Los resultados de una encuesta nacional reciente en estudiantes de 9° a 12° grados informa lo siguiente: un 20% fumó cigarrillos por lo menos un día durante los últimos 30 días antes de la encuesta, un 42% tomó por lo menos una copa de alcohol por lo menos un día durante los úl timos 30 días antes de la encuesta, y un 21% consumió marihuana una o más veces durante los últimos 30 días antes de la encuesta[91]. Estos resultados apoyan el hecho de que muchos consumidores de tabaco y alcohol empiezan a consumir sustancias durante la adolescencia[86, 92]. La experimentación temprana conduce a una vida de adicción o abuso. La investigación ha descrito una relación entre la edad en que se consume alcohol y el aumento en los problemas de alcoholismo (dependencia y abuso) más tarde durante la vida[92]. Los médicos deben conocer acerca de los síntomas del abuso de drogas, las consecuencias del abuso y el manejo adecuado de los adolescentes con problemas de abuso de sustancias. El abuso de sustancias en los adolescentes incluye el consumo de productos de tabaco, en particular los cigarrillos y el tabaco «sin humo» (p. ej., rapé y tabaco para masticar), alcohol, marihuana, estimulantes, inhalantes, cocaína, alucinógenos, tranquilizantes y sedantes[3, 6]. Los adolescentes están el alto riesgo de sucumbir a la presión de los grupos de amigos para participar en el abuso de sustancia. Tienen un fuerte deseo de participar y ser aceptados por el grupo. Es difícil para ellos sólo decir «no». Las conductas de riesgo llevan a

los adolescentes a creer que ellos no se van a «enganchar» o que ellos no van a tener las malas consecuencias. Es importante que a los adolescentes se les proporcione «el resto de la historia» a través de educación y constante comunicación con los padres, maestros, modelos a seguir, médicos y otros que tienen una influencia positiva en el adolescente[6].

EN RESUMEN

La adolescencia es un período de transición entre la niñez y la edad adulta. Empieza con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (11 a 12 años) y termina con el cese del crecimiento somático (18 a 21 años). Este es el período de crecimiento rápido más importante, el cual es más pronunciado en los varones. El sistema endocrino reviste gran importancia, con sus numerosos cambios hormonales y su inicio y continuación del crecimiento rápido. Los cambios psicosociales son igualmente dramáticos durante este período y a menudo ejercen una presión tremenda en las relaciones ente los adultos y el adolescente. La adolescencia es un período relativamente saludable,

aunque existe una morbilidad y mortalidad significativa como resultado de accidentes, homicidio y suicidio. La prevalencia de actividad sexual y abuso de sustancia coloca al adolescente en riesgo de infección por sida; abuso de alcohol, tabaco y otras drogas; y de embarazo en la adolescente.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Los signos vitales de un recién nacido a término de un día de nacido son 38,5 °C (axilar), frecuencia cardíaca 188 lpm, respiraciones 70/min y presión arterial 56/36 mm Hg.
   A. ¿Qué pruebas de laboratorio deben realizarse?
   B. ¿Qué información se podría obtener de la revisión del expediente materno que fuera útil en el establecimiento del diagnóstico diferencial para este lactante?
   C. ¿Qué otros signos clínicos deben evaluarse?
2. Un recién nacido prematuro, de aproximadamente 30 semanas de gestación, es hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El lactante muestra dificultad respiratoria, que incluye taquipnea, tiros y quejido espiratorio.
   A. Identifique las 2 causas más frecuentes de la dificultad respiratoria en un lactante de este tipo.
   B. Explique la etiología de las 2 causas identificadas.
3. Un niño de 10 años de edad acude a la clínica para una exploración física de rutina. Su peso es de 50 kg y su estatura es de 149 cm. su madre se queja de que constantemente está viendo la televisión o jugando a videojuegos y no parece tener interés en andar en bicicleta o participar en deportes físicos. Además, come golosinas

constantemente y toma bebidas de cola endulzadas con azúcar.

A. Utilice la calculadora de índice de masa corporal (IMC) de los CDC para niños y adolescentes en línea http://apps.nccd.cdc.gov/dnpabmi/para calcular el IMC de este niño y determinar si tiene sobrepeso.

B. ¿Qué sugerencias proporcionaría a este niño y a su madre?

4. Un adolescente acude a la clínica para un examen de rutina para practicar deporte. La enfermera practicante observa que el adolescente tiene un caso leve a moderado de acné facial. La enfermera practicante conversa con el joven las causas, prevención y tratamiento del acné.

A. ¿Qué cambios fisiológicos contribuyen al desarrollo de acné en los adolescentes?

B. ¿Qué otros cambios físicos ocurren también en la adolescencia?

C. ¿Cuáles son los problemas de salud frecuentes en los adolescentes?

Referencias

1. Stanton B., Behrman R. E. (2007). The field of pediatrics. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 1–12). Philadelphia, PA: Saunders.
2. United States Department of Health & Human Services (HHS). (2006). Preventing Infant Mortality Fact Sheet. [Online]. Available: www.hhs.gov/news. Accessed June 24, 2011.
3. Federal Interagency Forum on Child and Family Statistics. America's Children: Key National Indicators of Well-Being, 2011. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. [Online]. Available: http://www.childstats.gov/pdf/ac2011/ac_11.pdf. Accessed October 12, 2011.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics. (2010). Health Data Interactive. [Online]. Available: www.cdc.gov/nchs/hdi.htm. Accessed June 24, 2011.
5. Stoll B. J. (2007). Overview of mortality and morbidity. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 671–675). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
6. Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Feigelman S. (2007). Overview and assessment of variability. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 33–40). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics. (2010). WHO growth charts. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm. Accessed June 24, 2011.
9. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2009). *WHO Child Growth Standards: Growth velocity based on weight, length and head circumference: Methods and development*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. [Online]. Available: http://www.who.int/childgrowth/standards/velocity/tr3_velocity_report.pdf. Accessed June 25, 2011.
10. Garza C., de Onis M. (2004). Rationale for developing a new international growth reference. *Food and*

Nutrition Bulletin 25(1), S5–S14.
11. de Onis M., Garza C., Victora C. G., et al. (2004). The WHO multicenter growth reference study: Planning, study design, and methodology. *Food and Nutrition Bulletin* 25(1), S15–S26.
12. World Health Organization. (2011). Child growth standards. [Online]. Available: http://www.who.int/childgrowth/faqs/en/
13. Maalouf-Manasseh Z., Metallinos-Katsaras E., Dewey K. G. (2011). Obesity in preschool children is more prevalent and identified at a younger age when WHO growth charts are used compared with CDC charts. *The Journal of Nutrition* 141(6), 1154–1158.
14. Mei Z., Grummer-Strawn L. M. (2011). Comparison of changes in growth percentiles of US children on CDC 2000 growth charts with corresponding changes on WHO 2006 growth charts. *Clinical Pediatrics* 50, 402–407. doi:10.1177/0009922810392774.
15. de Onis M., Garza C., Onyango A. W., et al. (2007). Comparisons of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *The Journal of Nutrition* 137(1), 144–148.
16. Moore K. L., Persaud T. V. N., Torchis M. G. (2008). *The developing human: Clinically oriented embryology* (8th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
17. Lott J. W. (2007). Fetal development: Environmental influences and critical periods. In Kerner C., Lott J. W. (Eds.), *Comprehensive neonatal care: An interdisciplinary approach* (4th ed., pp. 625–647). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
18. Sadler T. W. (2010). *Langman's medical embryology* (11th ed.). Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Bowers B. (2007). Prenatal, antenatal, and postnatal risk factors. In Kenner C., Lott J. W. (Eds.), *Comprehensive neonatal nursing: A physiologic perspective* (4th ed., pp. 648–665). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
20. Sansoucie D. A., Calvaliere T. A. (2007). Newborn and infant assessment. In Kenner C., Lott J. W. (Eds.), *Comprehensive neonatal nursing: A physiologic perspective* (4th ed., pp. 677–718). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
21. Zhang J., Merialdi M., Platt L. D., et al. (2010). Defining normal and abnormal fetal growth: Promises and challenges. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 202* (6), 522–528.
22. Lubchenco L. O., Hansman C., Dressler M., et al. (1963). Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32, 793–800.
23. Battaglia F. C., Lubchenco L. O. (1967). A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *Journal of Pediatrics* 71, 748–758.
24. Ballard J. L., Khoury J. C., Wedig K., et al. (1991). New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *Journal of Pediatrics* 119, 417–423.
25. Das U. G., Sysyn G. D. (2004). Abnormal fetal growth: Intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatric Clinics of North America* 51, 639–654.
26. Caughey R. W., Michels K. B. (2009). Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. *International Journal of Cancer* 124, 2658–2670.
27. Pillitteri A. (2010). *Maternal & child health nursing: Care of the childbearing & child rearing family* (6th ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
28. Dubowitz L. M., Dubowitz V., Goldberg C. (1970). Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *Journal of Pediatrics* 77, 1–10.
29. Corde Mason A., Losee J. E., Bentz M. L. (2007). Craniofacial anomalies. In Zitelli B. J., Davis H. W. *Atlas of pediatric physical diagnosis* (5th ed., pp. 872–877). Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
30. Moore K. L., Dalley A. F. (2006). *Clinically oriented anatomy* (5th ed., pp. 904–905). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
31. Blackburn S. (2006). Placental, fetal, and transitional circulation revisited. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing 20* (4), 290–294.
32. Soll R. (2008). Heat loss prevention neonates. *Journal of Perinatology* 28, S57–S59.
33. Knobel R, Holditch-Davis D. (2007). Thermoregulation and heat loss prevention after birth and during

neonatal intensive care unit stabilization of extremely low birth weight infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 36, 280–287.

34. Moore E. R., Anderson G. C., Bergman N. (2009). Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009(1), (CD003519). doi: 10.1002/14651858. CD003519.pub2.
35. Deoni S. C., Mercure E., Blasi A., et al. (2011). Mapping infant brain myelination with magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience* 31(2):784–791.
36. Erikson E. (1963). *Childhood and society*. New York, NY: W. W. Norton.
37. Apgar V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current Research in Anesthesia and Analgesia* 32, 260.
38. Sperling M. A. (2007). Hypoglycemia. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 655-669). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
39. Cohen S. M. (2006). Jaundice in the full-term newborn. *Pediatric Nursing* 32, 202–208.
40. Piazza A. J., Stoll B. J., Kliegman R. M. (2007). Digestive systems disorders. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 753–766). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
41. Pressler J. L. (2008). Classification of major newborn birth injuries. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing* 22(1), 60–67.
42. Blackburn S. T., Ditzenberger G. R. (2007). Neurologic system. In Kenner C., Lott J. W. (Eds.), *Comprehensive neonatal nursing: A physiologic perspective* (4th ed., pp. 267–299). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
43. Adams-Chapman I., Stoll B. J. (2007). Nervous systems disorders. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 713–722). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
44. Stoll B. J., Adams-Chapman I., (2007). Delivery room emergencies. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 723–728). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
45. Gowen C. W. (2011). Fetal and neonatal medicine. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 213–263). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
46. Martin J. A., Osterman M. J. K., Sutton P. D. (2010). *Are preterm births on the decline in the United States? Recent data from the National Vital Statistics System*. NCHS data brief, no 39. Hyattsville, MD: United States Department of Health & Human Services Centers for Disease Control, National Center for Health Statistics.
47. Carter E. R., Marshall S. G. (2011). The respiratory system. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 507–508).
48. Dudell G. G., Stoll B. J. (2007). Respiratory tract disorders. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 728–753). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
49. Neu. J., Walker W. A. (2011). Necrotizing enterocolitis. *The New England Journal of Medicine* 364(3), 255–264.
50. Deshpande G., Rao S., Patole S., Bulsara M. (2010). Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 125, 921–930. doi: 10.1542/peds, 2009-1301.
51. Deshpande G. C., Rao S. C., Keil A., D., et al. (2011) Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Medicine* 9(92), 1–13.
52. Shetty N., Tang J. W., Andrews J. (2009). Obstetric, congenital, & neonatal infections. In Shetty N., Tang J. W., Andrews J. *Infectious disease: Pathogenesis, prevention, and case studies* (pp. 335–362). West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
53. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010. (2010). *MMWR Recommendations & Reports* 59 (RR-10), 1–31. Retrieved from EBSCO *host*.

54. Stoll B. J. (2007). Infections of the neonatal infant. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 794–811). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
55. Stoll B. J., Hansen N. I., Sánchez P. J., et al. (2011). Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 127(5), 817–826.
56. Minino A. M., Murphy S. L., Xu J., et al. (2011). *Deaths: Final data for 2008*. *National Vital Statistics Reports* 59(10), 1–157. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_10.pdf
57. Borse N. N., Gilchrist J., Dellinger A. M., et al. (2008). *CDC Childhood Injury Report: Patterns of Unintentional Injuries among 0–19 Year Olds in the United States, 2000–2006*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Available: http://www.cdc.gov/SafeChild/images/CDCChildhoodInjury.pdf
58. Gahagan S. (2011). Behavioral disorders. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 45–61). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
59. Turner T. L., Palamountain S. (2011). Patient information: Colic (excessive crying) in infants. UpToDate. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health Division of Wolters Kluwer. [Online]. Available: http://www.uptodate.com/contents/patient-information-colic-excessive-crying-ininfants?source=search_result&search=colic&selectedTitle=1%7E10
60. Christian D. W., Blum N. J. (2011). Psychosocial issues. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 81–101). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
61. Bauchner H. (2007). Failure to thrive. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 184–187). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
62. Centers for Disease Control and Prevention. (CDC). (2012). Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/sids/index.htm
63. Carter E. R., Marshall S. G. (2011). The respiratory system. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 499–524). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
64. Hunt C. E., Hauck F. R. (2007). Sudden infant death syndrome. In Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 1736–1742). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
65. Ostfeld B. M., Esposito L., Perl H., et al. (2010). Concurrent risks in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 125(3), 447–453. doi: 10.1542/peds.2009-0038.
66. Broadbelt K. G., Paterson D. S., Belliveau R. A., et al. (2011). Decreased GABA A receptor binding in the medullary serotonergic system in the sudden infant death syndrome. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 70(9), 799–810.
67. Ball J. W., Bindler R. C., Cowen K. J. (2012). *Principles of pediatric nursing: Caring for children*. Upper Saddle River, NJ: Pearson.
68. Durbin D. R. (2011). Child Passenger Safety. [From the American Academy of Pediatrics Policy Statement.] *Pediatrics* 127(4), 788–793. doi: 10.1542/peds.2011-0213.
69. Smith S. (2011). Infectious diseases. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 355–462). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
70. Godlee F., Smith J., Marcovitch H. (2011). Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *British Medical Journal* 342, c7452.
71. Institute of Medicine of The National Academies, Immunization Safety Review Committee. (2004). *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. National Academy of Sciences. Retrieved from: http://www.iom.edu/reports/2004/immunization-safety-review-vaccines-andautism.aspx
72. Center for Disease Control and Prevention. (2009). *CDC childhood injury report*. Retrieved from: http://www.cdc.gov/safechild/Child_Injury_Data.html
73. Butchart A., Harvey, A O. (2006). Preventing child maltreatment: A guide to taking action and generating evidence. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Retrieved from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594365_eng.pdf

74. Child Welfare Information Gateway. (2008). *What is child abuse and neglect?* Retrieved from: http://www.childwelfare.gov/pubs/can_info_packet.pdf
75. U.S. Department of Health and Human Services. (2009). *Child maltreatment 2009*. Retrieved from: http://www.acf.hhs.gov/programs/cb/pubs/cm09/index.htm
76. American Academy of Child Adolescent Psychiatry. (2011). Facts for families: Child sexual abuse. Retrieved from: http://aacap.org/page.ww?name=Child+Sexual+Abuse&section=Facts+for+Families
77. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Leading causes of death and numbers of deaths, by age: United States, 1980 and 2007 Retrieved from: http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus10.pdf#027
78. National Cancer Institute. (2004–2008). *Surveillance epidemiology and end results: Childhood cancer*. Retrieved from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/browse_csr.php?section=28&page=sect_28_table.01.html
79. McLean T. W., Wofford M. W. (2011). Oncology. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., Behrman R. E. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 585–588). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
80. Lasley M. V., Hetherington K. (2011). Allergy. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 309–338). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
81. Centers for Disease Control and Prevention. (2007). Childhood overweight. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/obesity/childhood/basics.html
82. Ogden C., Carroll M. (2010). Prevalence of obesity among children and adolescents: United States, trends 1963–1965 through 2007–2008. National Center for Health Statistics. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_child_07_08/obesity_child_07_08.pdf
83. Krebs N. F., Primak L. E. (2011). Pediatric nutrition and nutritional disorders. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 109–111). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
84. Institute of Medicine. (2009). Local government actions to prevent childhood obesity. National Academy of Sciences. [Online]. Available: http://iom.edu/~/media/Files/Report%20Files/2009/ChildhoodObesityPreventionLocalGovernments/loca
85. Hagan J., Shaw J., Duncan P. (Eds.). (2008). *Bright futures: Guidelines for health supervision for infants, children, and adolescents* (3rd ed.). Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics.
86. Blake K., Davis V. (2011). Adolescent medicine. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 265–283). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
87. Jospe N. (2011). Endocrinology. In Marcdante K. J., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson essentials of pediatrics* (6th ed., pp. 625–669). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
88. Sisk C. L., Zehr J. L. (2005). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* 26, 163–174.
89. Eaton D. K., Kann L., Kinchen S., et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010). Youth risk behavior surveillance—United States, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59(5), 1–142.
90. National Cancer Institute. (2004–2008). *Surveillance epidemiology and end results: Childhood cancer*. Age-Adjusted SEER Incidence, by Age Group and Sex. Available: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/browse_csr.php?section=32&page=sect_32_table.01.html
91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2011). Youth risk behavior surveillance—United States, 2009. Author. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/healthyyouth/yrbs/pdf/us_summary_all_trend_yrbs.pdf
92. The NSDUH Report. (2008). Alcohol Dependence or abuse and age at first use. Office of Applied Studies, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. [Online]. Available: http://www.oas.samhsa.gov/2k4/ageDependence/ageDependence.htm

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Conceptos de alteración de la salud en adultos mayores

3

Melissa Kramps

ADULTOS MAYORES Y TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO
¿Quiénes son los adultos mayores?
Teorías del envejecimiento
Teorías estocásticas
Teorías no estocásticas
CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO
Cambios tegumentarios
Estatura y función musculoesquelética
Función cardiovascular
Presión arterial
Función cardíaca
Función respiratoria
Función neurológica
Función sensorial
Visión
Audición
Olfato y gusto
Función inmunitaria
Función gastrointestinal

Función renal
Función genitourinaria
PROBLEMAS FUNCIONALES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO
Evaluación funcional
Incontinencia urinaria
Etiología y patogénesis
Tratamiento
Inestabilidad y caídas
Factores de riesgo
Prevención de caídas
Deterioro sensorial
Depresión
Manifestaciones clínicas y diagnóstico
Tratamiento
Demencia
Etiología y patogénesis
Diagnóstico
Tratamiento
Delírium
Etiología y patogénesis
Diagnóstico y tratamiento
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL ADULTO MAYOR
Factores que contribuyen a las reacciones adversas a fármacos
Estrategias para mejorar los efectos terapéuticos y evitar el daño

La senectud no es una enfermedad, es fuerza y supervivencia, triunfo sobre todo tipo de vicisitudes y decepciones, pruebas y enfermedades.

—MAGGIE KUHN

El envejecimiento es un proceso natural que dura toda la vida y que trae consigo cambios biopsicológicos singulares. Para muchos adultos mayores existen cambios en sus funciones corporales, aspecto físico, capacidades cognitivas, estructura familiar y ambiente social. *La gerontología* es la disciplina que estudia el envejecimiento y a los adultos mayores desde la perspectiva biológica, psicológica y sociológica. Explora los procesos dinámicos de los cambios físicos complejos, ajustes en el funcionamiento psicológico y alteraciones en las identidades sociales.

Una primera distinción importante es que el envejecimiento y la

enfermedad no son sinónimos. Por desgracia, se da por hecho con frecuencia que envejecer se acompaña de manera inevitable de enfermedad, discapacidad y una disminución general en la función. El hecho es que el cuerpo envejecido puede realizar la mayoría, si no es que todas las funciones que tenía en su juventud. La diferencia es que las funciones toman más tiempo, requieren de una mayor motivación y son menos precisas. Sin embargo, como en la juventud, el mantenimiento de la función fisiológica ocurre a través de la actividad continua.

ADULTOS MAYORES Y TEORÍAS DE ENVEJECIMIENTO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enunciar una definición para viejo-joven, viejo-maduro y viejo-viejo, y describir la tendencia cambiante en la población de adultos mayores.
- Analizar las teorías de envejecimiento biológico.

¿Quiénes son los adultos mayores?

Por lo general, se define a la población de adultos mayores en términos cronológicos e incluye personas de 65 años de edad y mayores. Esta edad se eligió de una manera un poco arbitraria, e históricamente está vinculada con el Social Security Act de 1935. Con esta ley se desarrolló el primer sistema nacional de pensión en Estados Unidos, la cual designó a los 65 años como la edad de la jubilación. Desde entonces, la expresión *edad avanzada* se comprende que aplica a cualquier persona mayor de 65 años de edad. Debido a que existe una heterogeneidad considerable en este grupo, los adultos mayores a menudo se agrupan a su vez en viejo-joven (65 a 74 años), viejo-maduro (75 a 85 años) y viejo-viejo (85 o más años) para reflejar con más exactitud los cambios que ocurren en la función. Sin embargo, los parámetros de edad, son de algún modo irrelevantes debido a que la edad cronológica es un mal factor pronóstico de la función biológica. No obstante, la edad cronológica sí ayuda a cuantificar el número de personas en un grupo y permite hacer pronósticos para el futuro.

En el año 2009, casi el 13% de la población total de Estados Unidos (39,5 millones) tenía 65 años de edad o más. La proporción de adul tos mayores

declinó por primera vez en la década de los 1990, en parte debido al relativo bajo número de nacimientos a finales de la década de los 1920 y principios de la década de los 1930. Esta tenden cia se detuvo en 2010 cuando los *baby boomers* (es decir, los nacidos en el auge de nacimiento de 1946 a 1964) empezaron a llegar a la edad de 65 años[1].

La misma población de adultos mayores envejece cada vez más. El promedio de esperanza de vida ha aumentado como resultado de los avances generales en la tecnología de la atención médica, mejor nutrición y mejor higiene. En 2008, el grupo de edad de 65 a 74 años (20,8 millones) era 9,5 veces mayor que en 1900, mientras que el grupo de 75 a 84 años de edad (13,1 millones) era 17 veces mayor y el grupo de 85 años o más (5,6 millones) era casi 46 veces mayor[1]. Se espera que la población completa de adultos mayores crezca cerca de 72 millones para el año 2030 (figura 3-1). Las mujeres que hoy tienen 65 años de edad pueden esperar vivir 19,9 años adicionales (97,8 años de edad) y los varones 17,2 años (90,1 años de edad)[1, 2].

Las mujeres tienden a vivir más durante el proceso de envejecimiento. En Estados Unidos, en 2009, existía una proporción de 136 mujeres por cada 100 varones mayores de 65 años. Esta proporción aumenta hasta 216 mujeres por cada 100 varones en el grupo de 85 años y más. El estado civil también cambia con el avance de la edad. En 2009, casi la mitad de las mujeres mayores eran viudas, y existían 3 veces más viudas que viudos[1].

Aunque cerca de 6,5 millones de adultos mayores pertenecían a la fuerza de trabajo en 2009 (es decir, trabajaban o buscaban trabajo), la mayoría estaba jubilada[1]. La jubilación representa un cambio importante de rol para los adultos mayores. Las actitudes y ajustes para la jubilación están influenciados por el estilo de vida y los valores antes del retiro. Las personas con actividades recreativas durante su vida laboral parecen ajustarse mejor a la jubilación que aquellas cuyas vidas estaban dominadas por el trabajo. Para muchos de los adultos mayores de hoy, en especial los viejos-viejos, la ética del trabajo de la Gran Depresión sigue profundamente embebida como propósito central de la vida. Cuando se termina el trabajo, se siente una pérdida importante y algo debe tomar su lugar. En vista de que las actividades recreativas no siempre fueron una actividad de alto valor, los adultos mayores tienen dificultad para aprender a participar en actividades recreativas significativas.

La pérdida del trabajo productivo es sólo una de las muchas pérdidas que acompañan el proceso de envejecimiento. La pérdida del cónyuge es un accidente muy importante en la vida que con frecuencia tiene implicaciones negativas para el sobreviviente. Los expertos citan un aumento en la tasa de

mortalidad entre los adultos mayores con un duelo reciente (en especial los varones); un aumento en la incidencia de depresión, angustia psicológica y soledad; y tasas más altas de enfermedades crónicas. La pérdida de la salud física y la pérdida de la independencia son otros cambios que afectan los aspectos psicosociales del envejecimiento, como la relocalización, la pérdida de amigos y familiares y los cambios en la estructura familiar. La pobreza es frecuente en la población de adultos mayores. En 2009, el 8,9% de las personas de 65 años o más vivía bajo la línea de pobreza, y el otro 5,4% se clasificaron como «casi pobres» (ingreso entre el nivel de pobreza y el 125% de este nivel). Las tasas de pobreza varían entre los subgrupos de adultos mayores, con el 19,5% de afroamericanos, el 18,3% de hispanos y el 6,5% de caucásicos en el nivel de pobreza en 2009. Las fuentes principales de ingreso para las personas mayores en 2008 fueron la seguridad social (87% de las personas mayores), ingresos por bienes (54,6%), pensiones públicas y privadas (28%) y salarios (25%)[1, 2].

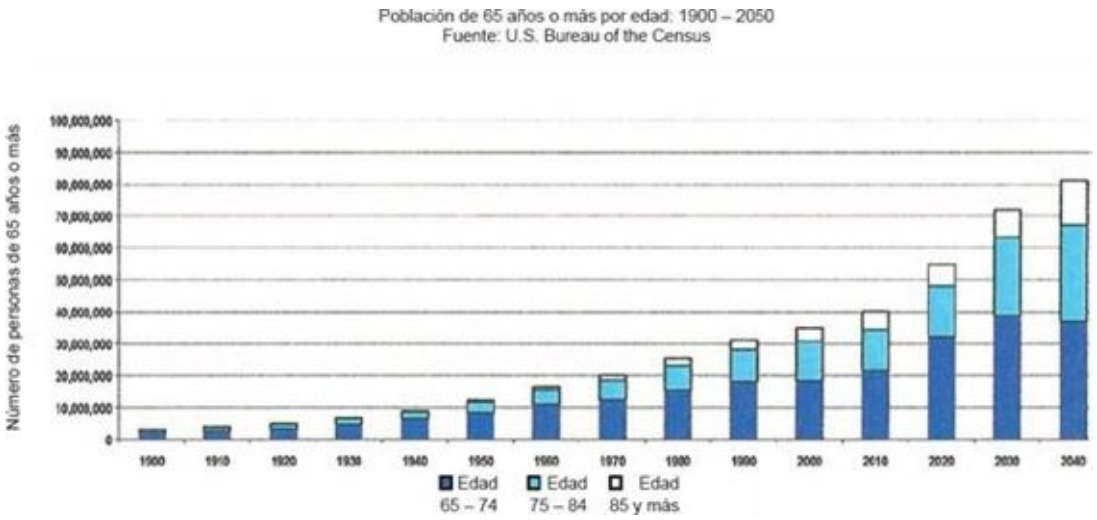


FIGURA 3-1 • Gráfica de población de 65 años y más por edad: 1990 a 2050. Esta gráfica muestra un gran aumento en la población de 65 y mayor desde 3,1 millones de personas en 1900 hasta 35 millones en 2000 y se proyecta a 72 millones en 2030 (fuentes: Las proyecciones para 2010 a 2050 se basan en la tabla 12. Projections of the Population by Age and Sex for the United States: 2010 to 2050 (NP2008-T12), Population Division, U.S. Census Bureau; Release Date: August 14, 2008. La fuente de los datos para 1900 a 2000 es la tabla 5. Population by Age and Sex for the United States: 1900 to 2000, Part A. Number, Hobbs, Frank and Nicole Stoops, U.S. Census Bureau, Census 2000 Special Reports, Series CENSR-4, Demographic Trends in the 20th Century. Esta tabla la recopiló la U.S. Administration on Aging usando los datos del Censo mencionado).

Contrario a la creencia popular, la mayoría de los adultos mayores vive en comunidades. La mayoría vive en algún tipo de grupo familiar, con un cónyuge, sus hijos u otros familiares y cerca del 30% vive solo. Sólo el 4,1%

de todos los adultos de 65 años de edad y mayores vive en instituciones de cuidados prolongados o asilos. Sin embargo, esta cifra aumenta al 14,3% para personas de 85 años o más. Asimismo, cerca del 2,4% de los adultos mayores vive en otros tipos de residencias para adultos mayores, muchas de las cuales tienen servicios de apoyo para sus residentes[1, 2].



Tal vez recuerde usted a la Sra. Sora, la mujer de 85 años de edad que se introdujo al principio de la unidad. La Sra. Sora nació durante la Gran Depresión. Vivió con su esposo y crió una familia en la misma casa durante 60 años. Su marido murió hace 5 años y ella sólo con el ingreso de Seguridad Social no ha sido capaz de cumplir con sus obligaciones financieras. El año pasado, la Sra. Sora se mudó a vivir con su hija Beth, que vive lejos de su antigua casa. Aunque la Sra. Sora está feliz de estar cerca de su familia, extraña su rutina diaria y los amigos de su colonia.

Los adultos mayores son los principales consumidores de atención médica. En 2009, el 37% de los adultos mayores informó tener una o más discapacidades. En la población de mayores de 80 años, más del 50% tiene por lo menos una discapacidad grave y aproximadamente una cuarta parte de los adultos mayores que viven en la comunidad tienen dificultad para realizar actividades de la vida diaria (AVD). Casi la mitad de las camas de hospital para adultos está llena con personas de 65 años o más[2].

PUNTOS CLAVE

ADULTOS MAYORES

- La población de adultos mayores crece con rapidez; los mayores de 85 años son un segmento de crecimiento rápido. La esperanza de vida es de 77,9 años, y las mujeres tienden a sobrevivir a los varones.
- Contrario a la creencia popular, la mayoría de los adultos mayores vive en ambientes comunitarios. Sólo el 4% de las personas de 65 años o más reside en instituciones de cuidados prolongados o asilos. De este ámbito, la mayoría tiene 85 años de edad o más.
- Los adultos mayores son los mayores consumidores de atención médica. un tercio de ellos tiene por lo menos una discapacidad[1]. En algunas personas, la discapacidad interfiere con su capacidad de

realizar las AVD.

Teorías del envejecimiento

Varias teorías han intentado explicar la biología del envejecimiento a través de una variedad de observaciones científicas a nivel molecular, celular, orgánico y sistémico. En general, esas teorías se dividen en extrínsecas (teorías estocásticas) o intrínsecas (no estocásticas, del desarrollogenéticas). Las *teorías estocásticas* postulan que los cambios son provocados por una acumulación de accidentes aleatorios o daño provocado por factores o influencias ambientales. Las *teorías no estocásticas* proponen que los cambios que ocurren con el envejecimiento están programados genéticamente[3]. En realidad, la evidencia indica que el proceso de envejecimiento y la longevidad es multifactorial, en el cual desempeñan un papel tanto los factores genéticos como ambientales. En los humanos, una muy larga vida, más allá de los 90 años de edad, parece tener una base genética más fuerte. Esto explica la razón por la cual los centenarios y casi centenarios tienden a presentarse en familias[4].

Teorías estocásticas

Las teorías estocásticas proponen que el envejecimiento lo causa un daño aleatorio a las moléculas celulares vitales (p. ej., daño al ácido desoxirribonucleico mitocondrial [ADN], entrecruzamiento de ADN nuclear)[5]. El daño con el tiempo se acumula hasta un nivel suficiente para provocar el descenso fisiológico relacionada con el envejecimiento.

La teoría de la mutación somática del envejecimiento establece que la longevidad y el funcionamiento de las células en diversos tejidos corporales están determinados por la molécula del ADN bicatenario y sus enzimas de reparación específica. El ADN sufre cambios continuos en respuesta tanto a factores exógenos como procesos intrínsecos. El envejecimiento es el resultado de condiciones que producen mutaciones en el ADN o déficit en los mecanismos de reparación del ADN[6, 7].

La teoría de los radicales libres oxidativos es otra idea estocástica en la cual se piensa que el envejecimiento es provocado en parte por el metabolismo oxidativo y los efectos del daño por los radicales libres. Los principales productos derivados del metabolismo oxidativo incluyen superóxidos que reaccionan con el ADN, el ácido ribonucleico, las proteínas y los lípidos, lo

que conduce a daño celular y envejecimiento[3, 5]. Otra teoría de daño, la teoría del deterioro por uso, propone que el daño acumulado a partes vitales de la célula lleva a envejecimiento y muerte. Se cita como ejemplo al ADN celular. Si la reparación del ADN dañado es incompleta o defectuosa, como se cree que ocurren con el envejecimiento, ocurre un descenso en la función celular[3, 8, 9].

Teorías no estocásticas

Las teorías de desarrollogenéticas se enfocan en las influencias genéticas que determinan la condición física, la ocurrencia de enfermedad, edad de la muerte, la causa de la muerte y otros factores que contribuyen a la longevidad[3]. En el nivel celular, Hayflick y Moorhead[10] observaron durante más de 40 años que los fibroblastos humanos cultivados tienen una capacidad limitada de replicarse (aproximadamente 50 duplicaciones de población) y después mueren. A esto se le conoce como el límite Hayflick. Antes de lograr este máximo, se hace más lenta su velocidad de división y manifiestan los cambios morfológicos identificables y predecibles de las células senescentes.

Otra explicación del envejecimiento celular reside en una enzima denominada *telomerasa* que se cree que gobierna el envejecimiento cromosómico a través de su acción sobre los telómeros, las extremidades más externas de los brazos de los cromosomas. Con cada división celular, se pierde un pequeño segmento de ADN telomérico, a menos que una célula tenga un suministro constante de telomerasa. En ausencia de telomerasa, los telómeros se acortan, lo que provoca una expresión del gen relacionado con la senes cencia y la inhibición de la replicación celular. Se cree que en ciertas células, como en las células cancerosas, la telomerasa mantiene la longitud de los telómeros, con lo que se aumenta la replicación celular[11].

Muchos genes que están relacionados con el lapso de vida humana no son «genes de longevidad» por sí mismos. Por ejemplo, debido a que las mutaciones en los genes supresores tumorales *BRCA1* y *BRCA2* aumentan la tasa de mortalidad relacionada con el cáncer de mama y ovario, son raras entre las mujeres de larga vida[12]. Los estudios genéticos de envejecimiento biológico han explorado la participación de variantes alélicas en los genes que codifican apolipoproteínas, en particular la de la apolipoproteína E (apoE). La presencia de apoE4 está relacionada con un aumento de incidencia de enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas, con lo que se acorta el lapso de vida a través de los procesos patológicos[13 a 15]. Por el contrario, los genes que reducen el riesgo de ateroesclerosis son más

frecuentes en las personas de larga vida.

EN RESUMEN

El envejecimiento es un proceso natural que dura toda la vida y que trae consigo cambios biopsicosociales singulares. El envejecimiento no es sinónimo de enfermedad o mala salud. El cuerpo que envejece es capaz de realizar la mayoría o todas las funciones de su juventud. Sin embargo, estas funciones llevan más tiempo, requieren de mayor motivación y son menos precisas.

Lo típico es definir a la población de adultos mayores en términos cronológicos como personas de 65 años de edad o más. Se dividen a su vez como viejo-joven (65 a 74 años), viejomaduro (75 a 84 años) y viejo-viejo (85 años o más). El número de adultos mayores ha aumentado y se espera que continúe creciendo en el futuro, con un pronóstico de 72

millones de estadounidenses mayores de 65 años de edad para el año 2030.

Existen 2 tipos principales de teorías que se utilizan para explicar los cambios biológicos que ocurren con el envejecimiento, las teorías estocásticas, las cuales afirman que los cambios del envejecimiento son el resultado de la acumulación de accidentes aleatorios o daño por peligros ambientales y las teorías del desarrollogenéticas, las cuales proponen que los cambios del envejecimiento están programados genéticamente.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el proceso de pérdida ósea que ocurre con el envejecimiento.
- Explicar los cambios comunes en la regulación de la presión arterial que se producen con el envejecimiento.
- Describir los cambios que ocurren con el envejecimiento en el tubo digestivo.
- Explicar la importancia de la disminución de la masa corporal magra en la interpretación de la velocidad de filtración glomerular (VFG) mediante la utilización de las concentraciones de creatinina sérica.

Los cambios fisiológicos que se observan en los adultos mayores reflejan no sólo el proceso de envejecimiento sino los efectos de años de exposición a los factores ambientales como la luz solar, el humo del cigarrillo y los procesos patológicos como diabetes mellitus o artritis. En general existe un descenso universal en la estructura y función corporal con el avance de la edad (figura 3-2). El descenso provoca una disminución de la capacidad de reserva de los diversos sistemas orgánicos que como consecuencia produce una reducción en las capacidades homeostáticas, lo que hace que el adulto mayor sea más vulnerable a los estresantes como la enfermedad, traumatismo, cirugía, medicamentos y cambios ambientales.

La investigación para identificar los cambios relacionados con la edad es más difícil que la investigación de los estados patológicos. Los estudios que utilizan metodologías transversales son los más fáciles de realizar. Sin embargo, la mortalidad hace confusos los resultados. Aunque los estudios longitudinales tienden a ser más precisos, requieren de años para realizarse y es posible que no sean capaces de tomar en cuenta las numerosas variables que entran en la ecuación del envejecimiento, como el ambiente, la ocupación y la dieta. Sin embargo, es importante diferenciar, tanto como sea posible, los cambios que ocurren en el cuerpo como resultado del envejecimiento de los que ocurren debidos a enfermedad. Esta distinción permite un diagnóstico más exacto y tratamiento más adecuado de los padecimientos y ayuda a evitar el etiquetado inadecuado de cambios por envejecimiento.

Sin importar la dificultad de definir el envejecimiento normal en cuanto a su relación con los diversos sistemas orgánicos, existe un patrón de pérdida gradual. Muchas de estas pérdidas se inician en la edad adulta temprana, pero debido a la gran reserva fisiológica de la mayoría de los sistemas orgánicos, el decremento no se hace funcionalmente significativo hasta que la pérdida alcanza cierto nivel. Algunos cambios, como aquellos que afectan la piel y la postura, son más visibles. Otros, como los que afectan el riñón, pasan desapercibidos hasta que la persona es puesta a prueba con situaciones como la eliminación de medicamentos.

Cambios tegumentarios

Los cambios en la piel reflejan de manera más clara el proceso de envejecimiento que los cambios en otros sistemas orgánicos. El enve jecimiento impacta las funciones primarias de la piel, protección del ambiente,

regulación de la temperatura, equilibrio de líquidos y electrolitos, función sensitiva y excreción de desechos metabólicos. La exposición a la luz solar y la inclemencia del clima aceleran el envejecimiento de la piel.

Con el envejecimiento, la piel se vuelve arrugada, seca y con una pigmentación desigual. El grosor de la dermis o capa media de la piel, disminuye alrededor del 20%, lo cual le da a la piel en general una característica delgada y transparente. Esto se observa sobre todo en las áreas expuestas a la luz solar. Las fibras de colágeno dérmico se reacomodan y degeneran, lo que provoca una disminución en la fortaleza y elasticidad de la piel[6, 16]. Conforme avanza la edad disminuyen la celularidad y la vascularidad de la dermis y esto causa fragilidad vascular, lo que lleva a la púrpura senil (es decir, hemorragias cutáneas) y una cicatrización de la piel más lenta. El retraso en la cicatrización de heridas se ve influenciado por otros factores como mala nutrición y circulación inadecuada y por los cambios en la función inmunitaria[17]. Las función de las glándulas sebáceas disminuye con la edad y conduce a una disminución de la secreción de sebo. La disminución en el tamaño, número y actividad de las glándulas sudoríparas causa una disminución en la capacidad de producir sudor. Las uñas de las manos y pies se vuelven opacas, frágiles y gruesas, sobre todo por una disminución de la vascularidad del lecho ungueal[6, 16, 17].

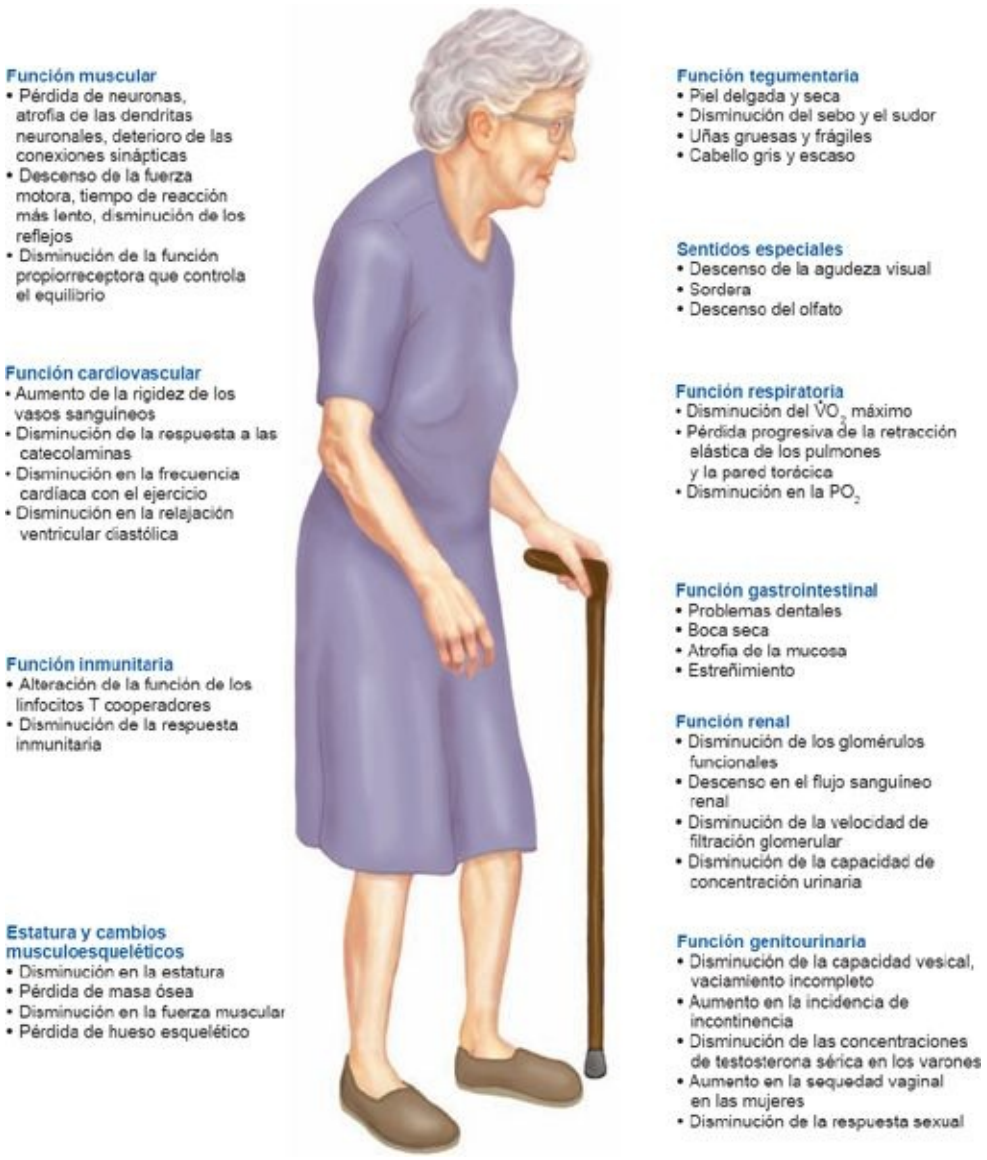


FIGURA 3-2 • Manifestaciones clínicas del envejecimiento.

También ocurren cambios, relacionados con la edad, en el cabello. Debido a la disminución en la producción de melanina por el folículo piloso, alrededor de la mitad de las personas mayores de 50 años de edad tiene por lo menos el 50% de cabello cano, sin importar el sexo ni el color original de su cabello. Se observan también cambios en el crecimiento y distribución del cabello. El cuero cabelludo tiene menos cabello, el vello de axilas y pubis es más escaso y los vellos de las orejas y fosas nasales se engruesan[16, 18]. Los trastornos cutáneos son más frecuentes en la población de adultos mayores e incluyen cáncer de piel, queratosis (es decir lesiones verrugosas), xerosis (es decir sequedad excesiva), dermatitis y prurito (es decir, comezón

generalizada)[17, 19].



La Sra. Sora tenía ardor en la porción izquierda de la espalda en donde unos días más tarde desarrolló un exantema. Esta combinación de sensación hormigueo/ardor en el costado seguida de un exantema con pequeñas ampollas llenas de líquido se conoce como herpes zóster y se observa con frecuencia en las personas mayores. Es una reactivación del virus de la varicela (virus varicela zóster) y se presenta a lo largo de un trayecto nervioso. Lo que lo hace singular es que sólo ocurre en un lado del cuerpo. Algunas personas quedan con dolor en el área del exantema durante mucho tiempo después de que la erupción ha cicatrizado. No está del todo clara la razón por la cual se reactiva el virus, aunque parece relacionarse con estrés e inmunosupresión.

Estatura y función musculoesquelética

El envejecimiento se acompaña de una disminución progresiva de la estatura, en especial en las mujeres de edad avanzada. Esta disminución de la estatura se atribuye sobre todo a la compresión de la columna vertebral[20]. La composición corporal cambia también. La cantidad de grasa aumenta y la masa corporal magra y el agua corporal total disminuye con la edad creciente.

Con el envejecimiento existe una reducción en el tamaño y la fuerza muscular relacionada con una pérdida de fibras musculares y una reducción en el tamaño de las fibras existentes. Aunque no es posible detener el descenso en la fuerza que ocurre con el envejecimiento, con el ejercicio se hace más lento su progreso. Existe un descenso en el desempeño a gran velocidad y el tiempo de reacción debido a una disminución en las fibras musculares tipo II[21]. El deterioro en el sistema nervioso causa también que los movimientos se hagan más lentos. Sin embargo, se cree que las fibras musculares tipo I, que ofrecen resistencia, permanecen iguales con la edad.

Numerosos estudios han informado de una pérdida de masa ósea con el envejecimiento, sin importar el sexo, etnia o tamaño corporal. Con el envejecimiento, el proceso de formación de hueso (es decir, la renovación) se hace más lenta en relación con la resorción (es decir, desintegración), lo que da como resultado una pérdida de masa ósea y una estructura ósea debilitada[21, 22]. Esto es especialmente cierto en las mujeres posmenopáusicas. Después de la menopausia existe un rápido deterioro de la masa ósea debida a insuficiencia

estrogénica. Esta pérdida de hueso continúa hasta más tarde. Existen datos que indican que los varones de edad avanzada pierden hueso a velocidades similares a las de las mujeres de edad avanzada[23]. Este proceso se convierte en patológico (es decir osteoporosis) cuando aumenta de manera significativa la predisposición a fractura y complicaciones relacionadas.

La prevalencia de artropatía aumenta en los adultos mayores. Hacia los 65 años de edad, el 80% de la población tiene algo de artropatía. La osteoartritis es tan frecuente entre los adultos mayores que a menudo se asume erróneamente que es un cambio normal relacionado con la edad en vez de una enfermedad. Las articulaciones sinoviales finalmente se ven afectadas por la osteoartritis, con más frecuencia las articulaciones de manos, pies, rodillas, caderas y hombros. Se caracteriza por la pérdida de cartílago y formación de hueso nuevo, lo que provoca una distorsión en la articulación, limitación en el rango de movimiento e inestabilidad de la articulación[21, 24]. La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de osteoartritis, en parte debido al mecanismo de impacto sobre las articulaciones a lo largo del tiempo, aunque también está relacionado con lesiones, condición física alterada del cartílago ar ticu lar, obesidad (p. ej., rodilla) deformidad congénita (p. ej., cadera), depósito de cristales en el cartílago articular (p. ej., rodilla) y herencia. A menudo le siguen dolor, inmovilidad e inflamación articular. El tratamiento está encaminado a minimizar los factores de riesgo, adelgazamiento si está indicado, ejercicio para aumentar la fuerza muscular y medidas para aliviar el dolor.

Función cardiovascular

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los adultos mayores. A menudo es difícil separar los verdaderos cambios relacionados con la edad en el sistema cardiovascular, de los procesos patológicos. Con la edad, la aorta y las arterias tienden a volverse más rígidas y menos distensibles, el corazón responde menos a las catecolaminas y disminuye la frecuencia cardíaca máxima como respuesta al ejercicio, y existe una disminución de la tasa de relajación ventricular diastólica.

Presión arterial

La relación entre la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular es continua, constante e independiente de otros factores de riesgo. Numerosos

estudios han mostrado que la presión arterial sistólica aumenta de manera progresiva con la edad, mientras que los aumentos en la presión diastólica tienden a permanecer estables e incluso a disminuir después de los 50 años[6, 25]. Como resultado, existe un aumento brusco en lo que se conoce como *hipertensión sistólica* entre los adultos mayores, lo cual ocurre como consecuencia de un aumento en la rigidez arterial[26].

Una elevación en la presión arterial sistólica acompañada de una presión diastólica normotensa causa un aumento drástico en la presión del pulso. Éste es un indicador pronóstico conocido de accidentes coronarios futuros. Por lo tanto se recomienda el tra tamiento agresivo de la hipertensión sistólica, que ha demostrado una reducción en accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, nefropatía y otras complicaciones[26, 27]. Las personas normotensas a los 55 años de edad tienen un riesgo a lo largo de la vida del 90% de desarrollar hipertensión[28]. Existe ahora una tendencia a intervenir cuando las personas se consideran prehipertensas (es decir, presión arterial sistólica de 120 a 139 mm Hg o presión arterial diastólica de 80 a 89 mm Hg) con estrategias de modificación de estilo de vida para prevenir hipertensión[29].

La hipotensión ortostática o una disminución importante en la presión sistémica al asumir una posición erecta, es más frecuente entre los adultos mayores. Los mecanismos cardiovasculares de compensación a menudo están retardados o son insuficientes, de mane ra que también es frecuente una disminución en la presión arterial debido al cambio de posición o el consumo de un alimento[30]. Incluso en ausencia de hipotensión ortostática, los adultos mayores responden al estrés postural con cambios menores en la frecuencia cardíaca y la presión diastólica. Se cree que esta respuesta alterada al estrés ortostático es provocada por cambios en la función del sistema nervioso autónomo, funcionamiento inadecuado del sistema circulatorio o ambos[31].

Función cardíaca

En los adultos mayores sanos existen múltiples factores que determinan el efecto del envejecimiento sobre la función cardíaca. Con el envejecimiento, existe un aumento en el grosor de la pared ventricular izquierda, un retraso en el llenado temprano del ventrículo izquierdo, una disminución en la respuesta a la estimulación β-adrenérgica y las catecolaminas circulantes, una disminución en la frecuencia cardíaca máxima y el gasto cardíaco máximo, así como un aumento en la resistencia vascular sistémica y la poscarga ventricular izquierda. La poscarga (es decir la oposición al vaciamiento ventricular izquierdo) se eleva de manera constante con la edad conforme la aorta

ascendente se vuelve más rígida y la resistencia en los vasos arteriales periféricos aumenta[25]. Aunque el tamaño general del corazón no aumenta, el grosor de la pared ventricular izquierda se incrementa con la edad, en parte como respuesta al aumento de la poscarga que se desarrolla debido a los cambios en los vasos sanguíneos[26].

El envejecimiento afecta la función ventricular izquierda tanto sistólica como diastólica. Aunque el llenado diastólico temprano disminuye cerca del 50% entre los 20 y los 80 años de edad, en la diástole tardía ocurre un mayor llenado, en parte debido a una contracción auricular más vigorosa[25]. El aumento en la contracción auricular se acompaña de hipertrofia y crecimiento auricular. A pesar de una disminución en los cambios relacionados con la edad en el patrón de llenado diastólico en las personas mayores, su volumen ventricular izquierdo al final de la diástole en posición supina no difiere sustancialmente del de las personas más jóvenes[25]. Sin embargo, se reduce en menor grado en las personas mayores que en los jóvenes durante el cambio postural (moverse de una posición supina a una sedente) y durante el ejercicio graduado en po sición erecta. Además, la fracción de eyección máxima del ventrículo izquierdo (es decir, el porcentaje del volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo que se expulsa durante la sístole) que es posible lograr durante el ejercicio máximo disminuye con la edad, en este caso debido a una menor disminución en el volumen al final de la sístole en el ventrículo izquierdo. Se cree que el deterioro relacionado con la edad en la contractilidad del miocardio contribuye a producir este defecto en la regulación del volumen al final de la sístole.

La frecuencia cardíaca de reposo en posición supina permanece sin cambios o disminuye sólo un poco con la edad. Sin embargo, la frecuencia cardíaca máxima que es posible lograr durante ejercicio máximo está disminuida. La reducción en la frecuencia cardíaca es la razón por la cual disminuye la reserva de gasto cardíaco máximo en los adultos mayores sanos[25].

A pesar de los cambios del envejecimiento y la enfermedad cardiovascular, la función cardiovascular general en reposo se considera adecuada para satisfacer las necesidades corporales en la mayoría de los adultos mayores sanos. El gasto cardíaco se mantiene en los adultos mayores sanos (en los varones más que en las mujeres) durante el ejercicio a pesar de la disminución de la respuesta de la frecuencia cardíaca, aparentemente debido a un mayor volumen sistólico provocado por un aumento en el volumen diastólico final durante el ejercicio[32].

El sistema de conducción cardíaco sufre también cambios. El nodo senoauricular presenta fibrosis y el número de células marcapaso del nodo sinusal se reducen en un 90%. El nodo auriculoventricular en ocasiones se ve afectado por la calcificación del músculo cardíaco cercano. Las consecuencias de estos cambios incluyen el «síndrome de seno enfermo» y anomalías en la conducción[33, 34].

Función respiratoria

Conforme cambia la función pulmonar con la edad, a menudo es difícil diferenciar los efectos de la edad de los provocados por factores ambientales o patológicos. El consumo de oxígeno máximo (VO_2máx) una medida que se utiliza para determinar la función cardiopulmonar general, declina con la edad. En numerosos estudios se ha indicado que el VO_2máx mejora de manera significativa con ejercicio y que el VO_2máx de los atletas master adultos mayores se asemeja al de sus contrapartes más jóvenes[35].

La pérdida de la retracción elástica en los pulmones no la provocan los cambios en la cantidad de elastina y la composición de las fibras de colágeno. Más bien, el aumento en el diámetro alveolar disminuye la tensión superficial, con lo que se disminuye la retracción elástica[36]. La calcificación de los tejidos blandos de la pared torácica causa aumento en la rigidez y con ello aumenta la carga de trabajo de los músculos respiratorios. Existe una pérdida de la estructura alveolar que disminuye el área de superficie de intercambio gaseoso. Aunque la capacidad pulmonar total permanece constante, las consecuencias de estos cambios provocan un aumento del volumen pulmonar residual, un aumento en la capacidad de reserva funcional y una disminución de la capacidad vital[30, 35]. Existe una disminución lineal en la tensión de oxígeno arterial (PO_2) de cerca de 20 mm Hg desde los 20 hasta los 70 años de edad. Esto se cree que es el resultado principalmente de un desequilibrio ventilaciónperfusión del pulmón envejecido[36].

Función neurológica

Con envejecimiento normal ocurren cambios en el nivel estructural, químico y funcional del sistema nervioso, aunque en general no interfieren con las rutinas diarias a menos que entren en juego enfermedades neurológicas específicas. El peso del cerebro disminuye con la edad, y existe una pérdida de

neuronas en el cerebro y la médula espinal. La pérdida de neuronas es más pronunciada en la corteza cerebral, en especial en el área temporal superior. Cambios adicionales se llevan a cabo en las neuronas y células de sostén. La atrofia de las dendritas neuronales provoca conexiones sinápticas deterioradas, disminución de las reacciones electroquímicas y disfunción neural. Las transmisiones sinápticas se afectan también por los cambios en los neurotransmisores químicos dopamina, acetilcolina y serotonina. Como resultado, muchos procesos neuronales se hacen más lentos. En el cerebro envejecido se encuentra una mayor cantidad de depósitos de lipofuscina (es decir, material intracelular insoluble, de color amarillo)[9, 34, 37].

Los cambios sensitivomotores muestran una descenso en la fuerza motora, un tiempo de reacción más lento, disminución de los reflejos (en especial en los tobillos) y cambios en la propiocepción. Estos cambios causan problemas de equilibrio y los movimientos más lentos y más cautelosos que se observan con frecuencia en los adultos mayores[38].

Aun cuando los cambios en el cerebro se relacionan con la edad, las capacidades cognitivas generales permanecen intactas. Aunque las habilidades de lenguaje y la atención no se alteran con la edad avanzada, el desempeño y las capacidades de realizar tareas de construcción disminuyen, al igual que el recuerdo inmediato y la memoria a corto plazo. Se considera inusual con el envejecimiento normal un cambio en la personalidad o déficit cognitivo importante, y si ocurren está indicada la evaluación. Con frecuencia la causa es demencia o depresión.

Función sensorial

Los cambios sensitivomotores que acompañan al envejecimiento afectan mucho el nivel de funcionamiento y la calidad de vida del adulto mayor. El deterioro de la visión y la audición debido a estados patológicos, por ejemplo, interfieren con la comunicación y en ocasiones provocan aislamiento social y depresión.

Visión

Con la edad se presenta una disminución general en la agudeza visual y casi todas las personas mayores de 55 años de edad requieren de corrección visual para leer o para ver a distancia. La disminución ocurre como resultado de un diámetro pupilar menor, la pérdida del poder refractivo del cristalino y un aumento en la dispersión de la luz. El problema visual más frecuente en los

adultos mayores es la pres bicia o dificultad para enfocar los objetos cercanos. La causa pricipal es una disminución de la elasticidad del cristalino y la atrofia del músculo ciliar.

El resplandor y los cambios bruscos en la luz provocan problemas particulares para los adultos mayores. Estos cambios aumentan el riesgo de caídas y lesiones. Asimismo, ambas son razones por las que los adultos mayores dejan de manejar de noche. También se presentan cambios en la discriminación del color con el envejecimiento. En particular, los adultos mayores tienen mayor dificultad para identificar los azules y los verdes. Se piensa que esto está relacionado con problemas asociados con la filtración de la luz de longitudes de onda cortas (es decir violeta, azul, verde) a través del cristalino opacos y amarillento. La sensibilidad corneal disminuye también con la edad y por ello los adultos mayores están menos conscientes de alguna lesión o infección[39].

Las enfermedades oftalmológicas son frecuentes en los adultos mayores. Cataratas, glaucoma y degeneración macular se ven con frecuencia y deterioran en gran medida la visión y la función. Las intervenciones tanto médicas como quirúrgicas restablecen o mejoran los problemas visuales que ocurren como resultado de los estados patológicos del ojo. Los auxiliares para la visión baja, como lupas especiales e iluminación de alta intensidad que imita la luz solar, ayudan a mejorar la visión en los problemas oftalmológicos que de otra manera no es posible corregir.



La Sra. Sora sufrió una caída cuando se mudó a la casa de su hija. Su casa anterior estaba alfombrada, pero la casa de Beth tiene pisos de madera. El brillo de la madera pulida impidió brevemente la visión de la Sra. Sora y no vio el coche de juguete de su nieto, con el cual se resbaló y cayó. La Sra. Sora tiene cataratas, por lo que tolera menos el brillo y tal vez esto contribuyó a su caída.

Audición

La sordera es frecuente en los adultos mayores, y casi es inevitable cierto grado de deterioro con el envejecimiento. El 30% de los estadounidenses de 65 a 74 años de edad presenta deterioro de la audición, y aumenta a un 47% en los adultos mayores de 75 años de edad[40].

La presbiacusia o sordera de la edad avanzada se considera en gran medida de etiología multifactorial. Ocurre como resultado del envejecimiento combinado con estresantes auditivos, traumatismo, influencias ambientales y

enfermedades otológicas, así como factores genéticos. Se caracteriza por un inicio gradual, progresivo de pérdida de la audición neurosensitiva bilateral y simétrica de tonos de alta frecuencia. El déficit de la audición a menudo tiene un componente tanto periférico como central. A menudo está deteriorada la discriminación del lenguaje o la capacidad de distinguir entre las palabras que son casi homónimos o distinguir las palabras emitidas por diferentes interlocutores. El lenguaje acelerado y los gritos aumentan la distorsión y complican más el problema. Cuando se habla a los adultos con problemas de audición, es útil hablarles de fren te de manera que puedan observar los movimientos de los labios y las expresiones faciales. El lenguaje debe ser lento y directo. Los gritos son irritantes. Frasear de manera distinta los mensajes que no se entendieron mejora la comprensión de la palabra hablada. El déficit auditivo con la edad no se limita a un aumento en el umbral de detección, sino que es posible que incluya otros aspectos de la audición, como el sonido, la comprensión del lenguaje y la discriminación del ruido, como se observó antes.



A la Sra. Sora se le dificulta comprender cuando le hablan sus nietos e hija, aunque no tiene problema para comprender a su yerno. Esto se debe a que el tono alto de las voces de los niños y las mujeres es más difícil de escuchar con presbiacusia.

Los dispositivos auxiliares auditivos son efectivos para diversos niveles de sordera y mejoran en gran medida la capacidad de escuchar y comunicarse. En ocasiones están indicados los implantes cocleares en personas con sordera grave que no mejoran con los auxiliares auditivos[41]. La investigación en el área del restablecimiento de la audición mediante regeneración de las células ciliadas de la cóclea, así como el tratamiento génico parece promisoria[42].

La impacción de cerumen en el conducto auditivo externo se observa también con frecuencia en los adultos mayores y esto impide la audición. Las glándulas de cerumen, que son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas, se atrofian y producen un cerumen más seco. Esto es en parte responsable de que las impacciones de cerumen sean más frecuentes en la población de adultos mayores[41].

Olfato y gusto

El sentido del olfato u olfacción declina con el envejecimiento, tal vez como resultado de una atrofia generalizada de los bulbos olfativos y una pérdida

moderada de las neuronas olfativas. El olfato es un mecanismo protector y las personas que no personas que no perciben los olores están en riesgo de exposición a peligros ambientales. Por ejemplo, las personas que no perciben el olor del humo están en riesgo particular si se inicia un fuego.

El sentido del gusto disminuye con el envejecimiento, pero se cree que se afecta menos que la olfacción. De hecho, en muchos casos lo que se percibe como una disminución en la capacidad de degustar es en realidad un defecto de olfacción. Debido a que el gusto y el olfato son necesarios para disfrutar el sabor de los alimentos, los adultos mayores no disfrutan comer tanto como en su juventud[39]. Los fármacos y la enfermedad afectan también el sentido del gusto[38]. Las alteraciones en el gusto y el olfato, junto con otros factores como comer solos, disminuyen la capacidad de comprar y preparar los alimentos, así como el alto costo de ciertos alimentos, son los responsables de la mala ingesta nutricional en algunos adultos mayores. Por el contrario, la falta de retroalimentación sensitiva en ocasiones conduce a la persona a comer más y subir de peso. La pérdida en el sentido del gusto es más pronunciada en los adultos mayores con enfermedad de Alzheimer (EA), presumiblemente debido a los cambios neuropatológicos en el cerebro[38].

Función inmunitaria

Un sistema inmunitario funcional es un componente vital para sobrevivir una infección por microorganismos y el daño causado por otros patógenos. La inmunosenescencia o los cambios relacionados con la edad en el sistema inmunitario, ponen en mayor riesgo de algunas infecciones a los adultos mayores.

 Un ejemplo de esto sería el brote de herpes zóster de la Sra. Sora.

La involución del timo se termina entre los 45 y 50 años de edad y aunque el número total de células T permanece sin cambio, existen cambios en la función de los linfocitos T cooperadores, lo que altera la respuesta inmunitaria celular de los adultos mayores. Existe también evidencia de un aumento en diversos autoanticuerpos (p. ej., factor reumatoide) conforme una persona envejece, lo que aumenta el riesgo de trastornos autoinmunitarios.

Amplios estudios muestran que aunque ocurren cambios en la inmunidad con el envejecimiento, es el efecto compuesto de las enfermedades

relacionadas con el envejecimiento y las condiciones externas lo que provoca un estado general de inmunidad disfuncional responsable del aumento de riesgo y gravedad de las infecciones frecuentes en los adultos mayores. De ahí que, la inmunosenescencia sea una condición predisponente, pero su contribución es probable que sea menor hasta que la inmunidad se deteriora más como resultado de una enfermedad crónica, circunstancias externas o infecciones crónicas repetidas[18]. Esto es diferente de los cambios relacionados con la inmunosupresión provocada por ciertos padecimientos como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana que dan como resultado infecciones oportunistas inusuales. Sin embargo, los adultos mayores son más susceptibles de infecciones de vías urinarias, infecciones de vías respiratorias, infecciones de heridas e infecciones hospitalarias. La tasa de mortalidad por gripe y bronconeumonía es mayor en esta población[43].

La detección temprana de infecciones es más difícil en los adultos mayores debido a que con frecuencia están ausentes los síntomas típicos, como fiebre y elevación del recuento de leucocitos. Un cambio en el estado mental o descenso en la función a menudo es el único signo de presentación. Se ha informado que en un 50% de los adultos mayores con infecciones ocurre delirio franco. Por ello, las infecciones en los adultos mayores está muy avanzada al momento del diagnóstico[18, 43].

Función gastrointestinal

El tubo digestivo presenta menos cambios en la función relacionados con la edad que otros sistemas orgánicos. Aunque es frecuente la pérdida de dientes y cerca del 40% al 50% de la población de adultos mayores es desdentada, no se considera parte del proceso de envejecimiento normal. La mala higiene dental con la caries relacionada y la enfermedad periodontal es la principal razón de la pérdida. La carencia de dientes conduce a cambios en la dieta y en ocasiones se relaciona con desnutrición. El uso de dentaduras postizas mejora la masticación; sin embargo, se inhibe la percepción del gusto. Debido a una mejor tecnología dental y el suministro de agua fluorada, un mayor número de personas es capaz de mantener sus dientes hasta la edad avanzada. La *xerostomía* o boca seca, es también frecuente, pero no es universal en los adultos mayores y lo típico es que lo provoque una disminución de secreciones salivales. Otras causas de boca seca incluyen medicamentos, como anticolinérgicos y tranquilizantes, radioterapia y enfermedades obstructivas nasales que inducen a la respiración por la boca.

El término *presbiesófago* se ha utilizado para denotar los cambios en la función esofágica, como una disminución de la motilidad y relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior que se piensa que ocurren con el envejecimiento. Sin embargo, en estudios que se controlaron para patologías como la diabetes mellitus y neuropatías, no se observó un aumento en la motilidad anómala. En general, la función fisiológica del esófago parece permanecer intacta con la edad avanzada[34].

Es posible que en los adultos mayores ocurra atrofia de la mucosa gástrica y una disminución de las secreciones gástricas. La aclorhidria (es decir, la disminución de la secreción de ácido clorhídrico) ocurre probablemente como resultado de una pérdida de células parietales. Aunque no es universal la aclorhidria es más prevalente entre los adultos mayores y causa deterioro de absorción gástrica de sustancias que requieren un ambiente ácido. Se cree que la infestación por *Helicobacter pylori*, la cual es frecuente en los adultos mayores, desempeña un papel en la atrofia gástrica y el subsecuente descenso en la secreción de ácido gástrico[44].

La gastritis atrófica y la disminución de la secreción del factor intrínseco son más frecuentes con el envejecimiento y llegan a provocar malabsorción de la vitamina B_{12} (cobalamina). Debido a que la vitamina B_{12} es necesaria para la maduración de los eritrocitos, su insuficiencia conduce a un tipo de anemia macrocítica denominada *anemia perniciosa*. La insuficiencia de vitamina B_{12} causa también anomalías neurológicas como neuropatía periférica, ataxia e incluso demencia. El tratamiento tradicional consistía en tratamiento de reemplazo regular de vitamina B_{12} mediante inyección debido a que se pensaba que la forma oral no se absorbía por la falta de factor intrínseco. Sin embargo, una investigación reciente apoya el empleo de tratamiento con cobalamina oral en altas dosis para aumentar las concentraciones de vitamina B_{12} sérica y mejorar los parámetros hematológicos[45, 46].

El amplio y a menudo prolongado empleo de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para los problemas relacionados con el ácido en los adultos mayores ha atraído la atención hacia los posibles efectos adversos. El empleo excesivo o equivocado del tratamiento con IBP interfiere con la absorción de vitamina B_{12} y contribuye a la politerapia e interacciones medicamentosas. Otros posibles efectos adversos del uso de los IBP incluyen un aumento de riesgo de diarrea relacionada con *Clostridium difficile* y neumonía adquirida en la comunidad. Al ambiente ácido del estómago actúa como una defensa en contra de bacterias ingeridas. El aumento del pH gástrico con el empleo de los IBP facilita la supervivencia de patógenos que habrían sucumbido a un

ambiente más ácido[47].

El intestino delgado muestra algunos cambios morfológicos relacionados con la edad, como atrofia de la mucosa. Sin embargo, parece que la absorción de la mayoría de los nutrientes y otras funciones permanecen intactas. No obstante, la absorción de calcio disminuye con el envejecimiento y se refleja en una disminución de la absorción intestinal junto con otros factores, como la ingesta reducida de vitamina D, disminución de la formación de vitamina D_3 en la piel debido a una menor exposición al sol y disminución en la activación de la vitamina D_3 en el hígado y los riñones.

Los divertículos del colon son frecuentes en los adultos mayores, así, más del 50% de los adultos mayores de 80 años de edad tiene diverticulosis. La elevada incidencia parece que es provocada por una dieta con bajo contenido de fibra[48]. El estreñimiento o el paso poco frecuente de materia fecal dura, es otro fenómeno usual. A menudo se atribuye a la inmovilidad y disminución de la actividad física, una dieta con bajo contenido de fibra, disminución en el consumo de líquido y medicamentos; las neoplasias malignas y otros estados patológicos son en ocasiones los responsables. Las complicaciones del estreñimiento incluyen impacción fecal u obstrucción, megacolon, prolapso rectal, hemorroides y abuso de laxantes[49].

Función renal

Aunque ocurren cambios anatómicos y fisiológicos relacionados con la edad, el riñón envejecido sigue siendo capaz de mantener bastante bien el balance de líquidos y electrolitos. Los cambios por el envejecimiento provocan una disminución de la capacidad de reserva, lo cual altera la capacidad del riñón de mantener la homeostasis frente a la enfermedad o los estresantes. En general, con el envejecimiento se presenta una disminución en la masa renal, con predominio en la corteza renal. El número de glomérulos funcionales disminuye en un 30% con un aumento en el porcentaje de glomérulos escleróticos o anómalos[50].

Numerosos estudios transversales y longitudinales han comprobado una disminución constante, relacionada con la edad en el flujo renal total de aproximadamente el 10% por década después de los 20 años de edad. De manera que el flujo sanguíneo renal de una persona de 80 años de edad promedia aproximadamente 300 ml/min, comparado con 600 ml/min en un adulto más joven. La principal disminución en el flujo sanguíneo ocurre en el área cortical del riñón, lo que causa una disminución progresiva, relacionada

con la edad en la velocidad de filtración glomerular (FG). La creatinina sérica, un producto intermedio del metabolismo muscular, se utiliza a menudo como medida de la FG. La disminución en la FG que ocurre con el envejecimiento no se compaña de un aumento equivalente en las concentraciones séricas de la creatinina debido a que la producción de creatinina se reduce conforme declina la masa muscular con la edad[50, 51]. Las concentraciones de creatinina sérica se utilizan con frecuencia como un índice de función renal cuando se prescriben o se calculan las dosis de medicamentos que se eliminan a través de los riñones. Esto tiene implicaciones importantes para los adultos mayores. Si no se abordan con cuidado, la dosificación inadecuada del fármaco conduce a una acumulación excesiva de los fármacos circulantes y provoca toxicidad. Existe una fórmula que ajusta para los cambios relacionados con la edad en la creatinina sérica para personas entre 40 y 80 años de edad.

La función de los túbulos renales declina con el enveje cimiento, y la capacidad de concentrar y diluir la orina en respuesta a los cambios de líquidos y electrolitos está disminuida. La capacidad del riñón envejecido de conservar el sodio en respuesta a la reducción de sodio se deteriora y se provoca hiponatermia. Una disminución en la capacidad de concentrar la orina, una disminución relacionada con la edad en la respuesta a la hormona antidiurética (vasopresina) y un deterioro del mecanismo de la sed constituyen la mayor predisposición del adulto mayor a la deshidratación durante períodos de estrés y enfermedad. Los adultos mayores también tienen más propensión a la hiperpotasiemia y a la hipopotasemia cuando están estresados, en comparación con las personas más jóvenes. Un potasio sérico elevado es provocado por una disminución en la FG, concentraciones menores de renina y aldosterona y cambios en la función tubular. Las concentraciones bajas de potasio, por otro lado, son causadas con más frecuencia por trastornos gastrointestinales o el consumo de diuréticos. Ninguno es provocado por el envejecimiento[52].

Función genitourinaria

Tanto los varones como las mujeres sufren cambios en la función genitourinaria como resultado del proceso de envejecimiento. Existen cambios en la estructura y función vesical, disminución en las hormonas sexuales esteroideas y cambios en las estructuras genitales.

Los cambios en la estructura de la vejiga que ocurren debido al proceso de envejecimiento provocan un descenso en la función. En general, el músculo

liso y el tejido elástico de soporte son reemplazados por tejido conectivo fibroso. Esto causa un vaciamiento vesical incompleto y una disminución en la fuerza del chorro urinario. La capacidad de la vejiga disminuye también con la edad, mientras que la frecuencia de la micción aumenta. Conforme el tejido elástico y los músculos se debilitan, la incontinencia de esfuerzo se hace más prevalente.

En las mujeres de edad avanzada, la atrofia de las estructuras perineales causa que el meato uretral se hunda a lo largo de la pared vaginal. En la mujer que envejece ocurre atrofia de otros órganos pélvicos debido a la disminución de la producción de estróge nos después de la menopausia: disminución de las secreciones vaginales; el revestimiento vaginal se adelgaza, está más seco, menos elástico y se traumatiza con más facilidad; y la flora normal se altera. Estos cambios provocan infecciones vaginales, prurito y coito doloroso[53].

En los varones de edad avanzada, es muy frecuente la hiperplasia prostática benigna (HPB). La incidencia aumenta progresivamente hasta cerca del 90% de los varones de 80 años de edad. El padecimiento es a menudo asintomático hasta cerca de los 50 años de edad. De ahí en adelante, la incidencia e intensidad de los síntomas aumenta con la edad. La HPB causa síntomas obstructivos como dificultad para iniciar la micción, disminución de la fuerza del chorro, retención urinaria y goteo posmicción. Además causa síntomas irritativos como frecuencia, nicturia, urgencia e incluso incontinencia de urgencia[54].

Se sabe que las concentraciones de testosterona sérica disminuyen conforme envejecen los varones, aunque la definición y el tratamiento del hipogonadismo siguen siendo un tanto conrovertidos. Los síntomas relacionados con la insuficiencia de andrógenos en el varón mayor incluyen disminución de la fuerza muscular, vigor y energía; pérdida de masa muscular; disminución de la libido (con o sin disfunción eréctil); estado de ánimo irritable; osteoporosis; y atrofia testicular. Aunque varios grupos han desarrollado ciertas directrices para el tratamiento de reemplazo androgénico para los varones mayores, existe en general una falta de consenso sobre si dar o no tratamiento para la insuficiencia androgénica[55].

La actividad sexual sigue siendo posible hasta la avanzada edad para varones y mujeres. En general, la duración e intensidad del ciclo de la respuesta sexual están disminuidas en ambos sexos. Las mujeres tardan más en presentar los cambios fisiológicos de expansión y lubricación de la vagina durante la fase de excitación. La erección del pene en los varones de edad avanzada requiere de más tiempo para lograrse debido a los cambios en la

innervación e irrigación sanguínea. Los factores sociales que afectan la conducta sexual incluyen el deseo de permanecer sexualmente activo, el acceso a una pareja sexualmente funcional y la disponibilidad del ambiente adecuado[56, 57].

EN RESUMEN

Con el envejecimiento existe un descenso general en la estructura y función del cuerpo, que provoca una disminución de la capacidad de reserva de los diversos sistemas orgánicos, que incluyen los tegumentos, los sistemas musculoesquelético, cardiorrespiratorio, nervioso, sensorial, inmunitario, gastrointestinal y genitourinario (figura 3-2). Esto da como resultado una reducción de las capacidades homeostáticas, lo que hace que el adulto mayor sea más vulnerable a estresantes como enfermedad, traumatismo, cirugía, administración de medicamentos y cambios ambientales.



ENVEJECIMIENTO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Mencionar 4 factores de riesgo de caídas en los adultos mayores.
- Enumerar 5 síntomas de depresión en los adultos mayores.
- Nombrar una herramienta que se utilice para evaluar la función cognitiva.
- Explicar la diferencia entre delírium y demencia.

TABLA 3-1 PROBLEMAS DE SALUD FRECUENTES EN LOS ADULTOS MAYORES

PROBLEMAS DE SALUD	PORCENTAJE CON PROBLEMAS
Hipertensión	56%
Artritis	50%
Cardiopatía	32%
Cualquier cáncer	23%
Diabetes	19%

Datos del Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics (julio 2010). Older Americans 2010: Key Indicators of Well-Being. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.

Aunque el envejecimiento no es sinónimo de enfermedad, el proceso de envejecimiento se presta para un aumento en la incidencia de enfermedad. Conforme aumenta la edad cronológica, de igual manera aumenta la probabilidad de tener múltiples enfermedades crónicas. La gran mayoría de los adultos mayores tiene por lo menos un padecimiento crónico, y la mayoría tiene más de uno[1]. El grado de estos problemas se describen en la tabla 3-1. Los adultos mayores tienen más probabilidad de presentar un descenso en la salud general y la función debido al aumento de la incidencia de enfermedad crónica que ocurre con la edad avanzada. En vista de que el envejecimiento trae consigo también una disminución en la capacidad de mantener la homeostasis, las enfermedades a menudo se manifiestan de una manera atípica. Por ejemplo, el infarto de miocardio ocurre sin dolor precordial u otros síntomas de presentación. Es frecuente la septicemia sin fiebre y la neumonía se presenta con confusión aguda pero carece del síntoma prodrómico de tos.

Además de las enfermedades crónicas, los adultos mayores sufren de manera desproporcionada por las discapacidades funcionales o la incapacidad de realizar las AVD necesarias. Es muy probable que los decrementos en salud que acompañan el proceso de envejecimiento sean los responsables de estas discapacidades funcionales. Entre los problemas funcionales más frecuentes del adulto mayor están la incontinencia urinaria, la inestabilidad y caídas, deterioro sensorial y depresión y deterioro cognitivo.

Evaluación funcional

La evaluación de las capacidades funcionales del adulto mayor es un componente clave de la atención médica geriátrica. Los diagnósticos solos están incompletos sin la evaluación de la función. Dos adultos mayores con diagnósticos similares de artritis, hipertensión y osteoporosis, por ejemplo, pueden estar en extremos opuestos del espectro de capacidades funcionales.

La evaluación del estado funcional se hace de diferentes maneras, utilizando una variedad de métodos. Las mediciones de la función deben intentar evaluar de manera sistemática y objetiva el nivel al cual una persona funciona en una variedad de áreas, que incluyen la salud biológica, psicológica y social.

La selección de la herramienta de detección, para medir la función, depende del propósito de la obtención de datos, el individuo o la población blanco que se va a evaluar, la disponibilidad y la aplicabilidad de los instrumentos, la confiabilidad y validez de las herramientas de detección y el ámbito o ambiente. Un problema que surge cuando se evalúa la función es el asunto de capacidad frente al desempeño. Por ejemplo, un adulto mayor tal vez es capaz de bañarse sin supervisión; sin embargo, la institución de cuidados prolongados en donde vive no lo recomienda por razones de seguridad. Entre las herramienta de evaluación que se utilizan con más frecuencia están aquellas que miden la capacidad de realizar las AVD y la función cognitiva del paciente.

Cuando se evalúa los niveles de función, debe incluirse la determinación de la capacidad del adulto mayor de realizar las AVD y las AVD instrumentales (IAVD). Las AVD son tareas básicas de cuidados personales como bañarse, vestirse, arreglarse, deambular, trasladarse (p. ej., de la silla a la cama), alimentarse y comunicarse. Las IAVD son tareas más complejas que son necesarias para funcionar en sociedad, como escribir, leer, cocinar, limpiar, hacer compras, lavar la ropa, subir escaleras, usar el teléfono, manejar el dinero, manejar los medicamentos y usar el transporte. Las tareas de las IAVD

examinan también, en forma indirecta, las capacidades cognitivas ya que requieren de cierto nivel de habilidad cognitiva para consumarse.

Se dispone de varias herramientas para medir el estado funcional. Una de las herramientas que se usa con más frecuencia es el Index of Activities of Daily Living. Desarrollado por Katz en 1963 y revisado en 1970, que resume el desempeño en 6 funciones:

- Bañarse.
- Vestirse.
- Ir al baño y asearse por sí mismo.
- Trasladarse.
- Continencia.
- Alimentarse.

Se utiliza como una herramienta de evaluación para determinar la necesidad de cuidados y lo adecuado del tratamiento así como un auxiliar en la enseñanza en el ámbito de la rehabilitación. A través de interrogatorio y observación el calificador se forma una imagen mental del estado funcional del adulto mayor en las últimas 2 semanas previas a la evaluación, utilizando el grado de desempeño más dependiente[58, 59].

Un gran número de estudios en los que se utilizó la herramienta del índice de Katz muestran validez y confiabilidad importantes. La ventaja de la herramienta es que es fácil de administrar y proporciona una «instantánea» del nivel de funcionamiento físico del adulto mayor. La desventaja es que no incluye categorías de IAVD que revisten la misma importancia, en especial en los adultos mayores que viven en la comunidad. La Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale evalúa las habilidades necesarias para la vida independiente. Refleja la forma en que la persona funciona en la actualidad y se utiliza para identificar nuevas discapacidades y evaluar más a fondo con rapidez a los adultos mayores vulnerables[60]. Se miden 8 dominios de función:

- Capacidad de usar el teléfono.
- Hacer las compras.
- Preparación de alimentos.
- Tareas domésticas.
- Lavar la ropa.
- Modo de transporte.

- Responsabilidad por sus propios medicamentos.
- Capacidad de manejar las finanzas.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria o pérdida involuntaria de orina afecta a más del 30% de las personas mayores de 60 años que viven en la comunidad, y entre el 60% y el 80% de los residentes en instituciones de cuidados prolongados[6]. Estos cálculos tal vez sean bajos ya que las personas a menudo no informan de los síntomas de incontinencia urinaria, debido al estigma social que conlleva. Los profesionales al cuidado de la salud a menudo tampoco buscan esta información.

La incontinencia es un problema costoso. Un cálculo conservador del costo de la atención directa de adultos con incontinencia es de más de 19 500 millones de dólares anuales[61]. La incontinencia urinaria tiene consecuencias deletéreas, como el aislamiento social y la vergüenza, depresión y dependencia, exantemas y úlceras de presión, así como problemas financieros. Aunque la incontinencia urinaria es un trastorno frecuente, no se considera como un aspecto normal del envejecimiento. Es posible dar tratamiento con éxito e incluso curar a los adultos con incontinenta urinaria[62 a 64].

Etiología y patogénesis

Los cambios en el ciclo de micción que acompañan el proceso de envejecimiento favorecen que el adulto mayor tenga propensión a la incontinencia urinaria. Una disminución en la capacidad vesical y el tono del esfínter y la capacidad de inhibir las contracciones del detrusor (es decir el músculo de la vejiga), combinado con un aumento en la variabilidad del sistema nervioso para interpretar las señales vesicales, causan incontinencia[6].

Las causas de la incontinencia se dividen en 2 categorías, transitoria y crónica. Reviste importancia particular el papel de los fármacos como causa de incontinencia urinaria transitoria. Numerosos medicamentos, como los sedantes e hipnóticos de larga acción, psicofármacos y diuréticos llegan a inducir incontinencia. La distensión rectal por impacción fecal estimula las contracciones involuntarias de la vejiga. La cistitis aguda o la poliuria causada por hiperglucemia o hipercalcemia precipitan incontinencia[6]. El tratamiento de la incontinencia urinaria transitoria está encaminado a mejorar o aliviar la causa con la suposición de que se resolverá la incontinencia.

La incontinencia urinaria crónica o establecida ocurre como la

incapacidad de la vejiga de almacenar la orina o de vaciar la vejiga. La incapacidad de la vejiga para almacenar ocurre como resultado de la actividad excesiva del músculo detrusor con una contracción inadecuada de la vejiga (es decir, incontinencia de urgencia). Existe una incapacidad de retardar la micción después de que se percibe que la vejiga está llena. La incontinencia de urgencia suele caracterizarse por episodios de escurrimiento de gran volumen que ocurren en diversos momentos del día. La incompetencia uretral (es decir, la incontinencia de esfuerzo) causa también un problema de almacenamiento vesical. La presión vesical supera la resistencia de la uretra lo que provoca una fuga de orina. La incontinencia de esfuerzo causa una pérdida involuntaria de pequeñas cantidades de orina con actividades que aumentan la presión intraabdominal, como toser, estornudar, reírse o hacer ejercicio[6, 63, 65].

La incapacidad de la vejiga de vaciar la orina ocurre debido a inestabilidad del detrusor, lo que provoca retención urinaria e incontinencia por rebosamiento. Este tipo de incontinencia, también denominada *incontinencia neurógena*, se observa en padecimientos que provocan daño neurológico como la diabetes mellitus y la lesión de médula espinal. La obstrucción de la salida, como con el crecimiento de la próstata y la estenosis uretral, causan también retención urinaria con incontinencia por rebosamiento. La incontinencia funcional o fuga de orina debida a problemas ocurre debido a barreras cognitivas, físicas o ambientales que impiden el empleo adecuado del inodoro[6, 66].

Tratamiento

Después del diagnóstico específico de incontinencia urinaria, el tratamiento está encaminado a corregir o mejorar el problema. Es probable que las intervenciones más efectivas para los adultos mayores con incontinencia sean técnicas conductuales. Estas estrategias implican educar a la persona y proporcionar refuerzo por el esfuerzo y progreso. Las técnicas incluyen entrenamiento vesical, micción con horario o entrenamiento del hábito, micción provocada, ejercicios del piso pélvico (es decir, Kegel) y modificación en la dieta[6, 65]. La biorretroalimentación, una técnica de entrenamiento para enseñar ejercicios de los músculos del piso pélvico, utiliza instrumentos informatizados para enviar información a las personas acerca de sus funciones fisiológicas. La biorretroalimentación es útil cuando se usa con otras técnicas de tratamiento conductuales[6]. El consumo de apósitos u otros productos absorbentes deben verse como una medida temporal y no como una cura. Existe un gran número de productos para satisfacer las diferentes

necesidades del consumidor.

La intervención farmacológica es útil en algunas personas. El tratamiento de reemplazo oral de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas ya no se recomienda como una estrategia de tratamiento en vista de la información acerca de los efectos cardiovasculares y un aumento en el riesgo de cáncer que provocan los estrógenos. Sin embargo, el estrógeno tópico a dosis bajas es efectivo para disminuir la incontinencia de urgencia y en menor grado la incontinencia de esfuerzo[6, 65]. Los fármacos antimuscarínicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina, darifenacina) están aprobados para el empleo en la vejiga hiperactiva y la incontinencia de urgencia. Sus efectos anticolinérgicos como boca seca, estreñimiento y posibles efectos secundarios en el sistema nervioso central hacen necesario ponderar los riesgos contra los beneficios, que en el mejor de los casos son limitados. Se ha estudiado la duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo. Aumenta el tono α-adrenérgico de la uretra, aunque en Estados Unidos no se ha aprobado para esta indicación[6, 65, 67.]

En los pacientes adecuados, la intervención quirúrgica en ocasiones ayuda a aliviar los síntomas de la incontinencia urinaria. La suspensión del cuello de la vejiga ayuda con la incontinencia de esfuerzo que no se alivia con otras intervenciones y la prostatectomía es adecuada para varones con incontinencia por rebosamiento debida a una próstata hipertrófica. Las opciones de cirugía de mínima invasión incluyen cabestrillos en la uretra media y el implante de un esfínter urinario artificial[6, 63, 65]. Algunos adultos mayores tienen padecimientos que impiden la cirugía.

Otros tratamientos para la incontinencia de esfuerzo incluyen pesarios que soportan el prolapso de un órgano pélvico y fármacos que aumentan el volumen uretral como silicona o colágeno[63, 65, 67].

La vejiga hiperactiva con urgencia en ocasiones se trata con un dispositivo de neuromodulación sacra o la aplicación fuera de indicación de toxina botulínica A. El autosondeo intermitente se utiliza para algunos tipos de incontinencia por rebosamiento[65, 67].

Inestabilidad y caídas

La marcha inestable y las caídas son una fuente de preocupación frecuente en la población de adultos mayores. La bibliografía revela que el 30% de las personas que viven en la comunidad mayores de 65 años de edad y el 50% de los residentes en asilos se cae cada año. La mayoría de las caídas no provoca

una lesión grave, pero la posibilidad de complicaciones graves e incluso la muerte es real. Los accidentes son la quinta causa de muerte entre los adultos mayores, y las caídas tienen el primer lugar en esta categoría. Se calculó que las caídas en los adultos mayores costaron al sistema de salud estadounidense más de 19 000 millones de dólares en el 2000. Se espera que esta cifra suba a 54 900 millones de dólares para el año 2020[68].

La forma en que se cae la persona a menudo determina el tipo de lesión que ocurre. Las fracturas de muñeca son frecuentes con las caídas de frente o de espaldas sobre la mano estirada. Las fracturas de cadera son por caídas de lado y es una de las más temidas complicaciones por una caída. La fractura de cadera predomina en las personas de 75 años o más. La fractura de cadera origina una importante morbilidad. La bibliografía varía, pero hasta el 50% de los adultos mayores que sufren una fractura de cadera nunca vuelven a tener la capacidad de caminar de manera independiente y hasta el 20% muere en el siguiente año después de la fractura de cadera[62]. Las caídas en la población de adultos mayores constituye un problema de alta incidencia combinado con un alto potencial de lesión, debido a la elevada prevalencia de padecimientos aunada a los cambios fisiológicos que ocurren con la edad avanzada. Además, la recuperación de una lesión relacionada con una caída es larga y provoca una disminución en la condición física, debilidad y anomalía en la marcha, lo que hace mayor el riesgo de caídas posteriores[62]. La actividad de un adulto mayor se restringe por el miedo del adulto mayor o del cuidador acerca de una posible caída. Estas ansiedades llevan a restricciones innecesarias en la independencia y movilidad, y con frecuencia se menciona como la razón para la institucionalización[69].

Factores de riesgo

Aunque algunas caídas tienen una causa obvia, como un resbalón en una superficie mojada o con hielo, la mayoría es el resultado de varios factores. Los factores de riesgo que predisponen a las caídas incluyen una combinación de cambios biopsicosociales relacionados con la edad, enfermedades crónicas y peligros situacionales y ambientales. La tabla 3-2 resume las posibles causas de las caídas.

La marcha y el equilibrio requieren de la integración de la información proveniente de sentidos especiales, el sistema nervioso y el sistema musculoesquelético. Los cambios en la marcha y la postura que ocurren en los adultos mayores sanos contribuyen también al problema de las caídas. Los pasos del adulto mayor se acortan; los codos, tronco y rodillas se flexionan

más; el levantamiento de los dedos del pie y el talón al caminar es menor; y aumenta el balanceo mientras están de pie. La fuerza muscular y el control postural del equilibrio disminuye, es menor la información que da la propiocepción y los reflejos para enderezarse son lentos[6, 70 a 72]. Debido a que el sistema nervioso central integra información sensitiva y envía señales a los componentes efectores del músculo esquelético, cualquier alteración en la función neural predispone a caídas. Es por esta razón que las caídas se han relacionado con los accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson e hidrocefalia de presión normal. De manera similar, las enfermedades o discapacidades que afectan el sistema musculoesquelético, como artritis, debilidad muscular o deformidad de los pies, están relacionadas con un aumento en la incidencia de caídas[6, 73, 74].

La edad y las alteraciones de la visión y audición relacionadas con enfermedad impiden la información sensorial, con lo que se aumenta el riesgo de caídas[75, 76]. Las alteraciones del sistema vestibular como un vértigo de posición benigno o enfermedad de Ménière causan problemas de equilibrio que llegan a provocar caídas. La información proveniente de los sistemas cardiovascular y respiratorio influencia la función y deambulación. El síncope, un tipo de mareo, es una hipoperfusión cerebral global transitoria que se origina en síntomas cardiovasculares. El síncope ocurre bastante rápido y suele provocar una caída. El síncope es frecuente en los adultos mayores[31]. El deterioro cognitivo como la demencia se ha relacionado con un aumento de riesgo de caídas, muy probablemente debido al deterioro del juicio y de las capacidades de resolver problemas[74].

Los medicamentos son una causa importante y posiblemente corregible de la inestabilidad y caídas. Los medicamentos de acción central, como sedantes e hipnóticos, se han relacionado con un aumento en el riesgo de caídas y lesiones. Los diuréticos causan una reducción de volumen, trastornos electrolíticos y fatiga, lo que predispone a caídas. Los fármacos antihipertensivos causan fatiga, hipotensión ortostática y deterioro del estado de alerta, lo que contribuye al riesgo de caídas[6, 70].

TABLA 3-2 FACTORES DE RIESGO PARA CAÍDAS

CATEGORÍA DE LOS FACTORES DE RIESGO	EJEMPLOS
Accidentes y peligros ambientales	Resbalones, tropezones Desorden, cordones, tapetes
Cambios funcionales relacionados con la edad	Disminución de la fuerza muscular, tiempo de reacción más lento, disminución de la propiocepción, reflejo de rectificación deteriorado, aumento del balanceo postural, marcha alterada, deterioro de la función visual y auditiva
Trastornos cardiovasculares	Estenosis aórtica, arritmias cardíacas, disfunción del sistema nervioso autónomo, hipovolemia, hipotensión ortostática, síncope del seno carotídeo, insuficiencia vertebrobasilar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, síncope posprandial, respuesta vasovagal
Trastornos genitourinarios	Incontinencia urinaria, urgencia/frecuencia urinaria, nicturia
Consumo de medicamentos	Alcohol, antihipertensivos, medicamentos cardíacos, diuréticos, narcóticos, hipoglucemiantes orales, psicofármacos, interacciones medicamentosas, politerapia
Trastornos metabólicos	Anemia, deshidratación, desequilibrio electrolítico, hipotiroidismo
Trastornos musculoesqueléticos	Osteoartritis, artritis reumatoide, miopatía
Trastornos neurológicos	Trastornos del equilibrio/marcha, disfunción cerebelosa, accidente cerebrovascular con efectos residuales, espondilosis cervical, lesiones del sistema nervioso central, delirium, demencia, hidrocefalia con presión normal, neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, trastornos convulsivos, ataque isquémico transitorio
Reposo en cama prolongado	Hipovolemia, debilidad muscular por desuso y falta de condición física
Trastornos respiratorios	Hipoxia, neumonía

Los peligros ambientales desempeñan un papel importante en las caídas. La mayoría de éstas ocurre en el hogar y a menudo implica la presencia de objetos con los que se tropiezan como cordones, tapetes y pequeños objetos que quedan en el suelo. La mala iluminación, zapatos que ajustan mal, superficies que brillan y el empleo inadecuado de dispositivos para deambular como bastones o andaderas, también contribuyen al problema[70, 72].



La segunda caída de la Sra. Sora ocurrió en la noche cuando presentó urgencia urinaria. Se apresuró para ir al baño con poca iluminación y los pies descalzos y se resbaló con el tapete del baño.

Prevención de caídas

La prevención de caídas es la clave para controlar las posibles complicaciones resultantes. Debido a que en las caídas suelen contribuir múltiples factores, el objetivo de la evaluación clínica es identificar los factores de riesgo que es posible modificar. La valoración sensitiva, neurológica y del sistema musculoesquelético; la observación directa de la marcha y el equilibrio; así como un inventario minucioso de medicamentos ayudan a identificar las posibles causas. Las medidas preventivas incluyen una variedad de intervenciones, como cirugía de cataratas o extracción de cerumen para la hipoacusia relacionada con la acumulación excesiva de cerumen[6]. Otras intervenciones incluyen cuidados podiátricos, suspensión o alteración del régimen medicamentoso, programas de ejercicios, fisioterapia y dispositivos de adaptación adecuados[71]. Un profesional apropiado (p. ej., un terapeuta

ocupacional) debe evaluar también el hogar y hacer recomendaciones con respecto a las modificaciones necesarias para mejorar la seguridad. Cambios sencillos como quitar los tapetes, mejorar la iluminación e instalar barras de sujeción en el baño, ayudan a prevenir caídas[72].

El empleo externo de almohadillas protectoras de la cadera en los adultos mayores con alto riesgo ha demostrado una reducción dramática en las fracturas de cadera que ocurren después de una caída. Con el empleo de la almohadilla, la fuerza de impacto y la energía causada por la caída se debilitan y se desvían lejos de la región del trocánter mayor. El mayor beneficio se observa en la población de adultos mayores que viven en las instituciones de cuidados prolongados. Sin embargo, el cumplimiento es un poco problemático, ya que las personas se niegan a usar las almohadillas[74, 77]. El complemento de vitamina D ha mostrado resultados promisorios y es posible que desempeñe un papel independiente en la prevención de caídas. Se le acredita al consumo de la vitamina D una mejoría en la fuerza funcional y el desempeño muscular dinámico, con lo que se reduce el riesgo de caída[78]. Un examen reciente de revisiones sistemáticas y metaanálisis de complementación de vitamina D para la prevención de fracturas de cadera reveló un efecto beneficioso con la complementación de vitamina D a dosis altas combinada con calcio[77].

Deterioro sensorial

A pesar de que el deterioro sensorial no pone la vida del paciente en riesgo inminente, su impacto sobre la salud es sustancial. El deterioro de la audición está relacionado con una disminución en la calidad de vida, depresión, aislamiento y demencia. El deterioro visual está relacionado con un aumento de riesgo de caídas, fracturas de cadera, discapacidad física y depresión. Los residentes de los asilos con deterioro visual tienen más probabilidad de requerir ayuda con las AVD y es un riesgo de caídas y fracturas de cadera. El deterioro visual parece también aumentar las tasas de mortalidad[39, 41, 75, 79].

El deterioro sensorial no es el resultado sólo de déficit en las estructuras sensitivas periféricas sino del procesamiento central de la información sensorial. La dificultad de la persona mayor para procesar información multisensorial se observa de manera más impresionante cuando existe una rápida fluctuación en la naturaleza de la información recibida desde el ambiente[76].

La falta de información sensitiva predispone a síntomas psicológicos. El

síndrome de Charles Bonet es un trastorno orgánico que ocurre en los adultos mayores que se caracteriza por alucinaciones visuales complejas. Está relacionado con enfermedad ocular y estrictamente hablando, se observa en los adultos mayores que conservan sus funciones intelectuales[80, 81]. Quienes reciben conocimientos sobre el problema por lo general sólo necesitan que se les tranquilice en cuanto a que sus alucinaciones no representan una enfermedad mental. Para quienes tienen poca información y están angustiados por el síntoma, los antipsicóticos proporcionan cierto alivio[81]. El deterioro tanto auditivo como visual tienen efectos psicológicos importantes en relación con la demencia. Los delirios se han relacionado con deterioro auditivo[82]. Sin embargo, una revisión sistemática reciente de estudios de cohorte que se enfocaron en la psicosis de inicio tardío, determinaron que el deterioro visual era el mayor factor de riesgo[83].

Depresión

La depresión es un problema de salud importante que afecta a la población de adultos mayores, es el trastorno psiquiátrico más frecuente en geriatría. Los cálculos de prevalencia de la depresión en adultos mayores son muy variables. Sin embargo, existe un consenso de que el tamaño del problema está subestimado debido al diagnóstico y tratamiento equivocados. Se cree que hasta el 25% de los adultos mayores que viven en la comunidad tiene síntomas depresivos. El cálculo disminuye hasta del 1% al 2% cuando el diagnóstico se restringe a depresión mayor[84, 85]. Los síntomas depresivos son aún más frecuentes en los residentes de los asilos[85, 86].

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El término *depresión* se utiliza para describir un síntoma, síndrome o enfermedad. Como se menciona en la 4ª edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (*DSM-IV-TR*) de la American Psychiatric Association, los criterios para el diagnóstico y tratamiento de una depresión mayor incluyen por lo menos 5 de los siguientes síntomas durante el mismo período de 2 semanas en donde por lo menos uno de los síntomas es estado de ánimo deprimido o anhedonia (es decir pérdida de interés o placer):

- Estado de ánimo deprimido o irritable.
- Pérdida de interés o placer en las actividades usuales.
- Cambios en el apetito y el peso.

- Trastornos del sueño.
- Agitación o retardo psicomotor.
- Fatiga o pérdida de energía.
- Sentimiento de inutilidad, autorreproche o culpa excesiva.
- Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse.
- Ideación, planes o intento suicida[87].

La sintomatología depresiva se atribuye de manera incorrecta al proceso de envejecimiento, lo que dificulta el reconocimiento y el diagnóstico. El estado de ánimo deprimido, el síntoma característico de la depresión, en ocasiones es menos prominente en el adulto mayor, y se presentan más molestias somáticas y aumento de ansiedad, lo que confunde el diagnóstico[85]. En el adulto mayor deprimido se observan síntomas de deterioro cognitivo. Aunque es necesaria una investigación minuciosa para discernir si los síntomas son resultado de depresión o de demencia, la evidencia ahora muestra que la depresión en ocasiones es un síntoma prodrómico de demencia[85, 88].

La enfermedad física también complica el diagnóstico. La depresión en ocasiones es un síntoma de un padecimiento, como cáncer pancreático, hipotiroidismo o hipertiroidismo, neumonía u otra infección, insuficiencia cardíaca congestiva, demencia y accidente cerebrovascular[85, 88, 89]. De hecho, la depresión mayor es una consecuencia frecuente del accidente cerebrovascular y ocurre en cerca de un tercio de todas las personas con accidente cerebrovascular isquémico[90, 91]. Los medicamentos como los sedante, hipnóticos, esteroides, antihipertensivos y analgésicos también inducen un estado depresivo[88]. Numerosos problemas sociales como duelo, pérdida del trabajo o el ingreso y pérdida del apoyo social, contribuyen al diagnóstico[85, 92].



La hija de la Sra. Sora expresa preocupación acerca del estado emocional de su madre. Desde que se mudó, ha estado aislada y no participa en las actividades que solía disfrutar como tejer con gancho. No ha expresado interés en visitar el centro para adultos mayores como una forma de socializar y no come a menos que le ofrezcan alimento a la hora de la comida. Beth escucha que su madre está despierta viendo la televisión, parece que no puede dormir. Aunque se le ha realizado un estudio completo, físico y de laboratorio, la Sra. Sora sigue quejándose de que «no se siente bien».

La evolución de la depresión en los adultos mayores es similar a la de las personas más jóvenes. Hasta el 40% presenta recurrencias. Las tasas de suicidio son las más altas en los adultos mayores. Existe un aumento lineal en el suicidio con la edad, y más notablemente entre los varones caucásicos mayores de 65 años de edad. No están del todo claras las razones. Los factores pronóstico incluyen depresión, enfermedad física y discapacidad, pérdida del cónyuge y aislamiento social[93 a 95].

Debido a que el diagnóstico de depresión es difícil, el consumo de una herramienta de detección ayuda a medir el funcionamiento afectivo de una manera objetiva. La escala de depresión geriátrica, un instrumento de confiabilidad y validez conocida, se desarrolló para medir la depresión de manera específica en la población de adultos mayores no institucionalizados. La escala dicotómica de 30 artículos obtiene información sobre tópicos relevantes para los síntomas de depresión en los adultos mayores, tales como pérdida de la memoria y ansiedad[96, 97]. Existen muchas otras herramientas de detección, cada una con sus ventajas y desventajas, para evaluar el nivel de funcionamiento psicológico del adulto mayor, en su totalidad o como componentes específicos y separados de la función.



La puntuación de la escala de depresión geriátrica de la Sra. Sora indicó depresión. El duelo por la pérdida de su esposo y el aislamiento social fueron 2 grandes factores de riesgo.

Tratamiento

Los objetivos de tratamiento para los adultos mayores con depresión son disminuir los síntomas de depresión, mejorar la calidad de vida, reducir el riesgo de recurrencias, mejorar el estado de salud, disminuir los costos de atención médica y disminuir la mortalidad.

Tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico (es decir, el consumo de antidepresivos) es una estrategia de tratamiento efectiva para el adulto mayor deprimido. La selección de un medicamento en particular depende de una variedad de factores, tales como una respuesta previa positiva o negativa, antecedentes de familiares en primer grado que respondieron al medicamento, enfermeda des concurrentes que tal vez interfieran con el consumo del medicamento, el consumo concurrente de medicamentos no psicofármacos que alteren el metabolismo o aumenten el perfil de efectos secundarios, la probabilidad de adherencia, la preferencia del paciente y el

costo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), una clase de antidepresivos (p. ej., sertralina, citalopram, escitalopram), proporcionan una alta especificidad al bloquear o retardar la recaptación de serotonina sin el antagonismo de los receptores del neurotransmisor o efectos cardíacos directos. Debido a esto, son una opción atractiva para el tratamiento farmacológico. La dosificación suele ser de una vez al día, lo que facilita su administración. También son menos mortales en sobredosis que otros tipos de antidepresivos, como los tricíclicos, una importante consideración debido a la elevada tasa de suicidio entre los adultos mayores. Los efectos secundarios anticolinérgicos y cardiovasculares que son problemáticos con los antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, desipramina, amitriptilina) son mínimos con los SSRI. Los antidepresivos atípicos (p. ej., bupropion, mirtazapina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS) (p. ej., venlafaxina, duloxetina) han empezado a desempeñar un papel en la depresión al final de la vida. Similares en eficacia a los ISRS, los médicos seleccionan estos fármacos por sus propiedades tanto antidepresivas como de efectos secundarios. Por ejemplo, la mirtazapina es un antidepresivo con sedación y aumento en el apetito relacionados; sería adecuada para un adulto mayor deprimido con mal apetito e insomnio. Sin importar la clasificación, los medicamentos psicofármacos deben darse en dosis bajas en un principio y ajustar la dosis poco a poco según la respuesta y los efectos secundarios. La respuesta a los antidepresivos suele requerir de 4 a 6 semanas con dosis terapéuticas. Por lo general, para un solo episodio de depresión mayor, el tratamiento farmacológico debe continuarse durante un mínimo de 6 meses a 1 año a la misma dosis en que se logró la remisión, y 2 a 5 años para la depresión recurrente, para evitar la recaída[98 a 101].

Tratamiento electroconvulsivo. El tratamiento electroconvulsivo (TEC) es en ocasiones el tratamiento de elección para los adultos mayores con episodios depresivos mayores resistente el tratamiento farmacológico. Los estudios indican que las personas mayores de 60 años de edad son el grupo más grande de pacientes que recibe TEC. A pesar de la publicidad negativa que se ha relacionado con la TEC, la evidencia de su eficacia en el tratamiento de la depresión es fuerte. Por desgracia es frecuente la recaída después de TEC y se utilizan estrategias de tratamiento alternativo que incluyen TEC de mantenimiento o antidepresivos de mantenimiento después de TEC[102 a 104].

Psicoterapia. Se considera que la «terapia de conversación», como consejería de apoyo o psicoterapia, es una parte importante del régimen de tratamiento,

sola o en combinación con el tratamiento farmacológico o la TEC. Las alteraciones en el rol de vida, falta de apoyo social y las enfermedades crónicas son sólo unos cuantos ejemplos de los sucesos de cambio de vida que requieren de apoyo psicosocial y nuevas habilidades de adaptación. La consejería en la población de adultos mayores requiere consideraciones especiales. Las personas con deterioro visual, auditivo o cognitivo significativos requieren de estrategias especiales. Muchas personas mayores no se consideran a sí mismas como deprimidas y rechazan la remisión a profesionales de salud mental. Se requiere de esfuerzos especiales para involucrar a estas personas en su tratamiento. La terapia cognitivoconductual enseña a los adultos mayores la forma de identificar y desechar pensamientos angustiantes y después replantear la forma en que perciben y reaccionan a una situación. Algunos adultos mayores prefieren este tipo de terapia ya que es más breve y con límite de tiempo en comparación con otras terapias como el psicoanálisis[100, 105, 106]. Aunque la depresión impone grandes riesgos para los adultos mayores, se cree que es el trastorno psiquiátrico más tratable al final de la vida y por lo tanto justifica una búsqueda e intervención agresiva de los casos.

Demencia

La demencia es un problema complejo y devastador que es una causa importante de discapacidad funcional, dependencia y mortalidad en la población de adultos mayores. Los cálculos varían, pero indican que la prevalencia de la demencia en Estados Unidos es del 5% al 10% en los adultos mayores, con una tasa creciente conforme avanza la edad[107].

Aunque en ocasiones existe una disminución en la función intelectual con el envejecimiento, la demencia, antes denominada *senilidad*, no es un proceso normal del envejecimiento. La demencia es un síndrome de deterioro adquirido, persistente en varios dominios de la función intelectual, que incluyen memoria, lenguaje, capacidad de visión espacial y cognición (es decir, abstracción, cálculo, juicio y resolución de problemas). Los cambios cognitivos son suficientes para deteriorar la función social y ocupacional. Los trastornos del estado de ánimo y cambios en la personalidad y conducta a menudo acompañan el deterioro intelectual[87].

Etiología y patogénesis

La demencia o disfunción cognitiva es provocada por una amplia variedad de

padecimientos, que incluyen trastornos degenerativos, vasculares, neoplásicos, desmielinizantes, infecciosos, inflamatorios, tóxicos, metabólicos y psiquiátricos. Se cree que hasta el 70% de los adultos mayores con demencia (4,5 millones de estadounidenses y 15 millones de personas en el mundo entero) padecen de enfermedad de Alzheimer (EA), un trastorno neurológico crónico, progresivo de causa desconocida. Ocurren 2 cambios microscópicos en los cerebros de personas con AV, placas seniles que se desarrollan entre las neuronas y marañas neurofibrilares que se desarrollan dentro de las neuronas. Los investigadores especulan que la inflamación alrededor de las placas destruye las neuronas vecinas. El compromiso de las neuronas colinérgicas causa que disminuyan las concentraciones de acetilcolina en las sinapsis. Las concentraciones de acetilcolinesterasa disminuyen también, tal vez para compensar por la pérdida de acetilcolina[108 a 110]. La demencia vascular es la segunda enfermedad más frecuente y los factores de riesgo incluyen accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipertensión, hiperlipidemias, cardiopatía, tabaquismo y diabetes mellitus[111 a 113].

Diagnóstico

En la actualidad no existen pruebas diagnósticas específicas para determinar la presencia de EA. El diagnóstico se hace al descartar otras posibles causas de los síntomas de demencia. La única prueba confirmatoria para EA es el examen del tejido cerebral en la autopsia. En fechas más recientes, el empleo de la tomografía por emisión de positrones (TEP) del cerebro en la que se utiliza una molécula más nueva que ha probado ser valiosa para el diagnóstico. La investigación ha mostrado que ayuda a diferenciar el diagnóstico y a determinar los patrones regionales del cerebro de las placas de amiloide y las marañas neurofibrilares tau[114].

Una medida de la función cognitiva que se usa con frecuencia es el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), desarrollado por Folstein y colegas en 1975[115]. En España existe también el miniexamen cognoscitivo (MEC), una versión adaptada y validada por los autores originales. Esta herramienta proporciona una medida breve, objetiva del funcionamiento cognitivo y se ha utilizado ampliamente. El MMSE, que se administra en 5 a 10 min, consiste de una variedad de preguntas que cubren las capacidades de memoria, orientación, atención y construcción. La prueba se estudió y se encontró que cumple con su meta original de proporcionar una herramienta breve de detección que cuantifica el deterioro cognitivo y documenta los cambios

cognitivos a lo largo del tiempo. Sin embargo, se ha advertido que este examen no debe utilizarse por sí mismo como una herramienta diagnóstica para identificar la demencia[116].

Tratamiento

Tratamiento farmacológico. Durante la última década han surgido varios medicamentos para ayudar a detener un mayor descenso cognitivo en la EA. En la actualidad, existen 3 fármacos (donepezilo, rivastigmina y galantamina) en la categoría terapéutica de fármacos mejoradores de la cognición. Los 3 medicamentos son inhibidores de la acetilcolinesterasa cuya acción eleva las concentraciones de la acetilcolina en la corteza cerebral al retardar la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas que aún están intactas. Los medicamentos son similares en eficacia pero varían en su dosificación y perfiles de efectos secundarios. Aunque los 3 tienen efectos secundarios gastrointestinales (p. ej., náuseas, heces fecales sueltas), donepezilo parece provocar los síntomas más leves; además tiene el beneficio de dosificación una vez al día. El donepezilo es el único fármaco aprobado para EA en etapas leve, moderada y grave. La rivastigmina está disponible en parches transdérmicos para cada 24 h. Aunque aun no existe cura para la demencia, los inhibidores de la acetilcolinesterasa se consideran eficaces como fármacos antidemencia basándose en la mejoría observada en las pruebas cognitivas estandarizadas así como un descenso más lento en la función debida al proceso patológico. Existe investigación que indica que existe una ventaja de iniciar los inhibidores de la colinesterasa tan pronto como sea posible después del diagnóstico de EA leve[117, 118]. No existe evidencia fuerte que indique que los fármacos mejoradores de la cognición sean beneficiosos para personas con demencia vascular. Sin embargo, sería adecuado usarlos en un caso de demencia mixta por EA y vascular[118].

La memantina, un antagonista no competitivo del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de moderada afinidad, es un fármaco más reciente que ha demostrado en forma constante que es seguro y eficaz en la demencia. El glutamato es un neurotransmisor que potencialmente sobreexcita los receptores NMDA y se cree que la liberación excesiva de glutamato contribuye a la neurodegeneración relacionada con EA. La memantina ha tenido eficacia clínica en el tratamiento de pacientes con EA moderada a grave, y no ha probado ser eficaz en el tratamiento de la EA leve[119]. La desaceleración de la disminución cognitiva y funcional ofrecida por los inhibidores de la colinesterasa y memantina disminuye la carga del cuidador y prolonga el

período en que un adulto mayor con EA puede permanecer en la comunidad. Ha existido también interés en otros fármacos neuroprotectores que retrasan el inicio o la progresión de EA. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se cree que disminuyen la respuesta inflamatoria a los mediadores inflamatorios liberados a partir de células nerviosas lesionadas o en degeneración, aunque los resultados del estudio son poco concluyentes. Debido a la preocupación general acerca de la falta de eficacia combinado con los posibles efectos secundarios (p. ej., *toxicidad cardíaca, sangrado*) los AINE no se consideran tratamiento estándar para EA[120, 121]. El colesterol promueve la producción de β-amiloide. Los fármacos hipolipemiantes, como las estatinas, disminuyen el colesterol y reducen la inflamación. Sin embargo, hasta ahora, los estudios han sido decepcionantes en sus resultados ya que no han mostrado efecto protector en contra de la disminución cognitiva[120, 121].

Se cree que los complementos en la dieta y nutricionales tienen efectos beneficiosos tanto en la prevención de la EA como en la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Es posible que la vitamina E, un antioxidante, desempeñe algún papel en la prevención de EA. La vitamina E, una vitamina liposoluble, interactúa con la membranas celulares, atrapa los radicales libres y es posible que interrumpa la reacción en cadena que daña las células, aunque los primeros estudios fueron promisorios, la investigación más reciente sobre el tratamiento prolongado con vitamina E no demostró beneficios cognitivos en quienes tenían un deterioro cognitivo leve o EA. Se requiere de más investigación en cuanto al papel de la vitamina E en la prevención primaria de la demencia[117, 120, 121]. *Ginkgo biloba*, otro antioxidante, tiene beneficios clínicos poco claros. Una revisión Cochrane determinó que la evidencia que apoya al *G. biloba* no es consistente ni confiable[122]. Las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína se han vinculado con un factor de riesgo vascular en el desarrollo de demencia y es posible disminuirlas con complementos de ácido fólico. Una revisión sistemática reciente que estudió el consumo de las vitaminas del complejo B en la prevención y tratamiento de EA y demencia determinaron que no había suficiente evidencia para apoyar la teoría de que el aumento en la ingesta alimenticia o complementación de ácido fólico impactara la disminución cognitiva[123].

Tratamiento no farmacológico. Los estudios han mostrado también que ciertos ejercicios mentales ayudan a compensar algunos de los cambios cognitivos esperados que ocurren con el envejecimiento. El entrenamiento cognitivo utiliza estrategias para mejorar las funciones cognitivas como memoria, atención o resolución de problemas. El objetivo es mantener o

mejorar la función cognitiva y compensar los déficits. Esto se logra a través de estrategias de entrenamiento de memoria e intervenciones cognitivas asistidas por ordenador[124]. De igual manera, el ejercicio físico, como ejercicios aeróbicos o entrenamiento con pesas, tal vez tengan la posibilidad de retardar el deterioro funcional en personas con EA y ayuden a retardar el inicio de los trastornos demenciales[125 a 127].

En casos más avanzados de demencia, asegurarse de que se satisfagan las necesidades físicas de la persona, como higiene, eliminación intestinal y vesical, seguridad y nutrición, ayudan a prevenir reacciones catastróficas. Proporcionar una rutina constante en un entorno que sea familiar para el paciente ayuda también a aliviar el estrés. Satisfacer las necesidades cognitivas del adulto mayor evitando la estimulación insuficiente y la sobreestimulación a menudo ayuda a prevenir problemas de conducta.

El trabajo de Hall ha mostrado resultados positivos en la atención de adultos mayores con EA[128]. El modelo conceptual de Hall, disminución progresiva del umbral de estrés (DPUE), propone que la capacidad de tolerancia de la persona con demencia a cualquier tipo de estrés declina de manera progresiva conforme la enfermedad avanza. Las intervenciones para el adulto mayor con demencia, por lo tanto, se centran en la eliminación de estresantes como una manera de prevenir las conductas disfuncionales. Estos estresantes incluyen fatiga, cambio de rutina, demandas excesivas, estímulos turbadores y estresantes físicos. El trabajo de Hall con el modelo DPUE ha mostrado que las personas con demencia tienden a despertarse menos en la noche, usar menos sedantes e hipnóticos, comer mejor, socializar más, funcionar a un nivel más alto y presentar menos episodios de ansiedad, agitación y otras conductas disfuncionales. Trabajos posteriores han mostrado que los familiares cuidadores entrenados en la aplicación del modelo DPUE mejoraron su capacidad de proporcionar cuidados a sus seres queridos con demencia y disminuyeron sus propios niveles de estrés[128, 129].

El manejo de los adultos mayores con EA y otras demencias por lo general implica asumir una responsabilidad creciente y proporcionar mayor cuidado a la persona con demencia conforme la enfermedad los vuelve incapaces. El juicio y la cognición deteriorados evitan que el adulto mayor tome decisiones y opciones razonables y con el tiempo amenaza su bienestar general. Los familiares a menudo asumen la monumental tarea de cuidar a los adultos mayores con demencia hasta que la carga se vuelve demasiado grande, en cuyo momento muchos de los adultos mayores se colocan en las instituciones de cuidados prolongados.

Delírium

Es importante diferenciar la demencia del delírium, al que se le denomina también *estado confusional agudo.* El delírium ocurre en cualquier grupo de edad. Sin embargo, los adultos mayores, en especial los que padecen demencia, tienen mucha mayor probabilidad de presentar delírium. El inicio del delírium en la persona con demencia se confunde con una exacerbación de la demencia y como consecuencia no recibe tratamiento[130, 131]. Hasta el 70% de los casos de delírium pasa desapercibido[132].

El delírium es un trastorno agudo que se desarrolla a lo largo de un período de horas a días y que se ve con frecuencia en los adultos mayores hospitalizados. Las tasas de prevalencia van desde el 14% hasta el 56% de los adultos mayores hospitalizados[133], hasta el 62% de los adultos mayores después de cirugía y hasta el 87% de los que se encuentran en cuidados intensivos[130]. En el *DSM-IV-TR* se define un síndrome mental orgánico que presenta un deterioro cognitivo global, trastornos de atención, disminución del nivel de conciencia, aumento o disminución de la actividad psicomotora y desorganización del ciclo sueño-vigilia[87]. La gravedad de los síntomas tiende a fluctuar de manera impredecible aunque a menudo es más pronunciada en la tarde o noche[130].



¿Recuerda usted que la hija de la Sra. Sora informó que su madre estuvo muy confundida hace 4 meses mientras estuvo en tratamiento por neumonía? Éste es un ejemplo de delirio. La combinación de infección, deshidratación, entorno desconocido y ruidos fuertes y luces brillantes en el departamento de urgencias superaron los mecanismos compensadores de la Sra. Sora y la llevaron a un estado de desequilibrio.

A diferencia de la demencia, el delírium tiene un inicio rápido. Es una situación de urgencia médica debido a que el delírium en ocasiones es el signo de presentación de una enfermedad física y se observa en trastornos como infarto de miocardio, neumonía y otras infecciones, cáncer e hipotiroidismo. Las personas con toxicidades por fármacos suelen presentar delírium. La desnutrición, la aplicación de restricciones físicas y accidentes yatrógenos también precipitan delírium[130, 131]. El delírium se relaciona con una prolongación de la estancia hospitalaria y malos desenlaces clínicos[130, 132, 133].

Etiología y patogénesis

No está del todo clara la razón exacta por la cual ocurre el delírium. Se especula que el mecanismo implica el deterioro reversible de múltiples neurotransmisores[131, 133]. Otros posibles factores contribuyentes incluyen deterioro de la visión y la audición, estrés psicológico y enfermedades de otros sistemas orgánicos[130]. El delírium tiene una alta tasa de mortalidad de entre el 10% y el 76%[133]. La agitación, desorientación y miedo extremo—los síntomas claves del delírium—colocan a la persona en alto riesgo de lesiones como fractura por una caída[134].

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico del delírium implica el reconocimiento del síndrome y la identificación de sus causas. El método de valoración de la confusión (MVC) es una herramienta de detección validada que se desarrolló para identificar con rapidez y exactitud el delírium. El evaluador valora a la persona en busca de la presencia de un inicio agudo o curso fluctuante de falta de atención, pensamiento desorganizado y estado de conciencia alterado[135]. El manejo implica tratamiento de la enfermedad subyacente y el alivio sintomático a través de tratamiento de soporte, que incluye quitar cualquier tipo de sujeción (p. ej., sujeción de las muñecas, sonda de Foley), una buena nutrición e hidratación, reposo, medidas de confort y apoyo emocional. La prevención del delírium es el objetivo general. Evitar el estado confusional agudo devastador y potencialmente mortal es a menudo la clave del manejo y tratamiento exitoso[130, 132, 136].

EN RESUMEN

La atención médica de los adultos mayores requiere de consideraciones singulares que tomen en cuenta los cambios fisiológicos relacionados con la edad y los estados patológicos específicos

que son frecuentes en esta población. Aunque el envejecimiento no es sinónimo de enfermedad, el proceso de envejecer se presta para un aumento en la incidencia de enfermedad. El objetivo general es ayudar al adulto mayor a maximizar su independencia y capacidades funcionales y minimizar las discapacidades que provocan diversas enfermedades agudas y crónicas.

La evaluación de las capacidades funcionales del adulto mayor es una componente clave en la geriatría. El diagnóstico médico solo es incompleto sin una evaluación de la función. Cuando se evalúan los niveles de función, debe incluirse la determinación de la capacidad del adulto mayor de realizar las AVD y las IAVD.

Entre los trastornos funcionales que son frecuentes en la población mayor están la incontinencia urinaria, inestabilidad y caídas, deterioro sensorial y depresión, demencia y

delírium. El adulto mayor tiene una propensión especial a la incontinencia urinaria debido a los cambios en el ciclo de la micción que acompañan al proceso de envejecimiento. Las técnicas conductuales son una forma efectiva de tratar los problemas de incontinencia en el adulto mayor. Las caídas con una fuente frecuente de preocupación para la población de adultos mayores. Aunque la mayoría de las caídas no causa una lesión grave, la posibilidad de complicaciones graves e incluso la muerte es real. La mayoría de las caídas es provocada por varios factores de riesgo que incluyen cambios biopsicosociales relacionados con la edad, enfermedades crónicas y peligros situacionales y ambientales. El deterioro tanto auditivo como visual, los cuales son más frecuentes en los adultos mayores, contribuye a problemas de comunicación, depresión y aislamiento social.

La depresión es un problema de salud

importante pero tratable que a menudo se diagnostica mal y recibe tratamiento inadecuado en el adulto mayor. La demencia es un síndrome de deterioro persistente, adquirido, en varios dominios de la función intelectual que incluye la memoria, el lenguaje, la capacidad de visión espacial y la cognición (es decir, la abstracción, cálculo, juicio y resolución de problemas). Aunque es posible que exista cierto descenso en la función intelectual con el envejecimiento, la demencia no es un proceso de envejecimiento normal. El delírium es un trastorno confusional agudo que se desarrolla en un período de horas a días y que a menudo se observa como una característica de presentación de una enfermedad o toxicidad farmacológica.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL ADULTO MAYOR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el tratamiento farmacológico en la población de adultos

mayores.
- Mencionar 5 factores que contribuyen a las reacciones adversas a fármacos en el adulto mayor.
- Citar precauciones que deben tenerse al prescribir medicamentos para los adultos mayores.

El tratamiento framacológico en la población de adultos mayores es un fenómeno complejo que tiene influencias de numerosos factores biopsicosociales. Los adultos mayores son el mayor grupo de consumidores de fármacos de venta con receta y de venta libre. Aunque la población mayor comprende sólo cerca del 13% de la población estadounidense, consumen un tercio de todos los medicamentos de prescripción y el 50% de todos los medicamentos de venta libre. La incidencia de reacciones adversas a los fármacos en los adultos mayores es de 2 a 3 veces la que se encuentra en los adultos jóvenes. Éste se considera un cálculo conservador ya que las reacciones a fármacos no se reconocen tan bien en los adultos mayores y las reacciones a menudo imitan síntomas de patologías específicas.

Factores que contribuyen a las reacciones adversas a fármacos

Los errores en la administración de medicamentos y en el cumplimiento son frecuentes en los adultos mayores que viven en la comunidad. Las razones de esta alta tasa de errores son numerosas y unos cuantos factores incluyen:

- Poca destreza manual.
- Mala agudeza visual.
- Falta de comprensión acerca del régimen de tratamiento.
- Actitudes y creencias acerca del uso de medicamentos.
- Falta de confianza en el médico.
- Olvido o confusión.

El papel del médico también contribuye al consumo inadecuado del medicamento. Existe la tendencia a tratar los síntomas con fármacos en vez de investigar a fondo la causa de los síntomas. Para complicar el asunto, se dificulta el diagnóstico exacto de estados patológicos específicos ya que los adultos mayores tienden a no referir todos los síntomas y debido a que los

síntomas de presentación a menudo son atípicos[6, 137].

Los cambios fisiológicos relacionados con la edad también provocan los efectos adversos de los medicamentos. En general, la absorción de los medicamentos por vía oral casi no cambia con la edad, aunque se sabe que el pH gástrico aumenta y se retarda el tiempo de vaciamiento gástrico. Sin embargo, los cambios en la distribución del fármaco son clínicamente significativos. Debido a que la masa corporal magra y el agua corporal total disminuyen con el avance de la edad, los medicamentos hidrosolubles como la digoxina y propranolol tienden a tener un menor volumen de distribución, lo que provoca una mayor concentración plasmática para una dosis dada y aumenta la probabilidad de reacción tóxica. Por el contrario, los fármacos liposolubles como diazepam se distribuyen más ampliamente y se acumulan en el tejido graso debido a un aumento del tejido adiposo con el envejecimiento. Esto causa un retraso en la eliminación y acumulación del fármaco con el tiempo (es decir que se prolonga la vida media) con dosis múltiples del mismo fármaco. Se cree que el metabolismo del medicamento a través del hígado está alterado debido a una disminución en el flujo sanguíneo hepático que se observa en los adultos mayores. La excreción renal controla la eliminación de fármacos del cuerpo y debido a que la función renal disminuye con la edad, la velocidad de excreción del fármaco disminuye. Esto provoca un aumento en la vida media de los medicamentos y es la razón por la cual se recomienda determinar la depuración de creatinina para calcular la dosis del medicamento[6, 138, 139].

El consumo de fármacos en los adultos mayores justifica una estrategia cautelosa. «Iniciar bajo y proseguir lento» es el lema que gobierna la prescripción de medicamentos en la farmacología geriátrica. Los adultos mayores a menudo logran resultados terapéuticos con dosis pequeñas de medicamentos; si es necesario es posible ajustar la dosis con lentitud según la respuesta.

Para complicar más las cosas está el problema de la politerapia en el adulto mayor, que a menudo tiene varios trastornos que requieren de diferentes tratamientos. La politerapia aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas y disminuye el cumplimiento. Es posible también que los fármacos y los estados patológicos interactúen y causen efectos adversos. Por ejemplo, los psicofármacos administrados a los adultos mayores con demencia causan empeoramiento de la confusión; los bloqueadores β-adrenérgicos administrados a una persona con enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducen broncoconstricción; y los AINE que se dan a un

adulto mayor con hipertensión en ocasiones elevan aún más la presión arterial[6, 137].

El consumo de ciertos tipos de medicamentos conlleva un alto riesgo para los adultos mayores y de ser posible, deben evitarse. En general los fármacos de acción prolongada o los que tienen una vida media prolongada son problemáticos. Muchos sedantes e hipnóticos entran dentro de esta categoría y medicamentos como diazepam y flurazepam deben evitarse. Otras clases de fármacos, como los antidepresivos y ansiolíticos proporcionan el alivio sintomático necesario y son más adecuados para los adultos mayores que los sedantes e hipnóticos. Sin embargo, el consumo de estos fármacos justifica tener cautela considerando los cambios farmacocinéticos singulares que acompañan al envejecimiento. Los medicamentos que poseen propiedades anticolinérgicas deben utilizarse también con precaución. Los anticolinérgicos se utilizan para una variedad de padecimientos. Sin embargo, son frecuentes los efectos secundarios como boca y ojos secos, visión borrosa y estreñimiento. Estos medicamentos en ocasiones también tienen efectos secundarios más graves, como confusión, retención urinaria e hipotensión ortostática. Los fármacos que entran al sistema nervioso central, que incluyen los narcóticos y el alcohol, causan una variedad de problemas, de los cuales el más notable es el delirio. Estos problemas es más probable que ocurran como resultado de una disminución en la capacidad de reserva del sistema nervioso central[6, 137, 140].

Estrategias para mejorar los efectos terapéuticos y evitar el daño

Debido a las graves implicaciones del consumo de medicamentos en los adultos mayores, es necesario utilizar ciertas estrategias para mejorar los efectos terapéuticos y evitar el daño. El primer paso es incluir a los adultos mayores, incluso los que padecen enfermedades concurrentes, en estudios clínicos. La seguridad y eficacia para los adultos mayores no debe extrapolarse a partir de estudios hechos en adultos jóvenes y maduros. Se requiere una muestra representativa[141]. El siguiente paso es la evaluación cuidadosa, hecha por el médico, de la necesidad del medicamento. Una vez decidido, es necesario analizar el régimen medicamentoso actual de la persona y el estado de enfermedad para prevenir las interacciones medicamentosas y las interacciones medicamentoenfermedad, así como las respuestas adversas. Se han desarrollado herramientas de detección para evitar medicamentos

potencialmente inadecuados para los adultos mayores. Los mejor conocidos son los criterios de Beers. Una nueva herramienta de escrutinio para la prescripción de los adultos mayores, también funciona para prevenir situaciones adversas evitables[140, 142].

La dosificación debe estar en el extremo mínimo y la frecuencia de la administración debe mantenerse al mínimo para simplificar la rutina y mejorar el cumplimiento. En algunos casos, los médicos prescriben los medicamentos en dosis subterapéuticas u optan por no prescribir medicamentos importantes por miedo infundado a provocar algún daño al adulto mayor[143]. Un ejemplo de esto es no dar el tratamiento anticoagulante en un adulto mayor cognitivamente intacto con una esperanza de vida significativa por miedo al riesgo de sangrado[144]. La herramienta de escrutinio para alertar a los médicos para el tratamiento correcto es la primera herramienta que aborda las omisiones en la prescripción[142].

La elección de la hora de dosificación junto con una actividad específica (p. ej., «tomar con el desayuno») mejora el cumplimiento, al igual que los envases especiales como pastilleros o blísters (envases alveolados). El costo de los medicamentos es otro factor importante para los adultos mayores que tienen ingresos fijos y reducidos. Elegir los productos menos caros de igual eficacia aumenta el cumplimiento. Nunca se enfatizará demasiado sobre la importancia de educar al adulto mayor acerca del medicamento. El médico debe proporcionar información verbal y por escrito sobre los principios del consumo del medicamento y en los medicamentos específicos que se utilizan. Esto facilita la participación activa del adulto mayor y mejora la capacidad de la persona de tomar decisiones informadas[6, 137, 140].

EN RESUMEN

El tratamiento farmacológico en la población de adultos mayores es un fenómeno complejo influenciado por numerosos factores biopsicosociales. Con la

edad avanzada ocurren alteraciones en la farmacocinética lo que aumenta la probabilidad de reacciones tóxicas. «Iniciar bajo y proseguir lento» es el lema que gobierna la farmacología geriátrica. Siempre que sea posible, deben evitarse los medicamentos de acción central y los de larga vida media. Las interacciones medicamentosas, las interacciones medicamento-enfermedad y las reacciones adversas están aumentadas en los adultos mayores. La educación del adulto mayor acerca del consumo del fármaco es un factor importante para asegurar el cumplimiento y la administración exacta del medicamento.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Se dice que el cuerpo envejecido puede realizar la mayoría, aunque no todas, las funciones de su juventud; la diferencia es que se llevan más tiempo, requieren una mayor motivación y son menos precisas.
   A. Explicar en qué forma este concepto contribuye a las caídas en los adultos mayores.
2. Demencia, delírium y depresión son 3 padecimientos que ocurren con frecuencia en la población de adultos mayores.
   A. ¿Cuáles son las características que definen cada uno de estos

padecimientos? ¿En que se parecen? ¿En qué son diferentes?

3. Los errores en la administración y las reacciones adversas a los fármacos son una amenaza continua paras los adultos mayores.
   A. Explique las causas frecuentes de consumo inadecuado de medicamentos en adultos mayores.

Referencias

1. Administration on Aging. (2010). A profile of older Americans: 2010. [Online]. Available: http://www.aoa.gov/AoARoot/Aging_Statistics/Profile/index.aspx. Accessed April 24, 2011.
2. National Center for Health Statistics. (2011). Health, United States, 2010: With special feature on death and dying. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus10.pdf. Accessed April 24, 2011.
3. Lange J., Grossman S. (2010). Theories of aging. In Mauk K. L. (Ed.), *Gerontological nursing competencies for care* (2nd ed., pp. 50–73). Sudbury, MA: Jones and Bartlett.
4. Wheeler H. E., Kim S. K. (2011). Genetics and genomics of human ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 366, 43–50.
5. Shringarpure R., Davies K. J. A. (2009). Free radicals and oxidative stress in aging. In Bengtson V. L., Gans D., Putney N. M., et al. (Eds.), *Handbook of theories of aging* (2nd ed., pp. 229–243). New York: Springer.
6. Kane R. L., Ouslander J. G., Abrass I. B., et al. (2009). *Essentials of clinical geriatrics* (6th ed.). New York: McGraw-Hill.
7. Thurber J. (2009). Theories of aging: A multidisciplinary review for occupational and physical therapists. In Bonder B. R., Bello-Haas V. (Eds.), *Functional performance in older adults* (3rd ed., pp. 28–44). Philadelphia, PA: FA Davis.
8. Knight B. G., Laidlaw K. (2009). Translational theory: A wisdom-based model for psychological interventions to enhance well-being in later life. In Bengtson V. L., Gans D., Putney N. M., et al. (Eds.), *Handbook of theories of aging* (2nd ed., pp. 693–705). New York: Springer.
9. Knight B. G., Laidlaw K. (2011). *Lippincott's nursing guide to expert elder care*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Hayflick L., Moorehead P. S. (1965). The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research* 37, 614–636.
11. Zanni G. R., Wick J. Y. (2011). Telomeres: Unlocking the mystery of cell division and aging. *The Consultant Pharmacist* 26, 78–90.
12. Mai P. L., Nilanjan C., Hartge P., et al. (2009). Potential excess mortality in *BRCA1/2* mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS ONE* 4, e4812. doi: 10.1371/journal.pone.0004812.
13. Baptista R., Rebelo M., Decq-Mota J., et al. (2011). Apolipoprotein E epsilon-4 polymorphism is associated with younger age at referral to a lipidology clinic and a poorer response to lipid-lowering therapy. *Lipids in Health and Disease* 10, 48. [Online]. Available: http://www.lipidworld.com/content/10/1/48
14. Elias-Sonnenschein L. S., Viechtbauer W., Ramakers I. G. H. B., et al. (2011). Predictive value of *APOE*-ε4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: A metaanalysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* doi: 10.1136/jnnp.2010.231555.
15. Vasunilashorn S., Crimmins E. M. (2009). Biodemography: Integrating disciplines to explain aging. In Bengtson V. L., Gans D., Putney N. M., et al. (Eds.), *Handbook of theories of aging* (2nd ed., pp. 63–85). New York: Springer Publishing Company.
16. Veysey E., Finlay A. Y. (2010). Aging and the skin. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 133–137).

Philadelphia, PA: Saunders.
17. Zouboulis C. C., Makrantonaki E. (2011). Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology* 29, 3–14.
18. Eliopoulos C. (2010). *Gerontological nursing* (7th ed.). Philadelphia, PA: Walters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
19. Patel G. A., Gangaram R., Lambert W. C., et al. (2010). Skin disease and old age. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 801–809). Philadelphia, PA: Saunders.
20. Gregson C. L. (2010). Bone and joint aging. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 117–122). Philadelphia, PA: Saunders.
21. Bello-Haas V. D. (2009). Neuromusculoskeletal and movement function. In Bonder B. R., Bello-Haas V. (Eds.), *Functional performance in older adults* (3rd ed., pp. 130–176). Philadelphia, PA: F.A. Davis Company.
22. National Osteoporosis Foundation. (2010). *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation.
23. Bakkali L., Taxel P. (2010). Osteoporosis. In Paccala J. T., Sullivan G. M. (Eds.), *Geriatrics review syllabus* (7th ed., pp. 261–273). New York: American Geriatrics Society.
24. Scott D. L. (2010). Arthritis in the elderly. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 566–576). Philadelphia, PA: Saunders.
25. Howlett S. E. (2010). Effects of aging on the cardiovascular system. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 91–96). Philadelphia, PA: Saunders.
26. Lee H. -Y., Oh B. -H. (2010). Aging and arterial stiffness. *Circulation Journal* 74, 2257–2262.
27. Potter J. F. (2010). Hypertension. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 300–311). Philadelphia, PA: Saunders.
28. Vasan R. S., Beiser A., Seshadri S., et al. (2002). Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Medical Association* 287, 1003–1010.
29. Kim S. J., Lee J., Jee S. H., et al. (2010). Cardiovascular risk factors for incident hypertension in the prehypertensive population. *Epidemiology and Health* 32, e2010003. doi: 10.4178/epih/e2010003.
30. Dean E., De Andrade A. D. (2009). Cardiovascular and pulmonary function. In Bonder B. R., Bello-Haas V. (Eds.), *Functional performance in older adults* (3rd ed., pp. 65–100). Philadelphia, PA: F.A. Davis Company.
31. Kenny R. A. (2010). Syncope. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 338–347). Philadelphia, PA: Saunders.
32. Hillegass E., Cahalin L. (2011). Cardiac muscle dysfunction and failure. In Hillegass E. (Ed.), *Essentials of cardiopulmonary physical therapy* (3rd ed., pp. 84–135). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
33. Rich M. W. (2010). Cardiovascular disease and disorders. In Paccala J. T., Sullivan G. M. (Eds.), *Geriatrics review syllabus* (7th ed., pp. 406–424). New York: American Geriatrics Society.
34. Heineman J. M., Hamrick-King J., Sewell B. S. (2010). Review of the aging of physiological systems. In Mauk K. L. (Ed.), *Gerontological nursing competencies for care* (2nd ed., pp. 128–231). Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers.
35. Davies G. A., Bolton C. E. (2010). Age-related changes in the respiratory system. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 97–100). Philadelphia, PA: Saunders.
36. Miller M. R. (2010). Structural and physiological age-associated changes in aging lungs. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 31, 521–527.
37. Shankar S. K. (2010). Biology of aging brain. *Indian Journal of Pathology & Microbiology* 53, 595–

604.
38. Tarawneh R., Galvin J. E. (2010). Neurologic signs in the elderly. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 101–105). Philadelphia, PA: Saunders.
39. Hooper C. R., Bello-Haas V. D. (2009). Sensory function. In Bonder B. R., Bello-Haas V. (Eds.), *Functional performance in older adults* (3rd ed., pp. 101–129). Philadelphia, PA: F.A. Davis Company.
40. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. (2010). Quick statistics. [Online]. Available: http://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/quick.htm. Accessed June 12, 2011.
41. Weinstein B. E. (2010). Disorders of hearing. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 822–834). Philadelphia, PA: Saunders.
42. Parker M. A. (2011). Biotechnology in the treatment of sensorineural hearing loss: Foundations and future of hair cell regeneration. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 54, 1709–1731. doi:10.1044/1092-4388(2011/10-0149).
43. Tummala M. K., Taub D. D., Ershler W. B. (2010). Clinical immunology: Immune senescence and the acquired immune deficiency of aging. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 82–90). Philadelphia, PA: Saunders.
44. Feldstein R. C., Tepper R. E., Katz S. (2010). Geriatric gastroenterology: Overview. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 106–110). Philadelphia, PA: Saunders.
45. Andrès E., Fothergill H., Mecli M. (2010). Efficacy of oral cobalamin (vitamin B_{12}) therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 11, 249–256.
46. Kanapuru B., Ershler W. B. (2010). Blood disorders in the elderly. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 775–790). Philadelphia, PA: Saunders.
47. Kapadia A., Wynn D., Salzman B. (2010). Potential adverse effects of proton pump inhibitors in the elderly. *Clinical Geriatrics* July/August, 24–31.
48. Wald A. (2010). The large bowel. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 661–677). Philadelphia, PA: Saunders.
49. Harari D. (2010). Constipation and fecal incontinence in old age. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 909–925). Philadelphia, PA: Saunders.
50. Weinstein J. R., Anderson S. (2010). The aging kidney: Physiological changes. *Advances in Chronic Kidney Disease* 17, 302–307.
51. Munang L. A., Starr J. M. (2010). Diseases of the aging kidney. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 690–696). Philadelphia, PA: Saunders.
52. Razzaque M. S. (2010). Disorders of water, electrolyte, and mineral ion metabolism. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 697–700). Philadelphia, PA: Saunders.
53. Cooper T. K., Smith O. M. (2010). Gynecologic disorders in the elderly. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 716–725). Philadelphia, PA: Saunders.
54. George N. J. (2010). The prostate. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 701–715). Philadelphia, PA: Saunders.
55. Cunningham G. R., Toma S. M. (2011). Why is androgen replacement in males controversial? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96, 38–52.
56. Chervenak J. L. (2010). Reproductive aging, sexuality and symptoms. *Seminars in Reproductive Medicine* 28, 380–387.

57. Butler R. N., Lewis M. I. (2010). Sexuality in old age. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp 854–858). Philadelphia, PA: Saunders.
58. Katz S., Ford A. B., Jackson B. A., et al. (1963). Studies of illness in the aged: The Index of ADL. *Journal of the American Medical Association* 185, 914–919.
59. Katz S., Downs T. D., Cash H. R., et al. (1970). Progress in development of the Index of ADL. *Gerontologist* 10, 20–30.
60. Lawton M. P., Brody E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9, 179–186.
61. Aguzzi G., Simona B., Rosanna T. (2010). Systematic review of urinary incontinence and overactive bladder cost-of-illness studies. *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal* 2, 11–24.
62. Diebold C., Fanning-Harding F., Hanson P. (2010). Management of common problems. In Mauk K. L. (Ed.), *Gerontological nursing competencies for care* (2nd ed., pp. 454–528). Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers.
63. Reddy J., Paraiso M. F. R. (2010). Primary stress urinary incontinence: What to do and why. *Reviews in Obstetrics & Gynecology* 3, 150–155.
64. Komesu Y. M., Schrader R. M., Rogers R. G., et al. (2011). Urgency urinary incontinence in women 50 years or older: Incidence, remission, and predictors of change. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery* 17, 17–23.
65. Markland A. D., Vaughan C. P., Johnson T. M., et al. (2011). Incontinence. *Medical Clinics of North America* 95, 539–554.
66. LaRusso L. (2010). Neurogenic bladder—Adult. [Online]. Available: http://obgyn.med.nyu.edu/conditions-we-treat/conditions/neurogenic-bladder. Accessed June 15, 2011.
67. Fong E., Nitti V. W. (2010). Urinary incontinence. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 37, 599–612. doi: 10.1016/j.pop.2010.04.008.
68. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. (2010). Costs of falls among older adults. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/HomeandRecreationalSafety/Falls/fallcost.html. Accessed June 15, 2011.
69. Alexander N. B. (2010). Falls in the elderly. *Merck Manual*. [Online]. Available: http://www.merckmanuals.com/professional/sec24/ch369/ch369a.html?qt=fearoffalling&alt=sh. Accessed June 30, 2011.
70. Studenski S. A. (2010). Falls. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 894–902). Philadelphia, PA: Saunders.
71. Berry S. D., Kiel D. P. (2010). Falls. In Paccala J. T., Sullivan G. M. (Eds.), *Geriatrics review syllabus* (7th ed., pp. 250–260). New York: American Geriatrics Society.
72. Tideiksaar R. (2009). Falls. In Bonder B. R., Bello-Haas V. (Eds.), *Functional performance in older adults* (3rd ed., pp. 193–214). Philadelphia, PA: F.A. Davis Company.
73. Divani A. A., Majidi S., Barrett A. M., et al. (2011). Consequences of stroke in community-dwelling elderly: The Health and Retirement Study, 1998-2008. *Stroke* 42, 1821–1825. [Online]. Available: http://stroke.ahajournals.org. Accessed May 22, 2011. doi: 10.1161/STROKEHA. 110.607630.
74. Tideiksaar R. (2010). *Falls in older people: Prevention and management* (4th ed.). Baltimore, MD: Health Professions Press.
75. Dhital A., Pey T., Stanford M. R. (2010). Visual loss and falls: A review. *Eye* 24, 1437–1446.
76. Setti A., Burke K. E., Kenny R. A., et al. (2011). Is inefficient multisensory processing associated with falls in older people? *Experimental Brain Research* 209, 375–384.
77. Leytin V., Beaudoin F. L. (2011). Reducing hip fractures in the elderly. *Clinical Interventions in Aging* 6, 61–65.
78. Annweiler C., Montero-Odasso M., Schott A. M., et al. (2010). Fall prevention and vitamin D in the elderly: An overview of the key role of the non-bone effects. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation* 7, 50. [Online]. Available: http://www.jneuroengrehab.com/content/7/1/50. Accessed

June 20, 2011. doi:10.1186/1743-0003-7-50.
79. Schneider J. M., Gopinath B., McMahon C. M., et al. (2011). Dual sensory impairment in older age. *Journal of Aging and Health*. [Online]. Available: http://jah.sagepub.com/content/early/2011/05/18/0898264311408418. Accessed May 23, 2011. doi: 10.1177/0898264311408418.
80. Schadlu A. P., Schadlu R., Shepard J. B. III (2009). Charles Bonnet syndrome: A review. *Current Opinion in Ophthalmology* 10, 219–222.
81. Hartney K. E., Catalano G., Catalano M. C. (2011). Charles Bonnet syndrome: Are medications necessary? *Journal of Psychiatric Practice* 17, 137–141.
82. Katona C., Livingston G., Cooper C. (2010). Functional psychiatric illness in old age. In Fillit H. M., Rockwood K., Woodhouse K. (Eds.), *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology* (7th ed., pp. 433–444). Philadelphia, PA: Saunders.
83. Brunelle S., Cole M. G., Elie M. (2011). Risk factors for the late-onset psychoses: A systematic review of cohort studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 27, 240–252. [Online]. doi: 10.1002/gps.2702. Accessed May 23, 2011.
84. Chen R., Copeland J. (2011). Epidemiology of depression: Prevalence and incidence. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 479–488). West Sussex, UK: Wiley.
85. Devanand D. P., Roose S. P. (2011). Clinical features of depressive disorders in the elderly. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 495–501). West Sussex, UK: Wiley.
86. Seitz D., Purandare N., Conn D. (2010). Prevalence of psychiatric disorders in long-term care homes: A systematic review. *International Psychogeriatrics* 22, 1025–1039.
87. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text revision). Washington, DC: Author.
88. Hermida A. P., McDonald W. M. (2011). The assessment of depressive symptoms. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 565–572). West Sussex, UK: Wiley.
89. Evans M. (2011). Physical illness and depression. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 508–514). West Sussex, UK: Wiley.
90. Knapp P., House A. (2011). Depression after stroke. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 515–517). West Sussex, UK: Wiley.
91. Ellis C., Zhao Y., Egede L. E. (2010). Depression and increased risk of death in adults with stroke. *Journal of Psychosomatic Research* 68, 545–551.
92. Kastenbaum R. J. (2011). Bereavement. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 555–558). West Sussex, UK: Wiley.
93. Draper, B. (2011). Suicidal behavior. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 559–564). West Sussex, UK: Wiley.
94. Lapierre S., Erlangsen A., Waern M., et al. (2011). A systematic review of elderly suicide prevention programs. *Crisis* 32, 88–98.
95. National Center for Injury Prevention and Control. (2012). Injury prevention and control: Data and statistics. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html. Accessed June 22, 2011.
96. Yesavage J. A., Brink T. L., Rose T. L., et al. (1983). Development and validation of a geriatric depression scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 17, 37–49.
97. Debruyne H., Van Buggenhout M., Le Bastard N., et al. (2009). Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 24, 556–562.
98. Abou-Saleh M. T., Katona C. (2011). Pharmacological treatment of depression. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 537–542). West Sussex, UK: Wiley.
99. Khouzam H. R. (2009). The diagnosis and treatment of depression in the geriatric population.

Comprehensive Therapy 35, 103–114.
100. Rojas-Fernandez C. H., Miller L. J., Sadowski C. A. (2010). Considerations in the treatment of geriatric depression. *Research in Gerontological Nursing* 3, 176–186.
101. Mukai Y., Tampi R. R. (2009). Treatment of depression in the elderly: A review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clinical Therapeutics* 31, 945–961.
102. Wilkinson D. G. (2011). Electroconvulsive therapy (ECT). In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 529–536). West Sussex, UK: Wiley.
103. Moksnes K. M., Ilner S. O. (2010). Electroconvulsive therapy—Efficacy and side-effects. *Journal of the Norwegian Medical Association* 130, 2460–2464. doi: 10.4045/tidsskr.09.1102.
104. Damm J., Eser D., Schüle C., et al. (2010). Influence of age on effectiveness and tolerability of electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT* 26, 282–288.
105. Wilkinson P. (2011). Psychotherapy of depression and dysthymia. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 543–551). West Sussex, UK: Wiley.
106. National Association of Cognitive-Behavioral Therapists. (2010). What is CBT? [Online]. Available: http://www.nacbt.org/whatiscbt.htm. Accessed June 22, 2011.
107. Ganguli M. (2011). Epidemiology of dementia. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 206–212). West Sussex, UK: Wiley.
108. Rossini P. M., Parisi L. (2011). Neurophysiology of the aging brain. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 36–41). West Sussex, UK: Wiley.
109. Dickstein D. L., Morrison J. H., Hof P. R. (2009). Neuropathology of aging. In Jagust W., D'Esposito M. (Eds.), *Imaging the aging brain* (pp. 27–40). New York: Oxford University Press.
110. Psyweb.com. (2011). Alzheimer's, memory and acetylcholine. [Online]. Available: http://www.psyweb.com/Documents/00000003.jsp. Accessed June 24, 2011.
111. Monsuez J. -J., Gesquière-Dando A., Rivera S. (2011). Cardiovascular prevention of cognitive decline. *Cardiology Research and Practice* 2011, Article ID 250970, 7 pages. doi: 10.4061/2011/250970.
112. Sharp S., Aarsland D., Day S., et al. (2010). Hypertension is a powerful risk factor for vascular dementia: Systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26, 661–669.
113. Skoog I. (2011). Vascular dementia. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 342–347). West Sussex, UK: Wiley.
114. Donix M., Bookheimer S. Y., Small G. W. (2011). Physiological neuroimaging in ageing and dementia: Metabolic and molecular scanning. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 256–261). West Sussex, UK: Wiley.
115. Folstein M. F., Folstein B. E., McHugh P. R. (1975). “Mini-Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12, 189–198.
116. Folstein M., Folstein S., Folstein J. (2011). The Mini-Mental State Examination: A brief cognitive assessment. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 145–146). West Sussex, UK: Wiley.
117. Steinberg M., Lyketsos C. G. (2011). Pharmacological therapies in Alzheimer's disease. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 304–311). West Sussex, UK: Wiley.
118. Jones R. W. (2011). Drug treatment for people with dementia. *Clinical Medicine* 11, 67–71.
119. Schneider L. S., Dagerman K. S., Higgins J. P. T., et al. (2011). Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 68, 991–998. [Online]. doi: 10.1001/archneurol. 2011.69.
120. Howland R. H. (2011). Alternative drug therapies for dementia. *Journal of Psychosocial Nursing* 49, 17–20.
121. Tschanz J. T., Breitner J. C. S. (2011). Alzheimer's disease: Risk factors and preventive strategies. In

Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 271–280). West Sussex, UK: Wiley.

122. Birks J., Grimley Evans J. (2009). *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1, Art No. CD003120. doi: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
123. Dangour A. D., Whitehouse P. J., Rafferty K., et al. (2010). B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease* 22, 205–224.
124. Miller K., Ercoli L., Kim J., et al. (2011). Memory training for older adults. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 397–402). West Sussex, UK: Wiley.
125. Tseng C. -N., Gau B. -S., Lou M. -F. (2011). The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: A systematic review. *Journal of Nursing Research* 19, 119–130.
126. Vreugdenhil A., Cannell J., Davies A., et al. (2011). A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 26, 12–19. [Online]. doi: 10.1111/j1471-6712.2011.00895.x.
127. Jedrziewski M. K., Ewbank D. C., Wang H., et al. (2010). Exercise and cognition: Results from the National Long Term Care Survey. *Alzheimer's & Dementia* 6, 448–455.
128. Smith M., Gerdner L., Hall G. R., et al. (2004). History, development, and future of the progressively lowered stress threshold: A conceptual model for dementia care. *Journal of the American Geriatrics Society* 52, 1755–1760.
129. Cheung D. S. K., Chien W. T., Lai C. K. Y. (2011). Conceptual framework for cognitive function enhancement in people with dementia. *Journal of Clinical Nursing* 20, 1533–1541.
130. Mittal V., Muralee S., Williamson D., et al. (2011). Delirium in the elderly: A comprehensive review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 26, 97–109.
131. Flaherty J. H. (2011). The evaluation and management of delirium among older persons. *Medical Clinics of North America* 95, 555–577.
132. Ouldred E., Bryant C. (2011). Delirium: Prevention, clinical features and management. *Nursing Standard* 25, 47–56.
133. Alagiakrishnan K. (2011). Delirium. [Online]. Available: http://emedicine.medscape.com/article/288890-overview. Accessed June 26, 2011.
134. Oliver D., Healey F., Haines T. P. (2010). Preventing falls and fall-related injuries in hospitals. *Clinics in Geriatric Medicine* 26, 645–692.
135. Inouye S. K., Van Dyck C. H., Alessi C. A., et al. (1990). Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. *Annals of Internal Medicine* 113, 941–948.
136. Kamholz B. (2011). Delirium. In Abou-Saleh M. T., Katona C., Kumar A. (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry* (3rd ed., pp. 195–200). West Sussex, UK: Wiley.
137. Charles C. V., Lehman C. A. (2010). Medications and laboratory values. In Mauk K. L. (Ed.), *Gerontological nursing competencies for care* (2nd ed., pp. 260–283). Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers.
138. Corsonello A., Pedone C., Incalzi R. A. (2010). Age-related pharmaco-kinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Current Medicinal Chemistry* 17, 571–584.
139. Klotz U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews* 41, 67–76.
140. Page R. L. III, Linnebur S. A., Bryant L. L., et al. (2010). Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clinical Interventions in Aging* 5, 75–87.
141. Cho S. C., Lau W. J., Tandon V., et al. (2011). Geriatric drug evaluation: Where are we now and where should we be in the future? *Archives of Internal Medicine* 171, 937–940.
142. Levy H. B., Marcus E. -L., Christen C. (2010). Beyond the Beers Criteria: A comparative overview of explicit criteria. *The Annals of Pharmacotherapy* 44, 1968–1975.

143. Lang P. O., Hasso Y., Dramé M., et al. (2010). Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age and Aging* 39, 373–381.
144. Dores H., Cardiga R., Ferreira R., et al. (2011). Atrial fibrillation and thromboembolic risk: What is the extent of adherence to guidelines in clinical practice? *Revista Portuguesa de Cardiologia* 30, 171–180.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 2

Función y crecimiento celular

Jennifer es una lactante de un día de nacida después de un parto vaginal sin complicaciones de una mujer primípara de 46 años de edad. Se observa que tiene poco tono muscular y facieirregular, que incluye ojos almendrados inclinados hacia arriba y un perfil facial plano con puente nasal deprimido. Además, tiene un soplo cardíaco y existe la inquietud de una posible cardiopatía. El pediatra cree que tal vez tenga síndrome de Down (trisomía 21). Se toma una muestra de sangre para cariotipo y se envía al laboratorio. Los resultados indican 47, xx+21, lo que significa que Jennifer tiene 47 cromosomas, que incluyen 2 cromosomas xx y una copia extra del cromosoma 21. Jennifer y su padecimiento se analizan más a fondo en los capítulos 4, 6 y 7.

Características de células y tejidos

4

Sheila Grossman

COMPONENTES FUNCIONALES DE LA CÉLULA
- Protoplasma
- Núcleo
- Citoplasma y sus organelos
  - *Ribosomas*
  - *Retículo endoplásmico*
  - *Aparato de Golgi*
  - *Lisosomas y peroxisomas*
  - *Proteasomas*
  - *Mitocondrias*
- Citoesqueleto
  - *Microtúbulos*
  - *Microfilamentos*
- Membrana celular (plasmática)

INTEGRACIÓN DE LA FUNCIÓN Y REPLICACIÓN CELULAR
- Comunicación celular
- Receptores celulares
  - *Receptores de la superficie celular*
  - *Receptores intracelulares*
- Ciclo celular y división celular
- Metabolismo celular y fuentes de energía

Metabolismo anaeróbico
Metabolismo aeróbico
MOVIMIENTOS A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR Y POTENCIALES DE MEMBRANA
Movimiento de sustancias a través de la membrana celular
Movimiento pasivo
Transporte activo y cotransporte
Endocitosis y exocitosis
Canales de iones
Potenciales de membrana
TEJIDOS CORPORALES
Diferenciación celular
Origen embrionario de los tipos de tejido
Tejido epitelial
Origen y características
Tipos de epitelio
Tejido conectivo y de sostén
Origen y características
Tipos de tejido conectivo
Tejido muscular
Músculo esquelético
Músculo liso
Tejido nervioso
Componentes del tejido extracelular
Matriz extracelular
Moléculas de adhesión

En la mayoría de los organismos, la *célula* es la unidad funcional más pequeña que retiene las características necesarias para la vida. Las células están organizadas en unidades funcionales más grandes denominadas *tejidos* basadas en su origen embrionario. Estos tejidos, a su vez se combinan para formar las diversas estructuras y órganos corporales. Aunque las células de diferentes tejidos y órganos difieren en estructura y función, ciertas ca racterísticas son comunes de todas las células. Las células son notablemente similares en su capacidad de intercambiar materiales con su ambiente inmediato, obtener energía a partir de nutrientes orgánicos, sintetizar moléculas complejas y replicarse a sí mismas. Debido a que la mayoría de los procesos patológicos

se inician a nivel celular, reviste gran importancia comprender la función celular para comprender el proceso patológico. Algunas enfermedades afectan las células de un solo órgano, otras afectan las células de un tipo tisular particular y otras afectan las células del organismo completo. Este capítulo analiza los componentes estructurales y funcionales de las células, la integración de la función y crecimiento celular, movimiento de moléculas como iones a través de la membrana celular y tipos de tejido parenquimatoso.

COMPONENTES FUNCIONALES DE LA CÉLULA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el núcleo de la células como el «centro de control» de la célula.
- Mencionar las funciones de los organelos celulares.
- Enumerar 4 funciones de la membrana celular.

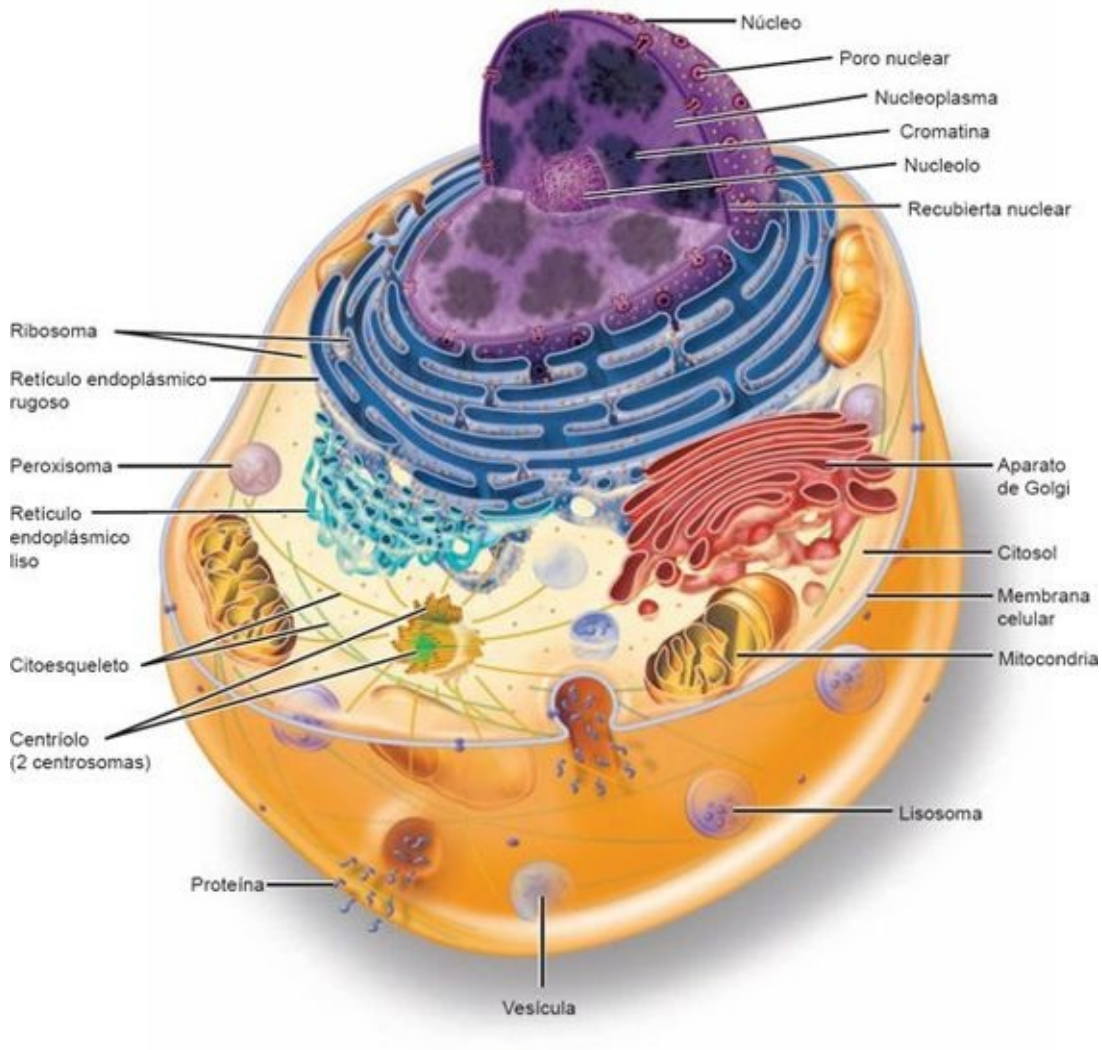


FIGURA 4-1 • Composición celular diseñada para mostrar en una célula todos los diversos componentes del núcleo y el citoplasma (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 70). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque son distintas en su organización, todas las células eucarióticas tienen estructuras en común que realizan funciones singulares. Las células eucarióticas son más grandes y tienen partes más específicas en los compartimientos divididos por membranas denominados organelos. Las células procarióticas no tienen compartimientos y no poseen un núcleo demarcado como las eucarióticas. Cuando se observan bajo el microscopio, en las eucarióticas, se hacen evidentes 3 componentes principales de la célula, el núcleo, el citoplasma y la membrana celular (figura 4-1).

Protoplasma

Los biólogos denominan *protoplasma* a la matriz interna de la célula. El protoplasma se compone de agua, proteínas, lípidos, carbohidratos y electrolitos[1]. En la célula existen 2 regiones distintas del protoplasma:

- El *citoplasma,* el cual se encuentra fuera del núcleo.
- El *carioplasma* o *nucleoplasma,* el cual se encuentra dentro del núcleo.

El agua constituye del 70% al 85% del protoplasma celular[1]. Los segundos constituyentes más abundantes (10% al 20%) del protoplasma son las proteínas celulares, las cuales forman las estructuras celulares y las enzimas necesarias para las reacciones celulares[1]. Las proteínas se fijan a otros compuestos para formar nucleoproteínas, glucoproteínas y lipoproteínas. Los lípidos compren den del 2% al 3% de la mayoría de las células. Los lípidos más importantes son los fosfolípidos y el colesterol, los cuales son insolubles en agua; se combinan con las proteínas para formar la membrana celular y las barreras membranosas que separan los diferentes compartimientos celulares. Algunas células contienen también grandes cantidades de triglicéridos. En las células grasas, los triglicéridos constituyen hasta el 95% del total de la masa celular[1]. Esta grasa representa energía almacenada, la cual se moviliza y usa cuando se necesita en el cuerpo. En la célula se encuentran sólo unos cuantos carbohidratos (cerca del 1%) y éstos sirven principalmente como fuente rápida de energía[1]. Los iones de potasio, magnesio, fosfato, sulfato y bicarbonato son los principales electrolitos intracelulares. Pequeñas cantidades de iones de sodio, cloruro y calcio están presentes también en la célula. Estos electrolitos participan en reacciones que son necesarias para el metabolismo celular, ayudan en la generación y transmisión de impulsos electroquímicos en las células nerviosas y musculares.

PUNTOS CLAVE

LA ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA CÉLULA

- El núcleo es el centro de control de la célula. Contiene también la mayor parte del material hereditario.
- Los organelos son análogos a los órganos del cuerpo, están contenidos en el citoplasma. Incluyen a las mitocondrias, las cuales proveen la energía que necesita la célula; los ribosomas sintetizan las proteínas y otros materiales necesarios para la función celular; y los

lisosomas y proteasomas funcionan como el sistema digestivo de la célula.

Núcleo

El núcleo de la célula aparece como una estructura redondeada o alargada cercana al centro de la célula (figura 4-1). Todas las células eucarióticas tienen por lo menos un núcleo (las células procarióticas como las bacterias, carecen de un núcleo o membrana nuclear). Algunas células contienen más de un núcleo; los osteoclastos (un tipo de célula ósea) es típico que contengan 12 núcleos o más. La célula productora de plaquetas, el megacariocito, sólo tiene un núcleo pero suele contener 16 veces la cantidad normal de cromatina[1].

El núcleo se considera como el centro de control de la célula[1]. Contiene el ácido desoxirribonucleico (ADN) que es esencial para la célula, ya que sus genes codifican la información necesaria para la síntesis de proteínas que la célula debe producir para mantenerse viva. Estas proteínas incluyen proteínas estructurales y enzimas utilizadas para sintetizar otras sustancias, que incluyen carbohidratos y lípidos. Los genes representan también las unidades individuales de la herencia que transmiten información de una generación a otra. El núcleo es también el sitio para la síntesis de los 3 tipos de ácido ribonucleico (el ARN mensajero [ARNm], el ARN ribosomal [ARNr] y el ARN de transferencia [ARNt]) que se mueve al citoplasma y realiza la síntesis de proteínas. El ARNm copia y lleva las instrucciones del ADN para la síntesis de proteínas al citoplasma; el ARNr es el sitio de la síntesis de proteínas; el ARNt transporta los aminoácidos al sitio de la síntesis de proteínas para su incorporación a la proteína que se está sintetizando[1].

La *cromatina* es el término que denota la estructura compleja del ADN y las proteínas relacionadas con éste, dispersadas en la matriz nuclear. Dependiendo de su actividad de transcripción, en ocasiones la cromatina se encuentra condensada como una forma inactiva de la cromatina denominada *heterocromatina* o extendida como una forma más activa denominada *eucromatina.* Debido a que las regiones de heterocromatina del núcleo se tiñen más intensamente que las regiones de eucromatina, la tinción nuclear es una guía de la actividad celular. La evidencia indica la importancia de esta alteración en la cromatina, junto con la hipermetilación del ADN, en la progresión neoplásica[2]. Parece que ambos procesos funcionan de manera simbiótica, no por separado, en su papel con respecto al cáncer[2].

El núcleo contiene también el cuerpo redondo que se tiñe de color oscuro denominado *nucleolo*[1]. El proceso del ARNr y su ensamblaje en ribosomas ocurre de manera exclusiva en el nucleolo. Los nucleolos son estructuras compuestas de regiones provenientes de 5 diferentes cromosomas, cada una con una parte del código genético necesario para la síntesis del ARNr[1]. Los núcleos eucromáticos y los nucleolos prominentes son característicos de células que están sintetizando proteínas de forma activa.

Alrededor del núcleo está la *envoltura nuclear* formada por 2 membranas nucleares (externa e interna) que contienen un espacio cisternal perinuclear entre ellas[1]. La membrana nuclear interna está soportada por una red rígida de filamentos de proteína que se fijan a los cromosomas y aseguran su posición en el núcleo. La membrana nuclear externa se asemeja a la membrana del retículo endoplásmico (RE) y se continúa con él. La envoltura nuclear contiene muchos poros circulares de estructura compleja en donde las 2 membranas se funden para formar una brecha que se cierra con un delgado diafragma de proteína[1]. Muchas clases de moléculas, que incluyen líquidos, electrolitos, ARN, algunas proteínas y hormonas, se mueven en ambas direcciones a través de los poros nucleares. Éstos aparentemente regulan el intercambio bidireccional de moléculas entre el citoplasma y el núcleo[1].

Citoplasma y sus organelos

El citoplasma rodea al núcleo, y es en el citoplasma donde se lleva a cabo el trabajo de la célula. El citoplasma es esencialmente una solución coloidal que contiene agua, electrolitos, proteínas suspendidas, grasas neutras y moléculas de glucógeno[1]. Aunque no contribuyen a la función de la célula, en ocasiones se acumulan pigmentos en el citoplasma. Algunos de ellos, como la melanina, la cual da a la piel su color, son constituyentes normales de la célula. La bilirrubina es un pigmento importante normal de la bilis; su acumulación excesiva en las células se evidencia por un cambio de coloración amarillenta de la piel y las escleróticas, al cual se le denomina *ictericia*.

Dentro del citoplasma se encuentran diversos **organelos**, los cuales funcionan como los órganos de la célula. Estos organelos incluyen los ribosomas, el RE, el aparato de Golgi, las mitocondrias y los lisosomas[1].

Ribosomas

Los ribosomas sirven como sitios de síntesis de proteína en la célula. Son pequeñas partículas de nucleoproteínas (ARNr y proteínas) que se mantienen

juntas por un filamento de ARNm para formar los polirribosomas (también denominados *polisomas*)[1].

Los polirribosomas existen como conjuntos aislados de ribosomas libres dentro del citoplasma (figura 4-2) o unidos a la membrana del RE. Mientras que los ribosomas libres están implicados en la síntesis de proteínas, principalmente enzimas que ayudan en el control de la función celular, los que están fijados al RE traducen el ARNm que codifica las proteínas secretadas desde la célula o almacenadas dentro de ella (p. ej., los gránulos de los leucocitos)[1].

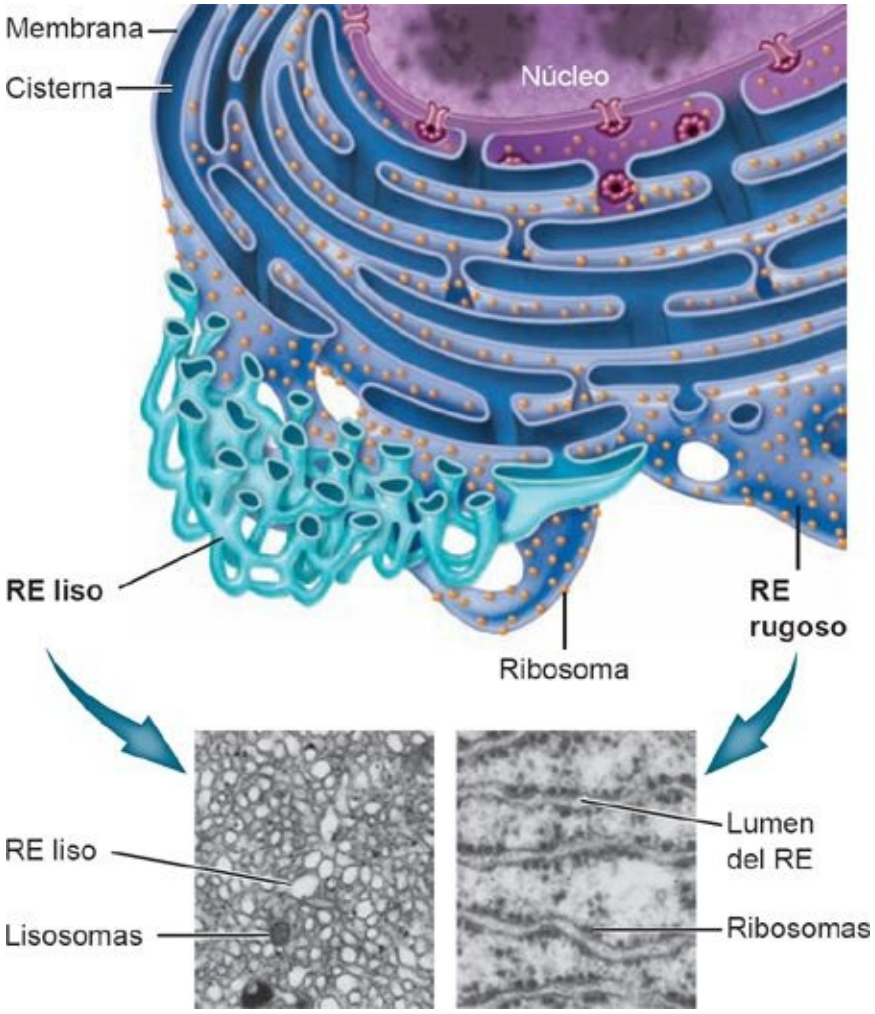


FIGURA 4-2 • Retículo endoplásmico y ribosomas. El RE rugoso consiste de membranas dobladas en forma intricada tachonadas de ribosomas. Los ribosomas están hechos de proteína y ARNr organizados juntos (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 72). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Retículo endoplásmico

El RE es un amplio sistema de membranas pareadas y vesículas planas que conectan diversas partes del interior de la célula (figura 4-2). Entre las membranas pareadas del RE se encuentra un espacio lleno de líquido denominado la matriz[1]. La matriz conecta el espacio entre las 2 membranas de la envoltura nuclear, la membrana celular y diversos organelos citoplásmicos. Funciona como un sistema de comunicación tubular para el transporte de diversas sustancias desde una parte de la célula a otra. Una gran área de superficie y múltiples sistemas enzimáticos unidos a las membranas del RE también proporcionan la maquinaria para la mayor parte de las funciones metabólicas de la célula.

En las células existen 2 formas de RE, rugoso y liso. El *RE rugoso* está tachonado de ribosomas unidos a sitios de fijación específica en la membrana. Las proteínas producidas por el RE rugoso suelen estar destinadas a convertirse en componentes de los lisosomas u otros organelos, incorporarse dentro de las membranas celulares o dejar la célula como proteína secretora. El RE rugoso separa estas proteínas desde otros componentes del citoplasma y modifica su estructura para una función específica. Por ejemplo, en el RE rugoso se lleva a cabo la síntesis tanto de enzimas digestivas de las células acinares pancreáticas como de las proteínas plasmáticas de las células hepáticas. Todas las células requieren de un RE rugoso para la síntesis de enzimas lisosómicas.

El RE *liso* no contiene ribosomas y se continúa con el RE rugoso. No participa en la síntesis de proteínas; en su lugar, sus enzimas participan en la síntesis de las moléculas de lípidos, la regulación del calcio intracelular y el metabolismo y desintoxicación de ciertas hormonas y fármacos. Es el sitio de la síntesis de lípidos, lipoproteínas y hormonas esteroideas. El retículo sarcoplásmico de las células de músculo esquelético y cardíaco es una forma de RE liso. Los iones de calcio que se necesitan para la contracción muscular se almacenan y liberan desde las cisternas del retículo endoplásmico. El RE liso del hígado está implicado en el almacenamiento de glucógeno y el metabolismo de los fármacos liposolubles.

La capacidad de procesamiento del RE es limitada. Si las proteínas se acumulan en el RE con más rapidez de lo que se procesan, la célula presenta lo que se denomina «estrés RE» y se inician mecanismos de señalización para hacer más lenta la producción de proteínas y restablecer la homeostasis. Si fallan estas respuestas homeostásicas, se produce la muerte celular (apoptosis). Los defectos de la respuesta al estrés RE causan inflamación e incluso muerte celular. Se han implicado en la enfermedad inflamatoria intestinal[3], una forma

genética de diabetes mellitus[4] y un trastorno del músculo esquelético conocido como miositis[5], así como muchos otros padecimientos.

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi, en ocasiones denominado *complejo de Golgi* consiste de 4 o más pilas de vesículas o sacos delgados y aplanados (figura 4-3)[1]. Estos cuerpos de Golgi se encuentran cerca del núcleo y funcionan en relación con el RE. Las sustancias producidas en el RE se transportan al complejo de Golgi en pequeñas vesículas de transferencia recubiertas de membrana. Muchas células sintetizan proteínas que son más grandes que el producto activo. El complejo de Golgi modifica estas sustancias y las empaqueta dentro de gránulos secretores o vesículas. La insulina, por ejemplo, se sintetiza como proinsulina, una molécula grande e inactiva que se corta para producir la molécula de insulina activa, más pequeña, dentro del complejo de Golgi de las células b del páncreas. Además de producir gránulos secretores, el complejo de Golgi se cree que produce moléculas de carbohidratos grandes que se combinan con proteínas producidas en el RE rugoso para formar glicoproteínas. Datos recientes indican que el aparato de Golgi tiene además otra función: recibe proteínas y otras sustancias provenientes de la superficie de la célula mediante un mecanismo de transporte retrógrado. Varias toxinas bacterianas, como las toxinas Shiga y del cólera, y toxinas vegetales como la ricina, que tienen blancos citoplásmicos han explotado esta vía retrógrada[1].

Lisosomas y peroxisomas

Los lisosomas son como el sistema digestivo de la célula. Estos pequeños sacos envueltos en una membrana contienen poderosas enzimas hidrolíticas. Estas enzimas desintegran partes celulares excesivas y desgastadas, así como sustancias extrañas que entran en la célula. Todas las enzimas de los lisosomas son hidrolasas ácidas, lo cual significa que requieren de un ambiente ácido. Los lisosomas proporcionan este ambiente al mantener un pH cerca de 5 en su interior. El pH del citoplasma, que es de cerca de 7,2, sirve para proteger de esta acidez a otras estructuras celulares. Los *lisosomas primarios* son organelos intracelulares fijados a la membrana que contienen una variedad de enzimas hidrolíticas que no han entrado aún al proceso digestivo. Reciben sus enzimas así como sus membranas del aparato de Golgi. Los lisosomas primarios se convierten en *lisosomas secundarios* después de que se funden con vacuolas fijadas a la membrana que contienen material que va a ser digerido. Los lisosomas desintegran el material fagocitado ya sea por

heterofagia o por autofagia (figura 4-4).

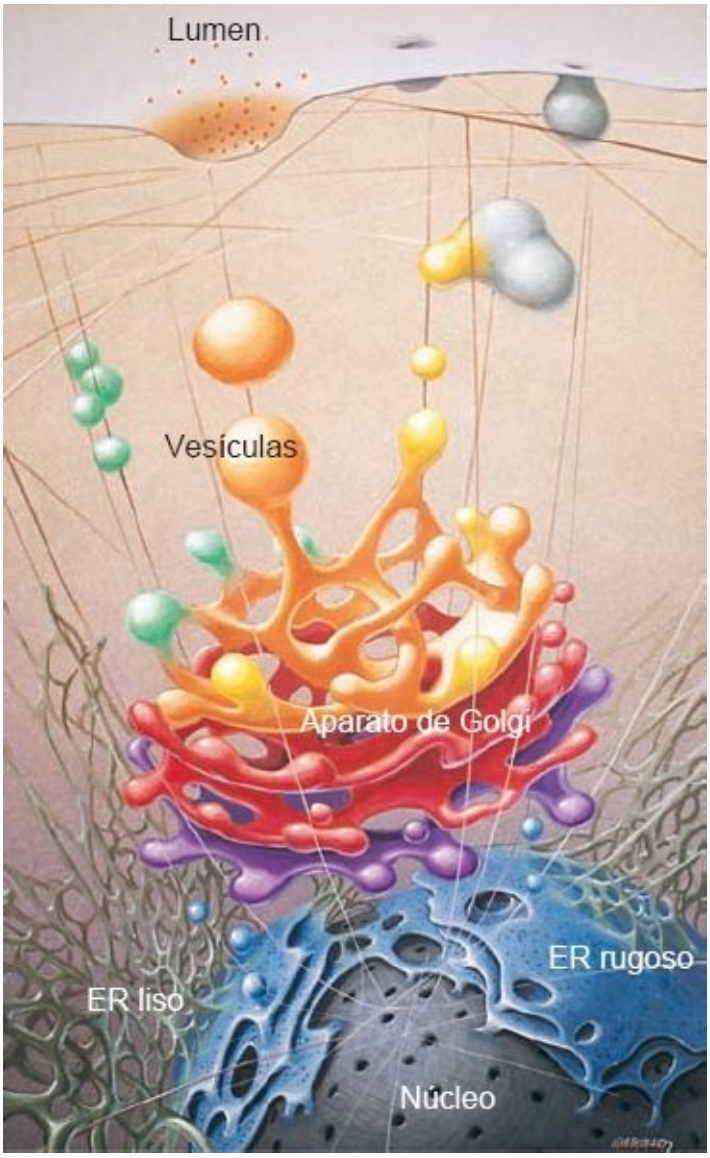


FIGURA 4-3 • Aparato de Golgi, vesículas que contienen proteínas provenientes del ER rugoso y se unen con la cisterna del aparato de Golgi (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 73). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La heterofagia se refiere a la digestión de sustancias exógenas fagocitadas desde el ambiente externo de la célula[6]. Una invaginación de la membrana celular toma los materiales internos y los lleva hacia el interior de la célula para formar una vesícula fagocítica que los rodea o *fagosoma.* Los lisosomas primarios en seguida se funden con los fagosomas para formar los lisosomas secundarios. La heterofagocitosis es más frecuente en los leucocitos fagocíticos como los neutrófilos y los macrófagos. La autofagia comprende la

separación y eliminación de organelos celulares, como las mitocondrias o el RE, los cuales deben extraerse si ha de continuar la función normal de la célula[6]. La autofagocitosis es más pronunciada en las células que sufren atrofia. Aunque las enzimas en los lisosomas secundarios son capaces de desintegrar la mayoría de las proteínas, carbohidratos y lípidos hasta sus constituyentes básicos, algunos materiales permanecen sin digerir. Estos materiales sin digerir se quedan en el citoplasma como *cuerpos residuales* o son expulsados de la célula mediante exocitosis. En algunas células de vida prolongada, como las neuronas y las células del miocardio, se acumulan grandes cantidades de cuerpos residuales como gránulos de lipofuscina o pigmento de la edad. Otros pigmentos que no son digeribles, como partículas de carbón inhalado o los pigmentos de los tatuajes, se acumulan también y permanecen en los cuerpos residuales durante décadas.

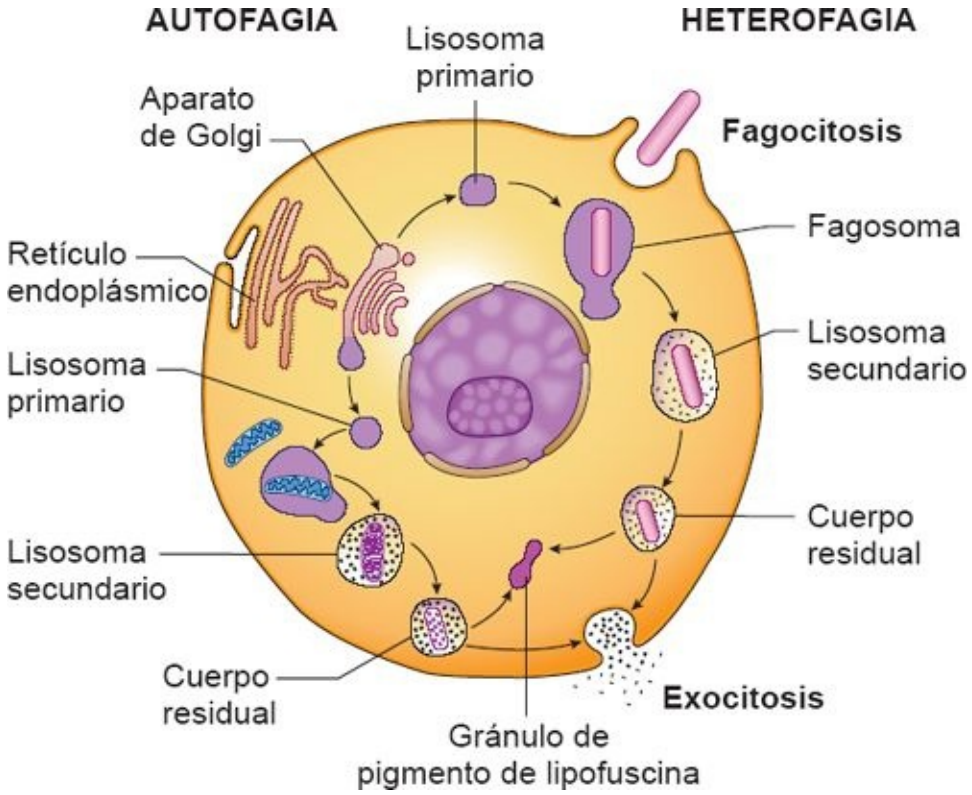


FIGURA 4-4 • Los procesos de autofagia y heterofagia, en donde se muestran los lisosomas primario y secundario, cuerpos residuales, extrusión del contenido del cuerpo residual desde la célula y cuerpos residuales que contienen lipofuscina.

Los lisosomas desempeñan un papel importante en el metabolismo normal de ciertas sustancias en el cuerpo. En algunas enfermedades hereditarias conocidas como *enfermedades de almacenamiento lisosómico*, está

ausente o inactiva una enzima lisosómica, en cuyo caso no ocurre la digestión de ciertas sustancias celulares (p. ej., glucocerebrósidos, gangliósidos, esfingomielina)[7]. Como resultado, estas sustancias se acumulan en la célula. En la enfermedad de Tay-Sachs, un trastorno autosómico recesivo, existe una insuficiencia de la hexosaminidasa A, la cual es la enzima lisosómica que se necesita para degradar el ganglíosido GM_2 que se encuentra en las membranas de las células nerviosas. Aunque el ganglíosido GM_2 se acumula en muchos tejidos como el corazón, hígado y bazo, su acumulación en el sistema nervioso y la retina del ojo causa el mayor daño[7]. Existe un gran número de enfermedades de almacenamiento lisosómico y el American College of Medical Genetics ha desarrollado nuevas directrices con respecto a los criterios diagnósticos y tratamiento de la enfermedad de Fabry, Gaucher y Niemann-Pick A/B, la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II; la leucodistrofia de células globoides; la leucodistrofia metacromática; y tipos de mucopolisacaridosis[8].

Los organelos esféricos, más pequeños que los lisosomas, fijados a la membrana llamados *peroxisomas,* contienen una enzima especial que degrada los peróxidos (p. ej., el peróxido de hidrógeno). A diferencia de los lisosomas, los peroxisomas no los forma el aparato de Golgi; éstos son autorreplicables como las mitocondrias y se forman inicialmente por las proteínas producidas por los ribosomas libres. La función de los peroxisomas es controlar los radicales libres[6]. A menos que se degraden, estos compuestos químicos altamente inestables dañan otras moléculas citoplásmicas. Por ejemplo, la catalasa degrada las moléculas de peróxido de hidrógeno tóxico hacia agua. Los peroxisomas contienen también las enzimas necesarias para desintegrar ácidos grasos de cadena muy larga, a los cuales degradan mal las enzimas de las mitocondrias. En las células hepáticas, las enzimas peroxisómicas participan en la formación de los ácidos biliares[6].

Proteasomas

Participan 3 mecanismos celulares importantes en el desdoblamiento de las proteínas o *proteólisis*[6]. Uno de ellos es mediante la ya mencionada degradación endosómicalisosómica. Otro mecanismo de degradación citoplásmica es la vía de la *capsasa* que está implicada en la muerte celular apoptótica. El tercer método de *proteólisis* ocurre dentro de un organelo denominado *proteasoma.* Los proteasomas son pequeños organelos compuestos de complejos proteínicos que se cree están presentes tanto en el citoplasma como en el núcleo. Este organelo reconoce las proteínas

malformadas y mal dobladas que son blanco para degradación, entre las que se incluyen factores de transcripción y las ciclinas que son importantes en el control del ciclo celular. Se ha indicado que hasta un tercio de las cadenas de polipéptidos recién formadas se seleccionan para degradación proteasómica debido a los mecanismos de control de calidad en la célula.

Mitocondrias

Las mitocondrias son literalmente las «plantas de energía» de las células ya que transforman los compuestos orgánicos en energía que es de fácil acceso para la célula. No hacen la energía, sino que la extraen de los compuestos orgánicos. Las mitocondrias contienen las enzimas necesarias para capturar la mayor parte de la energía de los alimentos y convertirla en energía celular. Este proceso de múltiples pasos a menudo se le denomina *respiración celular* porque requiere de oxígeno[1]. Las células almacenan la mayor parte de este energía como uniones fosfato de alta energía Pen compuestos como el trifosfato de adenosina (ATP) utilizándolo para proporcionar la energía que requieren las diversas actividades celulares. Las mitocondrias se encuentran cerca del sitio de consumo de energía en la célula (p. ej., cerca de las miofibrillas en las células musculares). El número de mitocondrias en un tipo de célula dado varía según la actividad que realice la célula y la energía necesaria para llevar a cabo esta actividad[1]. Por ejemplo, un aumento radical en las mitocondrias ocurre en el músculo esquelético que se estimula repetidamente para que se contraiga.

Las mitocondrias están compuestas de 2 membranas: una membrana externa que encierra la periferia de la mitocondria y una membrana interna que forma proyecciones en forma de repisas, denominadas *crestas* (figura 4-5). El estrecho espacio entre las membranas externa e interna se denomina *espacio intermembrana,* mientras que el gran espacio encerrado por la membrana interna se denomina *espacio de la matriz*[6]. La membrana externa de la mitocondria contiene un gran número de porinas transmembrana, a través de las cuales pasan las moléculas hidrosolubles. Debido a que esta membrana es relativamente permeable a las moléculas pequeñas, que incluyen proteínas, el contenido del espacio intermembrana se parece al del citoplasma. La membrana interna contiene enzimas de la cadena respiratoria y las proteínas de transporte necesarias para la síntesis del ATP. En ciertas regiones, las membranas interna y externa se ponen en contacto, estos puntos de contacto sirven como vías para que las proteínas y las moléculas pequeñas entren y salgan del espacio de la matriz.

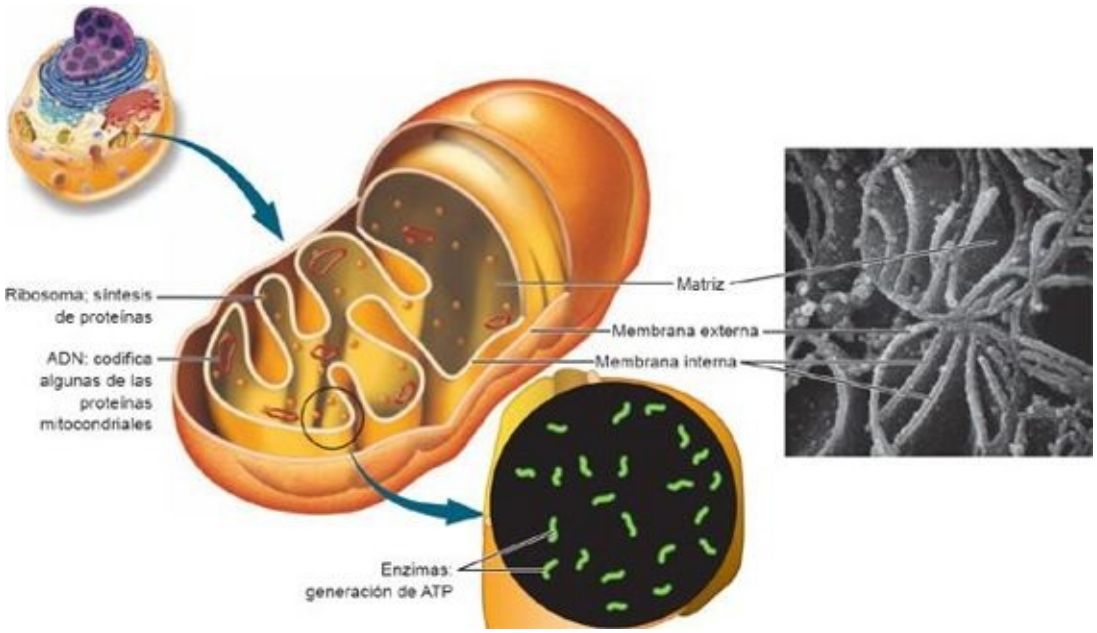


FIGURA 4-5 • Mitocondria. La membrana interna forma pliegues transversales llamados *crestas*. En donde se localizan las enzimas necesarias para el paso final en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) (es decir, la fosforilación oxidativa) (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 74). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las mitocondrias contienen su propio ADN y ribosomas y son autorreplicables. El ADN mitocondrial (ADNmt) se encuentra en la matriz de la mitocondria y es diferente del ADN cromosómico que se encuentra en el núcleo. También conocido como el «otro genoma humano», el ADNmt es una molécula circular bicatenaria que codifica el ARNr y el ARNt requerido para la síntesis intramitocondrial de proteínas necesarias para las funciones generadoras de energía de la mitocondria. Aunque el ADNmt dirige la síntesis de 13 de las proteínas que se requieren para la función de las mitocondrias, el ADN del núcleo codifica las proteínas estructurales de la mitocondria y otras proteínas que se necesitan para llevar a cabo la respiración celular[6, 9].

El ADNmt se hereda por línea materna (es decir de la madre) con lo que se proporciona una base para los estudios de linaje familiar. Se han encontrado mutaciones en cada uno de los genes mitocondriales y se empieza a dilucidar el papel del ADNmt en ciertas enfermedades. La mayoría de los tejidos del cuerpo dependen en cierto grado del metabolismo oxidativo y por lo tanto se ven afectados por las mutaciones en el ADNmt[6].

Las mitocondrias funcionan también como reguladores clave de la apoptosis o muerte celular programada. El inicio de la vía mitocondrial para la apoptosis es provocado por un aumento en la permeabilidad mitocondrial y la liberación posterior de moléculas proapoptóticas hacia el citoplasma. Una

de estas moléculas proapoptóticas es el citocromo c, el cual está fijado por la cardiolipina (un fosfolípido)[10]. Es bien conocida por su papel en la respiración mitocondrial. En el citosol, el citocromo c se fija a una proteína denominada *factor activador de la apoptosis-1*, lo que inicia acontecimientos moleculares implicados en la cascada de apoptosis. Otras proteínas apoptóticas entran también al citoplasma, en donde se fijan y neutralizan los diversos inhibidores apoptóticos cuya función normal es bloquear la cascada apoptótica. Tanto la formación de especies de oxígeno reactivo (EOR) (p. ej., el peróxido) y la activación del gen supresor tumoral *p53* por el daño del ADN u otro medio que inicie la señal apoptótica a través de las mitocondrias. Se ha determinado que las EOR son la etiología de la lesión celular para múltiples enfermedades[10]. Se sabe que la apoptosis mal regulada (muy poca o demasiada) participa en una amplia gama de enfermedades, que incluyen cáncer, en el cual existe una tasa demasiado baja de apoptosis, y las enfermedades neurodegenerativas, en las cuales existe un aumento o una tasa muy alta de apoptosis.

Citoesqueleto

Aparte de los organelos, el citoplasma contiene una red de microtúbulos, microfilamentos, filamentos intermedios y filamentos gruesos (figura 4-6)[6]. Debido a que controlan la forma de la célula y su movimiento, estas estructuras son un componente importante de los elementos estructurales denominado *citoesqueleto*, el cual participa en los movimientos de células completas.

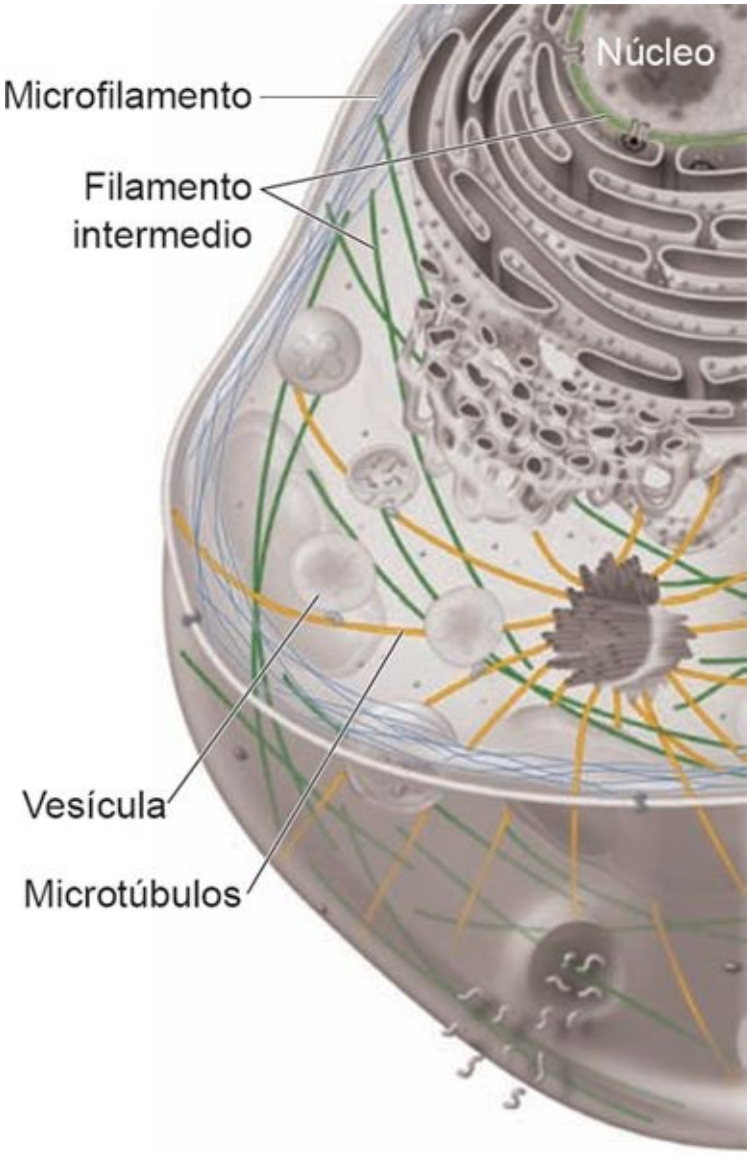


FIGURA 4-6 • Citoesqueleto. El citoesqueleto está hecho de microfilamentos, microtúbulos y filamentos intermedios (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). Human form human function: Essentials of anatomy & physiology (p. 75). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Microtúbulos

Los microtúbulos están formados por subunidades de proteína denominada *tubulina.* Son estructuras largas, rígidas, huecas, cilíndricas de 25 nm en su diámetro externo con un lumen de 15 nm de diámetro[9]. Cada microtúbulo consiste de protofilamentos paralelos, cada uno compuesto de dímeros de tubulina a y b[9].

Los microtúbulos son estructuras dinámicas que se desensamblan con rapidez en un sitio y se reensamblan en otro, durante el proceso de

reensamblado los dímeros de tubulina se polimerizan de una manera termino-terminal para formar los protofilamentos. Como resultado del proceso de polimerización, cada microtúbulo posee un extremo «menos» que no crece y un extremo de crecimiento rápido «más». Durante el proceso de desensamblado, los dímeros de tubulina se disocian de los protofilamentos y forman una reserva de tubulina libre en el citoplasma[9]. Esta reserva se utiliza en el proceso de polimerización para el reensamblado de los protofilamentos[9].

Los microtúbulos tienen diversas funciones, que incluyen el desarrollo y mantenimiento de la forma celular. Participan en los mecanismos de transporte intracelular, que incluye el transporte axoplásmico en las neuronas y la dispersión de mielina en las células pigmentadas de la piel. Otras funciones incluyen la formación de la estructura básica de varios organelos citoplásmicos complejos, que incluyen los centríolos, los cuerpos basales, cilios y flagelos (figura 4-7)[9].

El alcaloide vegetal *colchicina* se fija a las moléculas de tubulina y evita el ensamblado de los microtúbulos. Este compuesto detiene la mitosis celular al interferir con la formación del huso mitótico y a menudo se utiliza para los estudios citogenéticos (cromosomas). Se utiliza también para el tratamiento de la gota, para evitar la migración de los neutrófilos y disminuir su capacidad de responder a los cristales de urato en los tejidos. Los fármacos con alcaloide vinca (p. ej., vinblastina y vincristina), los cuales se utilizan en el tratamiento del cáncer, también se fijan a los microtúbulos e inhiben la formación del huso mitótico, el cual es esencial para la proliferación celular[11].

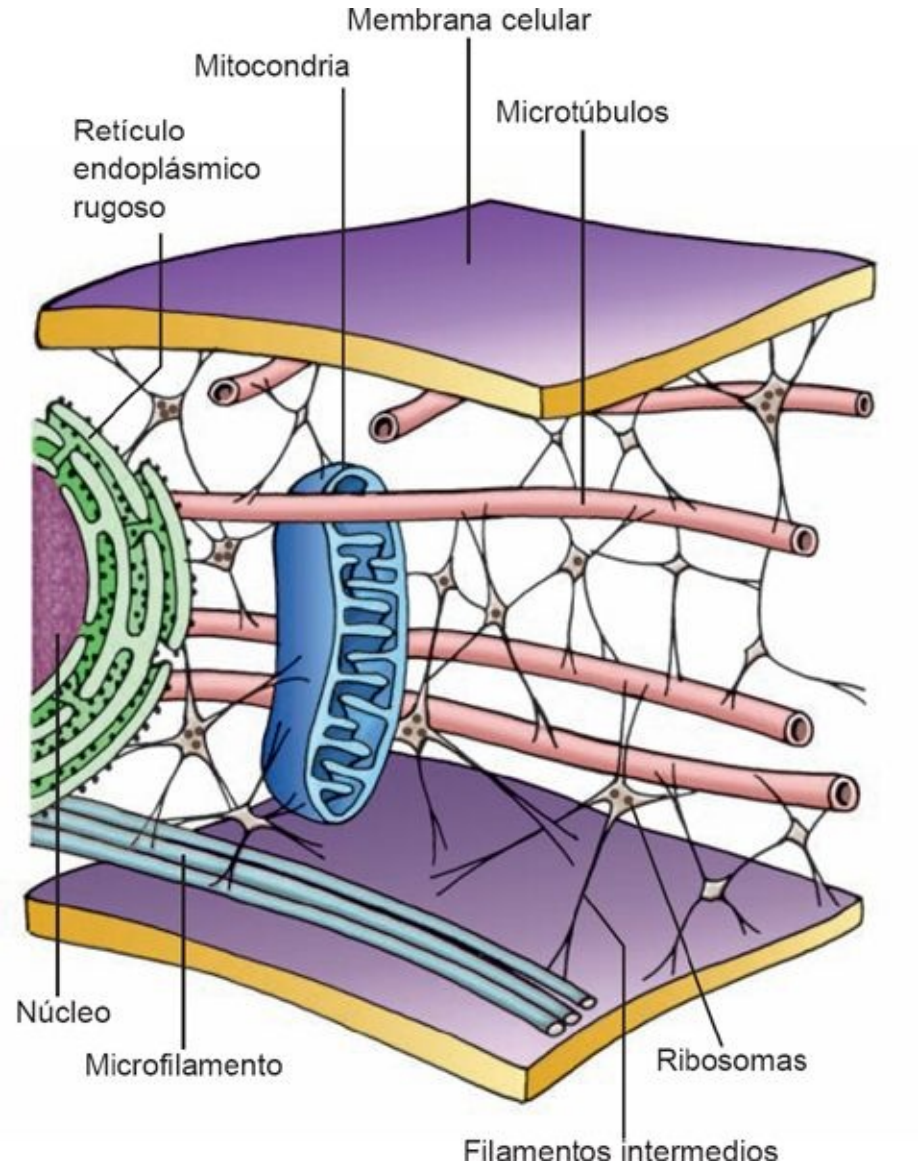


FIGURA 4-7 • Microtúbulos y microfilamentos de la célula. Los microfilamentos están relacionados con la superficie interna de la célula y ayudan en la motilidad celular. Los microtúbulos forman el citoesqueleto y mantienen la posición de los organelos.

Centríolos y cuerpos basales. Los centríolos y los cuerpos basales son organelos estructuralmente idénticos compuestos de microtúbulos altamente organizados[9]. En su interior, los centríolos y cuerpos basales tienen un centro amorfo rodeado de grupos formados por conjuntos de 3 microtúbulos.

Los centríolos son pequeñas estructuras cilíndricas compuestas de un conjunto de microtúbulos altamente organizados. Suelen ser estructuras pareadas, arregladas en dirección perpendicular una de otra. En las células en división, los 2 centríolos cilíndricos se encuentran en un principio en la cercanía del aparato de Golgi en una región de la célula denominada

centrosoma. Durante la división celular, los centríolos forman el huso mitótico que ayuda en la separación y movimiento de los cromosomas[9].

Los cuerpos basales son más numerosos que los centríolos y se encuentran cerca de la membrana celular en relación con los cilios y flagelos[9].

Cilios y flagelos. Los cilios y flagelos son extensiones celulares llenas de microtúbulos cuya membrana de recubrimiento se continúa con la membrana celular. Las células ciliadas poseen un gran número de cilios, mientras que las células flageladas tienen sólo un flagelo[9]. En los humanos, los espermatozoides son el único tipo celular con flagelos. Los cilios se encuentran en las superficies apicales (luminales) de muchos epitelios de revestimiento, que incluyen los senos paranasales y los bronquios, en el sistema respiratorio superior. Desempeñan también un papel prominente en los tejidos sensoriales como las proteínas fotorreceptoras en el ojo, los receptores de olor en el epitelio olfatorio y el cinocilio en las células vellosas del oído interno. Los cilios actúan también en papeles sensitivos en etapas críticas del desarrollo embrionario y son esenciales para el funcionamiento normal de muchos tejidos, que incluyen los riñones, a lo largo de la vida posnatal. Investigación reciente ha vinculado la patogénesis de un padecimiento denominado *enfermedad por riñón poliquístico* a un defecto genético en los cilios de las células tubulares renales.

Un cilio móvil contiene 9 conjuntos de microtúbulos dobles que forman un cilindro hueco que rodea a un par de microtúbulos únicos centrales, los microtúbulos dobles externos contienen los complejos ATP conducidos por motor que causan que el par de microtúbulos adyacente resbale más allá del otro. Todos estos microtúbulos y sus proteínas relacionadas están anclados a un *cuerpo basal* que es el responsable de la formación de una estructura central denominada *axonema*[9]. El axonema sirve como una estructura interna que soporta al cilio y proporciona una estructura sobre la cual se genera el movimiento mecánico. Evidencia reciente indica que no todos los cilios contienen esta estructura interna y algunos carecen del par central de microtúbulos. Los cilios que carecen del centro de microtúbulos a menudo se les denominan *cilios primarios* y son inmóviles.

Los cilios y flagelos se ensamblan a través de un proceso denominado *transporte intraflagelar*, durante el cual complejos proteínicos grandes son transportados a lo largo de los microtúbulos filiares desde el cuerpo basal hasta la punta del cilio y luego de regreso al cuerpo basal. Se piensa que estos complejos proteínicos transportan los precursores ciliares desde el sitio de su síntesis en el citoplasma hasta el sitio de su ensamblado en la punta del cilio[9].

Los defectos genéticos provocan un ensamblado ciliar inadecuado y como resultado, los cilios en ocasiones no son funcionales[9]. Uno de estos trastornos, el *síndrome de cilios inmóviles*, deteriora la motilidad de los espermatozoides, lo que causa esterilidad masculina y al mismo tiempo inmoviliza los cilios de las vías respiratorias, con lo que se interfiere la eliminación de las bacterias inhaladas, lo que conduce a una neumopatía crónica denominada *bronquiectasia*[9, 12]. El síndrome de Kartagener es un ejemplo de síndrome de cilios inmóviles y comprende bronquiolitis difusa, aplasia de senos y transposición visceral completa, la cual es un inversión de los órganos torácicos y abdominales[12].

Microfilamentos

Los microfilamentos son estructuras citoplásmicas delgadas semejantes a fibras. Existen 3 clases de microfilamentos:

1. Microfilamentos delgados, los cuales son equivalentes a los filamentos delgados de actina en el músculo.
2. Filamentos intermedios, los cuales son un grupo heterogéneo de filamentos con diámetros entre los de los filamentos delgados y los gruesos.
3. Filamentos gruesos de miosina, los cuales están presentes en las células musculares, pero que existen también en forma temporal en otras células[6].

La contracción muscular depende de la interacción entre los filamentos delgados de actina y los filamentos gruesos de miosina. En la mayoría de las células, los microfilamentos están presentes en la zona superficial del citoplasma. Las actividades contráctiles en las que intervienen microfilamentos y filamentos gruesos de miosina, contribuyen al movimiento del citoplasma y la membrana celular durante la endocitosis y la exocitosis. Los microfilamentos están presentes también en las microvellosidades intestinales. Los filamentos intermedios ayudan en el soporte y mantenimiento de la forma asimétrica de las células. Entre los ejemplos de filamentos intermedios están los filamentos de queratina que se encuentran anclados a la membrana celular de los queratinocitos epidérmicos y los filamentos de la neuroglía que se encuentran en los astrocitos y otras células de la neuroglía del sistema nervioso[6]. La *maraña neurofibrilar* que se encuentra en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer contiene proteínas relacionadas con microtúbulos y neurofilamentos, lo que evidencia un citoesqueleto neuronal afectado.

Membrana celular (plasmática)

La célula está encerrada en una membrana delgada que separa el contenido intracelular del ambiente extracelular. Para diferenciarla de las otras membranas celulares, como la membrana mitocondrial o la nuclear, la membrana celular a menudo se le denomina *membrana plasmática*. En muchos aspectos, la membrana plasmática es una de las partes más importantes de la célula. Actúa como una estructura semipermeable que separa el ambiente intracelular del ex tracelular. Proporciona receptores para hormonas y otras sustancias biológicamente activas, participa en los sucesos eléctricos que ocurren en las células nerviosas y musculares, y ayuda en la regulación del crecimiento y proliferación celular.

La membrana celular es una estructura dinámica y líquida que consiste de un arreglo organizado de lípidos, carbohidratos y proteínas (figura 4-8). Un componente estructural principal de la membrana es su doble capa de lípidos. Es una capa bimolecular que consiste principalmente de fosfolípidos, con glucolípidos y colesterol[9]. Esta doble capa de lípidos proporciona la estructura básica de lípidos de la membrana y sirve como una barrera relativamente impermeable a todo menos las sustancias liposolubles. Cerca del 75% de los lípidos son fosfolípidos, cada uno con una cabeza hidrofílica (hidrosoluble) y una cola hidrofóbica (insoluble en agua)[9]. Las moléculas de fosfolípidos junto con los glucolípidos están alienados de tal manera que sus cabezas hidrofílicas van hacia fuera en cada lado de la membrana y sus colas hidrofóbicas se proyectan hacia la parte media de la membrana. Las cabezas hidrofílicas retienen agua y ayudan a las células a pegarse unas con otras. A una temperatura corporal normal, la viscosidad del componente lípido de la membrana es equivalente al del aceite de oliva. La presencia de colesterol hace más rígida la membrana.

Aunque la doble capa de lípidos proporciona la estructura básica de la membrana celular, las proteínas realizan la mayor parte de las funciones específicas. Las *proteínas integrales* se encuentran en toda la doble capa de lípidos y son esencialmente parte de la membrana. Debido a que la mayoría de las proteínas integrales pasa directamente a través de la membrana, seles denomina también *proteínas transmembrana*. Un segundo tipo de proteína, las *proteínas periféricas*, se fijan a uno u otro lado de la membrana y no pasan dentro de la doble capa de lí pidos. La eliminación de las proteínas periféricas de la superficie de la membrana suele causar daño a la membrana[9].

La manera en que las proteínas se relacionan con la membrana celular a menudo determina su función. Así, las proteínas periféricas están relacionadas

con funciones que implican el lado interno o externo de la membrana en donde se encuentran. Varias proteínas periféricas sirven de receptores o participan en los sistemas de señales intracelulares. Por contraste, sólo las proteínas transmembrana funcionan en ambos lados de la membrana o transportan moléculas a través de ella.

Muchas de las proteínas integrales transmembrana forman los canales iónicos que se encuentran en la superficie celular. Estas proteínas de los canales tienen una morfología compleja y son selectivas con respecto a las sustancias que transmiten. Las mutaciones en estas proteínas de los canales, a menudo denominadas *canalopatías*, son las responsables de un gran número de trastornos genéticos[13]. Por ejemplo, en la *fibrosis quística*, el defecto primario reside en un canal anómalo del cloruro, lo que provoca un aumento en la reabsorción de sodio y agua que da como resultado secreciones espesas en las vías respiratorias que las ocluyen. Un descubrimiento reciente mostró que en la membrana plasmática existen canales o poros específicos para el agua denominados *acuaporinas*. Ahora se sabe que los trastornos de las acuaporinas son los responsables de varias enfermedades, que incluyen la diabetes insípida neurógena[9].

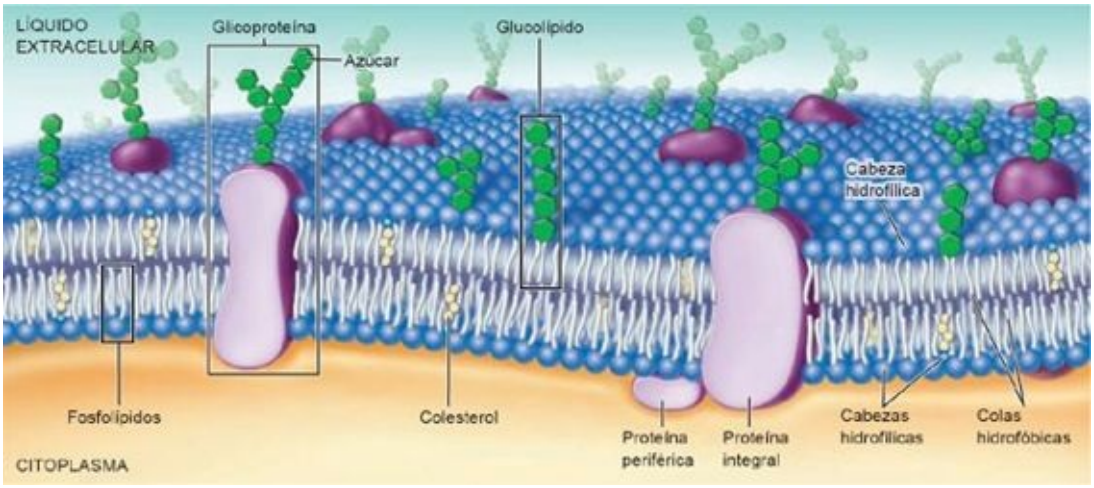


FIGURA 4-8 • Estructura de la membrana celular en la que se muestran las cabezas hidrofílicas (polares) y las colas hidrofóbicas (ácidos grasos) (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 67). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Una capa de aspecto rizado que rodea la superficie celular se denomina *túnica celular* o *glucocáliz*. La estructura del glucocáliz consiste en largas cadenas de carbohidratos complejos fijadas a las moléculas de proteína que penetran la porción externa de la membrana (es decir, glicoproteínas); los

lípidos que se encuentran orientados hacia el exterior de la membrana (es decir, glucolípidos); y las proteínas fijadoras de carbohidrato denominadas *lectinas*. Estas proteínas (lectinas) son las responsables de una variedad de actividades y tienen procesos inhibidores antitumorales, inmunomoduladores, antimicóticos y antitranscriptasa inversa del VIH-1[14]. La túnica celular participa en el reconocimiento y adhesión célula a célula. Contiene antígenos de trasplante tisular que etiquetan a las células como propias o extrañas. La túnica celular de un eritrocito contiene los antígenos del grupo sanguíneo ABO. Existe una relación íntima entre la membrana celular y la túnica celular. Si la túnica celular se quita mediante enzimas, la célula sigue siendo viable y genera una nueva túnica celular, pero el daño a la membrana celular suele provocar la muerte celular.

EN RESUMEN

La célula es una estructura extraordinariamente autónoma que funciona de una manera muy similar a la del organismo en su totalidad. En la mayoría de las células, un solo núcleo controla el funcionamiento celular y es la mente maestra de la célula. Contiene ADN, el cual proporciona la información necesaria para la síntesis de las diversas proteínas que la célula debe producir para mantenerse con vida y para transmitir la información de una generación a otra. El núcleo es también el sitio de la síntesis de los 3 tipos

de ARN (ARNm, ARNr, ARNt) que se mueven al citoplasma y llevan a cabo la síntesis de proteínas.

El citoplasma contiene los organelos de la célula y el citoesqueleto. Los ribosomas sirven como sitios para la síntesis de proteínas en la célula. El RE funciona como un sistema de comunicación tubular que transporta sustancias de un sitio a otro de la célula y como sitio de síntesis de proteínas (RE rugoso), carbohidratos y lípidos (RE liso). Los cuerpos de Golgi modifican los materiales sintetizados en el RE y los empacan en gránulos secretores para su transporte dentro de la célula o para su exportación desde la célula. Los lisosomas, los cuales se ven como el aparato digestivo de la célula, contienen enzimas hidrolíticas que digieren porciones celulares desgastadas y materiales extraños. Son estructuras membranosas formadas en el complejo de Golgi a partir de enzimas hiodrolíticas sintetizadas en el RE rugoso. Otro

organelo, el proteasoma, difiere las proteínas malformadas y mal dobladas. Las mitocondrias sirven como plantas de energía para la célula porque transforman la energía de los alimentos en ATP, para obtener la energía para las actividades celulares. Las mitocondrias contienen su propio ADN extracromosómico, importante en la síntesis de ARN mitocondrial y proteínas que se utilizan en el metabolismo oxidativo. Aparte de sus organelos, el citoplasma contiene una red de microtúbulos, microfilamentos, filamentos intermedios y filamentos gruesos. Los microtúbulos son estructuras tubulares delgadas y rígidas que influencian la forma de la célula, proporcionan un medio para mover los organelos dentro del citoplasma y efectuar el movimiento de los cilios y los cromosomas durante la división celular. Los microfilamentos, los cuales son estructuras citoplásmicas delgadas, semejantes a un hilo, incluyen los filamentos de

actina y miosina que participan en la contracción muscular.

La membrana plasmática es una doble capa de lípidos que rodea a la célula y la separa del ambiente externo que la rodea. Aunque la doble capa de lípidos proporciona la estructura básica de la membrana celular, las proteínas realizan la mayoría de las funciones específicas. Las proteínas transmembrana con frecuencia forman canales de transporte para los iones y otras sustancias, mientras que las proteínas periféricas a menudo funcionan como sitios receptores para las moléculas de señalización. Una capa de aspecto rizado, la túnica celular o glucocáliz, rodea la superficie celular. Contiene antígenos tisulares y participa en el reconocimiento y adhesión célula a célula.



INTEGRACIÓN DE LA FUNCIÓN Y REPLICACIÓN CELULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Trazar la vía para la comunicación celular, empezar en el receptor y terminar con la respuesta efectora y explicar la razón por la que el proceso a menudo se le denomina *señal de transducción*.
- Describir las fases de la división celular por mitosis.
- Relacionar la función del ATP con el metabolismo celular.

Comunicación celular

Las células en los organismos multicelulares necesitan comunicarse entre ellas para coordinar su función y controlar su crecimiento. El cuerpo humano tiene varios medios para transmitir la información entre células. Estos mecanismos incluyen la comunicación directa entre células adyacentes a través de uniones de brecha, señalización autocrina y paracrina, y la señalización endocrina o sináptica[9]. La *señalización autocrina* ocurre cuando una célula libera un químico hacia el líquido extracelular que afecta su propia actividad (figura 4-9). Con la *señalización paracrina,* las enzimas metabolizan con rapidez los mediadores químicos y, por lo tanto, actúan sobre todo sobre las células cercanas. La *señalización endocrina* se basa en hormonas que se transportan en el torrente sanguíneo hasta las células en todo el cuerpo. La *señalización sináptica* ocurre en el sistema nervioso, en donde los neurotransmisores actúan sólo sobre las células nerviosas adyacentes a través de áreas de contacto especiales denominadas *sinapsis.* En algunas partes del cuerpo, el mismo mensajero químico funciona como un neurotransmisor, un mediador paracrino y una hormona secretada por las neuronas hacia el torrente sanguíneo.

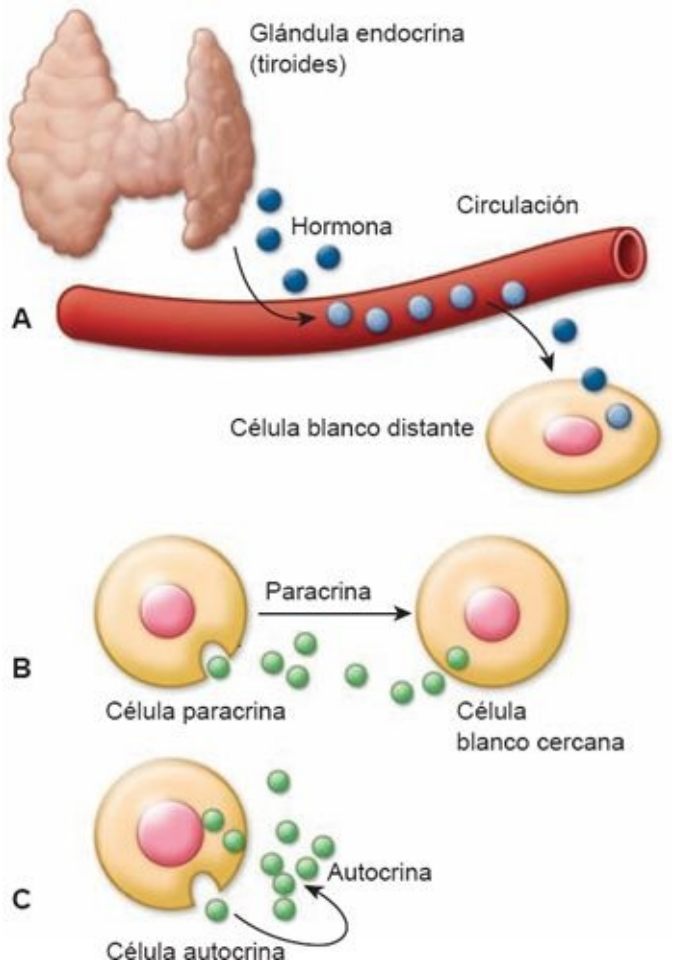


FIGURA 4-9 • Ejemplos de secreciones endocrina (A), paracrina (B) y autocrina (C).

PUNTOS CLAVE

COMUNICACIÓN CELULAR

- Las células se comunican entre ellas y con el ambiente interno y externo mediante varios mecanismos, que incluyen sistemas de señalización eléctrica y química que controlan los potenciales eléctricos, la función general de una célula y la ac tividad de los genes necesaria para la división celular y la replicación celular.
- Los mensajeros químicos ejercen sus efectos al fijarse a las proteínas de la membrana celular o receptores que convierten la señal química en señales dentro de la célula, en un proceso denominado *señal de transducción.*

- Las células regulan sus respuestas a los mensajeros químicos mediante el aumento o disminución del número de receptores activos en su superficie.

Receptores celulares

Los sistemas de señalización consisten de receptores que residen en la membrana celular (receptores de superficie) o dentro de las células (receptores intracelulares). Los receptores se activan por una variedad de señales extracelulares o *primeros mensajeros*, que incluyen neurotransmisores, hormonas proteínicas y factores de crecimiento, esteroides y otros mensajeros químicos. Algunos mensajeros liposolubles se mueven a través de la membrana y se fijan a los receptores citoplásmicos o nucleares para ejercer sus efectos fisiológicos. Los sistemas de señalización incluyen también transductores y efectores que participan en la conversión de la señal hasta una respuesta fisiológica. La vía incluye mecanismos intracelulares adicionales, denominados *segundos mensajeros*[9]. Muchas de las moléculas implicadas en la transducción de la señal son proteínas. Una propiedad singular de las proteínas que les permite funcionar de esta forma es su capacidad de cambiar de forma o conformación, con lo que cambian su función y como consecuencia las funciones de la célula. Las proteínas a menudo logran estos cambios de conformación a través de las llamadas *proteínas cinasas* que catalizan la fosforilación de aminoácidos en la estructura de la proteína[9].

Receptores de la superficie celular

Cada tipo celular en el cuerpo contiene un conjunto distintivo de receptores de superficie que les permite responder a un conjunto complementario de moléculas de señalización, de una manera específica y preprogramada. Estas proteínas no son componentes estáticos de la membrana celular; aumentan o disminuyen en número según las necesidades de la célula. Cuando existe un exceso de mensajeros químicos, el número de receptores activos disminuye en un proceso denominado *regulación por decremento*; cuando existe una insuficiencia del mensajero, el número de receptores activos aumenta a través de una *regulación por incremento*. Existen 3 clases conocidas de receptores celulares de superficie: los ligados a la proteína G, los ligados al canal de iones y los ligados a enzimas[6].

Receptores ligados a la proteína G. Con más de 1 000 miembros, los receptores ligados a la proteína G son la familia más grande de receptores de superficie celular[6]. Aunque existen muchos mensajeros intercelulares, se basan en la actividad intermediaria de una clase separada de proteínas reguladoras fijadas a la membrana para convertir las señales externas (primeros mensajeros) en señales internas (segundos mensajeros). Debido a que estas proteínas reguladoras se fijan nucleótidos de guanina como guanina bifosfato (GBP) y guanina trifosfato (GTP), se les denomina *proteínas G*. Los receptores ligados a proteína G median las respuestas celulares para numerosos tipos de primeros mensajeros, que incluyen proteínas, péptidos pequeños, aminoácidos y derivados de los ácidos grasos como las prostaglandinas[6].

Aunque hay diferencias entre los receptores ligados a la proteína G, todos comparten varias características[9]. Todos tienen un componente receptor extracelular de fijación a ligando, el cual funciona como un discriminador de señal al reconocer un primer mensajero específico y todos sufren cambios en su conformación con la fijación al receptor que activa la proteína G (figura 4-10). Todas las proteínas G se encuentran en el lado citoplásmico de la membrana celular e incorporan el *ciclo GTPasa*, el cual funciona como un interruptor molecular que existe en 2 estados. En su estado activado (prendido), la proteína G tiene una alta afinidad por GTP y en su estado desactivado (apagado), se fija a GBP[6].

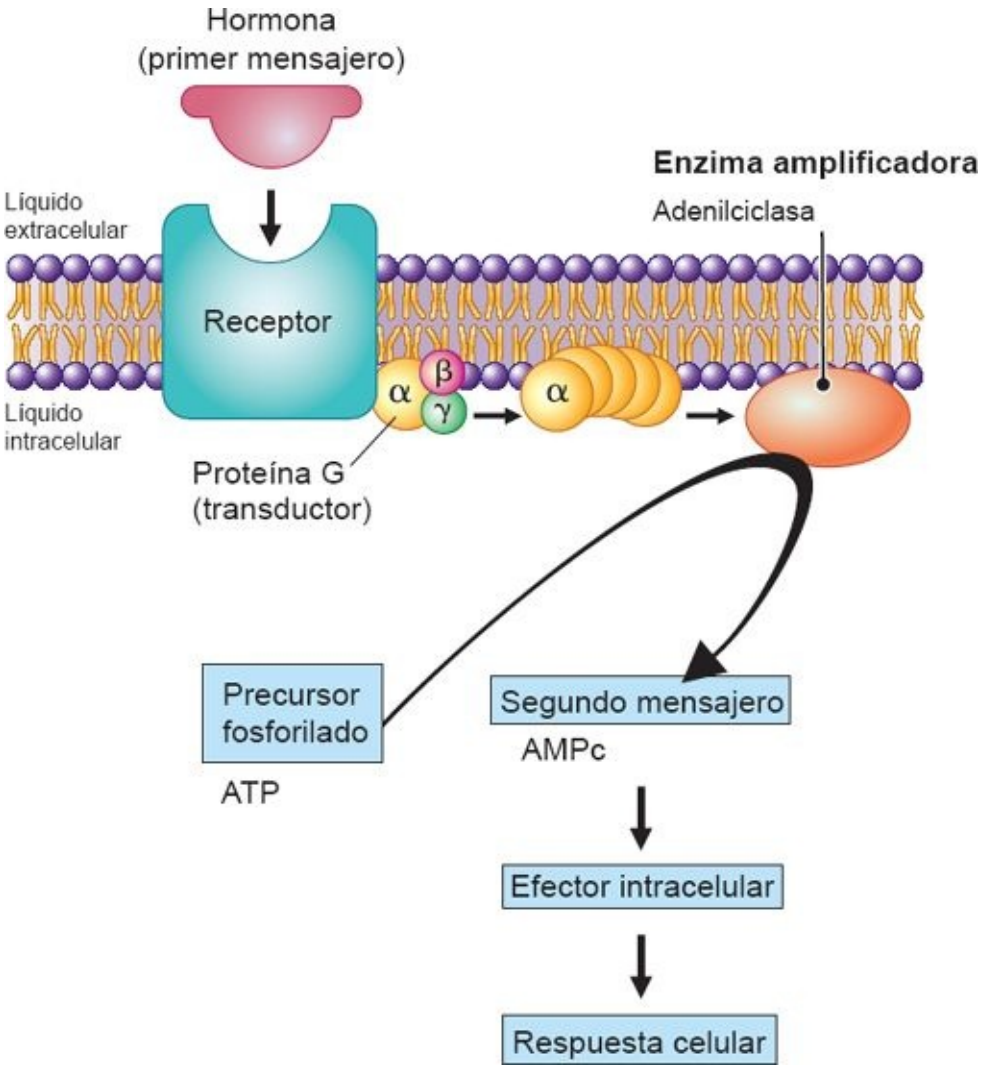


FIGURA 4-10 • Activación del receptor ligado a la proteína G y producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La fijación de una hormona (primer mensajero) causa que el receptor activado interactúe con la proteína G fijada a GBP inactiva. Esto provoca la activación de la proteína G y la disociación de las subunidades α, β y γ de la proteína G. la subunidad α de la proteína G activada puede entonces interactuar con y activar la proteína de la membrana, adenil ciclasa para catalizar la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) al segundo mensajero AMPc. El segundo mensajero a su vez activa un efector interno, lo cual conduce a la respuesta celular.

A nivel molecular, las proteínas G son proteínas heterotriméricas (es decir, tienen 3 subunidades) (figura 4-10)[7]. Las 3 subunidades se designan alfa (a), beta (b) y gamma (g). La subunidad a se fija ya sea con GBP o con GTP y posee actividad GTPasa. La GTPasa es una enzima que convierte el GTP con 3 grupos fosfato a GBP con 2 grupos fosfato[7].

Cuando GBP se fija a la subunidad a, la proteína G está inactiva; cuando la GTP está fijada, es activa. La proteína G activada tiene actividad GTPasa, de manera que con el tiempo la GTP fijada se hidroliza hasta GBP y la proteína G

se revierte a su estado inactivo. La activación del receptor causa que la subunidad a se separe del receptor y de las unidades b y g, y transmita la señal del primer mensajero a su proteína efectora. A menudo, el efector es una enzima que convierte la molécula precursora inactiva en un segundo mensajero, el cual se difunde por el citoplasma. Un segundo mensajero frecuente es el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Se activa por la enzima *adenil ciclasa*, la cual genera AMPc mediante la transferencia de los grupos fosfato desde el ATP a otras proteínas[7]. Esta transferencia cambia la conformación y función de estas proteínas. Tales cambios, con el tiempo producen la respuesta celular al primer mensajero, ya sea secreción, contracción muscular o relajación, o un cambio en el metabolismo. En ocasiones, es la abertura de los canales de la membrana involucrados en el flujo de entrada de calcio o potasio.

Receptores ligados a enzima. Al igual que los receptores ligados a la proteína G, los receptores ligados a enzima son proteínas transmembrana con su sitio de fijación del ligando en la superficie exterior de la membrana celular[6]. En vez de tener un dominio citosólico que se relaciona con una proteína G, su dominio citosólico tiene actividad de enzima intrínseco o se relaciona en forma directa con una enzima. Existen varias clases de receptores ligados a enzima que incluyen los que se activan o tienen actividad de tirosina cinasa. Los receptores ligados a enzima median respuestas celulares como el influjo de calcio, el aumento del intercambio sodio-potasio y la estimulación de la captura de glucosa y aminoácido. La insulina, por ejemplo, actúa mediante su fijación al receptor de superficie con actividad tirosina cinasa.

Las cascadas de señalización generadas por la activación de los receptores tirosina cinasa participan en la función de los factores de crecimiento, como su nombre lo indica, muchos factores de crecimiento son mensajeros importantes en la señalización del reemplazo celular y el crecimiento de la célula. La mayoría de los factores de crecimiento pertenecen a uno de 3 grupos: factores que apoyan la multiplicación y desarrollo de diversos tipos celulares (p. ej., el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento endotelial vascular); las citocinas, las cuales son importantes en la regulación del sistema inmunitario; y los factores estimulantes de la colonia, los cuales regulan la proliferación y maduración de los leucocitos y eritrocitos. Todos los factores de crecimiento funcionan mediante su fijación a receptores específicos que llevan señales a las células blanco. Estas señales tienen 2 efectos generales: estimulan la transcripción de muchos genes que estaban silenciosos en las células en reposo y regulan la entrada de células al

ciclo celular y su paso a través del ciclo celular.

Receptores ligados a los canales de iones. Los receptores ligados a los canales de iones están implicados en la señalización sináptica rápida entre células que se excitan eléctricamente[6]. Muchos neurotransmisores median este tipo de señalización al abrir o cerrar de manera transitoria los canales de iones formados por proteínas integrales en la membrana celular. Este tipo de señalización participa en la transmisión de impulsos en las células nerviosas y musculares.

Receptores intracelulares

Algunos mensajeros, como la hormona tiroidea y las hormonas esteroideas, no se fijan a los receptores de membrana sino que se mueven en forma directa a través de la capa de lípidos de la membrana celular y son transportados al núcleo celular, en donde influencian la actividad del ADN. Muchas de estas hormonas se fijan a un receptor citoplásmico y el complejo receptor-hormona es transportado al núcleo. En el núcleo, el complejo receptor-hormona se fija con el ADN con lo que se aumenta la transcripción del ARNm. Los ARNm se traducen en los ribosomas, con la producción de cantidades crecientes de proteínas que alteran la función celular[7].

Ciclo celular y división celular

El ciclo de vida de una célula se le denomina *ciclo celular.* Suele dividirse en 5 fases:

1. G_0.
2. G_1.
3. S.
4. G_2.
5. M (figura 4-11).

G_0 es la etapa en donde la célula sale del ciclo celular y ya sea que permanece en un estado de inactividad o reingresa al ciclo celular en otro momento. G_1 es la etapa durante la cual la célula empieza a prepararse para la mitosis a través del ADN y síntesis de proteínas, y un aumento en los elementos del organelo y el citoesqueleto. La fase S es la fase de síntesis, durante la cual ocurre la replicación del ADN y los centríolos empiezan a replicarse. G_2 es la fase

premitótica y es similar a la G_1 de actividad de ARN y síntesis proteínica. La fase M es la fase durante la cual ocurre la mitosis celular[9]. Algunos de los tejidos se componen primariamente de células quiescentes en G_0 pero la mayoría de los tejidos contiene una combinación de células que se mueven continuamente a través del ciclo celular y células quiescentes que en ocasiones entran al ciclo celular. Las células que no están en división, como las neuronas y las células de miocardio, han dejado el ciclo y no son capaces de división mitótica en la vida posnatal[9].

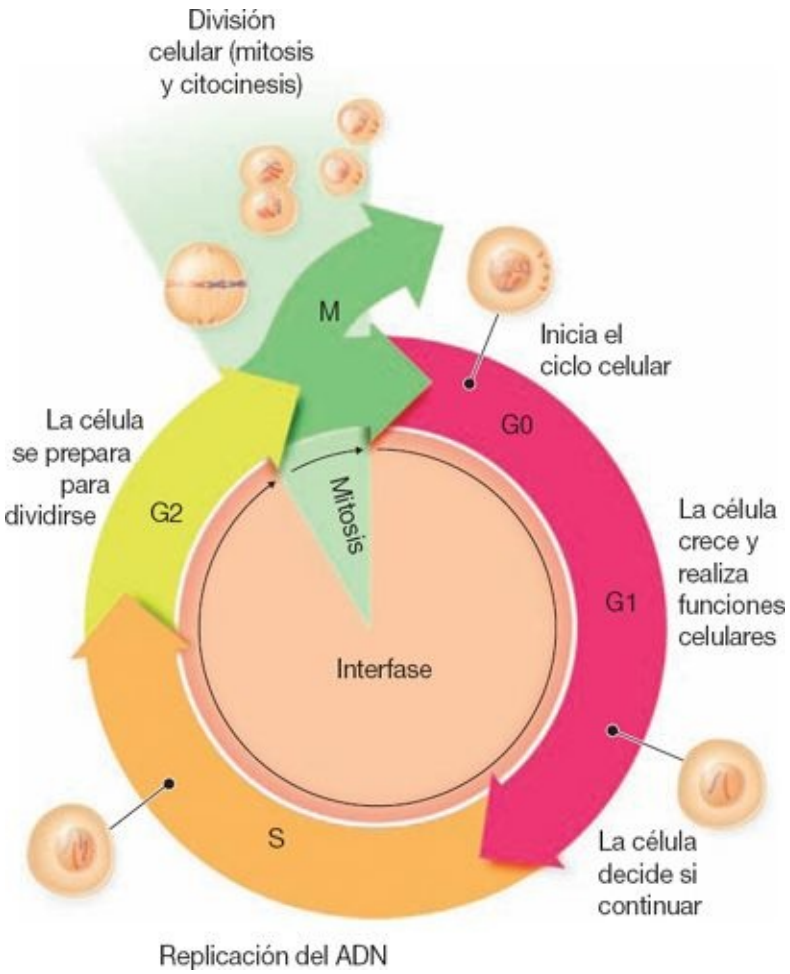


FIGURA 4-11 • El ciclo celular (G_0, célula sin dividir; G_1, célula en crecimiento; S, replicación del ADN; G_2, síntesis de proteína y M, mitosis) (de Wingerd B. (2014). *The human body. Concepts of anatomy and physiology* (3a ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La división celular, o mitosis, es el proceso durante el cual la célula madre se divide y cada una de las células hija recibe un cariotipo cromosómico idéntico a la célula madre[9]. La división celular da al cuerpo un

medio para reemplazar las células que tienen un lapso de vida limitado como las células de la piel y de la sangre, lo que aumenta la masa tisular durante períodos de crecimiento y proporcionando reparación de tejidos y cicatrización de heridas.

¿Recuerda a Jennifer, del estudio de caso sobre la recién nacida de la introducción de la unidad? Cuando los niños nacen con características fenotí-picas específicas, como poco tono muscular, depresión del puente de la nariz, perfil facial plano y ojos almendrados inclinados, se realiza un cariotipo. Los resultados del cariotipo indican una trisomía 21 positiva.

La mitosis es un proceso dinámico y continuo. Se divide en 4 etapas, profase, metafase, anafase y telofase (figura 4-12). La fase durante la cual la célula no se está dividiendo se denomina *interfase*. Durante la *profase,* los cromosomas se vuelven visibles debido al aumento de enrollamiento del ADN, los 2 centríolos se replican y un par emigra hacia cada lado de la célula. Al mismo tiempo, los microtúbulos del huso mitótico aparecen entre los 2 pares de centríolos. Más tarde, en la profase, desaparecen el recubrimiento nuclear y el nucléolo. La *metafase* comprende la organización de los pares de cromosomas en la línea media de la célula y la formación de un huso mitótico compuesto de microtúbulos. La *anafase* es el período durante el cual ocurre la separación de los pares de cromosomas, con los microtúbulos jalando un miembro de cada uno de los 46 pares de cromosomas hacia el polo opuesto de la célula. La división celular o *citocinesis* se completa después de la *telofase,* la etapa durante la cual desaparece el huso mitótico y se desarrolla una nueva membrana nuclear y encierra cada conjunto completo de cromosomas[9].

La división celular está controlada por cambios en las concentraciones y actividad de 3 grupos principales de proteínas intracelulares:

1. Ciclinas.
2. Cinasas dependientes de ciclinas (CDK).
3. Complejo promotor de la anafase[9].

Los componentes centrales del sistema de control del ciclo celular son las cinasas dependientes de ciclinas (CDK, por sus siglas en inglés) cuya actividad depende de su relación con las unidades reguladoras denominadas *ciclinas.* Las oscilaciones en la actividad de diversas CDK conducen al inicio de las diferentes fases del ciclo celular. La división celular también está controlada

por varios factores externos, que incluyen la presencia de citocinas, diversos factores de crecimiento o incluso factores de adhesión cuando la célula está relacionada con otras células en un tejido[9].

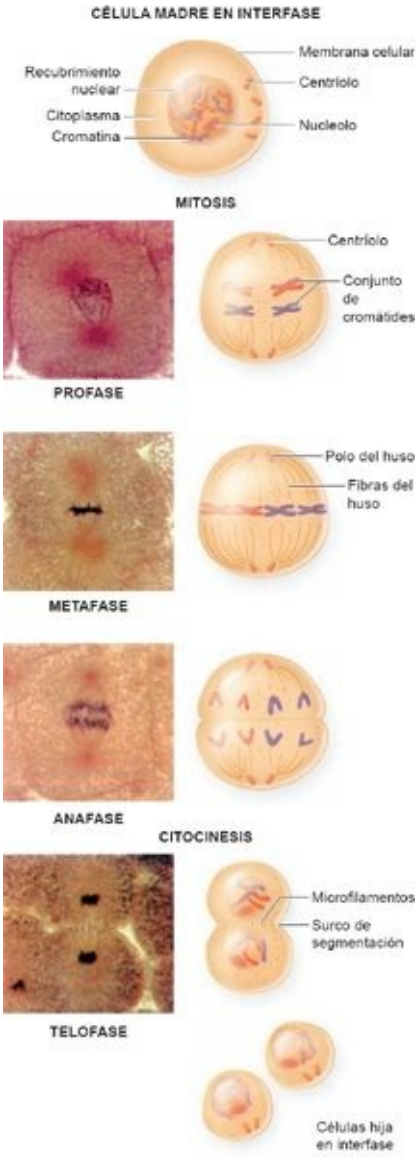


FIGURA 4-12 • Mitosis celular. (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). Human form human function: Essentials of anatomy & physiology (p. 79). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Metabolismo celular y fuentes de energía

La energía es la capacidad de realizar un trabajo. Las células utilizan oxígeno para transformar los productos desintegrados provenientes de los alimentos que comemos en la energía necesaria para la contracción muscular; el

transporte de iones y otras moléculas a través de membranas celulares; y la síntesis de enzimas, hormonas y otras macromoléculas. El *metabolismo de energía* se refiere a los procesos por los cuales las grasas, proteínas y carbohidratos de los alimentos que comemos se convierten en energía y fuentes de energía compleja en la célula. El catabolismo y anabolismo son 2 fases del metabolismo. El catabolismo consiste en el desdoblamiento de los nutrientes almacenados y los tejidos corporales para producir energía. El anabolismo es un proceso constructivo en el cual se forman moléculas más complejas a partir de otras más pequeñas.

El transportador especial para la energía celular es el ATP. Las moléculas de ATP constan de adenosina, una base nitrogenada; ribosa, un azúcar de 5 carbonos; y 3 grupos fosfato (figura 4-13). Los grupos fosfato están unidos por 2 uniones de alta energía[9]. Cuando se hidroliza el ATP para formar difosfato de adenosina (ADP), una molécula de adenosina que contiene 2 grupos fosfato, se liberan grandes cantidades de energía libre. La energía libre proveniente de la hidrólisis del ATP se utiliza para impulsar reacciones que requieren de energía libre. La energía proveniente de alimentos se utiliza para convertir el ADP de nuevo en ATP. Debido a que la energía se puede «guardar» o «gastar» utilizando el ATP, éste a menudo se le denomina «*moneda energética*» de la célula.

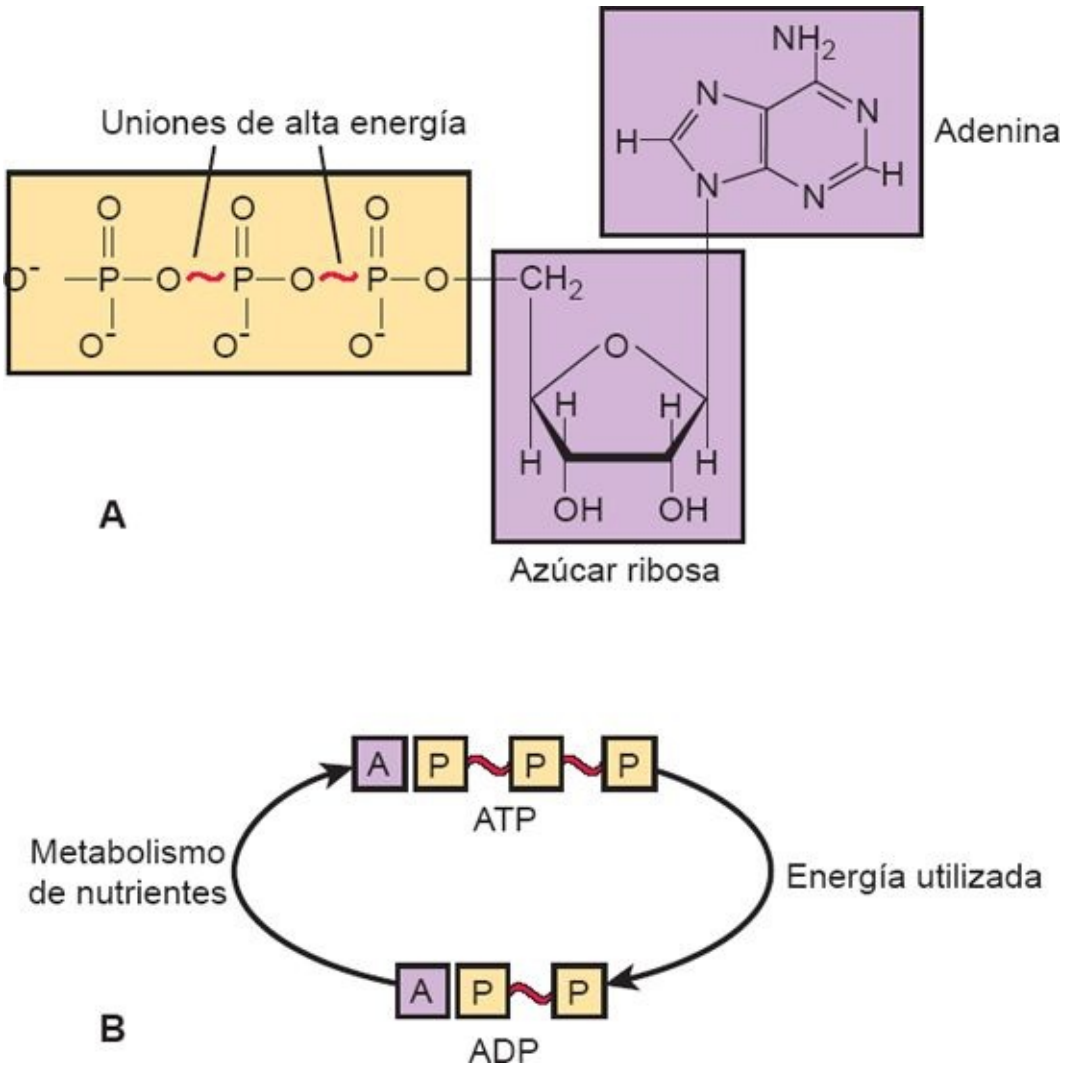


FIGURA 4-13 • El ATP es la principal fuente de energía celular. (**A**) Cada molécula de ATP tiene 2 uniones de alta energía, cada una de las cuales contiene cerca de 12 kcal de energía potencial. (**B**) Las uniones ATP de alta energía están en flujo constante, se generan por el metabolismo de sustrato (glucosa, aminoácido o grasa) y se consumen conforme se gasta la energía.

La transformación de energía se lleva a cabo dentro de la célula a través de 2 tipos de producción de energía, la vía glucolítica anaeróbica (es decir, sin oxígeno), que ocurre en el citoplasma y la vía aeróbica (es decir con oxígeno) que ocurre en las mitocondrias. La vía glucolítica anaeróbica sirve como un preludio importante para la vía aeróbica. Ambas comprenden reacciones de oxidación-reducción que implican un donador de electrones, el cual se oxida en la reacción, y un receptor de electrones, el cual se reduce en la reacción. En el metabolismo energético, los productos del desdoblamiento del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas donan electrones y se oxidan, y las coenzimas nicotinamida adenina dinucleótico (NAD^+) y flavina adenina

dinucleótico (FAD) aceptan electrones y se reducen[9].

Metabolismo anaeróbico

La glucólisis es el proceso por el cual se libera energía a partir de la glucosa. Es un proveedor importante de energía para las células que carecen de mitocondrias, el organelo celular en el cual ocurre el metabolismo aeróbico. Este proceso proporciona también energía en situaciones cuando está retardada o deteriorada la entrega de oxígeno a las células. La glucólisis comprende una secuencia de reacciones que convierten la glucosa en piruvato, con la producción concurrente de ATP a partir de ADP. La ganancia neta de energía por la glucólisis de una molécula de glucosa es de 2 moléculas de ATP. Aunque comparativamente ineficiente en cuanto a ganancia de energía, la vía glucolítica es importante durante períodos de disminución de entrega de oxígeno, como ocurre en el músculo esquelético durante los primeros minutos de ejercicio.

La glucólisis requiere de la presencia de NAD^+. Los productos terminales importantes de la glucólisis son el piruvato y NADH (la forma reducida de NAD^+) más H^+. Cuando está presente oxígeno, el piruvato se mueve hacia la vía aeróbica mitocondrial y el NADH + H^+ entrega su electrón y protón (H^+) al sistema oxidativo de transporte de electrones[9]. La transferencia de electrones del NADH + H^+ al sistema de transporte de electrones permite que el proceso de glucólisis continúe al facilitar la regeneración del NAD^+. Bajo condiciones anaeróbicas, como en el paro cardíaco o *shock* circulatorio, el piruvato se convierte en ácido láctico, el cual por difusión pasa al líquido extracelular. La conversión de piruvato en ácido láctico es reversible, y después de que se restablece el suministro de oxígeno, el ácido láctico se convierte de nuevo en piruvato y se usa directamente para energía y sintetizar glucosa.

Gran parte de la conversión del ácido láctico ocurre en el hígado, pero es posible que una pequeña cantidad ocurra en otros tejidos. El hígado elimina el ácido láctico del torrente sanguíneo y lo convierte en glucosa en un proceso denominado gluconeogénesis. Esta glucosa se libera hacia el torrente sanguíneo para que la vuelvan a utilizar los músculos o el sistema nervioso central (SNC). El músculo cardíaco es también eficiente en la conversión de ácido láctico en ácido pirúvico y después en usarlo para combustible. El ácido pirúvico es una fuente particularmente importante de combustible para el corazón durante el ejercicio fuerte cuando los músculos esqueléticos producen grandes cantidades de ácido láctico y lo liberan hacia el torrente sanguíneo.

Metabolismo aeróbico

El metabolismo aeróbico ocurre en las mitocondrias de la célula y comprende el ciclo del ácido cítrico y la cadena de transporte de electrones. Es aquí en donde los compuestos de carbono provenientes de las grasas, proteínas y carbohidratos de nuestra dieta se desintegran y sus electrones se combinan con oxígeno molecular para formar dióxido de carbono y agua conforme se libera energía. A diferencia del ácido láctico, el cual es un producto final del metabolismo anaeróbico, el dióxido de carbono y el agua por lo general son inocuos y de fácil eliminación. En un período de 24 h, el metabolismo oxidativo produce de 300 ml a 500 ml de agua[9].

El ciclo del ácido cítrico, en ocasiones denominado ciclo del *ácido tricarboxílico* (ATC) o *ciclo de Krebs*, proporciona la vía final común para el metabolismo de nutrientes. En el ciclo del ácido cítrico, el cual se lleva a cabo en la matriz de las mitocondrias, una molécula activada de 2 carbones, la acetil coenzima A (acetil CoA) se condensa con una molécula de 4 carbones de ácido oxaloacético y se pasa a través de una serie de pasos mediados por enzimas[7]. Este proceso produce átomos de hidrógeno y dióxido de carbono. Conforme se genera el hidrógeno, se combina con NAD^+ o ADP para su transferencia al sistema de transporte de electrones. En el ciclo del ácido cítrico, cada una de las moléculas de piruvato formada en el citoplasma a partir de una molécula de glucosa da otra molécula de ATP junto con las 2 moléculas de dióxido de carbono y 8 electrones que terminen en 3 moléculas de $NADH + H^+$ y una de $FDAH_2$. Además del piruvato proveniente de la glucólisis de la glucosa, los productos de la degradación de aminoácidos y ácidos grasos entran en el ciclo del ácido cítrico y contribuyen a la generación de ATP[7].

El metabolismo oxidativo que suministra el 90% de los requerimientos energéticos del cuerpo, se lleva a cabo en la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias[7]. La cadena de transporte de electrones oxida a $NADH + H^+$ y $FADH_2$ y dona electrones al oxígeno, el cual se reduce a agua. La energía de la reducción de oxígeno se utiliza para la fosforilación del ADP en ATP. Debido a que la formación de ATP implica la adición de una unión fosfato de alta energía al ADP, el proceso en ocasiones se denomina *fosforilación oxidativa*[7].

Entre los miembros de la cadena de transporte de electrones existen varias moléculas que contienen hierro denominadas *citocromos*. Cada citocromo es una proteína que contiene una estructura heme similar a la de la hemoglobina. El último complejo del citocromo es la citocromo oxidasa, la cual pasa

electrones desde el citocromo c al oxígeno. La citocromo oxidasa tiene una más baja afinidad de unión con el oxígeno que la mioglobina (el transportador de oxígeno intracelular que contiene heme) o la hemoglobina (el transportador de oxígeno que contiene heme en los eritrocitos de la sangre). Es por ello que el oxígeno es jalado desde los eritrocitos hacia la mioglobina y de ésta a la citocromo oxidasa, en donde se reduce a H_2O[7]. Aunque la anemia por insuficiencia de hierro se caracteriza por una disminución de las concentraciones de hemoglobina, los citocromos, que contienen hierro en la cadena de transporte de electrones en los tejidos como el músculo esquelético, están afectados también. De ahí, que la fatiga que se desarrolla en la anemia por insuficiencia de hierro se deba, en parte, a las funciones deterioradas de la cadena de transporte de electrones.

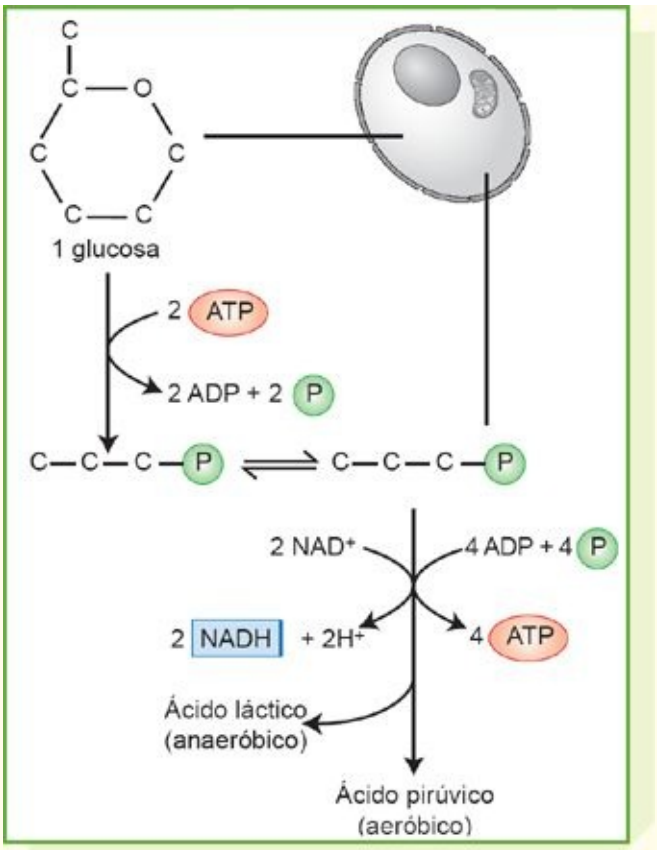
Comprensión

Metabolismo celular

El metabolismo celular es el proceso que convierte la energía de la dieta proveniente de carbohidratos, proteínas y grasas en ATP, el cual satisface los requerimientos de energía de la célula. El ATP se forma a través de 3 principales vías: (1) la vía glucolítica, (2) el ciclo del ácido cítrico y (3) la cadena de transporte de electrones. En el metabolismo energético, el cual es una reacción de oxidación-reducción, el combustible dona electrones y se oxida, y las coenzimas NAD^+ y ADP aceptan los electrones y se reducen.

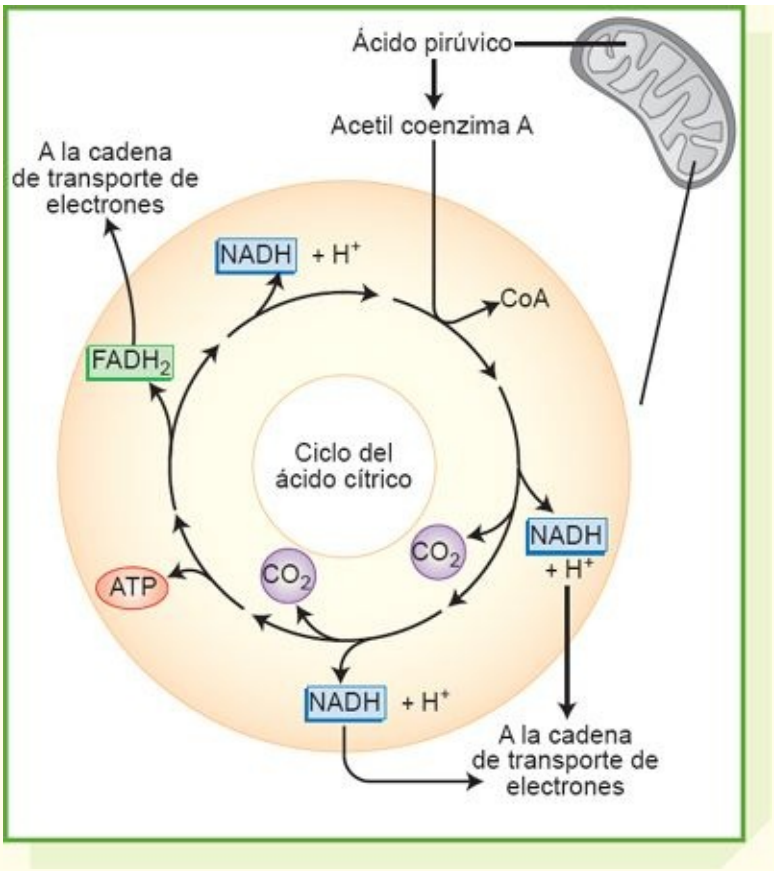
Vía glucolítica

La glucólisis, que ocurre en el citoplasma de las células, implica la desintegración de una molécula de glucosa de 6 carbonos en 2 moléculas de 3 carbonos de ácido pirúvico. Debido a que la reacción que divide la glucosa requiere de 2 moléculas de ATP, existe una ganancia neta de sólo 2 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa metabolizada. El proceso es anaeróbico y no requiere de oxígeno (O_2) ni produce dióxido de carbono (CO_2). Cuando está presente el O_2, el ácido pirúvico se mueve hacia el interior de las mitocondrias, en donde entra al ciclo del ácido cítrico. Bajo condiciones anaeróbicas, el piruvato se convierte en ácido láctico, lo que permite que continúe la glucólisis como medio de suministrar a las células con el ATP cuando falta O_2.



Ciclo del ácido cítrico

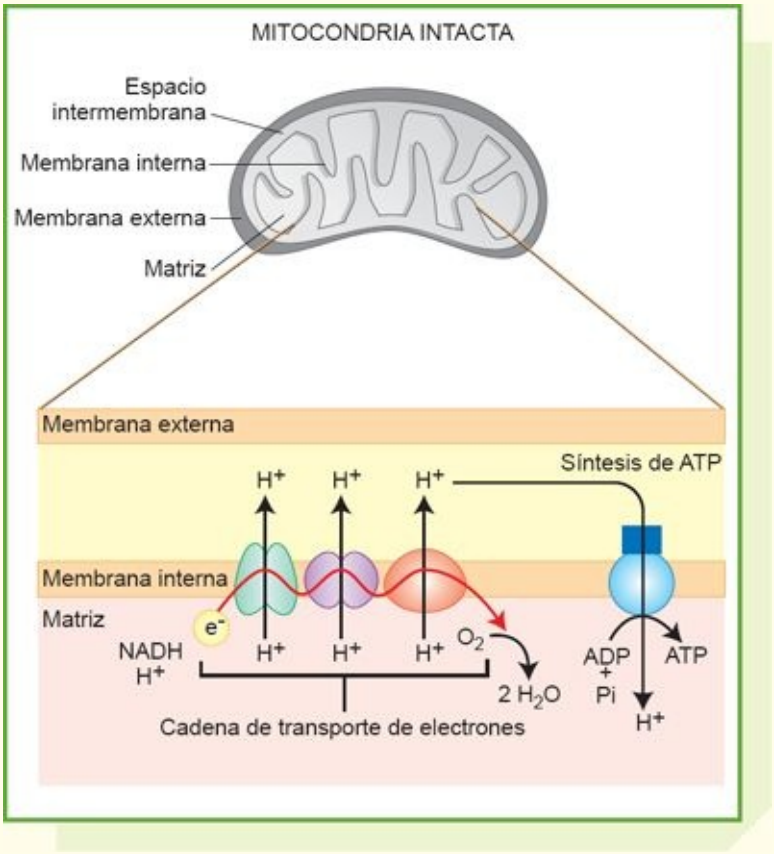
Bajo condiciones aeróbicas, ambas moléculas de ácido pirúvico formadas mediante la vía glucolítica entran en las mitocondrias, en donde cada una se combina con acetil coenzima para formar la acetil coenzima A (acetil CoA). La formación de acetil CoA inicia las reacciones que ocurren en el ciclo del ácido cítrico. Algunas de las reacciones liberan CO_2 y algunas transfieren electrones del átomo de hidrógeno a NADH o FADH. Además del ácido pirúvico proveniente de la glucólisis de la glucosa, los productos de la desintegración de ácidos grasos y aminoácidos entran también al ciclo del ácido cítrico. Los ácidos grasos, los cuales son la principal fuente de energía en el cuerpo, se oxidan por un proceso denominado β-oxidación hacia acetil CoA para entrar en el ciclo del ácido cítrico.



Cadena de transporte de electrones

Al terminar el ciclo del ácido cítrico, cada molécula de glucosa ha dado 4 nuevas moléculas de ATP (2 por la glucólisis y 2 por el ciclo del ácido cítrico). De hecho, la principal función de estas primeras etapas es hacer que los electrones (e^-), provenientes de la glucosa y otros sustratos de alimento, estén disponibles para oxidación. La oxidación de los electrones que transportan NADH y $FADH_2$ se logra a través de una serie de reacciones catalizadas por enzimas en la cadena de transportación de electrones de las mitocondrias. Durante estas reacciones, los protones (H^+) se combinan con O para formar agua (H_2O) y se liberan y utilizan grandes cantidades de energía para agregar una unión fosfato de alta energía al ADP, lo que lo convierte en ATP. Existe una producción neta de 36 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa (2 de la glucólisis, 2 de ciclo del ácido cítrico y 32 de la cadena de transportación de electrones), en general, la cantidad neta de ATP formado por cada gramo de proteína que se metaboliza es menor que la de la glucosa, mientras que la obtenida por la grasa es mayor (p. ej., cada molécula de ácido graso de 16 carbonos

da cerca de 129 moléculas de ATP).



EN RESUMEN

Las células se comunican entre ellas mediante sistemas de mensajeros químicos. En algunos tejidos, los mensajeros químicos se mueven de una célula a otra a través de uniones de brecha sin entrar al líquido extracelular. Otros tipos de

mensajeros químicos se fijan a receptores en o cerca de la superficie celular. Se conocen 3 clases de proteínas receptoras de la superficie celular: los ligados a la proteína G, los ligados a los canales iónicos y los ligados a las enzimas. Los receptores ligados a proteína G se basan en una clase de moléculas llamadas *proteínas* que funcionan como un interruptor de prendido y apagado para convertir las señales externas (primeros mensajeros) en señales internas (segundos mensajeros). La señalización ligada a canales iónicos está mediada por neurotransmisores que abren o cierran de manera transitoria los canales de iones formados por proteínas integrales en la membrana celular. Los receptores ligados a enzimas interactúan con ciertas hormonas peptídicas, como la insulina y los factores de crecimiento, e inician de forma directa la actividad de la enzima proteínica tirosina cinasa.

El ciclo de vida de una célula se denomina *ciclo celular*. Suele dividirse en 5 fases: G_0 o la fase de reposo; G_1 durante la cual la célula empieza a prepararse para la división mediante la síntesis de ADN y proteínas; la S o fase de síntesis, durante la cual ocurre la replicación del ADN; G_2 la cual es la fase premitótica y es similar a la G_1 con respecto a la síntesis de ARN y proteínas. La división celular o mitosis es el proceso durante el cual una célula madre se divide en 2 células hijas, cada una de las cuales recibe un par idéntico de cromosomas. El proceso de la mitosis es dinámico y continuo y se divide en 4 etapas: profase, metafase, anafase y telofase.

El metabolismo es el proceso mediante el cual los carbohidratos, grasas y proteínas provenientes de los alimentos que comemos se desintegran y posteriormente se convierten en energía necesaria para la función celular. La energía se convierte a ATP, la moneda

de energía de la célula. En la células están presentes 2 sitios de conversión de energía: la vía glucolítica anaeróbica en el citoplasma y las vías aeróbicas en las mitocondrias. El más eficiente de estas vías es el ciclo del ácido cítrico y la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias. Esta vía requiere de oxígeno y produce dióxido de carbono y agua como productos finales. La vía glucolítica en el citoplasma comprende la desintegración de la glucosa para formar ATP. Esta vía funciona sin oxígeno mediante la producción de ácido láctico.



MOVIMIENTO A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR Y POTENCIALES DE MEMBRANA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Analizar los mecanismos de transporte de membrana relacionados con difusión, ósmosis, endocitosis y exocitosis y compararlos con los mecanismos de transporte activo.
- Describir la base de los potenciales de membrana.

La membrana celular sirve como una barrera que controla las sustancias que entran y salen de la célula. Esta función de barrera permite que los materiales que son esenciales para la función celular entren a las células al tiempo que descarta los que son dañinos. Es responsable por las diferencias en la composición de los líquidos intracelular y extracelular.

Movimiento de sustancias a través de la membrana celular

El movimiento a través de la membrana celular ocurre esencialmente de 2 maneras: pasiva, sin gasto de energía o activa, utilizando procesos que consumen energía. La membrana celular también envuelve una partícula, y forma una vesícula recubierta de membrana; ésta vesícula se mueve hacia adentro de la célula mediante endocitosis o hacia fuera de la células mediante exocitosis[6].

Movimiento pasivo

El movimiento pasivo de partículas o iones a través de la membrana celular está influenciado directamente por los gradientes químicos o eléctricos y no requiere de gasto de energía. Una diferencia en el número de partículas a cada lado de la membrana crea un gradiente químico y una diferencia de partículas cargadas o iones, crea un gradiente eléctrico. Los gradientes químico y eléctrico a menudo están vinculados y se denominan *gradientes electroquímico*[7].

Difusión. La difusión se refiere al proceso por el cual las moléculas y otras partículas en una solución se dispersan ampliamente y alcanzan una concentración uniforme debido a la energía creada por su movimiento cinético espontáneo (figura 4-14A). Los electrolitos y otras sustancias se mueven de un área de alta concentración a otra de menor concentración. Con los iones, la difusión se afecta por la energía suministrada por su carga eléctrica[7]. Las moléculas liposolubles como el oxígeno, dióxido de carbono, alcohol y ácidos grasos se disuelven en la matriz de lípidos de la membrana celular y difunden a través de ella, de la misma manera que ocurre la difusión en agua. Otras sustancias se difunden a través de poros diminutos de la membrana celular. La velocidad del movimiento depende de cuántas partículas están disponibles para la difusión y la velocidad del movimiento cinético de las partículas. El número de aberturas en la membrana celular a través de las

cuales se mueven las partículas determina también las velocidades de transferencia. La temperatura cambia el movimiento de las partículas; entre más alta la temperatura, mayor es el movimiento térmico de las moléculas. De ahí que, la difusión aumenta en proporción al aumento de temperatura.

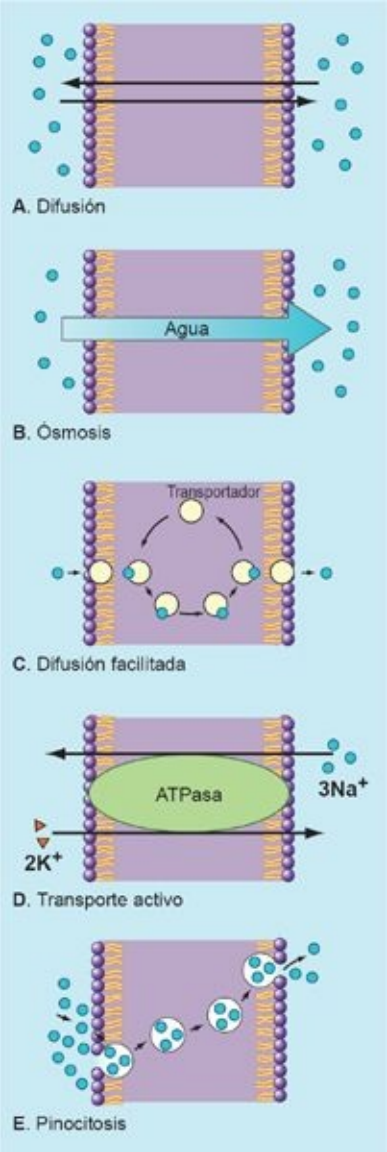


FIGURA 4-14 • Mecanismos de transporte de membrana. (A) En la difusión, las partículas se mueven libremente hasta estar distribuidas equitativamente a ambos lados de la membrana. (B) En la ósmosis, las partículas osmóticamente activas regulan el flujo de agua. (C) La difusión facilitada utiliza un sistema de transporte. (D) En el transporte activo, las moléculas selectas se transportan a través de la membrana utilizando una bomba impulsada por energía (Na^+/K^+-ATPasa). (E) En la pinocitosis, la membrana forma una vesícula que rodea la partícula y la transporta a través de la membrana, en donde es liberada.

Ósmosis. La mayoría de las membranas celulares es semipermeable en cuanto

a que son permeables al agua pero no a todas las partículas solutas. El agua se mueve a través de canales de agua (acuaporinas) en una membrana semipermeable junto con un gradiente de concentración, moviéndose de un área de mayor concentración a una de menor concentración (figura 4-14B). Este proceso se denomina ósmosis, y la presión que el agua genera al moverse a través de la membrana se denomina *presión osmótica*[7].

La ósmosis está regulada por la concentración de las partículas no difusibles a cada lado de la membrana semipermeable. Cuando existe una diferencia en la concentración de partículas, el agua se mueve del lado con la menor concentración de partículas y mayor concentración de agua hacia el lado con la mayor concentración de partículas y menos concentración de agua. El movimiento del agua continúa hasta que la concentración de partículas a cada lado de la membrana está igual de diluida o hasta que la presión hidrostática (osmótica) creada por el movimiento del agua se oponga a su flujo.

Difusión facilitada. La difusión facilitada ocurre a través de una proteína de transporte que no está ligada a energía metabólica (figura 4-14C). Algunas sustancias, como la glucosa, no pueden pasar sin ayuda a través de la membrana celular debido a que no son liposolubles o son demasiado grandes para pasar a través de los poros de la membrana. Estas sustancias se combinan con proteínas transportadoras especiales en la superficie externa de la membrana, son llevadas a través de la membrana fijadas al transportador y después se liberan en el interior de la membrana. En la difusión facilitada, una sustancia se mueve sólo de un área de mayor concentración a una de menor concentración. La velocidad a la cual se mueve una sustancia a través de la membrana debido a difusión facilitada depende de la diferencia de concentración entre los 2 lados de la membrana. Es importante también la disponibilidad de las proteínas de transporte y la rapidez con la que se fija y liberan las sustancias que transportan. Se cree que la insulina, la cual facilita el movimiento de la glucosa hacia el interior de las células, actúa aumentando la disponibilidad de los transportadores de glucosa en la membrana celular[7].

Transporte activo y cotransporte

Los mecanismos de transporte activo implican el gasto de energía. El proceso de difusión describe el movimiento de la partícula desde un área de mayor concentración a una de menor concentración, lo que causa una distribución igual a ambos lados de la membrana celular. Sin embargo, en ocasiones, se necesitan diferentes concentraciones de una sustancia en los líquidos

intracelular y extracelular. Por ejemplo, para funcionar, la célula requiere de una concentración intracelular mucho mayor de potasio que la que está presente en el líquido extracelular, al tiempo que se mantiene una concentración intracelular mucho menor de iones sodio que en le líquido extracelular. En estas situaciones, requiere energía para bombear los iones «cuesta arriba» o en contra del gradiente de concentración. Cuando las células utilizan energía para mover iones en contra de un gradiente eléctrico o químico, el proceso se denomina *transporte activo*[7].

El sistema de transporte activo más estudiado a detalle es el de la bomba de sodio-potasio (Na^+/K^+)-ATPasa (figura 4-14D). Esta bomba mueve el sodio desde el interior de la célula hacia la región extracelular, la bomba también regresa el potasio al interior de la célula[9]. La energía utilizada para bombear el sodio hacia fuera de la célula y el potasio hacia el interior, se obtiene mediante la separación y liberación de energía de una unión fosfato de alta energía en el ATP mediante la enzima ATPasa. Si no fuera por la actividad de la bomba de Na^+/K^{+-} ATPasa, las partículas de sodio osmóticamente activas se acumularían en la célula, causando una tumefacción celular debido a un influjo de agua acompañante.

Existen 2 tipos de sistemas de transporte activo: el transporte activo primario y el transporte activo secundario. En el *transporte activo primario,* la fuente de energía (p. ej., ATP) se utiliza en forma directa en el transporte de una sustancia. Los mecanismos del *transporte activo secundario* emplean la energía derivada del transporte activo primario de una sustancia, por lo general sodio, para el cotransporte de una segunda sustancia. Por ejemplo, cuando los iones de sodio se sacan de manera activa hacia afuera de la célula mediante un transporte activo primario, se desarrolla un gran gradiente de concentración (es decir, una alta concentración en la parte externa y baja en la parte interna). Este gradiente de concentración representa una gran reserva de energía porque los iones sodio siempre están intentando difundir hacia adentro de la célula. De manera similar a la difusión facilitada, los mecanismos de transporte secundario utilizan proteínas de transporte. Estas proteínas tienen 2 sitios de fijación, uno para el sodio y el otro para la sustancia que sufre el transporte secundario. Los sistemas de transporte secundario se clasifican en 2 grupos: sistemas de *cotransporte* o *simporte,* en el cual el ión sodio y el soluto se transportan en la misma dirección, y los sistemas de *contratransporte o antiporte*, en el cual el ión sodio y el soluto se transportan en dirección opuesta (figura 4-15)[9]. Un ejemplo de cotransporte ocurre en el intestino, en donde la absorción de glucosa y aminoácidos está pareada con el transporte de

sodio.

Endocitosis y exocitosis

La *endocitosis* es el proceso por el cual las células envuelven materiales de sus alrededores. Incluye la pinocitosis y la fagocitosis. La *pinocitosis* implica la ingestión de pequeñas partículas sólidas o líquidas. Las partículas se envuelven para formar pequeñas vesículas rodeadas de membrana para moverlas hacia dentro del citoplasma. El proceso de pinocitosis es importante en el transporte de proteínas y soluciones de electrolitos fuertes (figura 4-14E)[6].

La **fagocitosis** significa literalmente «alimentación celular» y es comparable a la pinocitosis, que significa «bebida celular». Comprende el englobar y posteriormente matar o degradar microorganismos u otras partículas. Durante la fagocitosis, una partícula se pone en contacto con la superficie celular y es rodeada en todos sus lados por membrana celular, formando una vesícula fagocítica o fagosoma. Una vez formado el fagosoma se desprende de la membrana celular y se mueve hacia el citoplasma, en donde con el tiempo se funde con un lisosoma, lo que permite que enzimas lisosómicas degraden el material ingerido. Ciertas células, como los leucocitos macrófagos y polimorfonucleares (neutrófilos), son adeptos a englobar y eliminar organismos invasores, células dañadas y constituyentes extracelulares innecesarios[6].

La endocitosis mediada por receptor implica la fijación de sustancias como lipoproteínas de baja densidad a un receptor en la superficie celular. La fijación de un ligando (es decir, una sustancia con una alta afinidad por un receptor) a su receptor normalmente causa que se acumulen los receptores distribuidos en forma amplia en pozos recubiertos de clatrina. Una agregación de proteínas especiales en el lado citoplásmico del pozo causa que el pozo revestido se invagine, pellizque y separe, formando una vesícula revestida de clatrina que transporta el ligando y su receptor hacia adentro de la célula[6, 9].

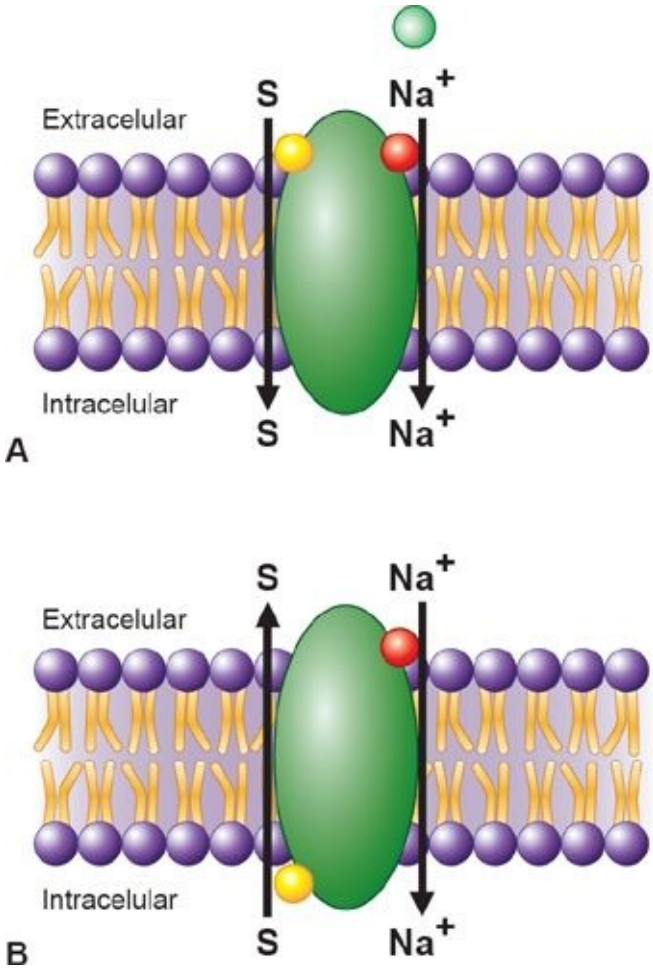


FIGURA 4-15 • Sistema de transporte activo secundario. (A) Simporte o cotransporte lleva los solutos transportados (S) en la misma dirección que el ión sodio (Na^+). (B) Antiporte o contratransporte lleva el soluto y el Na^+ en dirección opuesta.

La *exocitosis* es el mecanismo para la secreción de sustancias intracelulares hacia los espacios extracelulares. Es la inversa de la endocitosis en cuanto a que funde gránulos secretores al lado interno de la membrana celular y se crea una abertura en la membrana celular. Esta abertura permite que el contenido del gránulo se libere hacia el espacio extracelular. La exocitosis es importante para eliminar detritus celulares y liberar sustancias, como hormonas, sintetizadas en la célula[6].

Durante la endocitosis, porciones de la membrana celular se vuelven una vesícula endocitótica. Durante la exocitosis, la membrana vesicular se incorpora a la membrana plasmática. De esta manera, las membranas celulares se conservan y reutilizan[6].

Canales de iones

La carga eléctrica de los iones pequeños como el sodio y el potasio dificulta que estos iones se muevan a través de la capa de lípidos de la membrana. Sin embargo, para muchos tipos de funciones celulares como la actividad nerviosa, se requiere que estos iones se muevan con rapidez, esto se logra mediante la difusión facilitada a través de canales de iones selectivos. Los canales iónicos son proteínas integrales que ocupan todo lo ancho de la membrana celular y que lo normal es que estén compuestas de varios polipéptidos o subunidades proteínicas para tener cambios en su conformación y formar un canal abierto o compuerta a través de la cual se muevan los iones (figura 4-16). De esta manera, los iones no necesitan cruzar la porción liposoluble de la membrana sino que permanecen en la solución acuosa que llena el canal iónico. Los canales iónicos son altamente selectivos; algunos de los canales permiten el paso sólo de iones sodio y otros son selectivos para los iones de potasio, calcio y cloruro. Las interacciones entre los iones y los lados del canal producen un movimiento iónico muy rápido. Por ejemplo, los canales iónicos se cargan negativamente, lo que promueve el movimiento rápido de los iones cargados positivamente[9].

La membrana plasmática contiene 2 grupos básicos de canales iónicos: los canales de fuga y los canales de compuerta. Los canales de fuga están abiertos incluso sin estimulación, mientras que los canales de compuerta se abren y se cierran en respuesta a estímulos específicos. En la membrana plasmática están presentes 3 tipos principales de canales de compuerta: *canales de compuerta regulados por el voltaje*, los cuales tienen canales operados eléctricamente que se abren cuando el potencial de membrana cambia más allá de cierto punto; los *canales de compuerta regulados por ligando*, los cuales se operan químicamente y responden a ligandos unidos a receptores específicos, como el neurotransmisor acetilcolina; y *los canales de compuerta regulados mecánicamente*, los cuales se abren o cierran en respuesta a estimulaciones mecánicas como vibraciones, estiramiento de tejidos o presión (figura 4-16)[9].

Potenciales de membrana

A través de las membranas de la mayoría de las células del cuerpo existen potenciales eléctricos. Debido a que estos potenciales ocurren a nivel de la membrana celular, se denominan *potenciales de membrana*[6]. En los tejidos excitables, como las células nerviosas o musculares, son necesarios los cambios en el potencial de membrana para la generación o conducción de los impulsos nerviosos y la contracción muscular. En otros tipos de células, como

las células glandulares, los cambios en el potencial de membrana contribuyen a la secreción de hormonas y otras funciones.

Los potenciales eléctricos, medidos en voltios (V), describen la capacidad para separar las cargas eléctricas de polaridad opuesta (+ y -) para hacer un trabajo. La diferencia de potencial es la diferencia entre las cargas separadas. Los términos *diferencia de potencial* y *voltaje* son sinónimos[6]. El voltaje siempre se mide con respecto a 2 puntos en un sistema. Por ejemplo, el voltaje en una batería de automóvil (6 o 12 V) es la diferencia de potencial entre las 2 terminales de la batería. Debido a que es pequeña la cantidad total de carga que una membrana biológica puede separar, así como las diferencias de potenciales, y se miden en milivoltios (mV) o 1/1 000 de voltio. Las diferencias de potencial a través de la membrana celular se miden al insertar un electrodo muy delgado dentro de la célula y otro dentro del líquido extracelular que rodea la célula y conectando los 2 electrodos a un voltímetro. El movimiento de carga entre los 2 puntos es la llamada *corriente*. Ésta ocurre cuando se ha establecido una diferencia de potencial y se realiza una conexión que hace posible que las partículas cargadas se muevan entre los 2 puntos.

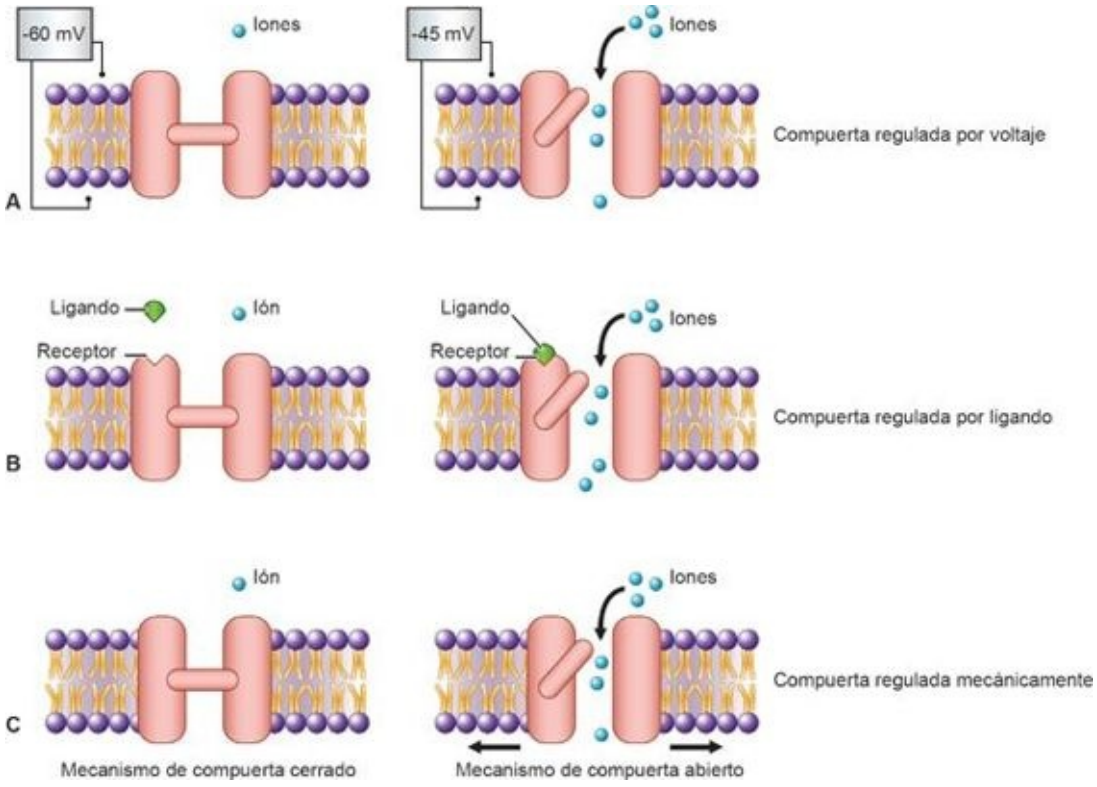


FIGURA 4-16 • Canales iónicos de compuerta que se abren en respuesta a estímulos específicos. (A) Los canales de compuerta regulados por voltaje están controlados por un cambio en el potencial de membrana. (B) Los canales de compuerta regulados por ligando están controlados por la fijación de un

ligando al receptor. (C) Los canales de compuerta regulados mecánicamente, que están controlados por estímulos mecánicos como estiramiento, a menudo están conectados con el citoesqueleto.

Los líquidos extracelular e intracelular son soluciones electrolíticas que contienen cerca de 150 mmol/l a 160 mmol/l de iones cargados positivamente y una concentración igual de iones cargados negativamente. Estos iones portadores de corriente son los responsables de generar y conducir los potenciales de membrana. Por lo general, existe un pequeño excedente de iones cargados en la superficie externa de la membrana celular. Esto se representa como cargas positivas en el exterior de la membrana y se equilibra con un número igual de cargas negativas en el interior de la membrana. Debido a lo delgado de la membrana celular, la acumulación de estos iones en las superficies de la membrana contribuye al establecimiento de un *potencial de membrana en reposo* (PMR).

Un *potencial de difusión* describe el voltaje generado por los iones que difunden a través de la membrana celular. Se requiere de 2 condiciones para que ocurra un potencial de membrana por difusión: la membrana deber ser selectivamente permeable, permitir un solo tipo de ión que difunda a través de los poros de la membrana y que la concentración del ión difusible debe ser mayor en un lado de la membrana que en el otro. Un *potencial de equilibrio* es uno en el cual no ocurre ningún movimiento neto de iones porque las fuerzas de difusión y eléctricas están equilibradas con exactitud.

Cuando se utiliza esta fórmula, se asume por lo general que el potencial en el líquido extracelular afuera de la membrana permanece en potencial cero y el potencial Nernst está dentro de la membrana[7]. El signo del potencial es negativo (−) si un ión positivo difunde desde el interior de la membrana hacia el exterior, y es (+) si un ión cargado positivamente difunde desde el exterior hacia el interior de la membrana[7].

En el estado de reposo o sin excitación, cuando la membrana es altamente permeable al potasio, la concentración de iones potasio dentro de la célula es casi 35 veces mayor que en el exterior. Debido a la gradiente de concentración que existe a través de la membrana celular, los iones potasio tienden de difundir hacia afuera. Conforme lo hacen, llevan sus cargas positivas con ellos, lo que causa que el interior se vuelva negativo en relación con el exterior. Esta nueva diferencia de potencial repele el movimiento hacia el exterior del ión potasio con carga positiva[7]. Se dice que la membrana está *polarizada* durante esta etapa debido a que está presente un potencial de membrana negativo. El mismo fenómeno ocurre durante un *potencial de acción*, cuando la membrana se hace altamente permeable al sodio,

permitiendo que los iones de carga positiva difundan al interior de la célula. El flujo hacia adentro de los iones de sodio produce una reversión en el PMR a uno de polaridad opuesta (positiva en el interior y negativa en el exterior). A esto se le denomina despolarización.

Comprensión

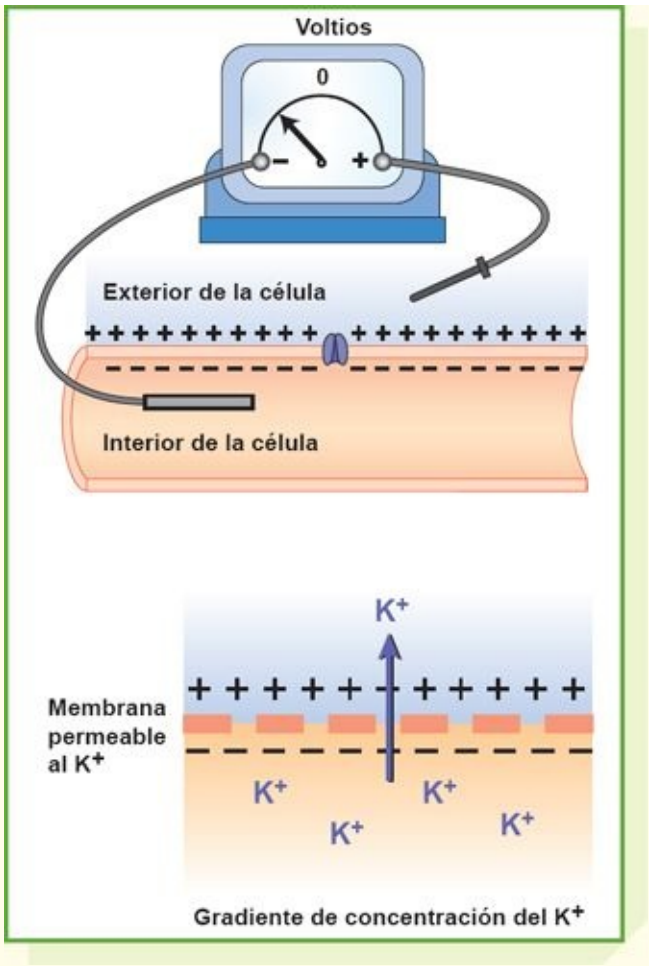
Potenciales de membrana

Los potenciales electroquímicos están presentes en todas las membranas de casi todas las células del cuerpo. Algunas células, como las células nerviosas y musculares, son capaces de generar impulsos eléctricos que cambian con rapidez, y estos impulsos se utilizan para transmitir señales a lo largo de sus membranas. En otras células, como las células glandulares, los potenciales de membrana se utilizan para señalar la liberación de hormonas o activar otras funciones de la célula. La generación de potenciales de membrana recae en (1) la difusión de iones portadores de corriente, (2) el desarrollo de un equilibrio electroquímico, (3) el establecimiento de un PMR y (4) el desencadenamiento de potenciales de acción.

Potenciales de difusión

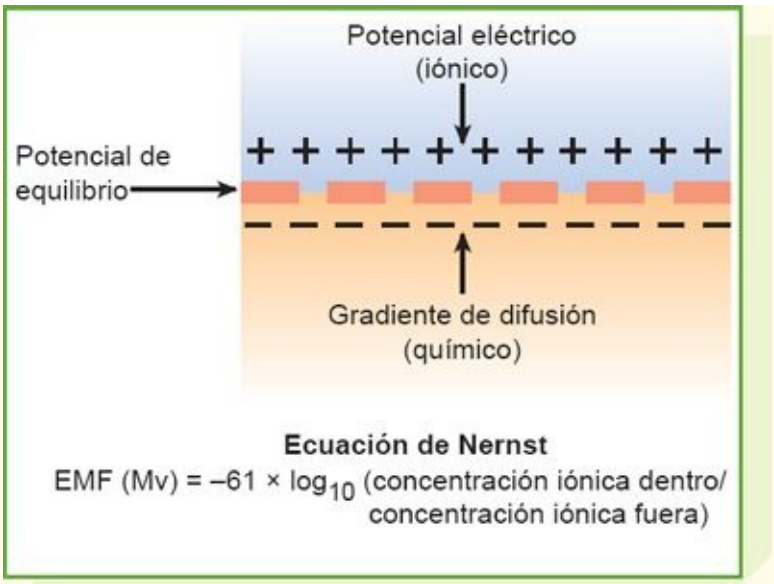
Un potencial de difusión es una diferencia de potencial generada a través de una membrana cuando un ión portador de corriente, como el ión potasio (K^+), difunde según su gradiente de concentración. Se necesita de 2 condiciones para que esto ocurra: (1) la membrana debe ser selectivamente permeable a un ión en particular y (2) la concentración del ión difusible debe ser mayor de un lado de la membrana que del otro.

La magnitud del potencial de difusión, medido en milivoltios, depende del tamaño del gradiente de concentración. El signo (+ o -) o la polaridad del potencial depende del ión que difunde. Es negativo en el interior cuando un ión con carga positiva como el K^+ difunde del interior hacia el exterior de la membrana, portando con él su carga.



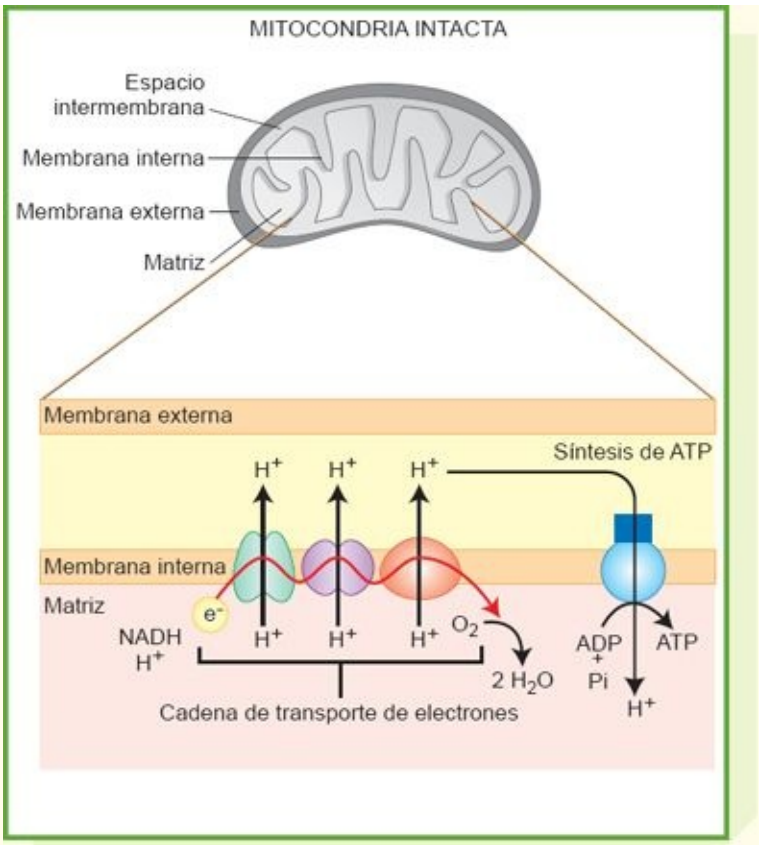
Potenciales de equilibrio

Un potencial de equilibrio es el potencial de membrana que se equilibra en forma exacta y se opone a la difusión neta de un ión hacia su gradiente de concentración. Conforme un catión difunde hacia su gradiente de concentración, lleva consigo su carga positiva a través de la membrana, con lo que genera una fuerza eléctrica que con el tiempo retardará y detendrá la difusión. Un equilibrio electroquímico es aquel en el cual las *fuerzas químicas que impulsan* la difusión y las *fuerzas eléctricas que la repelen* se equilibran con exactitud de manera que ya no ocurra más difusión. El potencial de equilibrio (EMF, por sus siglas en inglés) se calcula mediante la inserción de las concentraciones iónicas dentro y fuera de la célula, en la ecuación de Nernst.



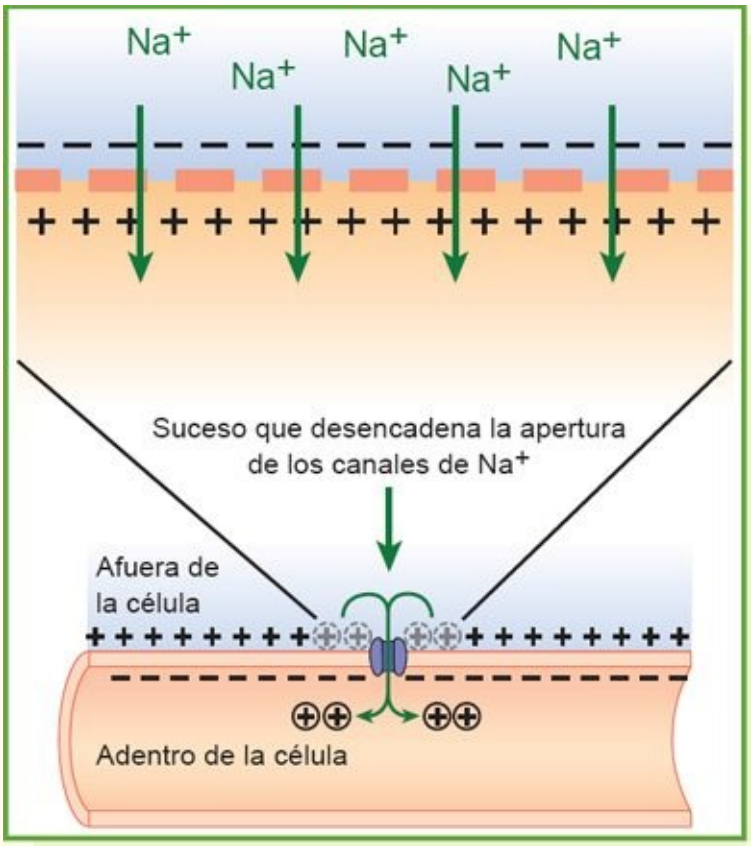
Potencial de membrana de reposo

El PMR, el cual es necesario para la excitabilidad eléctrica, está presente cuando la célula no está transmitiendo impulsos. Debido a que la membrana en reposo es permeable al K^+, es esencialmente un potencial de equilibrio de K^+. Esto se explica en términos de un gradiente de concentración de K^+ (p. ej., 140 mEq/l en el interior y 4 mEq/l en el exterior), lo cual causa que el K^+ con carga positiva difunda hacia fuera, dejando atrás a los aniones no difusibles, con carga negativa (A^-). Esto causa que la membrana se polarice, con cargas negativas alineadas a lo largo del interior y cargas positivas a lo largo del exterior. La bomba de membrana de Na^+/K^+, la cual saca 3 Na^+ del interior al tiempo que regresa sólo 2 K^+ al interior, contribuye al mantenimiento del PMR.



Potenciales de acción

Los potenciales de acción implican cambios rápidos en el potencial de membrana. Cada potencial de acción inicia con un cambio repentino desde un PMR negativo a un potencial de umbral positivo, lo que causa la apertura de los canales de membrana para el Na^+ (u otros iones del potencial de acción). La apertura de los canales de Na^+ permite que grandes cantidades de iones Na^+ con carga positiva difundan hacia el interior de la célula, causando que el potencial de membrana sufra una despolarización o un cambio rápido a positivo en el interior y negativo en el exterior. Esto va seguido rápidamente del cierre de los canales de Na^+ y la apertura de los canales de K^+, lo cual conduce a la salida rápida de K^+ desde el interior de la célula lo que reestablece el PMR.



APLICACIÓN CLÍNICA

Ecuación de Nernst para calcular un potencial de equilibrio

La siguiente ecuación, conocida como *ecuación de Nernst*, se utiliza para calcular el potencial de equilibrio (fuerza electromotiva [FEM] en milivoltios [mV] de un ión univalente a temperatura corporal de 37 °C).

$$\text{FEM (mV)} = -61 \times \log_{10} (\text{concentración iónica adentro/concentración iónica afuera})$$

Por ejemplo, si la concentración de un ión adentro de la membrana es de 100 mmol/l y la concentración afuera de la membrana es de 10 mmol/l, el FEM (mV) para ese ión sería $-61 \times \log_{10}$ (100/10 [$\log_{10}$ de 10 es 1]). Por lo tanto, se llevaría 61 mV de carga adentro de la membrana para equilibrar

el potencial de difusión creado por la diferencia de concentración del ión a ambos lados de la membrana.

El FEM para los iones de potasio utilizando una concentración intracelular normal calculada en 140 mmol/l y una concentración extracelular normal de 4 mmol/l es −94 mV:

$$-94 \text{ mV} = -61 \times \log_{10} (140 \text{ mmol adentro}/4 \text{ mmol afuera})$$

Este valor da por hecho que la membrana es permeable sólo al potasio. Este valor se aproxima al de –70 mV a –90 mV del *potencial de membrana en reposo* para las fibras nerviosas medido en los estudios de laboratorio.

Cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión refleja la suma de los potenciales de equilibrio para cada uno de los iones.

EN RESUMEN

El movimiento de materiales a través de la membrana celular es esencial para la supervivencia de la célula, la difusión es un proceso por medio del cual las sustancias como los iones se mueven de un área de mayor concentración a una de menor concentración. La ósmosis se refiere a la difusión de las moléculas de agua a través de una membrana semipermeable a favor de un gradiente de concentración. La difusión facilitada es un proceso

pasivo, en el cual las moléculas que normalmente no pasan a través de la membrana celular lo hacen con la ayuda de una molécula transportadora. Otro tipo de transporte, denominado *transporte activo* requiere que la célula gaste energía para mover los iones en contra de un gradiente de concentración. Existen 2 tipos de transporte activo, el primario y el secundario, ambos requieren de proteínas transportadoras. La bomba de Na^+/K^+−ATPasa es el mecanismo mejor conocido de transporte activo. La endocitosis es un proceso mediante el cual las células envuelven materiales provenientes del medio circundante. Las partículas pequeñas son ingeridas por un proceso denominado *pinocitosis* y las partículas más grandes por medio de la *fagocitosis.* Algunas partículas requieren de fijación con un ligando y el proceso se denomina *endocitosis mediada por receptor.* La exocitosis comprende la eliminación de partículas grandes desde

la célula y es esencialmente el reverso de la endocitosis.

Los canales de iones son proteínas integrales transmembrana que ocupan todo el ancho de la membrana celular y están compuestas normalmente de polipéptidos o subunidades de proteína que forman un sistema de compuerta. Muchos iones difunden a través de la membrana celular sólo si ocurren cambios de conformación en las proteínas de la membrana que conforman el canal iónico. Existen 2 grupos básicos de canales iónicos: los canales de fuga y los canales de compuerta, éstos últimos regulados por ligando, voltaje o mecánicamente.

Los potenciales electroquímicos existen en todas las membranas de la mayoría de las células corporales. El PMR es el resultado de la permeabilidad selectiva de la membrana celular al potasio, la presencia de aniones no difusibles dentro de la membrana celular y la actividad de la bomba de membrana

Na^+/K^+-ATPasa la cual extrae iones sodio desde el interior de la membrana y regresa iones de potasio al interior.

Existen 2 factores principales que contribuyen a la generación de potenciales de membrana: una diferencia en la concentración de iones adentro y afuera de la membrana y la permeabilidad de ésta. Un potencial de equilibrio o de difusión es aquel en el cual no ocurre ningún movimiento neto de iones debido a que las fuerzas de difusión y eléctricas están en equilibrio exacto. El PMR (negativo en el interior y positivo en el exterior) es esencialmente un potencial de equilibrio del potasio que es el resultado de la permeabilidad selectiva de la membrana al potasio y a la gran diferencia en la concentración de iones potasio que existe entre los compartimientos intracelular y extracelular. Durante un potencial de acción, la membrana celular se vuelve altamente permeable al sodio, lo que

causa que se despolarice y se revierta la polaridad, convirtiendo en positivo el interior y negativo el exterior.

TEJIDOS CORPORALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar el proceso de la diferenciación celular en términos de desarrollo de sistemas orgánicos en el embrión y la generación continua de tejidos en la vida posnatal.
- Detallar las características de 4 diferentes tipos de tejidos.
- Describir la composición y funciones de los componentes extracelulares del tejido.

En las secciones anteriores, se analizó la célula individual, sus procesos metabólicos y los mecanismos de comunicación y replicación. Aunque las células son similares, su estructura y función varía según las necesidades especiales del cuerpo. Por ejemplo, las células musculares realizan funciones diferentes que las células de la piel o las células nerviosas. Los grupos de células que están relacionados estrechamente en estructura y tienen funciones comunes o similares se denominan *tejidos*. Existen 4 categorías de tejido:

1. Epitelio.
2. Tejido conectivo (de sostén).
3. Músculo.
4. Nervio.

Estos tejidos no existen en unidades aisladas, sino en relación entre ellos y en proporciones variables, formando diferentes estructuras y órganos del cuerpo. Esta sección proporciona una breve revisión general de las células en cada uno de estos 4 tipos de tejido, las estructuras que mantienen estas células juntas y la matriz extracelular en la cual viven.

Diferenciación celular

Después de la concepción, el huevo fertilizado sufre una serie de divisiones, que al final forman cerca de 200 tipos de células diferentes. La formación de diferentes tipos de células y la disposición de éstas en tipos de tejidos se denomina *diferenciación celular*, un proceso controlado por un sistema que prende y apaga genes. Las células embrionarias deben transformarse para desarrollarse en todos los diversos sistemas orgánicos y deben permanecer diferentes después de que la señal que inició la diversificación celular ha desaparecido. El proceso de diferenciación celular está controlado por la memoria celular, la cual se mantiene a través de las proteínas reguladoras contenidas en los miembros individuales de un tipo celular particular. La diferenciación celular también implica la activación secuencial de múltiples genes y sus productos proteínicos. Esto significa que después de que ha ocurrido la diferenciación, el tipo de tejido no se revierte a una etapa de diferenciación previa. Lo normal es que el proceso de la diferenciación celular se mueva hacia delante, produciendo células que son más especializadas que sus predecesoras[1]. Por lo general, los tipos de células altamente diferenciadas, como el músculo esquelético y el tejido nervioso, pierden su capacidad de llevar a cabo la división celular en la vida posnatal.

Aunque la mayoría de las células se diferencia en tipos de células especializadas, muchos tejidos contienen una cuantas *células troncales* que aparentemente están diferenciadas sólo en forma parcial[1]. Estas células troncales todavía son capaces de división celular y sirven como una fuente de reserva para células especializadas a lo largo de la vida del organismo. Son una fuente importante de células que hacen posible la regeneración en algunos tejidos. Las células troncales varían en su capacidad de diferenciarse. Algunos tejidos, como el tejido del músculo esquelético, carecen de un número suficiente de células indiferenciadas y tienen una capacidad de regeneración limitada. Las células troncales del sistema hematopoyético (sanguíneo) tienen el mayor potencial de diferenciación. Estas células son capaces de reconstituir los sistemas completos de producción de sangre e inmunitario. Son el principal ingrediente en los trasplantes de médula ósea. Otras células troncales, como las que reponen la superficie de la mucosa del tubo gastrointestinal, son menos generales pero aún así se diferencian.

PUNTOS CLAVE

ORGANIZACIÓN DE LAS CÉLULAS HACIA LOS TEJIDOS

- Las células con un origen embrionario o función similares, a menudo están organizadas en unidades funcionales más grandes denominadas *tejidos*, y estos tejidos a su vez se relacionan con otros tejidos diferentes para formar los diversos órganos del cuerpo.
- El tejido nervioso, el cual consiste de 2 tipos celulares, las células nerviosas o neuronas, y las células de la neuroglía o de sostén, está distribuido en todo el cuerpo y sirve como el sistema de comunicación del cuerpo. El sistema nervioso se divide anatómicamente en SNC, el cual consiste del cerebro y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP), el cual está compuesto del tejido nervioso que se encuentra fuera del SNC.

Origen embrionario de los tipos de tejido

Todos los tipos diferentes de células corporales (cerca de 200) se clasifican en 4 tipos de tejido básico o primario: epitelial, conjuntivo, muscular y nervioso (tabla 4-1)[10]. Estos tipos de tejido básicos a menudo se describen por su origen embrionario. El embrión es en esencia una estructura tubular de 3 capas (figura 4-17). La capa exterior del tubo se denomina ectodermo; la capa media, mesodermo y la capa interna se denomina endodermo. Todos los tejidos corporales del adulto se originan en estas 3 capas celulares. El epitelio tiene su origen en las 3 capas embrionarias, el tejido conectivo y el músculo se desarrollan en su mayoría a partir del mesodermo y el tejido nervioso se desarrolla del ectodermo.

Tejido epitelial

El tejido epitelial cubre la superficie externa del cuerpo y reviste las cavidades internas cerradas (incluso los vasos sanguíneos) y los tubos que comunican con el exterior (el tubo digestivo, las vías respiratorias y genitourinarias). El epitelio forma también la porción secretora de las glándulas y sus conductos.

Origen y características

El tejido epitelial se deriva a partir de las 3 capas embrionarias[6]. La mayoría de los epitelios de la piel, boca, nariz y ano se deriva del ectodermo. Los revestimientos de las vías respiratorias, tubo digestivo y glándulas del sistema

digestivo son de origen endodérmico. El revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos se origina del mesodermo. Muchos tipos de tejido epitelial mantienen la capacidad de diferenciarse y sufrir una proliferación rápida para reemplazar las células lesionadas.

Las células que forman el epitelio tienen 3 características generales:

- Se caracterizan por tener 3 superficies distintas: una superficie libre o superficie apical, una superficie lateral y una superficie basal.

TABLA 4-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE TEJIDO

TIPO DE TEJIDO	LOCALIZACIÓN
Tejido epitelial	
Recubrimiento y revestimiento de superficies corporales	
Epitelio simple	
Pavimentoso	Revestimiento de los vasos sanguíneos, cavidades corporales, alvéolos de los pulmones
Cuboidal	Túbulos colectores de los riñones; recubrimiento de los ovarios
Columnar	Revestimiento del intestino y la vesícula biliar
Epitelio estratificado	
Pavimentoso queratinizado	Piel
Pavimentoso no queratinizado	Membranas mucosas de la boca, esófago y vagina
Cuboidal	Conductos de las glándulas sudoríparas
Columnar	Conductos grandes de las glándulas salivales y mamarias; también se encuentra en la conectiva
De transición	Vejiga, uréteres, pelvis renal
Seudoestratificado	Tráquea y vías respiratorias
Glandular	
Endocrino	Glándula hipofisaria, tiroidea, suprarrenal y otras
Exocrino	Glándulas sudoríparas y glándulas en el tubo digestivo
Neuroepitelio	Mucosa olfativa, retina, lengua
Epitelio reproductivo	Túbulos seminíferos de los testículos; porción cortical de los ovarios
Tejido conectivo	
Tejido conectivo embrionario	
Mesenquimatoso	Mesodermo embrionario
Mucoso	Cordón umbilical (jalea de Wharton)
Tejido conectivo adulto	
Laxo o areolar	Áreas subcutáneas
Denso regular	Tendones y ligamentos
Denso irregular	Dermis de la piel
Adiposo	Cojinetes de grasa, capas subcutáneas
Reticular	Armazón de los órganos linfoides, médula ósea, hígado
Tejido conectivo especializado	
Hueso	Huesos largos, huesos planos
Cartílago	Anillos traqueales, oído externo, superficies articulares
Hematopoyético	Células sanguíneas, tejido mieloide (médula ósea)
Tejido muscular	
Esquelético	Músculos esqueléticos
Cardíaco	Músculos del corazón
Liso	Tubo digestivo, vasos sanguíneos, bronquios, vejiga y otros
Tejido nervioso	
Neuronas	Neuronas centrales y periféricas y fibras nerviosas
Células de soporte	Células de la neuroglía y células ependimarias en el SNC; células de Schwann y satélite en el SNP

- Están yuxtapuestas y se unen por moléculas de adhesión célula a célula (ACC) las cuales forman uniones celulares especializadas.
- Su superficie basal está sujeta a una membrana basal subyacente (figura 4-18)[6].

Las características y arreglos geométricos de las células en el epitelio determinan su función. La superficie libre o apical siempre está dirigida hacia la superficie exterior o lumen de una cavidad cerrada o tubo, la superficie lateral se comunica con las células adyacentes y se caracteriza por áreas de fijación especializadas y la superficie basal reposa sobre la membrana basal y ancla la célula al tejido conectivo circundante.

El tejido epitelial es avascular (es decir, no tiene vasos sanguíneos) y, por lo tanto, debe recibir el oxígeno y nutrientes de los capilares del tejido conectivo sobre el cual reposa el tejido epitelial (figura 4-18). Para sobrevivir, el tejido epitelial debe mantenerse húmedo. Aún el epitelio de la piel aparentemente seca se mantiene húmedo mediante una capa desvitalizada, impermeable de células superficiales de la piel denominada *queratina*, la cual evita la evaporación de la humedad de las células vivas más profundas.

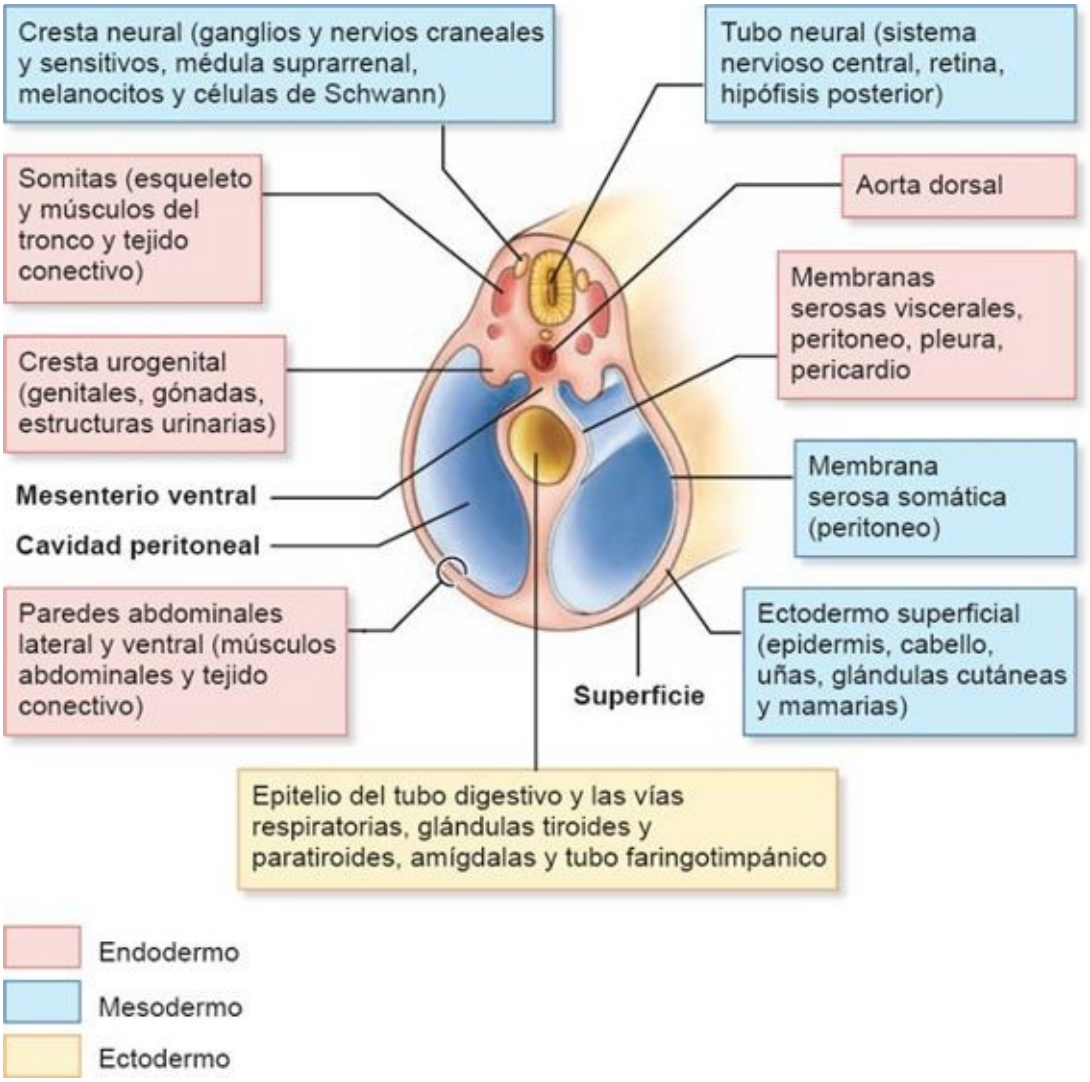


FIGURA 4-17 • Corte transversal del embrión humano que ilustra el desarrollo de las estructuras somáticas y viscerales.

Membrana basal. Debajo de todo tipo de tejido epitelial existe una matriz extracelular, denominada *membrana basal*. Una membrana basal consiste de la lámina basal y una capa reticular subyacente. Los términos *lámina basal* y *membrana basal* a menudo se utilizan de manera indistinta. Las células epiteliales tienen fuertes filamentos proteínicos intracelulares (es decir, citoesqueleto) que son importantes en la transmisión del esfuerzo mecánico de una célula a otra[6].

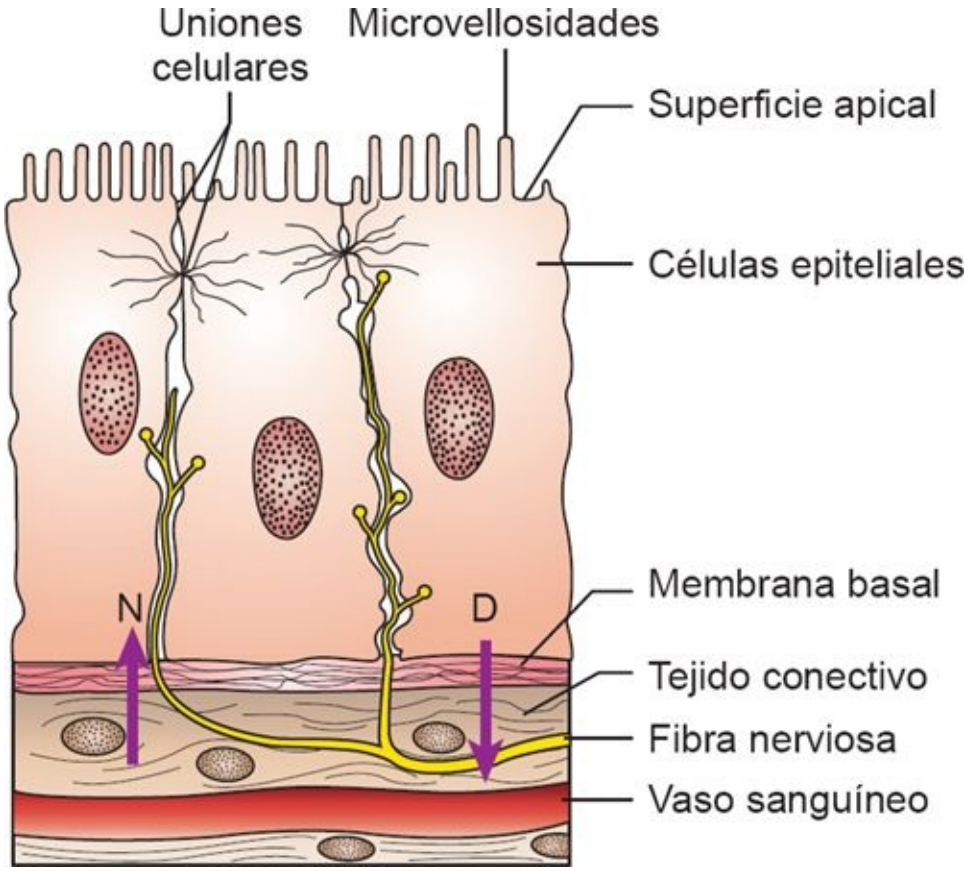


FIGURA 4-18 • Arreglo típico de las células epiteliales en relación con los tejidos subyacentes y el riego sanguíneo. El tejido epitelial no tiene riego sanguíneo propio sino que depende de los vasos sanguíneos en el tejido conectivo subyacente para su nutrición (N) y eliminación de desechos (D).

Uniones celulares y adhesiones célula a célula. Las células del tejido epitelial están unidas fuertemente mediante uniones especializadas. Éstas permiten que las células formen barreras al movimiento de agua, solutos y células de un compartimiento corporal al siguiente. En los tejidos epiteliales se observan 3 tipos básicos de uniones intercelulares: uniones continuas apretadas, uniones

de adherencia y uniones de brecha (figura 4-19).

Uniones continuas apretadas o *uniones de oclusión* (es decir, zónula de oclusión), las cuales se encuentran sólo en el tejido epitelial, sellan las membranas superficiales de las células adyacentes. Este tipo de unión intercelular evita que materiales como macromoléculas en el contenido intestinal entren en el espacio intercelular[6].

Uniones de adhesión representan los sitios de adhesión fuerte entre las células. El papel principal de las uniones es evitar la separación de las células. Las uniones de adhesión no están restringidas al tejido epitelial; también proporcionan adherencia entre las células musculares cardíacas adyacentes. Las uniones de adherencia se encuentran como uniones continuas, semejantes a cinturones (es decir, zónula de adherencia) o diseminadas, uniones de adherencia semejantes a manchas, denominadas desmosomas (es decir, manchas de adherencia). Una característica especial de la unión de cinturón de adhesión es que proporciona un sitio de anclaje a la membrana celular para los microfilamentos[6]. En los desmosomas epiteliales, haces de filamentos intermedios que contienen queratina (es decir, tonofilamentos) se anclan a la unión sobre el área del citoplasma de la membrana celular. Una enfermedad primaria de los desmosomas es el pénfigo, cuya causa es una acumulación de anticuerpos contra las proteínas del desmosoma[10]. Las personas afectadas tienen ampollas en la piel y membranas mucosas. Los *hemidesmosomas*, los cuales se asemejan a la mitad de un desmosoma, son otro tipo de unión. Se encuentran en la base de las células epiteliales y ayudan a fijar la célula epitelial al tejido conectivo subyacente.

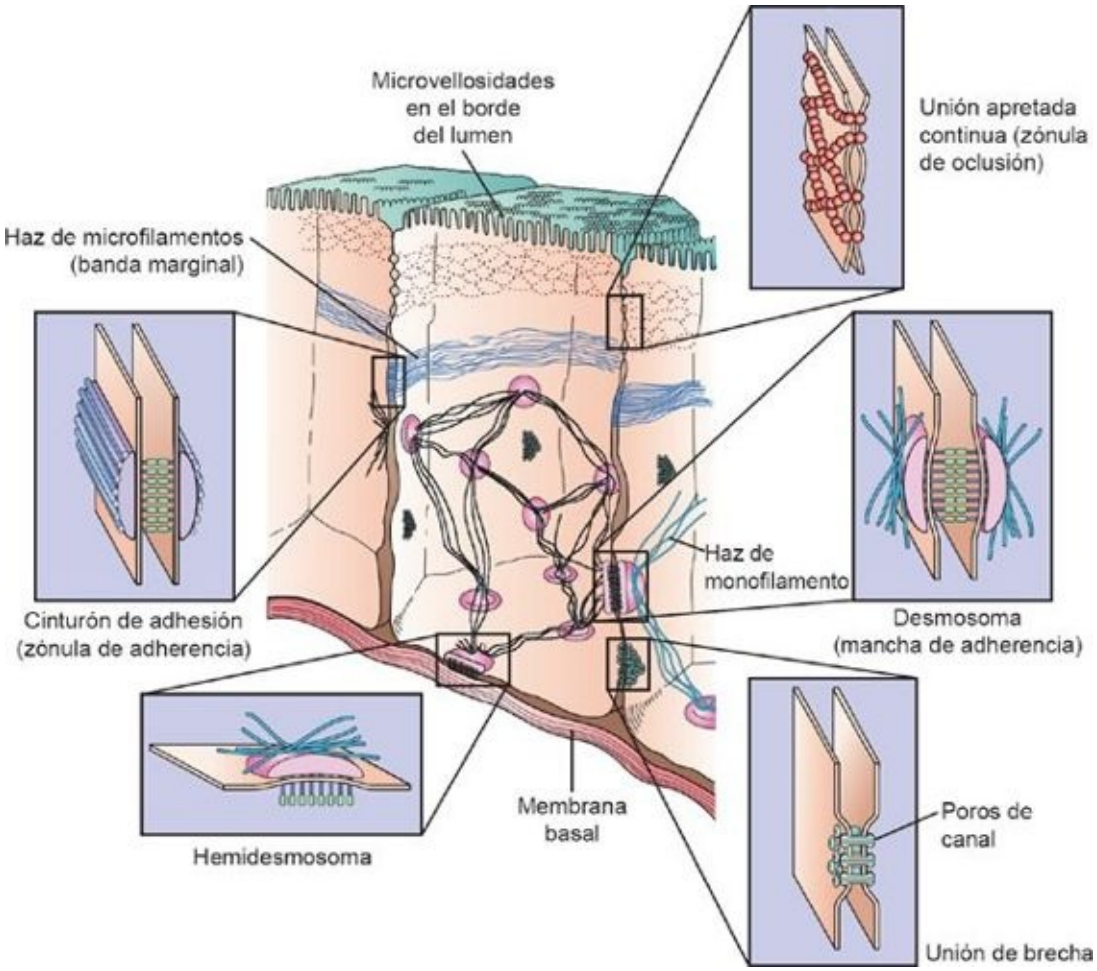


FIGURA 4-19 • En el tejido epitelial se encuentran 3 tipos de uniones intercelulares: la unión continua apretada (zónula de oclusión); la unión de adherencia, la cual incluye el cinturón de adhesión (zónula de adherencia), los desmosomas (mancha de adherencia) y los hemidesmosomas; y la unión de brecha.

Las *uniones de brecha* o *de nexo* comprenden la adherencia cercana de las membranas celulares adyacentes con la formación de canales que unen el citoplasma de las 2 células. Las uniones de brecha no se encuentran sólo en el tejido epitelial; desempeñan un papel esencial en muchos tipos de comunicación célula a célula. Debido a que son canales de baja resistencia, las uniones de brecha son importantes en la conducción célula a célula de señales eléctricas (p. ej., entre las células en las capas de músculo liso o entre las células musculares cardíacas, en donde funcionan como sinapsis eléctricas). Estos múltiples canales de comunicación también permiten que los iones y moléculas pequeñas pasen de forma directa de una célula a otra[6, 9].

Tipos de epitelio

Los tejidos epiteliales se clasifican según la forma de las células y el número

de capas que están presentes: *simple*, *estratificado* y *seudoestratificado*. Los términos *pavimentoso* (delgado y plano), *cuboidal* (en forma de cubo) y *columnar* (que se asemeja a una columna) se refieren a la forma de las células (figura 4-20)[6].

Epitelio simple. El epitelio simple contiene una sola capa de células, todas las cuales reposan sobre la membrana basal. El epitelio simple pavimentoso está adaptado para la filtración; se encuentra en el recubrimiento de los vasos sanguíneos, los ganglios linfáticos y los alvéolos pulmonares. La capa simple de epitelio pavimentoso que reviste el corazón y los vasos sanguíneos se conoce como el *endotelio*. Un tipo similar de capa, denominado *mesotelio*, forma las membranas serosas que revisten las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal, y recubren los órganos de estas cavidades. Un *epitelio simple cuboidal* se encuentra en la superficie del ovario y la tiroides. El *epitelio columnar simple* reviste el intestino. Una forma de epitelio columnar simple tiene proyecciones semejantes a cabellos, denominados *cilios*, a menudo con células especializadas secretoras de moco, denominadas *células caliciformes*. Esta forma de epitelio columnar simple reviste las vías del aparato respiratorio[6].

Epitelio estratificado y seudoestratificado. El epitelio estratificado contiene más de una capa de células, y sólo la capa más profunda reposa sobre la membrana basal. Está diseñado para proteger la superficie corporal. El epitelio *estratificado pavimentoso queratinizado* constituye la epidermis de la piel. La queratina es una proteína fibrosa, dura, que se encuentra como filamentos en las células más externas de la piel. Un epitelio estratificado pavimentoso queratinizado está hecho de muchas capas. Las capas más cercanas a los tejidos subyacentes son cuboidales o columnares. Las células se tornan más irregulares y delgadas conforme se mueven más cerca de la superficie. Las células superficiales se llenan por completo de queratina y mueren, se descaman y las reemplazan las células más profundas. En las superficies húmedas como la boca y la lengua se encuentra un epitelio estratificado pavimentoso no queratinizado. Los epitelios estratificados cuboidal y columnar se encuentran en los conductos de las glándulas salivales y los conductos más grandes de las glándulas mamarias[6]. En los fumadores, las células epiteliales ciliadas columnares normales de la tráquea y los bronquios a menudo se reemplazan con células epiteliales estratificadas pavimentosas que son capaces de soportar mejor los efectos irritantes del humo del cigarrillo.

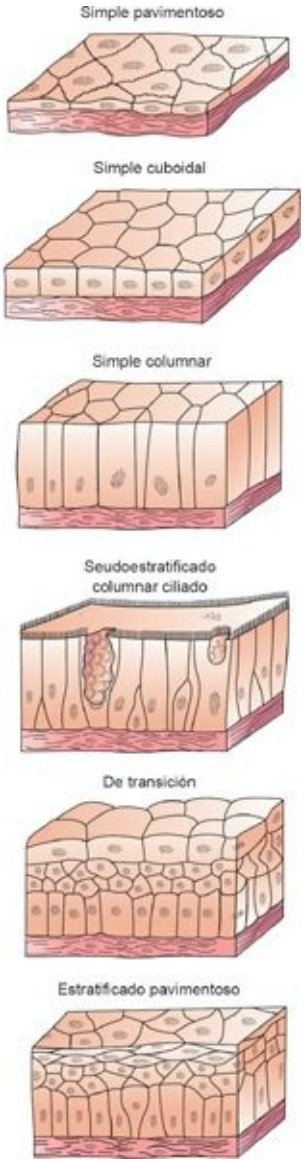


FIGURA 4-20 • Los diferentes tipos de tejidos epiteliales.

El *epitelio seudoestratificado* es un tipo de epitelio en el cual todas las células están en contacto con la matriz celular subyacente, aunque algunas no se extienden hasta la superficie. Un epitelio columnar ciliado seudoestratificado con células caliciformes forma el revestimiento de la mayor parte de la vía respiratoria superior. Todas las células altas que llegan hasta la superficie de este tipo de epitelio son ciliadas o células caliciformes productoras de moco. Las células basales que no llegan hasta la superficie sirven como células troncales para las células ciliadas o caliciformes[6]. El *epitelio de transición* es un epitelio estratificado que se caracteriza por células que cambian de forma y se vuelven más delgadas cuando el tejido se estira.

Este tejido se estira sin que se separen las células superficiales. El epitelio de transición está bien adaptado para el revestimiento de órganos que cambian de volumen en forma constante, como la vejiga urinaria.

Epitelio glandular. El tejido epitelial glandular está formado por células especializadas para producir una secreción líquida[6]. Este proceso suele acompañarse de la síntesis intracelular de macromoléculas, su naturaleza química es variable. Lo típico es que estas macromoléculas se almacenen en las células en pequeñas vesículas fijadas a la membrana denominadas *gránulos secretores*. Por ejemplo, los epitelios glandulares sintetizan, almacenan y secretan proteínas (p. ej., insulina), lípidos (p. ej., hormonas adrenocorticales, secreciones de las glándulas sebáceas), y complejos de carbohidratos y proteínas (p. ej., saliva). Son menos frecuentes las secreciones que requieren una actividad sintética mínima, como las producidas por las glándulas sudoríparas.

Todas las células glandulares surgen de los epitelios superficiales por medio de la proliferación celular e invasión del tejido conectivo subyacente, y todas liberan su contenido o secreciones hacia el compartimiento extracelular. Las *glándulas exocrinas*, como las glándulas sudoríparas y las glándulas mamarias en lactancia, retienen su conexión con el epitelio de superficie del cual se originaron. Esta conexión toma la forma de conductos tubulares revestidos de epitelio a través de los cuales pasan las secreciones hasta alcanzar la superficie. Las glándulas exocrinas a menudo se clasifican según la forma en que sus células liberan los productos de secreción. En las células de tipo *holocrino* (p. ej., las glándulas sebáceas), la célula glandular se rompe y libera su contenido completo hacia el sistema de conductos. Mediante mitosis de las células basales se producen nuevas generaciones de células que la reemplazan. El tipo de glándulas *merocrinas* (p. ej., las glándulas salivales, las glándulas exocrinas del páncreas) liberan sus productos glandulares mediante exocitosis. En las secreciones *apocrinas* (p. ej., glándulas mamarias, ciertas glándulas sudoríparas), la porción apical de la célula, junto con pequeñas porciones de citoplasma, se desprenden de la célula glandular. Las *glándulas endocrinas* son estructuras epiteliales cuya conexión con la superficie ha estado obliterada durante el desarrollo. Estas glándulas no tienen conductos y producen secreciones (es decir, hormonas) que se mueven directamente hacia el torrente sanguíneo.

Tejido conectivo y de sostén

El tejido conectivo o de sostén es el tejido más abundante en el cuerpo. Como su nombre lo indica, conecta y une, o sostiene los diversos tejidos[6]. El tejido conectivo es singular en cuanto a que sus células producen la matriz extracelular que sostiene y mantiene unidos los tejidos. Las cápsulas que rodean los órganos del cuerpo están compuestas de tejido conectivo. El hueso, tejido adiposo y cartílago son tipos especializados de tejido conectivo que funcionan para sostener los tejidos blandos del cuerpo y almacenar grasa. La proximidad de la matriz extracelular con los vasos sanguíneos permite que funcione como un medio de reintercambio a través del cual pasan los nutrientes y desechos metabólicos.

Origen y características

La mayoría de los tejidos conjuntivos se deriva del mesodermo embrionario, pero algunas derivan de la cresta neural, un derivado del ectodermo. Durante el desarrollo embrionario, las células del mesodermo migran desde su sitio de origen y rodean, y penetran los órganos en desarrollo. Estas células se denominan *células mesenquimatosas*, y el tejido que forman se denomina *mesénquima*. Los tejidos derivados de las células mesenquimatosas embrionarias incluyen hueso, cartílago y células adiposas (grasa). Además de proporcionar la fuente u origen de la mayoría de los tejidos conjuntivos, el mesénquima se desarrolla hacia otras estructuras como las células sanguíneas y los vasos sanguíneos. Las células del tejido conectivo incluyen fibroblastos, condroblastos, osteoblastos, células troncales hematopoyéticas, células sanguíneas, macrófagos, células cebadas y adipositos[6, 9]. La matriz del cordón umbilical está compuesta de un segundo tipo de mesodermo embrionario denominado *tejido conectivo mucoso* o *jalea de Wharton.*

Tipos de tejido conectivo

El tejido conectivo adulto se divide en 2 tipos: tejido conectivo propio, el cual es el foco de la discusión en este capítulo, y tejido conectivo especializado (cartílago, hueso y células sanguíneas), el cual se analiza en otros capítulos. Existen 4 tipos reconocidos de tejido conectivo propio: tejido conectivo laxo (areolar), adiposo, reticular y denso[6, 9].

Tejido conectivo laxo. El tejido conectivo laxo, también conocido como *tejido areolar*, es suave y flexible. Llena los espacios entre las vainas musculares y forma una capa que recubre los vasos sanguíneos y linfáticos (figura 4-21). El tejido conectivo areolar sostiene los tejidos epiteliales y proporciona el medio por el cual se nutren estos tejidos. En un órgano que

contiene tejido epitelial funcional y tejido conectivo de sostén, se utiliza el término *tejido parenquimatoso* para describir el epitelio funcional en oposición al armazón del tejido conectivo o estroma.

El tejido conectivo laxo se caracteriza por una abundancia de sustancia base y tejido líquido que aloja a las células de tejido conectivo fijas: fibroblastos, células cebadas, células adiposas o de grasa, macrófagos y leucocitos. Las células del tejido conectivo laxo secretan sustancias que forman la matriz extracelular que sostiene y conecta las células del cuerpo. Los fibroblastos son las más abundantes de estas células. Son los responsables de la síntesis de la sustancia fibrosa y semejante a gel que llena los espacios intercelulares del cuerpo y la producción de fibras de colágeno, elásticas y reticulares.

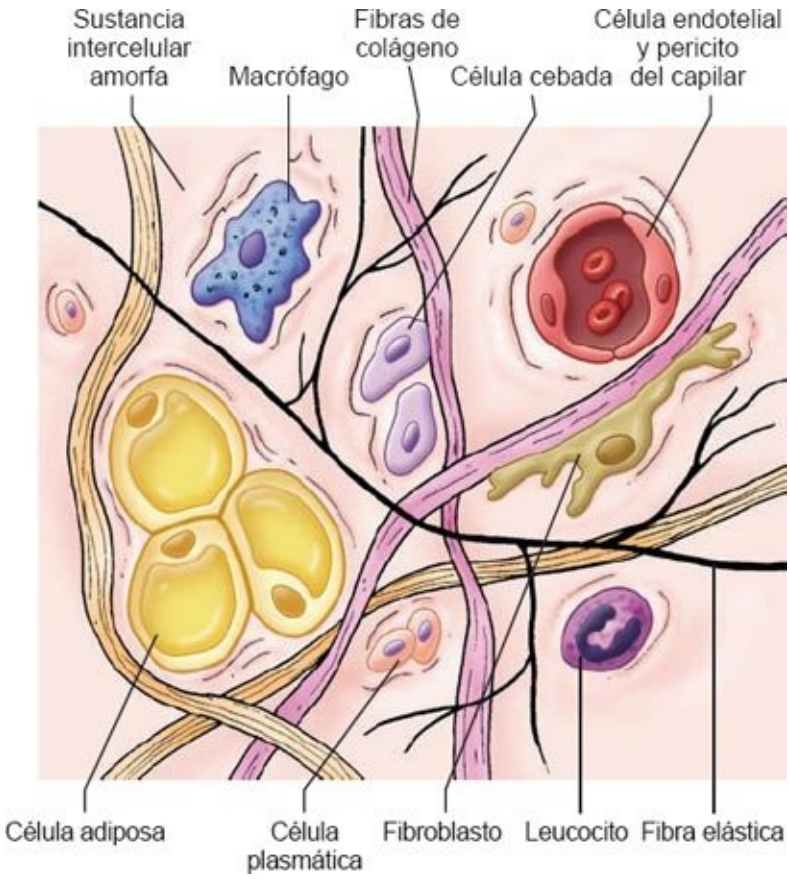


FIGURA 4-21 • Representación esquemática de las células que se observan en el tejido conectivo laxo. Las células en la matriz extracelular, la cual está bañada en líquido tisular que se origina en los capilares.

La *lámina basal* es un tipo especial de matriz intercelular que está presente en donde el tejido conectivo se pone en contacto con el tejido que sostiene. Es visible sólo con microscopio electrónico y la producen las células

epiteliales. En muchos sitios, las fibras reticulares, producidas por las células del tejido conectivo, está relacionado con la lámina basal[6]. Juntas, la lámina basal y la capa reticular forman la membrana basal que se observa en el microscopio de luz. A lo largo de la interfase entre el tejido conectivo y las fibras musculares, en las células de Schwann del SNP, en la superficie basal de las células endoteliales y en las células grasas, se encuentra la membrana basal. Estas membranas basales unen las células a los tejidos conjuntivos subyacentes o circundantes, sirven como filtros selectivos para partículas que pasan entre el tejido conectivo y otras células, y contribuyen a la regeneración y reparación celular.

Tejido adiposo. El tejido adiposo es una forma especial de tejido conectivo en el cual predominan los adipositos. Éstos no generan una matriz extracelular pero mantienen un gran espacio intracelular[6]. Estas células almacenan grandes cantidades de triglicéridos y son el depósito de energía más grande del cuerpo. El tejido adiposo ayuda a llenar espacios entre tejidos y ayuda a mantener los órganos en su lugar. La grasa subcutánea ayuda a dar forma al cuerpo. Debido a que la grasa es un mal conductor de calor, el tejido adiposo sirve como un aislante térmico para el cuerpo. El tejido adiposo existe en 2 formas: unilocular y multilocular. El tejido adiposo unilocular (blanco) está compuesto de células en las cuales la grasa está contenida en una sola gota grande en el citoplasma. El tejido adiposo multilocular (pardo) está compuesto de células que contienen múltiples gotas de grasa y numerosas mitocondrias.

Tejido conectivo reticular. El *tejido reticular* se caracteriza por una red de fibras intercaladas con fibroblastos y macrófagos. Los fibroblastos sintetizan fibras de colágeno tipo III. El tejido reticular forma la arquitectura de los sinusoides hepáticos, el tejido adiposo, la médula ósea y los tejidos linfoides como el bazo.

Tejido conectivo denso. El tejido conectivo denso existe en 2 formas: el denso irregular y el denso regular. El tejido conectivo denso irregular consiste de los mismos componentes que se encuentran en el tejido conectivo laxo, pero presenta un predominio de fibras de colágeno y un menor número de células. Este tipo de tejido se encuentra en la dermis de la piel (es decir, la capa reticular), las cápsulas fibrosas de muchos órganos y las vainas fibrosas del cartílago (es decir el pericondrio) y del hueso (es decir, el periostio). Forma también la fascia que reviste músculos y órganos. El tejido conectivo regular es rico en fibras de colágeno, forma los tendones y aponeurosis que unen los

músculos al hueso u otros músculos, y los ligamentos que unen hueso con hueso.

Tejido muscular

El tejido muscular, cuya función principal es la contracción, es el responsable del movimiento del cuerpo y sus partes, y de los cambios en el tamaño y forma de los órganos internos. El tejido muscular contiene 2 tipos de fibras que son responsables de la contracción: los filamentos delgados y los gruesos. Los filamentos delgados están compuestos principalmente de actina, mientras que los filamentos gruesos están compuestos de miosina. Los 2 tipos de miofilamentos ocupan el grueso del citoplasma, el cual en las células musculares se denomina *sarcoplasma*[9].

Existen 3 tipos de tejidos musculares: *esquelético, cardíaco* y *liso.* Los músculos esquelético y cardíaco son músculos estriados, en los cuales los filamentos de actina y miosina están arreglados en grandes haces paralelos, lo que le da el aspecto estriado o rayado a las fibras musculares cuando se observan con el microscopio. El *músculo liso* carece de estriaciones y se encuentra en el iris del ojo, las paredes de los vasos sanguíneos, en órganos huecos como el estómago y la vejiga urinaria, así como en tubos huecos como los uréteres y el conducto biliar común, que conectan órganos internos[9].

Tanto el músculo esquelético como el cardíaco son incapaces de tener actividad mitótica necesaria para reemplazar las células lesionadas. Sin embargo, el músculo liso es capaz de proliferar y tener actividad mitótica. Algunos aumentos en el músculo liso son fisiológicos, como ocurre en el útero durante el embarazo. Otros aumentos, como el aumento del músculo liso que ocurre en las arterias de personas con hipertensión crónica, son patológicos.

Aunque los 3 tipos de músculo difieren de manera significativa en cuanto a su estructura, propiedades contráctiles y mecanismos de control, tienen muchas similitudes. En la siguiente sección, se presentan las propiedades estructurales del músculo esquelético como el prototipo del tejido muscular estriado. Se analiza también el músculo liso y las formas en las cuales difiere del músculo esquelético.

Músculo esquelético

El *músculo esquelético* es el tejido más abundante en el cuerpo, constituye del 40% al 45% del peso corporal total[9]. La mayor parte de los músculos

esqueléticos están sujetos a los huesos y su contracción es la responsable de los movimientos del esqueleto. Cada músculo esquelético es un órgano aislado formado por cientos o miles de fibras musculares. En la periferia de las fibras de músculo esquelético, se encuentran células satélite diseminadas al azar. Éstas representan una fuente de células mioblásticas indiferenciadas que participan en la limitada capacidad de regeneración del músculo esquelético. Aunque predominan las fibras musculares, también están presentes cantidades sustanciales de tejido conectivo, vasos sanguíneos y fibras nerviosas.

Organización y estructura. En un músculo intacto, varias capas diferentes de tejido conectivo mantienen juntas las fibras musculares individuales. Los músculos esqueléticos como el bíceps braquial están rodeados de un recubrimiento de tejido conectivo denso irregular denominado *epimisio* (figura 4-22A). Cada músculo está dividido en haces más pequeños denominados *fascículos,* los cuales están rodeados de un recubrimiento de tejido conectivo denominado *perimisio.* El número de fascículos y su tamaño varía en los diferentes músculos. Los fascículos consisten en muchas estructuras alongadas denominadas *fibras musculares,* cada una de las cuales está rodeada de tejido conectivo denominado *endomisio.* Los músculos esqueléticos son estructuras sinciciales o multinucleadas, lo que significa que no existe un límite celular verdadero dentro de la fibra del músculo esquelético[9].

El sarcoplasma de la fibra muscular está contenido dentro del sarcolema, el cual representa la membrana celular. Alojados dentro del sarcoplasma se encuentran los elementos contráctiles actina y miosina, los cuales están ordenados en haces paralelos denominados *miofibrillas.* Los miofilamentos delgados, de tinción más clara están compuestos de actina y los miofilamentos más gruesos y de tinción más oscura están compuestos de miosina. Cada miofibrilla consiste en unidades que se repiten en forma regular a lo largo de la miofibrilla, denominadas *sarcómeros* (figura 4-22B)[9].

Los sarcómeros son las unidades estructurales y funcionales de los músculos cardíaco y esquelético. Un sarcómero se extiende de una línea Z a otra línea Z. Dentro del sarcómero existen bandas alternadas claras y oscuras. La porción central del sarcómero contiene una banda oscura (banda A) que consiste principalmente en filamentos de miosina con un poco de superposición con filamentos de actina. Sobre la línea Z, la banda I más clara contiene sólo filamentos de actina; por lo tanto, se necesitan 2 sarcómeros para completar una banda I. A la mitad de la banda A se encuentra una zona H que representa la región en donde sólo se encuentren filamentos de miosina. En el

centro de la zona H existe una delgada banda oscura, la banda M o línea M, producida por las uniones entre filamentos de miosina. Las líneas Z consisten de elementos cortos que interconectan y proporcionan un punto de anclaje para los filamentos delgados de actina provenientes de 2 sarcómeros adyacentes.

El *retículo sarcoplásmico*, el cual es comparable al RE liso, está compuesto de túbulos longitudinales que corren paralelos a las fibras musculares y rodean cada miofibrilla (figura 4-22D). Esta red termina en regiones semejantes a sacos crecidos, denominados *sacos laterales* o *cisternas terminales*. Estos sacos almacenan calcio que se libera durante la contracción muscular. Una proteína fijadora denominada *calsecuestrina* que se encuentra en la cisterna terminal, permite que en la cisterna se secuestre una concentración elevada de iones calcio[9]. El nivel de concentración de iones calcio en las cisternas es 10 000 veces mayor que en el sarcoplasma.

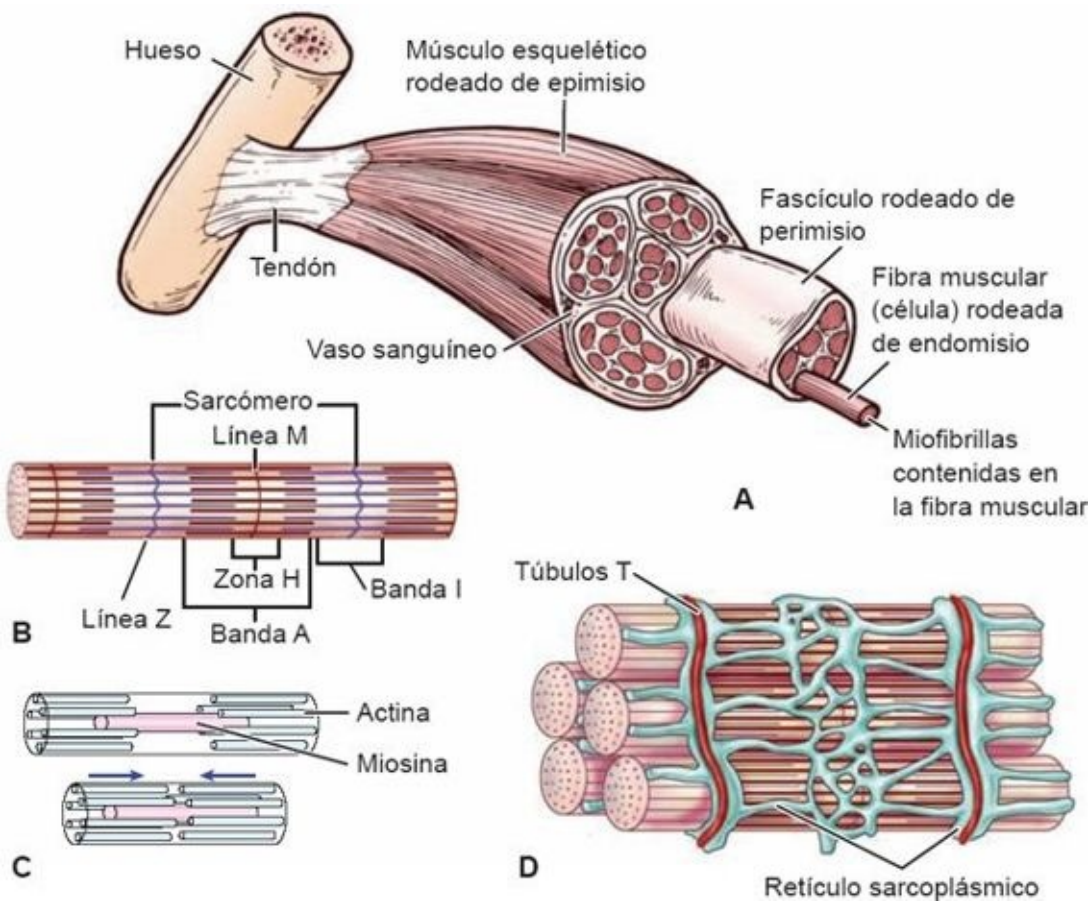


FIGURA 4-22 • Componentes del tejido conectivo de un músculo esquelético (**A**). Estriaciones de la miofibrilla que muestran la superposición de proteínas contráctiles y las bandas A e I, la zona H y las líneas Z y M (**B**). Los estados de relajación y contracción de la miofibrilla que muestran la posición de los filamentos de actina (*azul*) entre los filamentos de miosina (*rosa*) en el músculo relajado (*arriba*) y cuando jalan las membranas Z una hacia la otra (*abajo*) al momento que se contrae el músculo (**C**). El

retículo sarcoplásmico con los túbulos T (**D**).

Un segundo sistema de túbulos consiste en *túbulos transversos* o *túbulos T,* los cuales son extensiones de la membrana plasmática y corren perpendiculares a la fibra muscular. La porción hueca o lumen del túbulo transverso se continúa con el compartimiento de líquido extracelular. Los potenciales de acción, que se conducen con rapidez sobre la superficie de la fibra muscular, a su vez se propagan mediante los túbulos T hacia el retículo sarcoplásmico. Conforme el potencial de acción se mueve a través de los sacos laterales, éstos liberan calcio, lo que inicia la contracción muscular. La membrana del retículo sarcoplásmico tiene también un mecanismo de transporte activo para bombear el calcio de regreso al retículo. Esto evita interacciones entre los iones de calcio y los filamentos de actina y miosina después de que cesa la contracción muscular.

Contracción del músculo esquelético. Durante la contracción del músculo esquelético los filamentos gruesos de miosina y los delgados de actina resbalan uno sobre el otro, con lo que se acorta la fibra muscular, aunque la longitud individual de los filamentos grueso y delgado permanecen sin cambio (figura 4-22C). Las estructuras responsables de que resbalen los filamentos son las cabezas de la miosina que forman puentes transversales con los filamentos delgados de actina (figura 4-23). Cuando se activan por el ATP, los puentes transversales rotan en un arco fijo, de manera semejante a los remos de un barco, al tiempo que se fijan al filamento de actina. Durante la contracción, cada puente transversal sufre su propio ciclo de movimiento, formando una unión puente y liberándola, y después se mueve hacia otro sitio en donde ocurre la misma secuencia de movimiento. Esto jala a los filamentos delgados y gruesos en dirección opuesta.

La miosina es el constituyente principal del filamento grueso. Ésta consiste en una delgada cola, la cual proporciona una columna estructural para el filamento y una cabeza globular. Cada cabeza globular contiene un sitio de fijación capaz de unirse a un sitio complementario en la molécula de actina. Además del sitio de fijación para la actina, cada cabeza de miosina tiene un sitio activo separado que cataliza el desdoblamiento del ATP para proporcionar la energía necesaria para activar la cabeza de la miosina de manera que pueda formar el puente transversal con la actina. Después de la contracción, la miosina también fija ATP, con lo que se rompe la unión entre actina y miosina. Las moléculas de miosina están reunidas lado a lado en filamentos gruesos de tal manera que la mitad de ellos tienen sus cabezas hacia un extremo del filamento y sus colas hacia el otro extremo; la otra mitad está

ordenada de manera opuesta.

Los filamentos delgados están compuestos principalmente de actina, una proteína globular alineada en 2 filas que se tuercen una sobre la otra para formar un filamento helicoidal. En relación con cada filamento de actina existen 2 proteínas reguladoras, la tropomiosina y la troponina (figura 4-23A). La *tropomiosina*, que descansa en hendiduras del filamento de actina, proporciona el sitio para la fijación de las cabezas globulares del filamento de miosina. En el estado no contraído, la *troponina* cubre los sitios de unión de la tropomiosina y evita la formación de los puentes transversales entre la actina y la miosina. Durante un potencial de acción, los iones de calcio liberados del retículo sarcoplásmico difunden hacia las miofibrillas adyacentes, en donde se unen a la troponina. La fijación del calcio a la troponina descubre los sitios de fijación de la tropomiosina de tal manera que las cabezas de la miosina ya pueden fijarse y formar los puentes transversales[6]. Se utiliza la energía proveniente del ATP para romper los puentes transversales de actina y miosina, lo que detiene la contracción muscular. Después de que se rompe la unión entre la actina y la miosina, disminuye la concentración de calcio alrededor de las miofibrillas ya que el calcio se transporta de manera activa hacia el retículo sarcoplásmico mediante una bomba de membrana que utiliza la energía derivada del ATP.

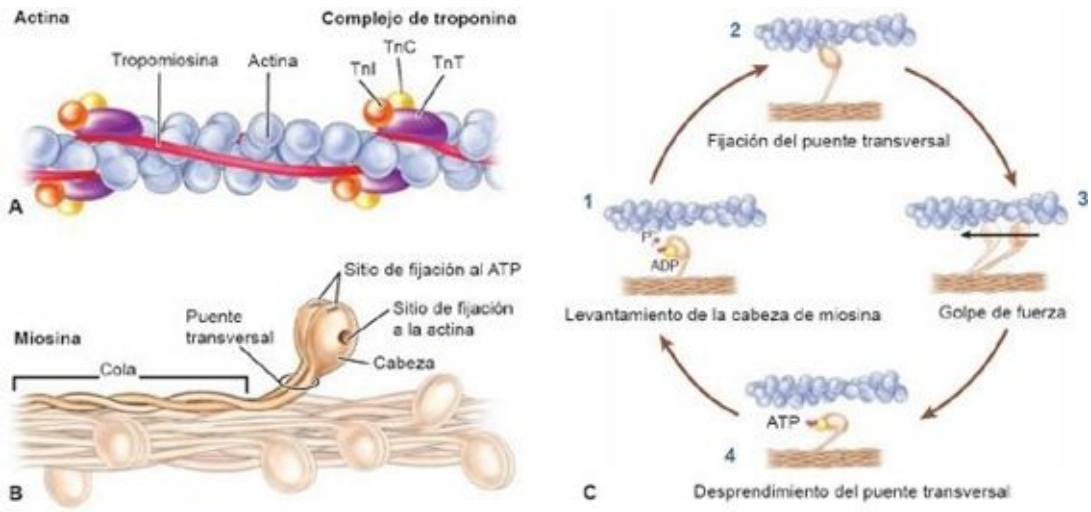


FIGURA 4-23 • Estructura molecular del filamento delgado de actina (**A**) y el filamento más grueso de miosina (**B**) del músculo estriado. El filamento delgado es un doble filamento helicoidal de moléculas de actina con moléculas de tropomiosina y troponina que descansan a lo largo de las hendiduras de los filamentos de actina. (**C**) Secuencia de sucesos implicados en el deslizamiento de los filamentos adyacentes de actina y miosina: (*1*) La inclinación de la cabeza de miosina ocurre conforme el ATP se convierte en ADP, (*2*) fijación del puente transversal, (*3*) golpe de fuerza durante el cual la cabeza de la miosina se dobla conforme mueve la actina hacia delante y (*4*) el desprendimiento del puente transversal

ocurre cuando un nuevo ATP se fija a la cabeza de miosina.

La base de la rigidez cadavérica se explica por la fijación de actina y miosina. Conforme el músculo empieza a degenerarse después de la muerte, las cisternas sarcoplásmicas liberan sus iones de calcio, lo que permite que las cabezas de miosina se combinen con sus sitios en la molécula de actina. Conforme disminuye el suministro de ATP, ya no se dispone de una fuente energética para iniciar la interacción normal entre la actina y la miosina y el músculo está en un estado de rigor hasta que una mayor degeneración destruye los puentes transversales entre la actina y la miosina[6].

Músculo liso

Al músculo liso a menudo se le denomina *músculo involuntario* debido a que su actividad surge de manera espontánea o a través de la actividad del sistema nervioso autónomo. Las contracciones del músculo liso son más lentas y más sostenidas que las del músculo esquelético o el cardíaco.

Organización y estructura. Las células del músculo liso son fusiformes y más pequeñas que las fibras del músculo esquelético. Cada célula de músculo liso tiene un núcleo central. En las fibras del músculo liso no están presentes las líneas Z ni las líneas M, y las estriaciones transversales están ausentes porque los haces de filamentos no son paralelos si no que se entrecruzan en forma oblicua en toda la célula. En su lugar, los filamentos de actina están fijados a estructuras denominadas *cuerpos densos* (figura 4-24). Algunos de los cuerpos densos están fijados a la membrana celular y otros están dispersos en la célula y se unen entre sí mediante proteínas estructurales[6, 9].

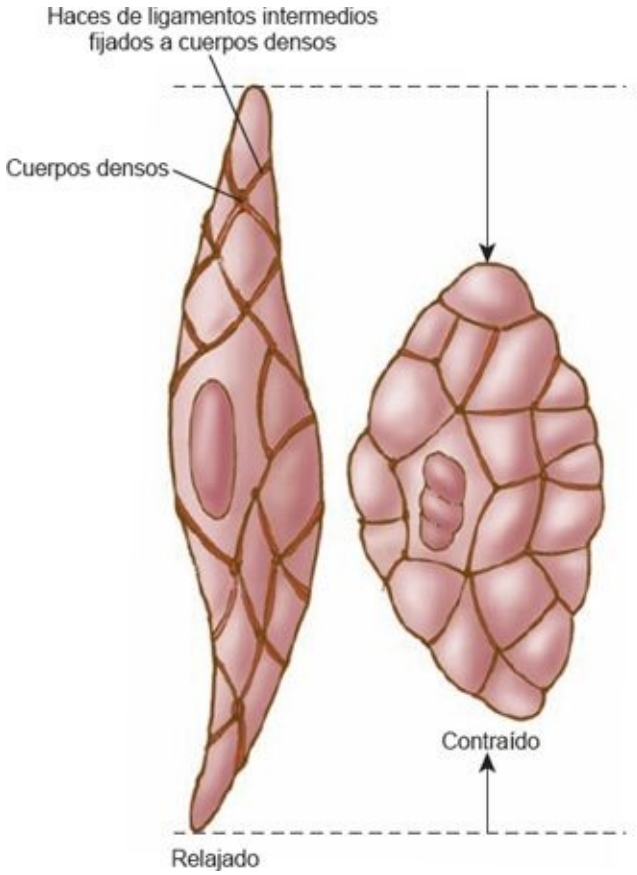


FIGURA 4-24 • Estructura del músculo liso que muestra los cuerpos densos. En el músculo liso, la fuerza de contracción se transmite a la membrana celular mediante haces de fibras intermedias.

La falta de líneas Z y la superposición regular de elementos contráctiles proporciona un mayor rango de desarrollo de tensión. Esto es importante en los órganos huecos que se someten a cambios de volumen, con los consecuentes cambios en la longitud de las fibras de músculo liso en sus paredes. Incluso con la distensión de un órgano hueco, las fibras de músculo liso retienen cierta capacidad de desarrollar tensión, mientras que tal distensión estiraría el músculo esquelético más allá del área en donde se superponen los filamentos delgado y grueso.

El músculo liso suele ordenarse en capas o haces. En los órganos huecos, como el intestino, los haces están organizados en la muscular externa que tiene 2 capas, una capa externa longitudinal y otra interna, circular. Una muscular mucosa más delgada que a menudo se encuentra entre la muscular externa y el endotelio. En los vasos sanguíneos, los haces están ordenados en forma circular o helicoidal alrededor de la pared del vaso.

Contracción del músculo liso. Al igual que en el músculo esquelético y el

cardíaco, la contracción del músculo liso se inicia mediante un aumento en el calcio intracelular. Sin embargo, el músculo liso difiere del músculo esquelético en la forma en que se forman sus puentes transversales. El retículo sarcoplásmico del músculo liso está menos desarrollado que en el músculo esquelético y no están presentes túbulos transversos. El músculo liso depende de la entrada del calcio extracelular y su liberación desde el retículo sarcoplásmico para que se efectúe la contracción muscular[6]. Esta dependencia en el movimiento del calcio extracelular a través de la membrana celular durante la contracción muscular es la base de la acción de los fármacos bloqueadores del calcio que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Además, el músculo liso carece de troponina, la proteína reguladora que fija el calcio que se encuentra en el músculo esquelético y el cardíaco. En vez de ella, depende de otra proteína fijadora de calcio denominada *calmodulina.* El complejo calciocalmodulina se fija a y activa los filamentos gruesos que contienen miosina, los cuales interactúan con la actina.

Tipos de músculo liso. El músculo liso se divide en 2 categorías amplias según el modo de activación: músculo liso de multiunidad y el de monounidad. En el músculo liso de *multiunidad*, cada unidad opera casi de forma independiente de las demás y a menudo es inervado por un solo nervio, como ocurre en el músculo esquelético. Tiene poca o nula actividad inherente, y depende del sistema nervioso autónomo para su activación. Este tipo de músculo liso se encuentra en el iris, en las paredes del conducto deferente y el que se fija a los cabellos en la piel. Las fibras de músculo liso de *monounidad* están en contacto estrecho unas con otras y se contraen de manera espontánea sin la estimulación nerviosa u hormonal. Por lo general, la mayoría de las fibras musculares se contraen de manera sincrónica, de ahí el término de músculo liso de *monounidad*. Algunos músculos lisos de monounidad, como el que se encuentra en el tubo digestivo, son autoexcitables. Esto, por lo general, suele relacionarse con un ritmo de onda lenta básico transmitido de una célula a otra por nexos (es decir, uniones de brecha) formados mediante la fusión de membranas celulares adyacentes. No se conoce la causa de esta actividad de onda lenta. La intensidad de la contracción aumenta con la frecuencia del potencial de acción. Ciertas hormonas, otros agentes y factores locales modifican la actividad del músculo liso al despolarizar o hiperpolarizar la membrana. Las células del músculo liso que se encuentran en el útero y los vasos sanguíneos de diámetro pequeño, son también músculo liso de monounidad.

Tejido nervioso

El tejido nervioso está distribuido en todo el cuerpo como un sistema de comunicación integrado. Anatómicamente, el sistema nervioso se divide en SNC, el cual consiste del cerebro y la médula espinal, y el SNP, el cual consiste en las fibras nerviosas y ganglios que existen fuera del SNC. Las células nerviosas se desarrollan a partir del ectodermo embrionario, las células nerviosas están altamente diferenciadas y, por lo tanto, no son capaces de regeneración en la vida posnatal.

Estructuralmente, el tejido nervioso consiste de 2 tipos celulares: las células nerviosas o neuronas, y las células de la neuroglía o de sostén. La mayoría de las células nerviosas consisten de 3 partes: el soma o cuerpo celular, dendritas y el axón. Las dendritas llenas de citoplasma, las cuales son prolongaciones múltiples, reciben y llevan estímulos provenientes del ambiente, de células sensitivas epiteliales y de otras neuronas a la célula. El axón, el cual es una prolongación única llena de citoplasma, se especializa en la generación y conducción de impulsos nerviosos desde el cuerpo celular a otras células nerviosas, células musculares y células glandulares.

Las neuronas se clasifican como aferentes y eferentes según su función. Las neuronas aferentes o sensitivas llevan la información hacia el SNC; participan en la recepción de información sensorial desde el ambiente externo y desde dentro del cuerpo. Las neuronas eferentes o motoras llevan la información desde el SNC; se necesitan para el control de las fibras musculares y las glándulas endocrinas y exocrinas.

La comunicación entre neuronas y los órganos efectores como las células musculares, ocurre en estructuras especializadas denominadas *sinapsis*. En la sinapsis, mensajeros químicos (es decir, neurotransmisores) alteran el potencial de membrana para conducir impulsos de un nervio a otro o desde una neurona a una célula efectora. Además, existe la sinapsis eléctrica en la cual las células nerviosas se vinculan a través de uniones de brecha que permiten el paso de iones de una célula a otra. La neuroglía (**glia** significa «pegamento») son células que sostienen las neuronas, forman la mielina y tienen funciones tróficas y fagocíticas. En el SNC se encuentran 4 tipos de neuroglía: astrositos, oligodendrocitos, microglía y células ependimarias. Los astrositos son los más abundantes de la neuroglía. Tienen muchas prolongaciones largas que rodean los vasos sanguíneos en el SNC. Proporcionan soporte estructural para las neuronas y sus extensiones forman una barrera sellada que protege al SNC. Los oligodendrocitos proporcionan la mielinización de las prolongaciones neuronales en el SNC. La microglía son

células fagocíticas que representan al sistema fagocítico mononuclear en el sistema nervioso. Las células ependimarias revisten las cavidades del cerebro y médula espinal y están en contacto con el líquido cefalorraquídeo. En el SNP, las células de soporte consisten en las células se Schwann y células satélite. Las primeras proporcionan la mielinización de los axones y las dendritas, y las satélite encierran y protegen a los ganglios de la raíz dorsal y las células ganglionares autónomas.

Componentes del tejido extracelular

La discusión hasta ahora se ha enfocado en los componentes celulares de los diferentes tipos de tejidos. Dentro de los tejidos, las células se encuentran unidas por uniones celulares; el espacio entre ellas está lleno con una matriz extracelular; y las moléculas de adhesión forman los contactos intercelulares.

Matriz extracelular

Los tejidos no están hechos sólo de células. Gran parte de su volumen está constituido por una matriz extracelular. Esta matriz está compuesta de una variedad de proteínas y polisacáridos (es decir, una molécula conformada por muchos azúcares)[6]. Estas proteínas y polisacáridos son secretados en el sitio, y están organizados en una malla de soporte en relación estrecha con las células que las producen. La cantidad y composición de la matriz varía con los diferentes tejidos y su función. En el hueso, por ejemplo, la matriz es más abundante que las células que la rodean; en el cerebro, las células son mucho más abundantes y la matriz es sólo un constituyente menor[6].

La matriz extracelular está constituida por 2 principales clases de macromoléculas extracelulares. La primera está compuesta de cadenas de polisacáridos de la clase denominada *glucosaminoglucanos* (GAG) los cuales suelen encontrarse ligados a proteínas como proteoglucanos[10]. El segundo tipo consiste en proteínas fibrosas (es decir, colágeno y elastina) y las proteínas adhesivas fibrosas (es decir, fibronectina y laminina) que se encuentran en la membrana basal. Los miembros de cada una de estas 2 clases de macromoléculas extracelulares acuden en una variedad de formas y tamaños.

Los proteoglicanos y las moléculas GAG en el tejido conectivo forman una sustancia altamente hidratada, semejante a gel o un gel tisular, en el cual están sumergidas las proteínas fibrosas[10]. El gel polisacárido resiste fuerzas de compresión, las fibras de colágeno fortalecen y ayudan a organizar a la

matriz, la elastina semejante a hule le agrega resiliencia y las proteínas adhesivas ayudan a que las células se fijen a la parte adecuada de la matriz. Los polisacáridos en el gel tisular son altamente hidrofílicos y forman gel aun en concentraciones bajas. También acumulan una carga negativa que atrae los cationes como el sodio, los cuales son osmóticamente activos, lo que causa que grandes cantidades de agua penetren a la matriz. Esto crea una presión de tumefacción o turgencia, que permite que la matriz soporte grandes fuerzas de compresión. Esto contrasta con el colágeno la cual resiste fuerzas de estiramiento. Por ejemplo, la matriz del cartílago que reviste la articulación de la rodilla soporta presiones de cientos de atmósferas debido a este mecanismo.

Las moléculas GAG y los proteoglicanos en el tejido conectivo suelen constituir menos del 10% por peso de tejido fibroso. Debido a que forman un gel hidratado, las moléculas llenan la mayor parte del espacio extracelular, lo que proporciona soporte mecánico para los tejidos al tiempo que asegura una rápida difusión del agua y los electrolitos así como la migración de células. Se cree que una GAG, hialuronan o ácido hialurónico, desempeña un papel importante como relleno o durante el desarrollo embrionario. Crea un espacio acelular dentro del cual con el tiempo migran las células[10]. Cuando la migración celular y el desarrollo del órgano se terminan, el hialuronan excesivo lo degrada la enzima hialuronidasa. Hialuronan es también importante en la dirección del reemplazo celular que ocurre durante la reparación de heridas[10].

En el espacio extracelular se encuentran 3 tipos de fibras: colágeno, elastina y fibras reticulares. El **colágeno** es la proteína más frecuente en el cuerpo. Es una fibra resistente, inerte, de color blanco que sirve como armazón estructural para la piel, ligamentos, tendones y muchas otras estructuras. La *elastina* actúa como una liga; se estira y después vuelve a su forma original. Las fibras de elastina abundan en estructuras que están sujetas a estiramiento frecuente, como la aorta y algunos ligamentos. Las *fibras reticulares* son fibras extremadamente delgadas que crean una red flexible en los órganos sujetos a cambios en la forma o el volumen, como el bazo, hígado, útero o la capa muscular intestinal[6].

Moléculas de adhesión

Las clases importantes de macromoléculas extracelulares son las CAM. Éstas pueden ser moléculas de adhesión célula a célula o célula a matriz. Existen 4 clases principales de CAM: cadherinas, selectinas, integrinas y la superfamilia de proteínas inmunoglobulinas (Ig)[10]. Las cadherinas, selectinas e integrinas

dependen de los iones calcio extracelulares (o magnesio en algunas integrinas) para funcionar. Las moléculas de adhesión célula a célula independientes del calcio pertenecen a la superfamilia de proteínas Ig.

Cadherinas. Las cadherinas unen partes del citoesqueleto interno (actina y estructuras denominadas *cateninas*) con las cadherinas extracelulares de una célula adyacente[10]. Este tipo de unión se denomina *hemofílico,* lo que significa que las moléculas de una célula se fijan a otras moléculas del mismo tipo en las células adyacentes. Se conocen más de 40 diferentes tipos de cadherinas, y se encuentran en uniones intercelulares como la zónula y la mácula de adherencia[10].

Selectinas. Las selectinas se fijan a los carbohidratos presentes en los ligandos de una célula adyacente en una interacción tipo *heterofílico.* En las interacciones heterofílicas, las moléculas de una célula se fijan a moléculas de un tipo diferente en las células adyacentes. Las selectinas se encuentran sobre las células endoteliales activadas de los vasos sanguíneos, sobre los leucocitos y sobre las plaquetas. Las selectinas, junto con las integrinas y las IG, participan en el movimiento leucocitario a través del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos durante la inflamación[10].

Integrinas. Las integrinas suelen ayudar en la fijación de células epiteliales a la membrana basal subyacente[10]. A diferencia de otras CAM, son heterodímeros que consisten en subunidades a y b. Extracelularmente, se encuentras unidas a la fibronectina y laminina, los 2 componentes principales de la membrana basal. Al igual que las cadherinas, su porción intracelular está ligada a la actina. Un grupo de integrinas está relacionada con los hemidesmosomas, mientras que otras están relacionadas con la superficie de leucocitos, macrófagos y plaquetas. Las integrinas suelen tener una afinidad débil con sus ligandos a menos que éstos estén relacionados con contactos focales celulares y hemidesmosomas. Esto permite cierto movimiento entre las células excepto en donde se requiere de una fijación firme para unir células epiteliales al tejido conectivo subyacente.

Ciertas integrinas desempeñan un papel importante al permitir el paso de leucocitos a través de la pared del vaso, un proceso denominado *transmigración*. Las personas afectadas con insuficiencia de la adhesión de leucocitos son incapaces de sintetizar moléculas de integrina adecuadas[10]. Como resultado, presentan infecciones bacterianas repetidas debido a que sus leucocitos son incapaces de transmigrar a través de las paredes de los vasos.

La superfamilia inmunoglobulina. Las proteínas de la superfamilia de Ig consisten en grupos de una o más proteínas de adhesión semejantes a Ig que son estructuralmente similares a las moléculas de anticuerpos. El ejemplo mejor estudiado de las proteínas de la superfamilia Ig es el de las moléculas de adhesión de célula nerviosa (MACN), las cuales se expresan en una variedad de células, que incluyen las células nerviosas. Todas son independientes de los iones de calcio pero, a diferencia de otras CAN, participan en interacciones homofílicas o heterofílicas. Las fijaciones heterofílicas son a otros miembros de la superfamilia como moléculas de adhesión intracelular (ICAM, por sus siglas en inglés). Durante el desarrollo temprano del SNC, las células en el techo del tubo neural expresan altas concentraciones de MACN en su superficie celular y son incapaces de moverse debido a adhesiones intercelulares. Las futuras células de la cresta neural pierden sus MACN y empiezan a migrar a diversas áreas del cuerpo. Los miembros de la superfamilia Ig también desempeñan un papel en el proceso de migración de los leucocitos durante la inflamación.

EN RESUMEN

Las células corporales están organizadas en 4 tipos de tejidos básicos: epitelial, conjuntivo, muscular y nervioso. El epitelio cubre y reviste las superficies corporales, y forma los componentes funcionales de las estructuras glandulares. El tejido epitelial se clasifica en 3 tipos según la forma de las células y el número de capas que están presentes: simple, estratificado y seudoestratificado. Las

células en el tejido epitelial se mantienen juntas mediante 3 tipos de uniones intercelulares: apretada, adherente y de brecha. Están unidas al tejido subyacente mediante hemidesmosomas.

El tejido conectivo sostiene y conecta las estructuras corporales; forma los huesos y el sistema esquelético, las estructuras articulares, células sanguíneas y sustancias intercelulares. El tejido conectivo propio se divide en 4 tipos: laxo o areolar, el cual llena los espacios corporales y se caracteriza por una abundancia de sustancia básica; adiposo, el cual almacena grasa: reticular, el cual forma la armazón arquitectónica en muchas estructuras corporales; y el denso, regular e irregular, el cual forma estructuras tales como tendones y ligamentos (regular) y la dermis de la piel (irregular).

El tejido muscular es un tejido especializado que está diseñado para la contractilidad. Existen 3 tipos de tejido muscular: esquelético, cardíaco y

liso. Los filamentos de actina y miosina interactúan para producir el acortamiento del músculo, un proceso activado por la presencia del calcio. En el músculo esquelético, se libera el calcio desde el retículo sarcoplásmico en respuesta a un potencial de acción. El tejido liso a menudo se le denomina *músculo involuntario* debido a que se contrae en forma espontánea o a través de la actividad del sistema nervioso autónomo. Difiere del músculo esquelético en que su retículo sarcoplásmico está menos definido y depende de la entrada de iones de calcio extracelular para la contracción muscular.

El tejido nervioso está diseñado con el propósito de comunicación e incluye neuronas, las estructuras de soporte neural y las células ependimarias que revisten los ventrículos del cerebro y el canal espinal.

La matriz extracelular está hecha de una variedad de proteínas y polisacáridos. Estas proteínas y polisacáridos se secretan localmente y

están organizados en una red de soporte en relación estrecha con las células que las producen. La cantidad y composición de la matriz varía según los diferentes tejidos y sus funciones. Las fibras extracelulares incluyen fibras de colágeno, la cual forma parte de los tendones y ligamentos; las fibras elásticas, que se encuentran en las grandes arterias y algunos ligamentos; y las fibras reticulares delgadas, las cuales abundan en los órganos que están sujetos a cambios de volumen (p. ej., bazo e hígado). Las clases importantes de macromoléculas extracelulares son las moléculas de adhesión que mantienen los contactos intercelulares. Existen 3 clases de moléculas de adhesión que dependen del calcio extracelular para funcionar en la adhesión celular: *cadherinas*, las cuales unen partes del citoesqueleto interno con las cadherinas extracelulares de una célula adyacente; *selectinas*, las cuales unen los carbohidratos presentes en los ligandos de las células

adyacentes; y las *integrinas* (algunas de las cuales son dependientes del magnesio), ayudan a fijar las células epiteliales a la membrana basal subyacente. Las proteínas de la superfamilia de Ig son moléculas de adhesión independientes del calcio que unen las células entre sí, como las del sistema nervioso.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Los tatuajes consisten de pigmentos que se han inyectado dentro de la piel.
   A. Explique lo que pasa con la tinta una vez que se ha inyectado y la razón por la cual no desaparece con el tiempo.
2. Las personas que beben suficiente cantidad de alcohol presentan cambios en la función del SNC, que incluyen cambios tanto motores como conductuales y es posible detectar el olor del alcohol en su aliento.
   A. Utilice los conceptos relacionados con la estructura doble capa de lípidos de la membrana celular para explicar estas observaciones.
3. La absorción de glucosa desde el intestino implica un mecanismo de cotransporte en el cual el transporte primario activo de iones de sodio se utiliza para proporcionar el transporte secundario de glucosa.
   A. Desarrolle una hipótesis sobre cómo se utilizaría esta información para diseñar una solución de rehidratación oral para alguien que sufre de diarrea.

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed). Philadelphia, PA:

Saunders.
2. Brock M. V., Herman J. G., Baylin S. B. (2007). Cancer as a manifestation of aberrant chromatin structure. *Cancer Journal* 13(1), 3–8.
3. Kaser A., Martinez–Waves E., Blumberg R. S. (2010). Endoplasmic reticulum stress: Implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Current Opinion in Gastroenterology* 26(4), 318–326.
4. Thomas S. E., Dalton L. E., Daly M. L., et al. (2010). Diabetes as a disease of endoplasmic reticulum stress. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 16(8), 611–621.
5. Zong E. M., Lundberg I. (2011). Pathogenesis, classification, and treatment of inflammatory myopathies. *Nature Reviews Rheumatology* 7(5), 297–306.
6. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
8. Wang R. Y., Bodamer O. A., Watson M. S., et al. (2011). Lysosomal storage diseases: Diagnosis confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics in Medicine* 13(5), 457–484.
9. Ross M. H., Pawina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Lehne R. (2009). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). Philadelphia, PA: W. B. Saunders.
12. Ozkaya S., Sahin U., Gurrus A., et al. (2011). Bronchiolitis as a feature of kartagener syndrome: A case report. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology* 18(1), 88–90.
13. Priori S. G. (2010). The fifteen years of discoveries that shaped molecular electrophysiology: Time for appraisal. *Circulation Research* 107(4), 451–456.
14. Lam S. K., Ng T. B. (2011). Lectins: Production and practical applications. *Applied Microbiology and Biotechnology* 89(1), 45–55.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Adaptación, daño y muerte celular

5

Sheila Grossman

ADAPTACIÓN CELULAR
- Atrofia
- Hipertrofia
- Hiperplasia
- Metaplasia
- Displasia
- Acumulaciones intracelulares
- Calcificaciones patológicas
  - *Calcificación distróficas*
  - *Calcificación metastásica*

LESIÓN Y MUERTE CELULAR
- Causas de lesión celular
  - *Lesión por agentes físicos*
  - *Lesión por radiación*
  - *Lesión por químicos*
  - *Lesión por agentes biológicos*
  - *Lesión por desequilibrios nutricionales*
- Mecanismos de lesión celular
  - *Lesión por radicales libres*
  - *Lesión celular por hipoxia*
  - *Deterioro de la homeostasis del calcio*

Lesión celular reversible y muerte celular

Lesión celular reversible

Muerte celular programada

Necrosis

Envejecimiento celular

Cuando la célula confronta agresiones que ponen en peligro su estructura y función normales, sufre cambios de adaptación que le permiten sobrevivir y mantener su función. Es sólo cuando la agresión es sobrecogedora o la adaptación es inefectiva que ocurre la lesión y muerte celular. Este capítulo se enfoca en la adaptación, lesión y muerte celular.



ADAPTACIÓN CELULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar el propósito general de los cambios en la estructura y función celular que ocurren como resultado de los procesos de adaptación normales.
- Describir los cambios celulares que ocurren con la atrofia, hipertrofia, hiperplasia, metaplasia y displasia, y mencionar las condiciones generales bajo las que ocurren los cambios.
- Comparar la patogénesis y los efectos de las calcificaciones distróficas y las metastásicas.

Las células se adaptan a los cambios en el ambiente interno, igual que el organismo total se adapta a cambios en el ambiente externo. Las células se adaptan mediante cambios en su tamaño, número y tipo. Estos cambios que ocurren uno por uno o en combinación en ocasiones conducen a:

- Atrofia.
- Hipertrofia.
- Hiperplasia.
- Metaplasia.
- Displasia.

Las respuestas de adaptación celular incluyen también acumulaciones intracelulares y almacenamiento de productos en cantidades anómalas[1].

Existen numerosos mecanismos moleculares que median la adaptación celular, que incluyen factores producidos por otras células o por ellas mismas. Estos mecanismos dependen en gran medida de señales transmitidas mediante mensajeros químicos que ejercen sus efectos alterando la función de los genes. En general, los genes que se expresan en todas las células caen dentro de 2 categorías:

- Genes operantes que son necesarios para el funcionamiento normal de la célula.
- Genes que determinan las características de diferenciación de un tipo particular de célula.

En muchas respuestas de adaptación celular, se altera la expresión de los genes de diferenciación, mientras que los genes operantes permanecen sin afectarse. Es por ello que la célula es capaz de cambiar de tamaño o forma sin comprometer su función normal. Una vez que los estímulos de adaptación son eliminados, el efecto sobre la expresión de los genes de diferenciación desaparece y la célula vuelve a su estado previo de función especializada. El que los cambios de adaptación celular sean normales o anómalos depende de que la respuesta sea mediada por un estímulo adecuado. Las respuestas de adaptación normales ocurren en respuesta a la necesidad y a un estímulo adecuado. Después que se ha eliminado la necesidad, cesa la respuesta de adaptación.

PUNTOS CLAVE

ADAPTACIONES CELULARES

- Las células son capaces de adaptarse a demandas crecientes de trabajo o amenazas a su supervivencia mediante el cambio de tamaño (atrofia e hipertrofia), número (hiperplasia) y forma (metaplasia).
- La adaptación celular normal ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa una vez que la necesidad de adaptación ha desaparecido.

Atrofia

Cuando confrontan una disminución de las demandas de trabajo o condiciones ambientales adversas, la mayoría de las células es capaz de revertirse a un tamaño menor y a un nivel de funcionamiento más bajo y más eficiente que es compatible con la supervivencia. Esta disminución en el tamaño celular se denomina atrofia y se ilustra en la figura 5-1 con respecto a atrofia del endometrio. Las células atrofiadas reducen su consumo de oxígeno y otras funciones celulares mediante la disminución del número y tamaño de sus organelos y otras estructuras. Tienen menos mitocondrias, miofilamentos y estructuras del retículo endoplásmico. Cuando un número suficiente de células está afectado, el tejido o músculo completo se atrofia.

El tamaño celular, en particular en el tejido muscular, está relacionado con la carga de trabajo. Conforme la carga de trabajo de una célula disminuye, se reduce el consumo de oxígeno y la síntesis de proteínas. Además, la masa muscular adecuada se mantiene mediante niveles suficientes de insulina y el factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (FCI-1)[2]. Cuando las concentraciones de insulina y de FCI-1 son bajas o están presentes señales catabólicas, ocurre atrofia muscular mediante mecanismos que incluyen la reducción de los procesos de síntesis, aumento de la proteólisis mediante el sistema de ubicuitina-proteasoma o ubicuitina-complejo endopeptidásico multicatalítico y la apoptosis o muerte celular programada[3]. En el sistema de ubicuitina-complejo endopeptidásico multicatalítico, las proteínas intracelulares destinadas para destrucción se unen por covalencia a una proteína pequeña llamada *biquitina* y después se degrada mediante pequeños organelos citoplásmicos denominados *proteasomas* o *complejo endopeptidásico multicatalítico*[3].

Las causas generales de la atrofia se agrupan en 5 categorías:

1. Desuso.
2. Desnervación.
3. Pérdida de la estimulación endocrina.
4. Nutrición inadecuada.
5. Isquemia o disminución del flujo sanguíneo.

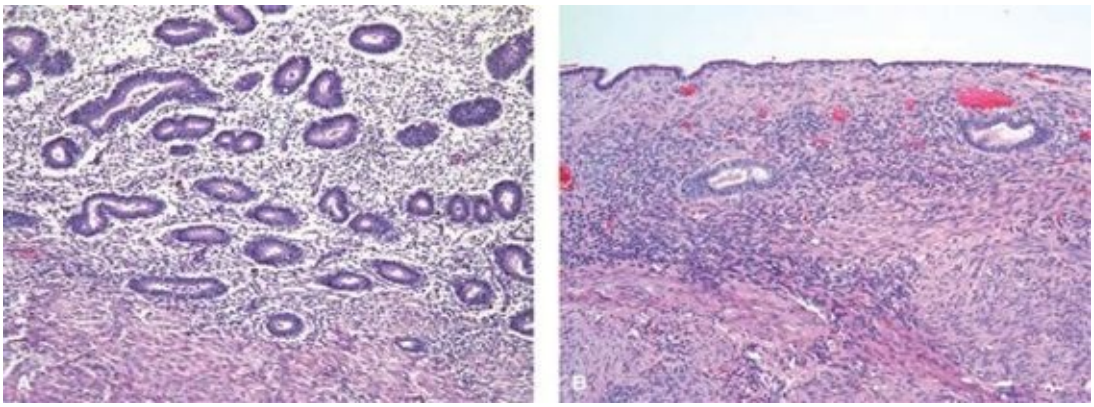


FIGURA 5-1 • Atrofia de las células del endometrio. (**A**) Esto ilustra un corte de una mujer en edad reproductiva que tiene un endometrio de grosor normal. (**B**) Este corte de endometrio es de una mujer de 75 años de edad que muestra células atróficas y glándulas quísticas (ambas laminillas se tomaron con el mismo aumento) (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., figura 1-2, p. 3). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La atrofia por desuso ocurre cuando existe una reducción en la utilización del músculo esquelético. Un ejemplo extremo se observa en los músculos de las extremidades en las que se colocan aparatos de yeso para inmovilización. Debido a que la atrofia es adaptativa y reversible, el tamaño del músculo se restablece después de que se quita la férula de yeso y se reanuda el empleo del músculo. La atrofia por desnervación es una forma de atrofia por desuso que ocurre en los músculos de las extremidades paralizadas. La falta de estimulación endocrina produce una forma de atrofia por desuso. En las mujeres, la pérdida de estimulación estrogénica durante la menopausia provoca cambios atróficos en los órganos reproductores. Con la desnutrición y disminución del riego sanguíneo, las células reducen su tamaño y los requerimientos de energía como un medio de supervivencia.

Hipertrofia

La hipertrofia representa un aumento en el tamaño de la célula y, por tanto un aumento en la cantidad de masa de tejido funcional (figura 5-2). Es el resultado de un aumento en la carga de trabajo impuesta sobre el órgano o la parte del cuerpo, y se observa con frecuencia en los tejidos musculares cardíaco y esquelético, los cuales no se adaptan al aumento en la carga de trabajo a través de la división mitótica y la formación de un mayor número de células[1].

La hipertrofia implica un aumento en los componentes funcionales de la célula que permite lograr un equilibrio entre la demanda y la capacidad funcional. Por ejemplo, conforme se hipertrofian las células musculares, se

sintetizan filamentos adicionales de actina y miosina, enzimas celulares y trifosfato de adenosina (ATP)[1, 4]. La hipertrofia ocurre como resultado de condiciones fisiológicas normales o patológicas anómalas. El aumento en la masa muscular relacionado con el ejercicio es un ejemplo de hipertrofia fisiológica. La hipertrofia patológica ocurre como resultado de padecimientos y es de adaptación o de compensación. Ejemplos de hipertrofia de adaptación son el engrosamiento de la vejiga urinaria por obstrucción prolongada del flujo de salida urinario y la hipertrofia del miocardio, que es provocada por cardiopatía valvular o hipertensión. La hipertrofia compensatoria es el crecimiento del remanente de un órgano o tejido después de que se ha extirpado quirúrgicamente una porción o se ha desactivado. Por ejemplo, si se extirpa un riñón, el queda crece para compensar la pérdida.

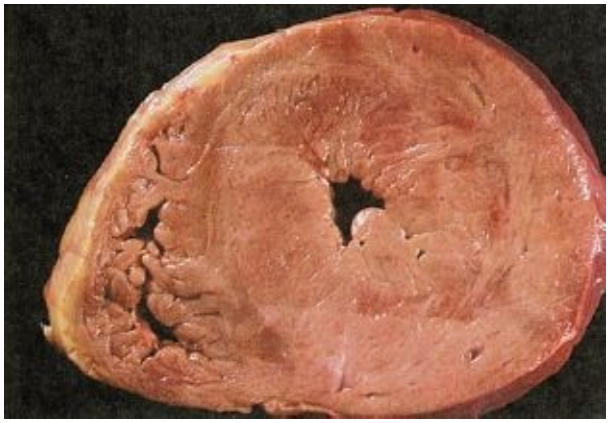


FIGURA 5-2 • Hipertrofia del miocardio. Corte transversal del corazón con hipertrofia ventricular izquierda (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 4). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los signos iniciales de la hipertrofia parecen ser complejos y estar relacionados con la disminución de ATP, fuerzas mecánicas como estiramiento de las fibras musculares, activación de los productos de degradación celulares y factores hormonales[4]. En el caso del corazón, los signos iniciales se dividen en 2 categorías amplias:

1. Mecanismos biomecánicos y sensibles al estiramiento.
2. Mecanismos neurohumorales que se relacionan con la liberación de hormonas, factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas[5].

Los receptores internos sensibles al estiramiento para las señales bioquímicas y un conjunto de receptores unidos a la membrana para ligandos neurohumorales específicos, como el FCI-1 y el factor de crecimiento

epidérmico (FCE), activan vías de transducción de señales específicas[5]. Estas vías controlan el crecimiento del miocardio mediante la alteración de la expresión del gen para aumentar la síntesis de proteína y reducir la degradación proteínica, con lo que se causa un crecimiento hipertrófico del corazón. Con el tiempo, se llega a un límite más allá del cual el crecimiento de la masa tisular ya no es capaz de compensar el aumento de demanda de trabajo. Es posible que los factores limitantes para la hipertrofia continua estén relacionados con limitaciones en el flujo sanguíneo. En la hipertensión, por ejemplo, el aumento de la carga de trabajo requerida para bombear la sangre en contra de la presión arterial elevada en la aorta provoca un aumento progresivo en la masa muscular del ventrículo izquierdo y la necesidad de flujo sanguíneo coronario.

Aún existe interés en las vías de señalización que controlan el arreglo de los elementos contráctiles en la hipertrofia del miocardio. La investigación indica que ciertas moléculas de señalización alteran la expresión del gen que controla el tamaño y disposición de las proteínas contráctiles en las células hipertrofiadas del miocardio. Por ejemplo, las células del miocardio hipertrofiadas de atletas bien entrenados tienen un aumento proporcional a lo ancho y largo. Esto contrasta con la hipertrofia que se desarrolla en la miocardiopatía dilatada, en la que las células hipertrofiadas tienen un aumento relativamente mayor de longitud que de anchura. En la sobrecarga de presión, como ocurre en la hipertensión, las células hipertrofiadas son más anchas que largas[5]. Se espera que las explicaciones más profundas sobre las vías de señalización que determinan las características de adaptación y de no adaptación de la hipertrofia cardíaca conducirán a nuevas metas de tratamiento.

Hiperplasia

La hiperplasia se refiere a un aumento en el número de células en un órgano o tejido. Ocurre en los tejidos con células que son capaces de división mitótica, como la epidermis, el epitelio intestinal y el tejido glandular[1]. Ciertas células, como las neuronas, rara vez se dividen y, por lo tanto, tienen poca capacidad de crecimiento hiperplásico. Existen pruebas de que la hiperplasia implica la activación de genes que controlan la proliferación celular y la presencia de mensajeros intracelulares que controlan la replicación y crecimiento celular. Al igual que con otras respuestas de adaptación normales, la hiperplasia es un proceso controlado que ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa después de que el estímulo desaparece.

Los estímulos que inducen hiperplasia son fisiológicos o no fisiológicos. Existen 2 tipos de hiperplasia fisiológica: la hormonal y la compensadora. El crecimiento de mamas y útero durante el embarazo son ejemplos de una hiperplasia fisiológica provocada por estimulación estrogénica. La regeneración del hígado que ocurre después de hepatectomía parcial (es decir, la extirpación parcial del hígado) es un ejemplo de hiperplasia compensadora. La hiperplasia es también una respuesta importante del tejido conectivo en la cicatrización de heridas, durante la cual la proliferación de fibroblastos y vasos sanguíneos contribuye a la reparación de la herida. Aunque la hipertrofia y la hiperplasia son 2 procesos distintos, en ocasiones ocurren juntos y a menudo los desencadena el mismo mecanismo[1]. Por ejemplo, el útero gestante sufre tanto hipertrofia como hiperplasia como resultado de la estimulación estrogénica. La mayoría de las formas de hiperplasia no fisiológica se deben a estimulación hormonal excesiva o a los efectos de factores de crecimiento sobre los tejidos blanco[2]. Las personas parecen percatarse de que un hallazgo de laboratorio que incluye el término hiperplasia, por lo general es algo que se debe tomar en serio. Por ejemplo, la producción excesiva de estrógenos causa hiperplasia endometrial y sangrado menstrual anómalo. La hiperplasia endometrial se considera un factor de alto riesgo de desarrollar cáncer endometrial y es un padecimiento que debe vigilarse con cuidado[6]. La hiperplasia prostática benigna (HPB) la cual es un trastorno frecuente de los varones mayores de 50 años de edad, está relacionada con la acción de los andrógenos. La HPB es un padecimiento benigno que causa síntomas de vías urinarias inferiores. La HPB en ocasiones evoluciona a cáncer de próstata[2, 7]. Las mujeres con hiperplasia atípica de mama se vigilan también con cuidado, ya que tienen un riesgo 4 veces mayor de desarrollar carcinoma ductal *in situ* o cáncer invasor de mama[8]. Las verrugas de la piel son otro ejemplo de hiperplasia causada por factores de crecimiento producidos por ciertos virus, como los virus del papiloma.

Metaplasia

La metaplasia representa un cambio reversible en el que una célula de tipo adulto (epitelial o mesenquimatosa) es reemplazada por otra célula de tipo adulto. Se cree que la metaplasia implica la reprogramación de células troncales indiferenciadas que están presentes en el tejido que sufre los cambios metaplásicos[1].

La metaplasia suele ocurrir en respuesta a una irritación e inflamación

crónicas y permite la sustitución de células que son mejores para sobrevivir bajo circunstancias en las que un tipo de célula más frágil tal vez sucumba. Sin embargo, la conversión de los tipos de células nunca sobrepasa los límites del tipo de tejido primario (p. ej., un tipo de célula epitelial tal vez se convierta en otro tipo de célula epitelial, pero no en una célula de tejido conectivo). Un ejemplo de metaplasia es la sustitución adaptativa de células epiteliales pavimentosas estratificadas por células epiteliales columnares ciliadas en la tráquea y las vías respiratorias grandes en el fumador habitual. El esófago de Barret es un padecimiento premaligno que ocurre en el esófago de personas con enfermedad por reflujo gastroesofágico crónico (RGEC). Se caracteriza por epitelio pavimentoso normal en el esófago inferior que se transforma en epitelio de revestimiento columnar. El esófago de Barret es el principal factor de riesgo de desarrollar adenocarcinoma del esófago[9].

Displasia

La displasia se caracteriza por un crecimiento celular desordenado de un tejido específico que da como resultado células de diversos tamaños, formas y organización. Los grados menores de displasia están relacionados con irritación crónica o inflamación. El patrón se encuentra con más frecuencia en áreas de epitelio pavimentoso metaplásico de las vías respiratorias y el cérvix uterino. Aunque la metaplasia es anómala, es adaptativa en cuanto a que es potencialmente reversible después de que se elimina la causa de la irrtitación. La displasia está implicada fuertemente como precursor del cáncer[1]. En los cánceres de las vías respiratorias y el cuello uterino, se han encontrado cambios displásicos adyacentes al foco de transformación cancerosa. Mediante el empleo de un frotis de Papanicolau (Pap), se ha comprobado que el cáncer del cérvix uterino se desarrolla en una serie de cambios epiteliales que van en incremento desde una displasia grave hasta cáncer invasor. Sin embargo, la displasia es un proceso de adaptación y como tal no conduce necesariamente al cáncer.

Los recién nacidos prematuros que se ventilan mecánicamente durante largos períodos debido a su prematuridad y falta de sustancia tensioactiva, y los lactantes de término que requieren incubación y ventilación con oxígeno en el primer mes de vida a menudo desarrollan displasia broncopulmonar (DBP)[10]. En realidad, hoy en día un mayor número de prematuros que sobreviven, de manera que es más evidente la DBP. Cerca del 20% de los lactantes nacidos antes de las 30 semanas de gestación y que pesan menos de 1

500 g desarrolla DBP[10]. Aunque existe un excelente tratamiento que ha disminuido algunos de los padecimientos pulmonares negativos presentados por los lactantes con DBP, muchos de los lactantes que desarrollan DBP presentan efectos a largo plazo de destrucción alveolar el resto de su vida[1, 10].

Acumulaciones intracelulares

Las acumulaciones intracelulares representan la acumulación de sustancias que las células no pueden utilizar o eliminar de inmediato. Las sustancias se acumulan en el citoplasma (con frecuencia en los lisosomas) o en el núcleo. En algunos casos, la acumulación es de una sustancia anómala que la célula ha producido y en otros casos la célula almacena materiales exógenos o productos de procesos patológicos que ocurren en otro sitio del cuerpo. Un ejemplo sería la acumulación de fragmentos de β-amiloides, los cuales progresan hasta un trastorno del músculo esquelético denominado miositis[11].

Estas sustancias se acumulan de forma transitoria o permanente y es posible que sean inocuas o, en algunos casos, tóxicas. Estas sustancias se agrupan en 3 categorías:

1. Sustancias corporales normales, como lípidos, proteínas, carbohidratos, melanina y bilirrubina, que están presentes en cantidades extrañamente grandes.
2. Productos endógenos anómalos, como los que son resultado de errores ingénitos del metabolismo.
3. Productos exógenos, como agentes ambientales y pigmentos, que la célula no puede desintegrar[2].

La acumulación de constituyentes celulares normales ocurre cuando una sustancia se produce a una velocidad que supera su metabolismo o eliminación. Un ejemplo de este tipo de proceso son los cambios grasos en el hígado debido a acumulación intracelular de triglicéridos. Es normal que las células hepáticas contengan cierta cantidad de grasa, la cual se oxida o se utiliza para energía o se convierte en triglicéridos. Esta grasa se deriva de los ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo. La acumulación anómala ocurre cuando se aumenta el transporte de ácidos grasos libres al hígado, como en la inanición y la diabetes mellitus, o cuando existe un trastorno del metabolismo intrahepático de lípidos, como en el alcoholismo.

La acumulación intracelular en ocasiones es el resultado de trastornos

genéticos que afectan el metabolismo de sustancias selectas. Una enzima anómala reemplaza a una normal, lo que provoca la formación de una sustancia que no es posible utilizar o eliminar de la célula, o una enzima que falta, de manera que un producto intermedio se acumula en la célula. Por ejemplo, existen por lo menos 10 trastornos genéticos que afectan el metabolismo del glucógeno, la mayoría de los cuales conduce a la acumulación intracelular de glucógeno. En la forma más frecuente de este trastorno, la enfermedad de Von Gierke, grandes cantidades de glucógeno se acumulan en el hígado y riñones debido a una insuficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Sin esta enzima, el glucógeno no se desintegra para formar glucosa. El trastorno lleva no sólo a una acumulación de glucógeno sino también a una reducción en las concentraciones de glucosa en sangre. En la enfermedad de Tay-Sachs, otro trastorno genético, se acumulan lípidos anómalos en el cerebro y otros tejidos, lo que causa un deterioro motor y mental que empieza alrededor de los 6 meses de edad, seguido de la muerte a los 2 a 5 años de edad. De una manera similar, otros defectos enzimáticos conducen a la acumulación de otras sustancias.

Los pigmentos son sustancias de color que se acumulan en las células. Son endógenos (es decir, surgen desde dentro del cuerpo) o exógenos (es decir, surgen fuera del cuerpo). La *ictericia* se caracteriza por una coloración amarillenta del tejido debido a la retención de bilirrubina, un pigmento biliar endógeno. Este padecimiento es el resultado de un aumento en la producción de bilirrubina proveniente de la destrucción de eritrocitos, obstrucción del paso de la bilis hacia el intestino o enfermedades tóxicas que afectan la capacidad del hígado de eliminar la bilirrubina de la sangre. La lipofuscina es un pigmento pardo amarillento, que es el resultado de la acumulación de residuos no digeribles producidos durante el recambio normal de estructuras celulares (figura 5-3). La acumulación de lipofuscina aumenta con la edad y en ocasiones se le denomina el *pigmento del deterioro por desgaste.* Es más frecuente en las células del corazón, nervios y células hepáticas que en otros tejidos y se ven más a menudo en padecimientos relacionados con atrofia de un órgano.

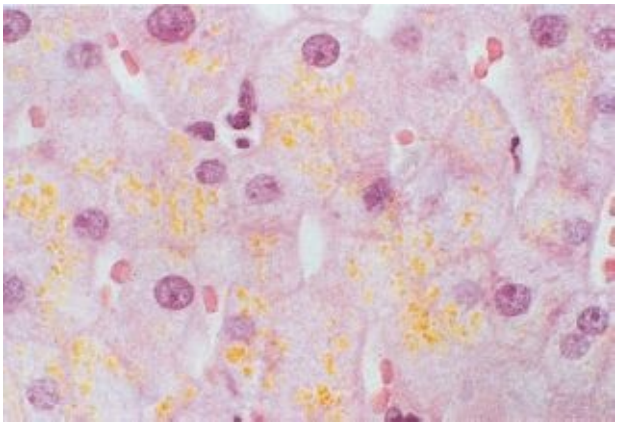


FIGURA 5-3 • Acumulación intracelular de lipofuscina. Una microfotografía del hígado de un varón de 80 años de edad que muestra los gránulos citoplásmicos dorados, los cuales representan el almacenamiento lisosómico de lipofuscina (de Rubin R.,Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª, p. 121). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Uno de los pigmentos exógenos más frecuentes es el carbono en forma de polvo de carbón. En los mineros de carbón o las personas expuestas a ambientes muy contaminados, la acumulación de polvo de carbón ennegrece el tejido pulmonar y llega a causar neuropatía grave. La formación de una línea azul de plomo a lo largo del margen de las encías es una de las características diagnósticas de intoxicación por plomo. Los tatuajes son el resultado de pigmentos insolubles introducidos en la piel, donde son englobados por los macrófagos y persisten durante toda la vida.

La importancia de las acumulaciones intracelulares depende de la causa y la gravedad del padecimiento. Muchas acumulaciones, como la lipofuscina y el cambio graso del hígado, no tienen efecto sobre la función celular. Algunos padecimientos, como la hiperbilirrubinemia que causa ictericia, son reversibles. Otros trastornos, como las enfermedades de almacenamiento de glucógeno, producen acumulaciones que provocan disfunción orgánica y otras alteraciones en la función fisiológica.

Calcificaciones patológicas

La calcificación patológica implica un depósito anómalo de sales de calcio en el tejido, junto con cantidades más pequeñas de hierro, magnesio y otros minerales. Se conoce como *calcificación distrófica* cuando ocurre en tejido muerto o moribundo, y como *calcificación metastásica* cuando ocurre en tejido normal.

Calcificación distrófica

La calcificación distrófica representa el depósito macroscópico de sales de calcio en tejido lesionado[12, 13]. A menudo es visible a simple vista como depósitos que van desde granos arenosos hasta material duro como roca. La patogénesis de la calcificación distrófica implica la formación de fosfato de calcio cristalino intracelular o extracelular. Los componentes de los depósitos de calcio se derivan de los cuerpos de células muertas o moribundas, así como de la circulación y el líquido intersticial.

La calcificación distrófica se observa con frecuencia en las lesiones ateromatosas de la ateroesclerosis avanzada, áreas de lesión en la aorta y en grandes vasos, y válvulas cardíacas dañadas. Aunque la presencia de calcificación sólo indica la presencia de una lesión celular previa, como en las lesiones tuberculosas cicatrizadas, es también una causa frecuente de disfunción orgánica. Por ejemplo, la calcificación de la válvula aórtica es una causa frecuente de estenosis aórtica en los adultos mayores (figura 5-4).

Calcificación metastásica

En contraste con la calcificación distrófica, la cual ocurre en tejidos lesionados, la calcificación metastásica ocurre en tejidos normales como resultado del aumento de las concentraciones séricas de calcio (hipercalcemia). Casi cualquier enfermedad que aumente la concentración del calcio sérico conduce a calcificación en sitios inadecuados como los pulmones, túbulos renales y vasos sanguíneos. Las principales causas de hipercalciemia son hiperparatiroidismo, ya sea primario o secundario a retención de fosfato en la insuficiencia renal; aumento de la movilización de calcio desde los huesos como en la enfermedad de Paget, cáncer con lesiones óseas metastásicas o inmovilización; e intoxicación por vitamina D[14].

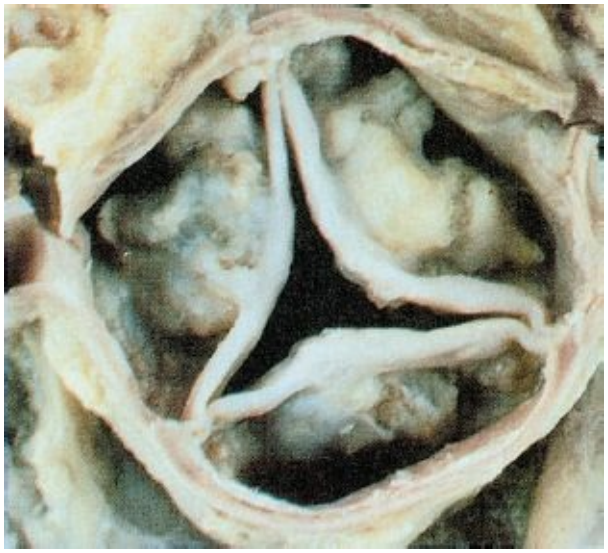


FIGURA 5-4 • Estenosis aórtica cálcica. Grandes depósitos de sales de calcio son evidentes en las cúspides y márgenes libres de la válvula aórtica engrosada, vista desde arriba (de Strayer D.S., Rubin E. (2008). Cell injury ln Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine* (5ª ed., p. 13). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

EN RESUMEN

Las células se adaptan a los cambios en su ambiente y demandas de trabajo cambiando su tamaño, número y características. Estos cambios de adaptación concuerdan con las necesidades de la célula y ocurren en respuesta a un estímulo adecuado. Los cambios suelen ser reversibles después de que el estímulo ha desaparecido.

Cuando confrontan una disminución en las

demandas de trabajo o condiciones ambientales adversas, las células se atrofian o reducen su tamaño, y se revierten a un nivel de funcionamiento más bajo y más eficiente. La hipertrofia es el resultado del aumento en las demandas de trabajo y se caracteriza por un aumento del tamaño del tejido, que es producto del aumento en el tamaño de la célula y los componentes funcionales intracelulares. Un aumento en el número de células en un órgano o tejido que aún es capaz de hacer división celular se denomina hiperplasia. La metaplasia ocurre en respuesta a irritación crónica y representa la sustitución por células de un tipo mejor para sobrevivir bajo circunstancias en las cuales una célula de un tipo más frágil sucumbiría. La displasia se caracteriza por un crecimiento celular desordenado de un tejido específico que provoca que las células varíen en tamaño, forma y aspecto. A menudo, es precursor de cáncer.

Bajo ciertas

circunstancias, las células acumulan cantidades anómalas de diversas sustancias. Si la acumulación refleja un trastorno sistémico corregible, como la hiperbilirrubinemia que causa ictericia, la acumulación es reversible. Si el trastorno no se corrige, como ocurre a menudo en muchos errores ingénitos del metabolismo, las células se sobrecargan, lo que produce lesión y muerte celular.

La calcificación patológica implica el depósito anómalo de sales de calcio en el tejido. La calcificación distrófica ocurre en el tejido muerto o moribundo. Aunque la presencia de calcificación distrófica sólo indica la presencia de una lesión celular previa, es también causa frecuente de disfunción orgánica (p. ej., cuando afecta a las válvulas cardíacas). La calcificación metastásica ocurre en tejidos normales como resulta do de la elevación de las concentraciones del calcio sérico. Casi cualquier padecimiento que aumente la concentración

de calcio sérico conduce a la calcificación en sitios inadecuados, como los pulmones, túbulos renales y vasos sanguíneos.

LESIÓN Y MUERTE CELULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los mecanismos por los cuales los agentes físicos, como traumatismo contuso, fuerzas eléctricas y temperaturas extremas, producen lesión celular.
- Diferenciar entre los efectos de la radiación ionizante y la no ionizante en términos de su capacidad de causar lesión celular.
- Mencionar los mecanismos y manifestaciones de lesión celular relacionada con intoxicación por plomo.
- Relacione la formación de radicales libres y el estrés oxidativo con la lesión y muerte celular.

Las células se lesionan de muchas maneras. El grado al cual el agente nocivo causa lesión y muerte celular depende en gran medida de la intensidad y duración de la lesión, y el tipo de célula afectada. La lesión celular suele ser reversible hasta cierto punto, después del cual ocurre lesión irreversible y muerte celular. Que una agresión específica cause lesión celular irreversible o reversible depende de la intensidad de la agresión y de variables como el riego sanguíneo, estado nutricional y capacidad de regeneración. La lesión y muerte celular son procesos constantes, y en el estado de salud están equilibradas con la renovación celular.

PUNTOS CLAVE

LESIÓN CELULAR

- Las células se dañan de varias maneras, como traumatismo físico,

temperaturas extremas, lesión eléctrica, exposición a químicos dañinos, daño por radiación, lesión por agentes biológicos y factores nutricionales.

- Los agentes más nocivos ejercen sus efectos dañinos a través de la producción no controlada de radicales libres, deterioro del transporte o utilización del oxígeno, o los efectos destructivos de la liberación no controlada de calcio intracelular.

Causas de lesión celular

El daño celular ocurre de muchas maneras. Con propósitos de análisis, las formas por las cuales las células se lesionan se han agrupado en 5 categorías:

1. Lesión por agentes físicos.
2. Lesión por radiación.
3. Lesión química.
4. Lesión por agentes biológicos.
5. Lesión por desequilibrios nutricionales.

Lesión por agentes físicos

Los agentes físicos responsables de lesión celular y tisular incluyen fuerzas mecánicas, temperaturas extremas y fuerzas eléctricas. Éstas son causas frecuentes de lesiones provocadas por exposición ambiental, accidentes laborales y de transportación, así como violencia física y asaltos.

Fuerzas mecánicas. La lesión o traumatismo provocado por fuerzas mecánicas ocurre como resultado del impacto del cuerpo contra otro objeto. El cuerpo o la masa está en movimiento o, como sucede en ocasiones, ambos están en movimiento al momento del impacto. Este tipo de lesiones abre y desgarra el tejido, fractura huesos, lesiona vasos sanguíneos y trastorna el flujo sanguíneo.

Temperaturas extremas. El calor y el frío extremos causan daño a la célula, sus organelos y sus sistemas de enzimas. La exposición a calor de baja intensidad (43 °C a 46 °C), como ocurre con las quemaduras de grosor parcial y golpe de calor grave, causa lesión celular al inducir lesión vascular, lo que acelera el metabolismo celular, desactiva las enzimas termosensibles y afecta la membrana celular. Con calor más intenso, ocurre la coagulación de los

vasos sanguíneos y las proteínas tisulares. La exposición al frío aumenta la viscosidad de la sangre e induce vasoconstricción mediante acción directa sobre los vasos sanguíneos y a través de la actividad refleja del sistema nervioso simpático. La disminución del riego sanguíneo resultante conduce a lesión tisular hipóxica, dependiendo del grado y la duración de la exposición al frío. Es probable que la lesión por congelamiento sea el resultado de una combinación de formación de cristales de hielo y vasoconstricción. La reducción del flujo sanguíneo conduce a estasis capilar y trombosis arteriolar y capilar. El edema es resultado del aumento de la permeabilidad capilar.

Lesiones eléctricas. Las lesiones eléctricas afectan el cuerpo a través de amplias lesiones tisulares y la disrupción de los impulsos neurales y cardíacos. El voltaje tipo de corriente, amperaje, trayecto de la corriente, resistencia del tejido y el intervalo de la exposición determinan el efecto de la electricidad en le cuerpo[15].

La corriente alterna (CA) suele ser más peligrosa que la corriente directa (CD) porque causa contracciones musculares violentas, evita que la persona se libere de la fuente eléctrica, y en ocasiones, provoca fracturas y dislocaciones. En las lesiones eléctricas, el cuerpo actúa como conductor de la corriente eléctrica[15]. La corriente entra al cuerpo desde la fuente de electricidad, como un alambre expuesto, y pasa a través del cuerpo para salir por otro conductor, como la humedad del suelo o un trozo de metal que la persona esté sosteniendo. El trayecto de la corriente es crucial porque la energía eléctrica trastorna los impulsos en los tejidos excitables. El flujo de corriente a través del cerebro interrumpe los impulsos desde los centros respiratorios en el tallo cerebral y el flujo de corriente a través del tórax causa una arritmia cardíaca mortal.



FIGURA 5-5 • Quemadura de la piel por electrocución. La víctima se electrocutó después de intentar

evitar caerse de una escalera sujetándose de un cable de alto voltaje (de McCornell T., Hulk. [2011]). *Human form human function: Essential of anatomy & physiology* (p. 58). PH: Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La resistencia al flujo de corriente en los circuitos eléctricos transforma la energía eléctrica en calor. Ésta es la razón por la cual los elementos en los calentadores eléctricos están hechos de metales muy resistentes. Gran parte del daño tisular producido por las lesiones eléctricas es causado por la producción de calor en los tejidos que tienen la mayor resistencia eléctrica. La resistencia a la corriente eléctrica varía de mayor a menor en hueso, grasa, tendones, piel, músculos, sangre y nervios. La lesión tisular más grave suele ocurrir en los sitios de la piel por donde entra la corriente y por donde sale (figura 5-5). Después de que la electricidad ha penetrado la piel, pasa con rapidez a través del cuerpo a lo largo de las líneas de menor resistencia, a través de los líquidos corporales y nervios. Es posible que ocurra degeneración de las paredes de los vasos y que se formen trombos conforme fluya la corriente a lo largo de los vasos sanguíneos. Esto causa amplias lesiones musculares y de tejidos profundos. La piel gruesa y seca es más resistente al flujo de electricidad que la piel húmeda y delgada. Se cree que, por lo general, a mayor resistencia de la piel, mayor la cantidad de quemadura local de la piel, y a menor resistencia, mayores son los efectos profundos y sistémicos.

Lesión por radiación

La radiación electromagnética comprende un amplio espectro de energía propagada en ondas, que va desde los rayos ɣ ionizantes hasta las ondas de radiofrecuencia (figura 5-6). Un fotón es una partícula de energía de radiación. La energía de radiación por arriba del rango ultravioleta (UV) se denomina *radiación ionizante* porque los fotones tienen suficiente energía para desprender electrones de los átomos y moléculas. La *radiación no ionizante* se refiere a la energía de radiación en frecuencias menores que las de la luz visible. La *radiación UV* representa la porción del espectro de radiación electromagnética justo por arriba del rango visible[15]. Contiene rayos energéticos con suficiente poder para interrumpir las uniones intracelulares y causar quemaduras por sol.

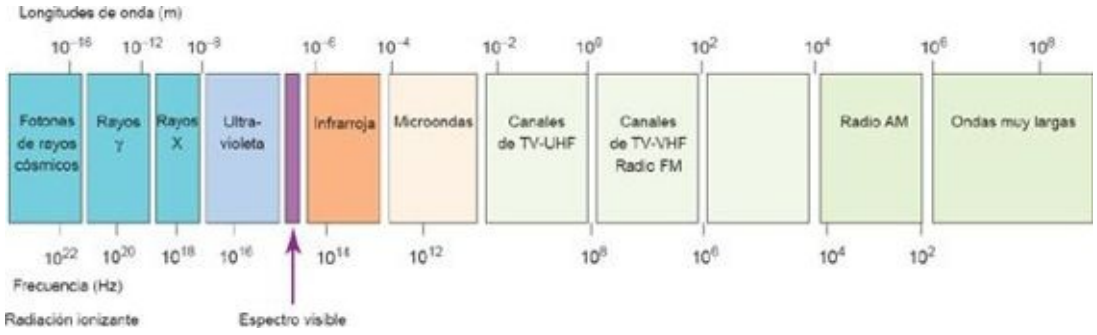


FIGURA 5-6 • Espectro de la radiación electromagnética.

Radiación ionizante. La radiación ionizante impacta las células al causar ionización de las moléculas y átomos en la célula. Esto se logra mediante la liberación de radicales libres que destruyen las células o mediante el impacto directo contra las moléculas blanco en la célula[16]. Mata las células de inmediato, interrumpe la replicación celular o causa una variedad de mutaciones genéticas, las cuales, en ocasiones, llegan a ser mortales y en otras no. La mayoría de las lesiones por radiación es causada por la irradiación localizada que se utiliza para el tratamiento del cáncer. Excepto por circunstancias inusuales, como la utilización de irradiación de dosis altas que precede al trasplante de médula ósea, la exposición de cuerpo entero a la irradiación es rara.

Los efectos nocivos de la radiación ionizante varían con la dosis, su frecuencia (una sola dosis causa mayor lesión que si se divide o se aplica en dosis fraccionadas) y la sensibilidad diferencial del tejido expuesto a la lesión por radiación. Debido a los efectos sobre la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la interferencia con la mitosis, las células que se dividen con rapidez de la médula ósea y el intestino son mucho más vulnerables a la lesión por radiación que los tejidos como el hueso o el músculo esquelético. Con el tiempo, la exposición laboral o accidental a la radiación ionizante provoca un aumento de riesgo del desarrollo de diversos tipos de cáncer que incluyen cáncer de piel, leucemia, sarcomas osteógenos y cáncer pulmonar. Esto es especialmente cierto cuando la persona se expuso a radiación durante la niñez[17].

Muchas de las manifestaciones clínicas de la lesión por radiación son el resultado de lesión celular aguda, los cambios dependientes de la dosis en los vasos sanguíneos que suministran los tejidos irradiados y el reemplazo por tejido fibrótico. La respuesta inicial de la célula a la radiación comprende tumefacción, daño a las mitocondrias y otros organelos, alteraciones en la membrana celular y cambios importantes en el núcleo. Las células endoteliales

en los vasos sanguíneos son particularmente sensibles a la irradiación. Durante el período inmediato después de la irradiación, sólo es aparente la dilatación del vaso (p. ej., el eritema inicial de la piel después de radioterapia). Más tarde, o con niveles de radiación más altos, ocurren cambios destructivos en los pequeños vasos sanguíneos como los capilares y vénulas. La necrosis aguda reversible está representada por trastornos tales como cistitis por radiación, dermatitis y diarrea por enteritis. El daño más persistente se atribuye a la necrosis aguda de células tisulares que no son capaces de regeneración e isquemia crónica. Los efectos crónicos de la radiación se caracterizan por fibrosis y formación de cicatrices en los tejidos y órganos en el área irradiada (p. ej, fibrosis intersticial en corazón y pulmones después de irradiación torácica). Debido a que es inevitable que la radiación aplicada en la radioterapia viaje a través de la piel, es frecuente la dermatitis por radiación. Es posible que exista necrosis de la piel, cicatrización de herida anómala y dermatitis crónica por radiación.

Radiación ultravioleta. La radiación ultravioleta causa quemaduras de sol y fomenta el riesgo de cáncer de la piel. El grado de riesgo depende del tipo de rayos UV, la intensidad de la exposición y la cantidad de pigmento de melanina protectora en la piel. El daño producido por la radiación UV se cree que es causado por especies de oxígeno reactivo (EOR) y por el daño a los procesos productores de melanina en la piel[18]. La radiación UV daña también el ADN, lo que provoca la formación de dímeros de pirimidina (es decir, la inserción de 2 bases pirimidina idénticas, en vez de una, en el ADN en replicación). Otras formas de daño al ADN incluyen la producción de rupturas de una de las cadenas y la formación de enlaces transversales. Normalmente, los errores que ocurren durante la replicación del ADN los reparan enzimas que quitan la sección defectuosa del ADN y reparan el daño. La importancia de la reparación del ADN en la protección contra la radiación UV se evidencia por la vulnerabilidad de las personas que carecen de las enzimas necesarias para reparar el daño del ADN inducido por UV. En un trastorno genético denominado *xerodermia pigmentaria*, falta una enzima necesaria para reparar el daño al ADN inducido por la luz solar. Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por una fotosensibilidad extrema y un aumento del riesgo de cáncer de la piel en la piel expuesta al sol[19].

Radiación no ionizante. La radiación no ionizante incluye la luz infrarroja, ecografía, microondas y energía láser. A diferencia de la radiación ionizante, que rompe enlaces químicos directamente, la radiación no ionizante ejerce sus

efectos al causar vibración y rotación de átomos y moléculas[15]. Toda esta energía de vibración o rotación con el tiempo se convierte en ener-gía térmica. La radiación no ionizante de baja frecuencia se utiliza am pliamente en el radar, televisión, operaciones industriales (p. ej., calentamiento, soldadura, fundición de metales, procesamiento de ma dera y plástico), aparatos electrodomésticos (p. ej., hornos de microondas) y aplicaciones médicas (p. ej., diatermia). En el ámbito industrial se han presentado casos aislados de quemaduras de la piel y lesiones térmicas de tejidos profundos y por el empleo inadecuado de hornos de microondas para el hogar. La lesión debida a estas fuentes es sobre todo térmica y debido a la penetración profunda de los rayos infrarrojos y las microondas, tiende a implicar lesión dérmica y del tejido subcutáneo.

Lesión por químicos

A todo nuestro derredor hay químicos capaces de dañar las células. La contaminación del aire y el agua que contiene químicos son capaces de lesión tisular, como el humo del tabaco y algunos alimentos procesados o en conserva. En nuestro ambiente existen algunos de los químicos más dañinos, que incluyen gases como el monóxido de carbono, insecticidas y metales pesados como el plomo.

Los agentes químicos lesionan la membrana celular y otras estructuras celulares, bloquean vías enzimáticas, coagulan las proteínas celulares, y trastornan el equilibrio osmótico e iónico de la célula. Las sustancias corrosivas como los ácidos y bases fuertes destruyen las células cuando entran en contacto con el cuerpo. Otros químicos lesionan células en el proceso de metabolismo o eliminación. El tetracloruro de carbono (CCl_4), por ejemplo, causa poco daño hasta que las enzimas hepáticas lo metaboliza y se forma un radical libre altamente reactivo ($CCl_3^{\bullet}$). El tetracloruro de carbono es extremadamente tóxico para las células hepáticas[20].

Fármacos/drogas. Muchas sustancias, alcohol, fármacos de prescripción, fármacos de venta libre y fármacos callejeros, son capaces de directa o indirectamente dañar tejidos. El alcohol etílico daña la mucosa gástrica, el hígado, al feto en desarrollo y otros órganos. Los fármacos antineoplásicos e inmunodepresores lesionan en forma directa a las células. Otros fármacos producen metabolitos que son tóxicos para las células. El acetaminofén o paracetamol, un fármaco de consumo frecuente y venta libre como analgésico, se desintoxica en el hígado, donde pequeñas cantidades del fármaco se

convierten en un metabolito altamente tóxico. El metabolito se desintoxica mediante una vía metabólica que utiliza una sustancia (es decir, glutatión) que normalmente está presente en el hígado. Cuando se ingieren grandes cantidades del fármaco, esta vía se sobrecarga y se acumulan los metabolitos tóxicos, lo que causa una necrosis masiva del hígado.

Intoxicación por plomo. El plomo es un metal particularmente tóxico. Se acumulan pequeñas cantidades hasta alcanzar concentraciones tóxicas. Existen innumerables fuentes de plomo en el ambiente, como pintura escarapelada, polvo y suelos contaminados, tubérculos contaminados, tubos de agua de plomo o uniones soldadas, barniz de cerámica, tinta del periódico y juguetes fabricados en países extranjeros. Los adultos a menudo encuentran el plomo a través de su exposición laboral. Los niños están expuestos al plomo a través de la ingestión de pintura con plomo que se escarapela, al respirar el polvo de pintura con plomo o jugar en suelos contaminados. Existe una disminución en las concentraciones de plomo en sangre tanto en los adultos como en los niños desde que se eliminó el plomo en las gasolinas y en las latas soldadas para alimentos[21]. Sin embargo, las altas concentraciones de plomo en sangre aún son un problema, en particular entre los niños. Sólo en Estados Unidos, existen cerca de 250 000 niños entre 1 y 5 años de edad que tienen concentraciones de plomo mayores a 10 μg/ml[22]. La prevalencia de concentraciones elevadas en sangre fue más alta en niños que vivían en áreas urbanas. Por casta y etnia, los niños de etnia afroamericana no hispana que residían en las ciudades del centro con una población de un millón o más tuvieron la proporción más alta de concentración de plomo elevada en sangre.

El plomo se absorbe a través del tubo digestivo o los pulmones hacia la sangre. Una insuficiencia de calcio, hierro o zinc aumenta la absorción de plomo. En los niños, la mayor parte del plomo se absorbe a través de los pulmones, aunque su ingesta sea igual o menor, la absorción en los lactantes y niños es mayor; es por ello que son más vulnerables a la intoxicación por plomo[22]. El plomo cruza la placenta, lo que expone al feto a concentraciones de plomo comparables a las de la madre. El plomo se almacena en el hueso y se elimina a través de los riñones. Aunque la vida media del plomo es de horas a días, los depósitos en hueso sirven como un almacén desde el cual se mantienen las concentraciones en sangre. En un sentido, el hueso protege a otros tejidos, pero el recambio lento mantiene las concentra iones en sangre durante meses y años.

La intoxicación por plomo está relacionada con sus múltiples efectos bioquímicos. Tiene la capacidad de desactivar enzimas, compite con el calcio

para su incorporación al hueso, e interfiere con la transmisión nerviosa y desarrollo cerebral. Los principales blancos de la intoxicación por plomo son los eritrocitos, el tubo digestivo, los riñones y el sistema nervioso.

La anemia es un signo cardinal de intoxicación por plomo. El plomo compite con las enzimas que se requieren para la síntesis de hemoglobina y con las enzimas relacionadas con la membrana que evitan la hemólisis de los eritrocitos. Los eritrocitos resultantes son hipocrómicos y presentan un punteado grueso, parecido a lo que se observa en la anemia por insuficiencia de hierro. La vida del eritrocito también se disminuye. El tubo digestivo es la principal fuente de síntomas en el adulto. Éstos se caracterizan por el «cólico del plomo», una forma de dolor abdominal agudo mal localizado. En el margen de las encías aparece una línea formada por la precipitación de sulfito de plomo. La línea de plomo rara vez se observa en los niños. El plomo causa un daño renal difuso que con el tiempo lleva a insuficiencia renal. Aun sin signos francos de daño renal, la intoxicación por plomo lleva a hipertensión.

En el sistema nervioso, la intoxicación por plomo se caracteriza por desmielinización de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y la muerte de células corticales. Cuando esto ocurre en la niñez temprana, afecta el desarrollo neuroconductual y provoca niveles más bajos en el CI y un mal desempeño en el aula[11]. La neuropatía periférica desmielinizante ocurre en los adultos. La manifestación más grave de intoxicación por plomo es la encefalopatía aguda. Se manifiesta sustancia como vómito persistente, ataxia, convulsiones, papiledema, alteración del estado de conciencia y coma. La encefalopatía aguda se manifiesta de forma repentina o en ocasiones va precedida de otros signos de intoxicación por plomo como los cambios de conducta o molestias abdominales.

Debido al déficit cognitivo y neuroconductual de larga evolución que ocurre en los niños aun con concentraciones de plomo moderadamente elevadas, los Centers for Disease Control and Prevention han publicado recomendaciones para la detección de plomo en la niñez[22]. Aún no se tiene certeza de la cantidad segura de plomo en sangre. En algún momento se consideró que 25 μg/dl era seguro. Las encuestas han mostrado CI irregulares bajos en niños con concentraciones de plomo desde 10 μg/dl a 15 μg/dl.

La detección de intoxicación por plomo implica el empleo de sangre capilar obtenida mediante una punción del dedo para medir la protoporfirina eritrocitaria (PE) libre. Las concentraciones elevadas de PE son el resultado de la inhibición, que el plomo provoca, de las enzimas que se requieren para la síntesis de heme en los eritrocitos. La prueba de PE es útil en la detección de

concentraciones altas de plomo aunque no suele detectar las concentraciones menores de 20 µg/dl a 25 µg/dl. Por ello, los valores de la prueba de detección capilar mayor de 10 µg/dl deben confirmarse con las determinaciones en una muestra de sangre venosa. Debido a que los síntomas de intoxicación por plomo suelen ser vagos, a menudo se retrasa el diagnóstico. La anemia proporciona las primeras claves del padecimiento. Se requiere de pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico. El tratamiento implica eliminar la fuente de plomo y, en casos de intoxicación grave, la administración de un agente quelante. Los niños asintomáticos con concentraciones sanguíneas de 45 µg/dl a 69 µg/dl suelen recibir tratamiento. Un equipo de salud pública debe evaluar la fuente de plomo ya que se requiere de una eliminación meticulosa.

Intoxicación por mercurio. Durante cientos de años se ha utilizado el mercurio con propósitos médicos e industriales. El mercurio es tóxico, y son bien conocidos los riesgos laborales y accidentales relacionados con la exposición al mercurio. En la actualidad el mercurio y el plomo son los metales más tóxicos. El mercurio es tóxico en 4 formas principales: vapor de mercurio, mercurio divalente inorgánico, metil mercurio y etil mercurio[23]. Dependiendo de la forma de exposición al mercurio, es posible que ocurra intoxicación que comprometa el sistema nervioso central y los riñones.

En el caso de las oclusiones dentales (amalgamas), la inquietud surge del vapor de mercurio que se libera hacia la boca. Sin embargo, la cantidad de vapor de mercurio liberada desde las oclusiones es muy pequeña. La principal fuente de exposición a metil mercurio es por el consumo de peces de larga vida como el atún y el pez espada. Los peces concentran el mercurio proveniente del sedimento en el agua. Sin embargo, sólo ciertos tipos de peces representan un riesgo potencial y algunos tipos como el salmón tienen cantidades minúsculas o nada de mercurio. Debido a que el cerebro en desarrollo es más susceptible al daño inducido por mercurio, se recomienda que los niños pequeños y las mujeres embarazadas o en lactancia eviten el consumo de pescado que se sabe tiene un alto contenido de mercurio. Timerosal es un conservador que contiene etil mercurio que ayuda a evitar el crecimiento de microorganismos en la vacunas. Debido a las inquietudes que rodean a este conservador, en Estados Unidos casi nunca se utiliza.

Lesión por agentes biológicos

Los agentes biológicos difieren de otros agentes nocivos en que son capaces de replicarse y continuar produciendo sus efectos nocivos. Estos agentes van desde los virus submicroscópicos hasta los parásitos más grandes. Los agentes

biológicos lesionan las células a través de diferentes mecanismos. Los virus entran a la célula y se incorporan a su maquinaria de síntesis de ADN. Ciertas bacterias elaboran exotoxinas que interfieren con la producción celular de ATP. Otras bacterias, como los bacilos gramnegativos liberan endotoxinas que causan lesión celular y aumento de la permeabilidad capilar.

Lesión por desequilibrios nutricionales

Los excesos nutricionales y las insuficiencias nutricionales predisponen a las células a sufrir lesión. Se piensa que obesidad y las dietas con alto contenido de grasas saturadas predisponen a las personas a ateroesclerosis. El cuerpo requiere de más de 60 sustancias orgánicas e inorgánicas en cantidades que van desde microgramos hasta gramos. Estos nutrientes incluyen minerales, vitaminas, ciertos ácidos grasos y aminoácidos específicos. Las insuficiencias en la dieta ocurren en forma de inanición, en la cual existe una insuficiencia de todos los nutrientes y vitaminas, o debido a insuficiencia selectiva de un nutriente o vitamina. La anemia por insuficiencia de hierro, el escorbuto, el beriberi y a pelagra son ejemplos de lesión causada por la falta de vitaminas o minerales específicos. Las insuficiencias de proteínas y calorías que ocurren con la inanición causan un daño tisular diseminado.

Mecanismos de lesión celular

Los mecanismos por los cuales agentes nocivos causan lesión y muerte celular son complejos. Algunos agentes, como el calor, producen lesión celular directa. Otros factores, como los trastornos genéticos, producen sus efectos de manera indirecta a través de trastornos metabólicos y respuestas inmunitarias alteradas[15]. Parece que existen 3 mecanismos principales por los que la mayoría de los agentes nocivos ejercen sus efectos:

- Formación de radicales libres.
- Hipoxia y disminución de ATP.
- Trastorno de la homeostasis del calcio intracelular (figura 5-7).

Lesión por radicales libres

Muchos agentes nocivos ejercen sus efectos dañinos a través de especies químicas reactivas conocidos como *radicales libres*[23]. Los radicales libres son especies químicas altamente reactivas con un electrón libre en su última órbita (valencia) de la molécula[15]. En la bibliografía, el electrón libre se denota

como un punto, por ejemplo, • NO. El electrón libre causa que los radicales libres sean inestables y altamente reactivos, de manera que reaccionan de manera inespecífica con moléculas que se encuentran cerca. Además, los radicales libres establecen reacciones en cadena que consisten en muchos acontecimientos que generan nuevos radicales libres. En las células y tejidos, los radicales libres reaccionan con las proteínas, lípidos y carbohidratos, con lo que dañan las membranas celulares, desactivan las enzimas, y dañan los ácidos nucleicos que constituyen el ADN. Las acciones de los radicales libres trastornan y dañan células y tejidos.

Las *especies de oxígeno reactivo* (EOR) son moléculas que contienen oxígeno que incluye radicales libres, como el superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (OH•), y no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H^2O^2)[15]. Estas moléculas se producen en forma endógena mediante procesos metabólicos o actividades celulares, como el estallido metabólico que acompaña la fagocitosis. Sin embargo, las causas exógenas, que incluyen la radiación ionizante y la UV, causan producción de EOR en el cuerpo. El *estrés oxidativo* es un estado que ocurre cuando la generación de EOR supera la capacidad del cuerpo de neutralizar y eliminar EOR[15]. El estrés oxidativo conduce a la oxidación de los componentes celulares, la activación de las vías de transducción de señales y los cambios en la expresión de gen y proteína. Aunque EOR y estrés oxidativo están claramente relacionados con el daño celular y tisular, la evidencia muestra que las EOR no siempre actúan de una manera aleatoria y nociva. Estudios actuales han encontrado que a los EOR son también moléculas de señalización importantes que utilizan las células sanas para regular y mantener las actividades y funciones normales como el tono vascular y la señalización del factor de crecimiento endote lial vascular y de la insulina[25]. El daño oxidativo se ha implicado en muchas enfermedades. Las mutaciones en el gen para SOD están vinculadas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig)[26]. Se piensa que el estrés oxidativo que desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer[15]. El restablecimiento del riego sanguíneo después de la pérdida de perfusión, como ocurre durante un ataque al corazón y accidente cerebrovascular, está relacionado con lesión oxidativa de órganos vitales[27]. Se piensa que el estrés oxidativo causa la disfunción endotelial que contribuye al desarrollo, progresión y pronóstico de la enfermedad cardiovascular.

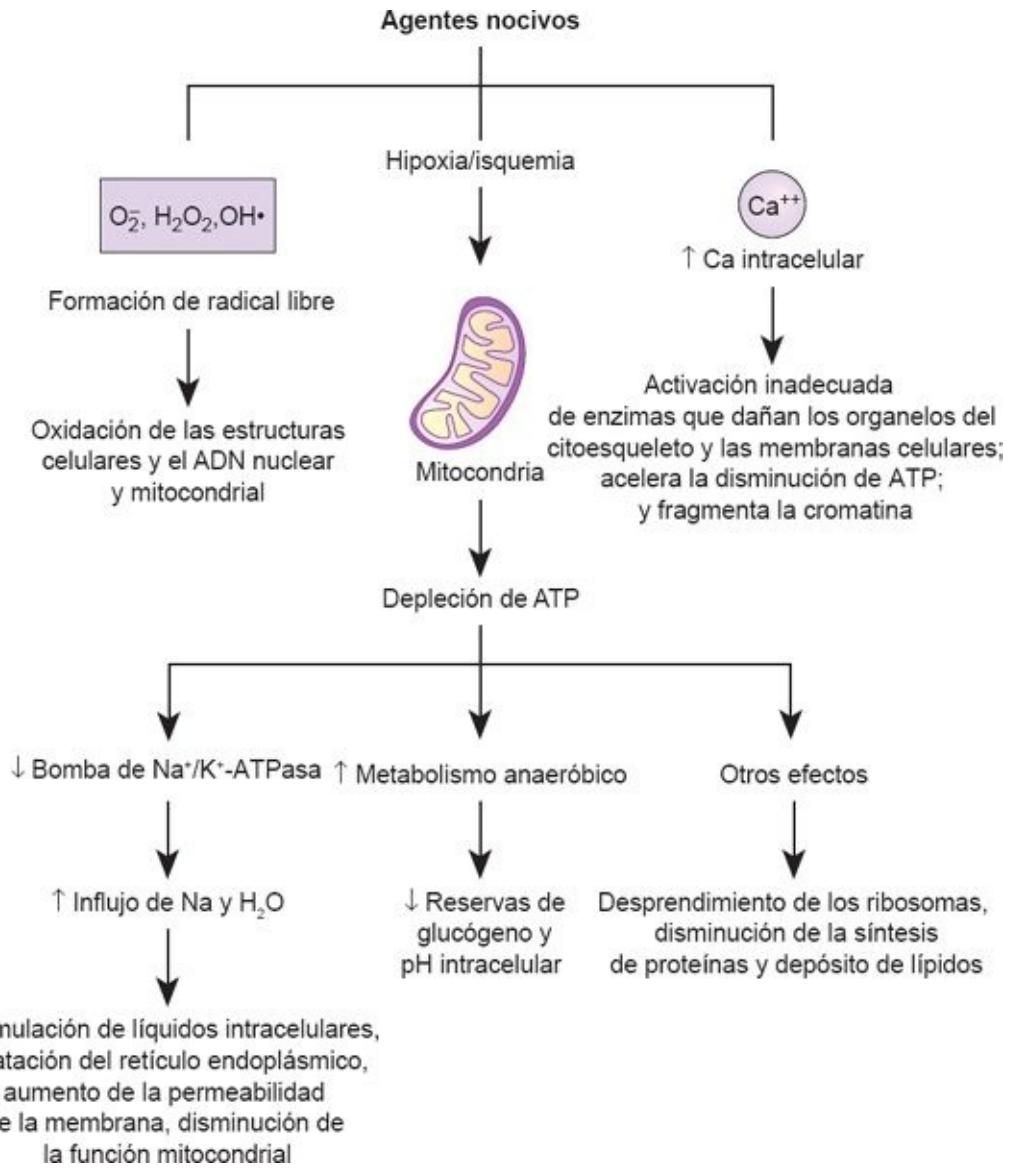


FIGURA 5-7 • Mecanismos de lesión celular. Los agentes nocivos tienden a causar hipoxia/isquemia (la flecha de en medio ilustra las manifestaciones que desencadenan el desarrollo del metabolismo anaeróbico y la lesión celular). También en el lado izquierdo de la figura, la formación de radical libre causa oxidación de las estructuras celulares que llevan a una disminución del ATP y, en el lado derecho, el aumento en el calcio intracelular daña muchos aspectos de la célula que también causa disminución del ATP. Estos 3 caminos ilustran la forma en la que los agentes nocivos causan lesión y muerte celular.

Además de las muchas enfermedades y estados de salud alterada relacionados con el daño oxidativo, el estrés oxidativo se ha relacionado con un descenso funcional relacionado con la edad que subraya el proceso de envejecimiento[28].

Los *antioxidantes* son moléculas naturales y sintéticas que inhiben las reacciones de EOR con estructuras biológicas o previene la formación descontrolada de EOR. Los antioxidantes incluyen compuestos enzimáticos y

no enzimáticos[15]. La catalasa cataliza la reacción que forma agua a partir de peróxido de hidrogeno. Los antioxidantes no enzimáticos incluyen carotenos (p, ej,. vitamina A) tocoferoles (p. ej., vitamina E), ascorbato (vitamina C), glutatión, flavonoides, selenio y zinc[15].

Lesión celular por hipoxia

La hipoxia priva a la célula de oxígeno e interrumpe el metabolismo oxidativo y la generación de ATP. El tiempo real necesario para producir daño celular irreversible depende del grado de privación de oxígeno y los requerimientos metabólicos de la célula. Algunas células, como las del corazón, cerebro y riñones, requieren de grandes cantidades de oxígeno para proporcionar energía para realizar sus funciones. Las células cerebrales, por ejemplo, empiezan a sufrir daño permanente después de 4 min a 6 min de privación de oxígeno. Existe un delgado margen entre el tiempo implicado en daño celular reversible e irreversible. Durante los estados hipóxicos, los factores inducibles por hipoxia (FIH) causan la expresión de genes que estimulan la formación de eritrocitos, producen ATP en ausencia de oxígeno y aumentan la angiogénesis[29] (es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos).

La hipoxia es el resultado de una cantidad inadecuada de oxígeno en el aire, enfermedad respiratoria, isquemia (es decir, disminución del flujo sanguíneo por vasoconstricción u obstrucción vascular), anemia, edema o incapacidad de las células de utilizar el oxígeno. La isquemia se caracteriza por el deterioro del transporte de oxígeno y de la eliminación de los productos metabólicos como el ácido láctico. En contraste con la hipoxia pura, que depende del contenido de oxígeno en la sangre y afecta a todas las células del cuerpo, la isquemia afecta con frecuencia el flujo sanguíneo a través de un número limitado de vasos sanguíneos y produce lesión tisular local. En algunos casos de edema, la distancia para la difusión del oxígeno se convierte en un factor limitante en el transporte de oxígeno. En los estados hipermetabólicos, las células requieren de más oxígeno del que es posible suministrar mediante la función respiratoria y el transporte de oxígeno normales. La hipoxia sirve también como la causa última de la muerte celular en otras lesiones. Por ejemplo, un agente físico como el frío causa vasoconstricción intensa e impide el flujo sanguíneo.

La hipoxia causa una insuficiencia de energía en la célula, con efectos amplios en sus componentes estructurales y funcionales. Conforme disminuye la tensión de oxígeno, cesa el metabolismo oxidativo y, la célula se revierte a metabolismo anaeróbico y utiliza sus reservas limitadas de glucógeno en un

intento por mantener las funciones vitales de la célula. El pH celular disminuye conforme se acumula el ácido láctico en la célula. Esta reducción del pH tiene efectos adversos en las estructuras intracelulares y las reacciones bioquímicas. El pH bajo altera las membranas celulares y causa que se aglomere la cromatina y la célula se encoja.

Un efecto importante de la reducción del ATP es la tumefacción aguda de la célula causada por la disfunción de la bomba membranal de sodio/potasio (Na^+/K^+-ATPasa), que es dependiente de energía y extrae sodio desde y regresa potasio hacia la célula. Con la disfunción de esta bomba, las concentraciones intracelulares de potasio disminuyen y el sodio y el agua se acumulan en la célula. El movimiento de agua y iones dentro de la célula está relacionado con múltiples cambios que incluyen la ampliación del retículo endoplásmico, permeabilidad de la membrana y disminución de la función mitocondrial[15]. En algunos casos, los cambios celulares debidos a isquemia son reversibles si se restablece el oxígeno. Sin embargo, si el suministro de oxígeno no se restablece, existe una pérdida continua de enzimas, proteínas y ácido ribonucleico a través de la membrana celular hiperpermeable. La lesión de las membranas de los lisosomas provoca la fuga de enzimas lisosómicas destructivas hacia el ci toplasma y la digestión enzimática de los componentes celulares. La fuga de enzimas intracelulares a través de la membrana celular permeable hacia el líquido extracelular proporciona una indicación clínica importante de lesión y muerte celular.

Deterioro de la homeostasis del calcio

El calcio funciona como un segundo mensajero importante y como señal citosólica para muchas respuestas celulares. Diversas proteínas que se fijan al calcio, como la troponina y la calmodulina, actúan como transductores para la señal citosólica del calcio. Las cinasas dependientes de calcio/calmodulina median en forma indirecta los efectos del calcio sobre las respuestas tales como al contracción del músculo liso y el desdoblamiento del glucógeno. Normalmente, las concentraciones del ion calcio intracelular se mantienen muy bajas en comparación con las concentraciones extracelulares. Las bajas concentraciones de calcio intracelular se mantienen mediante los sistemas de intercambio de calcio/magnesio relacionados con la membrana [(Ca^{2+}/Mg^{2+})-ATPasa]. La isquemia y ciertas toxinas llevan al aumento del calcio citosólico provocado por aumento del influjo a través de la membrana celular y la liberación de calcio proveniente de las reservas intracelulares. El aumento en la concentración de calcio activa de manera inadecuada a varias de las enzimas

con efectos potencialmente dañinos. Estas enzimas incluyen las fosfolipasas, responsables del daño a la membrana celular; proteasas que dañan el citoesqueleto y las proteínas de la membrana; las ATPasas que desdoblan el ATP y aceleran su disminución; y las endonucleasas que fragmentan la cromatina. Aunque se sabe que las células lesionadas acumulan calcio, no está del todo claro si ésta es la causa última de la lesión celular irreversible.

Lesión celular reversible y muerte celular

Los mecanismos de la lesión celular en ocasiones producen daño celular submortal y reversible, o llevan a lesión irreversible con destrucción o muerte celular (figura 5-8). La destrucción celular y su eliminación implican 1 de 2 mecanismos:

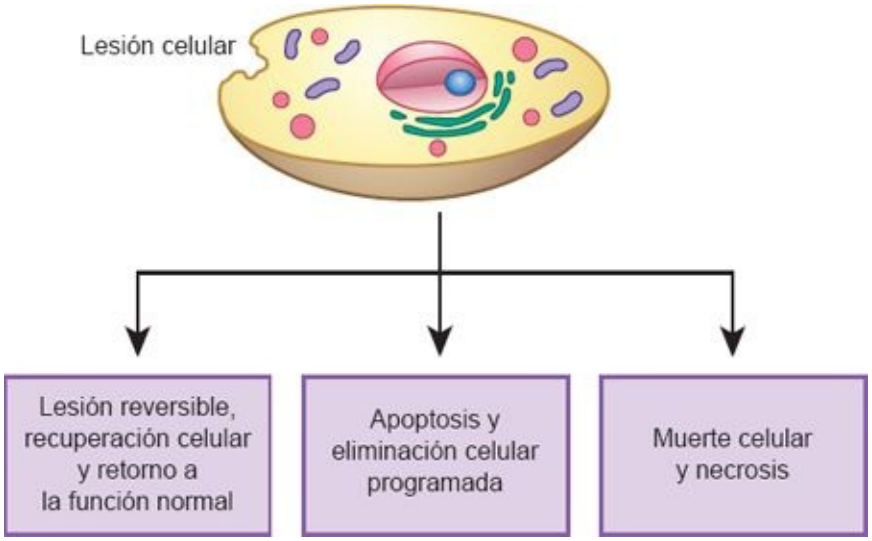


FIGURA 5-8 • Resultados de la lesión celular: lesión celular reversible, apoptosis y eliminación celular programada y muerte celular y necrosis.

- Apoptosis, que está diseñada para eliminar células lesionadas o desgastadas.
- Muerte celular o necrosis, que ocurre en las células dañadas en forma irreversible[1].

Lesión celular reversible

La lesión celular reversible, aunque deteriora la función celular, no provoca la muerte celular. A través del microscopio se observan 2 patrones de lesión celular reversible: la tumefacción celular y el cambio graso. La tumefacción

celular ocurre con el deterioro de la bomba de la membrana de Na^+/K^+-ATPasa dependiente de energía, por lo general, como resultado de lesión celular hipóxica.

Los cambios grasos están vinculados con acumulación intracelular de grasa. Cuando ocurren cambios grasos, pequeñas vacuolas de grasa se dispersan en todo el citoplasma. El proceso suele ser más ominoso que la tumefacción celular y, aunque es reversible, suele indicar lesión grave. Estos cambios grasos ocurren debido a que a las células normales se les presenta un aumento de carga de grasa o porque las células lesionadas son incapaces de metabolizar adecuadamente la grasa. En las personas obesas, a menudo presentan infiltrados de grasa dentro y entre las células del hígado y el corazón debido a un aumento de la carga de grasa. Las vías del metabolismo de la grasa están deterioradas durante la lesión celular y la grasa se acumula en la célula conforme la producción supera el empleo y transporte. El hígado, en donde se sintetiza y metaboliza la mayoría de las grasas, es particularmente susceptible al cambio graso, aunque es posible también que los cambios grasos ocurran en los riñones, el corazón y otros órganos.

Muerte celular programada

En la mayoría de las células normales no tumorales, el número de células en los tejidos está regulado mediante un equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular. La muerte celular ocurre mediante necrosis o una forma de muerte celular programadas denominada apoptosis[1].

La apoptosis es un proceso altamente selectivo que elimina las células lesionadas y envejecidas, con lo que se controla la regeneración tisular. Las células que sufren apoptosis tienen características morfológicas especiales así como cambios bioquímicos. Como se muestra en la figura 5-9, se presenta una reducción del tamaño y condensación del núcleo y el citoplasma. La cromatina se congrega en la membrana nuclear y el ADN se fragmenta. Después, la célula se fragmenta en múltiples cuerpos apoptóticos de una manera que mantiene la integridad de la membrana plasmática y no inicia inflamación. Los cambios en la membrana plasmática inducen fagocitosis de los cuerpos apoptóticos por los macrófagos y otras células, con lo que se completa el proceso de degradación.

Se cree que la apoptosis es responsable de varios procesos fisiológicos normales, que incluyen la destrucción programada de células durante el desarrollo embrionario, la involución de tejidos dependientes de hormonas, la muerte de células inmunitarias, la muerte celular mediante células T

citotóxicas y la muerte celular de poblaciones celulares en proliferación. Durante la embriogénesis, en el desarrollo de varios órganos como el corazón, que empieza como un tubo pulsátil y que gradualmente se modifica hasta convertirse en una bomba de 4 cámaras, la muerte celular apoptótica permite la siguiente etapa de desarrollo del órgano.

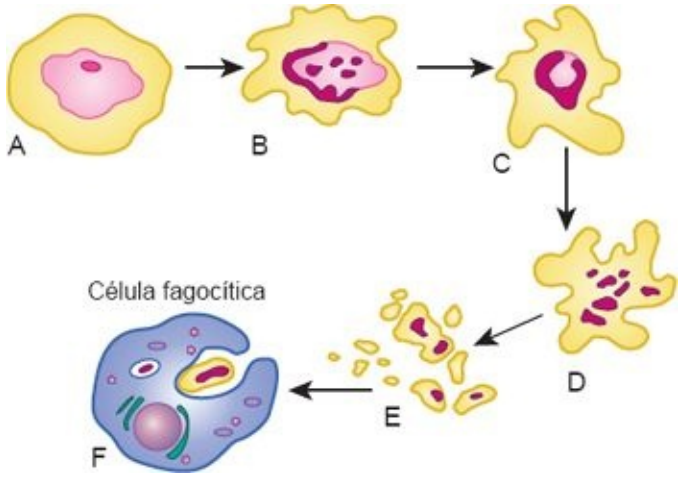


FIGURA 5-9 • Eliminación apoptósica de la célula: encogimiento de las estructuras celulares (A), condensación y fragmentación de la cromatina nuclear (B y C), separación de los fragmentos nucleares y organelos citoplásmicos en cuerpos apoptóticos (D y E) y englobamiento de los fragmentos apoptóticos por una célula fagocítica (F).

También separa los dedos de las manos y pies que presentaban membranas interdigitales en el embrión en desarrollo (figura 5-10). La muerte celular apoptósica ocurre en la involución de las células endometriales dependientes de hormonas durante el ciclo menstrual y en la regresión del tejido mamario después del destete de la alimentación al seno materno. El control del número de células inmunitarias y la destrucción de las células T autorreactivas en el timo se han acreditado a la apoptosis. Se cree que las células T citotóxicas y las células citolíticas naturales destruyen células blanco mediante la inducción de muerte celular apoptósica.

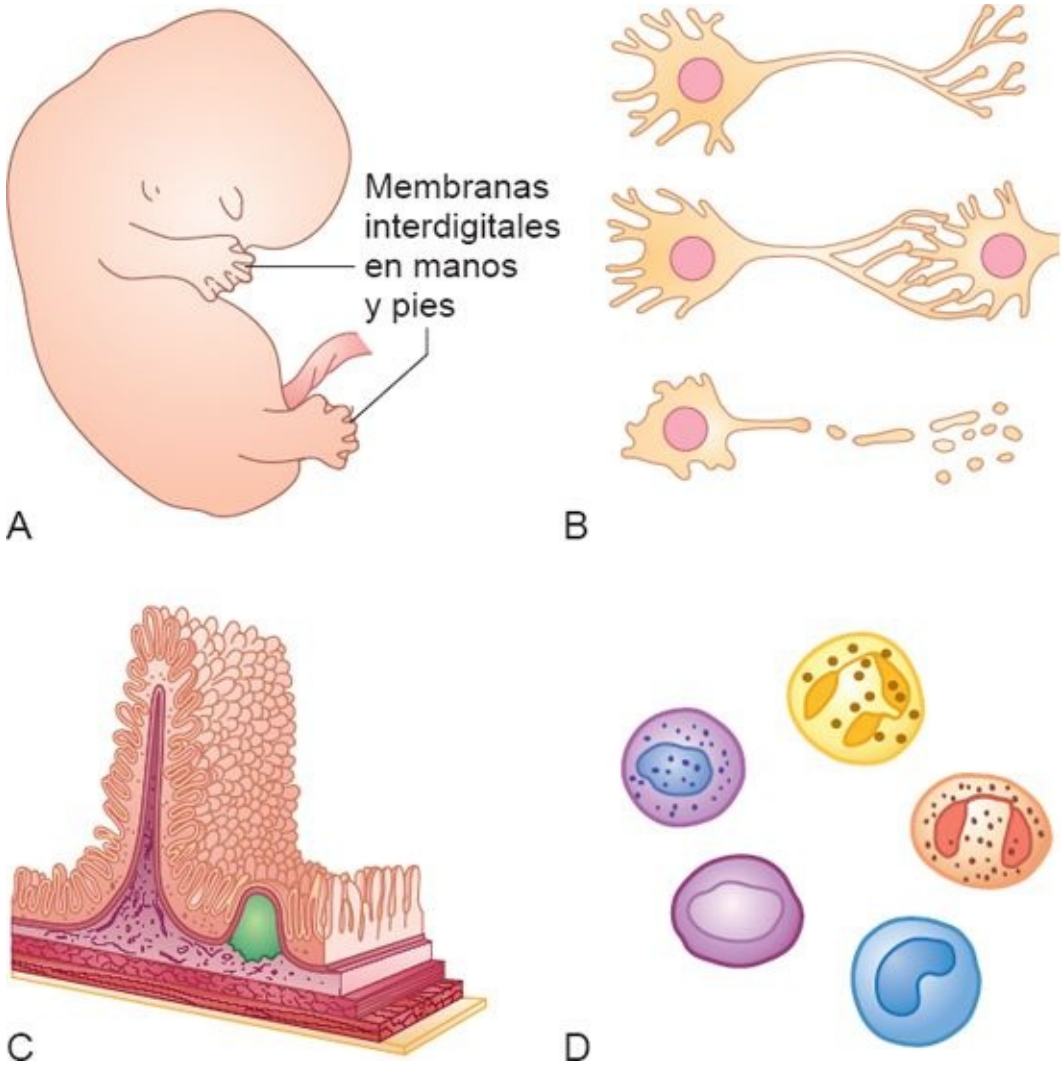


FIGURA 5-10 • Ejemplos de apoptosis: (A) separación de los dedos de manos pies que estaban unidos por membranas interdigitales en el embrión; (B) desarrollo de conexiones neurales; las neuronas que no establecen conexiones sinápticas ni reciben factores de supervivencia en ocasiones se inducen a sufrir apoptosis; (C) eliminación de células de las vellosidades intestinales; continuamente se forman nuevas células epiteliales en la cripta, que migran hacia la punta de las vellosidades conforme envejecen y sufren apoptosis en la punta al final de su vida; y (D) eliminación de células sanguíneas senescentes.

La apoptosis está vinculada con muchos procesos patológicos y enfermedades. Por ejemplo, se sabe que la interferencia con la apoptosis es el mecanismo que contribuye a la carcinogénesis[30]. Es posible que la apoptosis esté implicada también en los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y ALS. Sin embargo, siguen en investigación los mecanismos exactos causante de estas enfermedades.

Se han descrito 2 vías básicas para la apoptosis (figura 5-11). Éstas son la vía extrínseca, que es dependiente del receptor de muerte, y la vía intrínseca,

que es independiente del receptor de muerte. La fase de ejecución de ambas vías se lleva a cabo mediante enzimas proteolíticas denominadas *caspasas*, las cuales están presentes en la células como *procaspasas* y se activan mediante la escisión de una porción inhibidora de su cadena de polipéptidos.

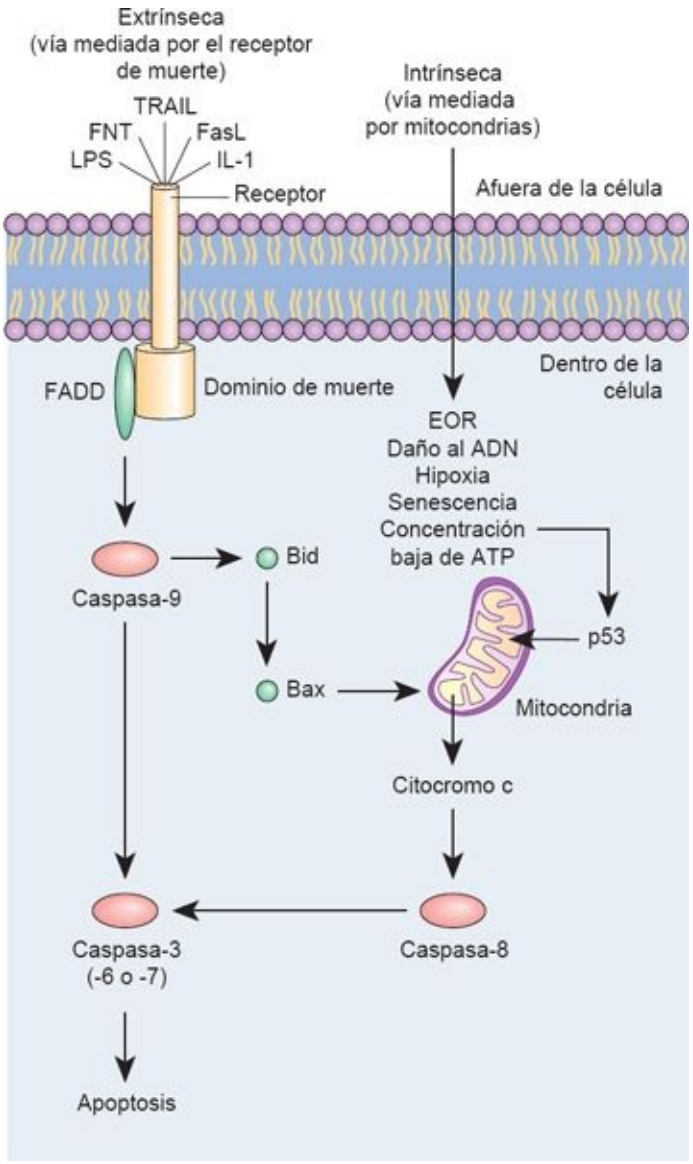


FIGURA 5-11 • Vías extrínseca e intrínseca de la apoptosis. La vía extrínseca se activa mediante señales, como el ligando Fas (FasL) que, al fijarse al receptor Fas, forma un complejo inductor de muerte al unirse con el dominio de muerte relacionado con Fas (FADD, por sus siglas en inglés) al dominio de muerte del receptor Fas. La vía intrínseca se activa mediante señales como especies de oxígeno activo (EOA) y daño de ADN que induce la liberación de citocromo c desde las mitocondrias hacia el citoplasma. Ambas vías activan las caspasas para ejecutar la apoptosis.

La *vía extrínseca* comprende la activación de receptores como los receptores de factor de necrosis tumoral (FNT) y el receptor de ligando Fas[31].

El ligando Fas se expresa en la superficie de ciertas células como las células T citotóxicas o aparecen en una forma soluble. Cuando el ligando Fas se fija a su receptor, se congregan las proteínas en el extremo citoplásmico del receptor Fas para formar un complejo de inicio de muerte. El complejo entonces convierte la procaspasa-8 en caspasa-8. Ésta a su vez activa una cascada de caspasas que ejecutan el proceso de apoptosis[31]. El resultado final incluye la activación de endonucleasas que causan la fragmentación del ADN y la muerte celular. Además del FNT y el ligando Fas, moléculas de señalización primaria conocidas por activar la vía extrínseca incluyen el ligando inductor de apoptosis relacionada con FNT (TRAIL, por sus siglas en inglés); la citocina interleucina-1 (IL-1); y el lipopolisacárido (LPS), la endotoxina que se encuentra en la membrana celular externa de las bacterias gramnega tivas.

La *vía intrínseca* o *vía inducida por la mitocondria* de la apoptosis se activa por condiciones como daño del ADN, EOR, hipoxia, disminución de las concentraciones de ATP, senescencia celular y activación de la proteína p53 por daño del ADN[32]. Implica la apertura de los poros de permeabilidad de la membrana mitocondrial con la liberación de citocromo c desde las mitocondrias hacia el citoplasma. El citocromo citoplásmico activa las caspasas, que incluyen la caspasa-3. La activación de la caspasa-3 es un paso en común entre las vías extrínsecas e intrínsecas. Además, la activación o el aumento de las concentraciones de las proteínas proapoptósicas, como Bid y Bax, después de la activación de la caspasa-8 en la vía extrínseca en ocasiones conducen a la liberación de citocromo c mitocondrial, con lo que se unen las 2 vías para la apoptosis. Se conocen muchos inhibidores de la apoptosis dentro de las células y se cree que contribuyen al cáncer y a las enfermedades autoinmunitarias[33]. Las acciones terapéuticas de ciertos fármacos inducen o facilitan la apoptosis. La apoptosis continúa siendo un área activa de investigación para comprender mejor y dar tratamiento a una variedad de enfermedades.

Necrosis

La necrosis se refiere a la muerte celular en un órgano o tejido que sigue siendo parte de un organismo viviente[15]. La necrosis se diferencia de la apoptosis porque causa pérdida de la integridad de la membrana celular y desdoblamiento enzimático de partes celulares y desencadena el proceso inflamatorio[1]. En contraste con la apoptosis, la cual funciona para eliminar células para que células nuevas las reemplacen, la necrosis a menudo interfiere con el reemplazo celular y la regeneración del tejido.

Con la muerte celular necrótica, existen cambios importantes en el aspecto del contenido citoplásmico y el núcleo. A menudo, estos cambios no son visibles, incluso mediante microscopio, durante horas después de la muerte celular. La disolución de la célula o tejido necróticos sigue varios caminos. La célula en ocasiones sufre licuefacción (es decir, necrosis por licuefacción); otras veces se transforma en una masa dura de color gris (es decir, necrosis por coagulación); o es posible que se convierta en un material caseoso mediante la infiltración de sustancias semejantes a grasas (es decir, necrosis caseosa)[1]. La *necrosis por licuefacción* ocurre cuando algunas células mueren pero sus enzimas catalíticas no se destruyen[1]. Un ejemplo de necrosis por licuefacción es el reblandecimiento del centro de un absceso con secreción de su contenido. Durante la *necrosis por coagulación*, se desarrolla acidosis y desnaturaliza las proteínas enzimáticas y estructurales de la célula. Este tipo de necrosis es característico de la lesión hipóxica y se observa en las áreas infartadas[1]. El infarto (es decir, la muerte tisular) ocurre cuando una arteria que irriga un órgano o parte del cuerpo se ocluye y no existe otra fuente de suministro sanguíneo. Como regla, la forma del infarto es cónica y corresponde a la distribución de la arteria y sus ramas. Una arteria se ocluye por un émbolo, un trombo, enfermedad de la pared arterial o presión desde afuera del vaso.

La *necrosis caseosa* es una forma característica de necrosis por coagulación en la cual las células muertas persisten de manera indefinida[1]. Se encuentra con más frecuencia en el centro de los granulomas por tuberculosis o tubérculos[1].

Gangrena. El término *gangrena* se aplica cuando una masa considerable de tejido sufre necrosis. La gangrena se clasifica en seca o húmeda. En la gangrena seca, la parte se vuelve seca y se enjuta, la piel se arruga y su color cambia a pardo oscuro o negro. La diseminación de la gangrena seca es lenta y sus síntomas no son tan marcados como los de la gangrena húmeda. La irritación causada por el tejido muerto produce una línea de reacción inflamatoria (es decir, línea de demarcación) entre el tejido muerto del área gangrenada y el tejido sano. La gangrena seca suele ser el resultado de interferencia con el riego sanguíneo arterial a una parte sin interferencia con el retorno venoso y es una forma de necrosis por coagulación.

En la gangrena húmeda, el área está fría, tumefacta y sin pulso. La piel está húmeda, negra y bajo tensión. En la superficie se forman ampollas, ocurre licuefacción y la acción bacteriana produce un mal olor. No existe línea de demarcación entre el tejido normal y el enfermo, y la diseminación del daño

tisular es rápida. Los síntomas sistémicos suelen ser graves y la muerte ocurre a menos que sea posible detener el padecimiento. La gangrena húmeda es el resultado principalmente de la interferencia del retorno venoso desde esa parte. La invasión bacteriana desempeña un papel importante en el desarrollo de la gangrena húmeda y es la responsable de muchos de sus prominentes síntomas. La gangrena seca está confinada casi exclusivamente a las extremidades, pero la gangrena húmeda afecta órganos internos o extremidades. Si las bacterias invaden el tejido necrótico, la gangrena seca llega a convertirse en gangrena húmeda.

La *gangrena gaseosa* es un tipo especial de gangrena que es provocada por la infección de tejidos desvitalizados por una de varias bacterias *Clostridium*, la más frecuente es *Clostridium perfringens*[1]. Estos organismos anaeróbicos, formadores de es poras están diseminados en la naturaleza, en particular en los suelos. La gangrena gaseosa tiende a ocurrir en los traumatismos y fracturas compuestas en las cuales están incrustadas tierra y partículas. Algunas especies se han aislado en el estómago, vesícula biliar, intestino, vagina y piel de personas sanas. Lo característico de este padecimiento son las burbujas de sulfuro de hidrógeno gaseoso que se forman en el músculo. La gangrena gaseosa es una enfermedad grave, potencialmente mortal. Se utilizan antibióticos para tratar la infección y métodos quirúrgicos para extirpar el tejido infectado. Es posible que se requiera de amputación para evitar la diseminación de la infección que afecta una extremidad. Se ha utilizado el tratamiento con oxígeno hiperbárico, aunque los datos clínicos que apoyan su eficacia no se han evaluado en forma rigurosa.

Envejecimiento celular

Al igual que la adaptación y la lesión, el envejecimiento es un proceso que afecta a las células y tejidos del cuerpo. Se han propuesto varias teorías para explicar la causa del envejecimiento. Estas teorías no son mutuamente excluyentes y es muy probable que el envejecimiento sea complejo con causas múltiples. Las principales teorías del envejecimiento se clasifican con base en explicaciones basadas en la evolución, moleculares, celulares y niveles de sistemas[1].

Las *teorías basadas en la evolución* se enfocan en la variación genética y el éxito reproductivo. Después de que han pasado los años reproductivos, no está del todo claro que la longevidad continuada contribuya a la salud de la especie. Por ello, los genes «antienvejecimiento» no necesariamente se

seleccionan, conservan ni son prevalentes en el acervo génico.

Las *teorías moleculare* s del envejecimiento celular se enfocan más en las mutaciones o cambios en la expresión génica. Debido a que el aspecto, propiedades y función de las células dependen de la expresión génica, es probable que este aspecto esté implicado en el envejecimiento a cierto nivel. En fechas recientes, se ha puesto atención a los llamados genes de envejecimiento identificados en sistemas modelo. Existen varias *teorías celulares de la senescencia* que en la actualidad están en investigación, entre las que se incluyen aquellas que se enfocan en el acortamiento del telómero, la lesión por radicales libres y la apoptosis. Desde mediados de la década de los 60 se sabe que muchas células en cultivo muestran un límite de capacidad de replicación, el denominado límite Hayflick de cerca de 50 duplicaciones de la población. Este límite parece estar relacionado con la longitud de los telómeros, los cuales son secuencias del ADN en los extremos de los cromosomas. Cada vez que se divide la célula, se acortan los telómeros hasta que se tiene una longitud mínima crítica, se inicia la senescencia y ya no ocurre más replicación celular. Algunas células tienen telomerasa, una enzima que «reconstruye» los telómeros y disminuye o evita su acortamiento. Las células cancerosas tienen concentraciones altas de telomerasa, la cual evita la senescencia y contribuye a la inmortalidad celular que caracteriza al cáncer. El acortamiento de los telómeros parece estar relacionada con otras teorías de causas celulares de envejecimiento. Por ejemplo, los radicales y el daño oxidativo matan las células y aceleran el acortamiento de los telómeros. La restricción calórica, la cual parece aumentar la longevidad, tal vez está relacionada con una menor generación de radicales libres en las mitocondrias debido a la reducción de la ingesta de metionina u otros aminoácidos dietéticos[34].

Las teorías de nivel de sistemas se centran en un descenso en las funciones de integración de los sistemas orgánicos, como el inmunitario y el neuroendocrino, que son necesarios para el control general de otros sistemas corporales. El sistema inmunitario se deteriora con la edad y es menos efectivo en la protección del cuerpo de la infección o cáncer. Asimismo, las mutaciones y manipulaciones de genes como *daf*-2, el cual es similar a los genes del receptor de insulina/GRI-1 humano, en el modelo de gusano envejecido *Caenorhabditis elegans* causan cambios significativos en la longevidad[35]. Las vías relacionadas con *daf*-2 tal vez sean las responsables de las relaciones entre la restricción calórica y la vida prolongada en los roedores y otros animales. Los mecanismos que regulan el envejecimiento es

probable que sean complejos y multifactoriales, como cualquier intervención para prolongar el envejecimiento.

EN RESUMEN

La lesión celular es causada por varios agentes, que incluyen agentes físicos, químicos, agentes biológicos y factores nutricionales. Entre los agentes físicos que generan lesión celular se encuentran las fuerzas mecánicas que produce traumatismo tisular, temperaturas extremas, electricidad, radiación y trastornos nutricionales. Los agentes químicos causan lesión celular a través de varios mecanismos, bloqueo de vías enzimáticas, coagulación de tejidos o trastorno del equilibrio osmótico o iónico de la célula. Los agentes biológicos difieren de otros agentes nocivos en que son capaces de replicarse y continuar produciendo lesión. Entre los factores nutricionales que contribuyen a la lesión celular están los excesos y

las insuficiencias de nutrientes, vitaminas y minerales.

Los agentes nocivos ejercen sus efectos en gran medida a través de la generación de radicales libres, producción de hipoxia celular o trastorno de la regulación de las concentraciones de calcio intracelular. Especies de oxígeno parcialmente reducido denominados radicales libres son mediadores importantes de la lesión celular en muchos padecimientos. Son una causa importante de lesión celular en la hipoxia y después de la exposición a radiación y ciertos agentes químicos. La falta de oxígeno subyace la patogénesis de la lesión celular en la hipoxia y la isquemia. La hipoxia es el resultado de oxígeno inadecuado en el aire, enfermedad cardiorrespiratoria, anemia o incapacidad de las células de utilizar el oxígeno. El aumento del calcio intracelular activa varias enzimas con efectos potencialmente dañinos.

Los agentes nocivos producen daño celular

submortal y reversible o llegan a conducir a lesión irreversible y muerte celular. Ésta implica 2 mecanismos: apoptosis y necrosis. La apoptosis implica la destrucción controlada de la célula y es el medio por el cual el cuerpo elimina y reemplaza células que se han producido en exceso, que se han desarrollado de manera inadecuada, que tienen daño genético o que ya están gastadas. La necrosis se refiere a la muerte celular que se caracteriza por tumefacción de la célula, ruptura de la membrana celular e inflamación.

Al igual que la adaptación y la lesión, el envejecimiento es un proceso que afecta a las células y tejidos del cuerpo. Se han propuesto varias teorías para explicar las causas complejas del envejecimiento, que incluyen las que se basan en mecanismos de la evolución que explican el envejecimiento como consecuencia de la selección natural, en la cual los rasgos que maximizan la capacidad reproductiva

de un individuo se seleccionan sobre los que maximizan la longevidad; las teorías moleculares, como las que explican el envejecimiento como un resultado de los cambios de expresión de los genes; las teorías celulares que explican la senescencia celular en relación a la longitud de los telómeros o acontecimientos moleculares, daño por radicales libres, acumulación de desgaste o apoptosis; las teorías de sistemas que atribuyen el envejecimiento celular a un descenso en las funciones de integración de los sistemas orgánicos como los sistemas neuroendocrino e inmunitario.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 30 años de edad sufrió una fractura de la pierna hace 2 meses. La pierna ha estado con una férula de yeso y acaban de quitárselo. Está asombrado del grado al cual los músculos de su pierna se han encogido.
   A. ¿Considera que es ésta una respuesta de adaptación normal? Explique.
   B. ¿Tendrán estos cambios un efecto inmediato o prolongado en la función de la pierna?
   C. ¿Qué tipo de medidas deben tomarse para restablecer la función

completa de la pierna?

2. Una mujer de 45 años de edad ha recibido radioterapia por cáncer de mama.
   A. Explique los efectos de la radiación ionizante en la erradicación de las células tumorales.
   B. ¿Por qué se ha administrado el tratamiento con radiación en dosis divididas más pequeñas o fraccionadas, en vez de una sola dosis grande?
   C. A la mitad del programa de tratamiento, la mujer observa que su piel en el área irradiada se ha enrojecido e irritado. ¿Cuál es la razón?
3. Las personas que han tenido un ataque al corazón en ocasiones presentan un daño adicional una vez que se restablece el flujo sanguíneo, un fenómeno denominado lesión por reperfusión.
   A. ¿Cuál es el mecanismo propuesto que subyace la lesión por reperfusión?
   B. ¿Qué factores incluyen este mecanismo?
4. Cada día, las células sanguíneas en nuestro cuerpo se vuelven senescentes y mueren sin producir signos de inflamación, sin embargo una lesión masiva o destrucción de tejido, como ocurre en un ataque al corazón, produce signos importantes de inflamación.
   A. Explique.

Referencias

1. Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Glass D. J. (2010). Signaling pathways perturbing muscle mass. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 13(3), 225–229.
3. Tang S. C., Lai K. N. (2009). The ubiquitin—proteasome pathway and IgA nephropathy: A novel link? *Kidney International* 75(5), 457–459.
4. Luptak I., Balschi J. A., Xing Y., et al. (2005). Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator—activated receptor-alpha-null hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization. *Circulation* 112(15), 2339–2346.
5. Heineke J., Molkentin J. D. (2006). Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology* 7, 589–600.
6. DynaMed Corporation. (2011). Endometrial hyperplasia. *Dyna Med* 8/23.
7. Lee J. Y., Foster H. E., McVary K. T., et al. (2011). Recruitment of participants to a clinical trial of botanical therapy for benign prostate hyperplasia. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 17(5), 469–472.
8. Boughey J. C., Hartmann L. C., Anderson S. S., et al. (2010). Evaluation of the tyrer-cuzick model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology* 28(22),

3591–3596.
9. Barbera, M., Fitzgerald R. C. (2009). Cellular mechanisms of Barrett's esophagus development. *Surgical Oncology Clinics of North America* 18(3), 393–410.
10. Wright C. J., Kirpalani H. (2011). Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: Can new insights be translated into therapies? *Pediatrics* 128(1), 111–126.
11. Lopez J. K., Shtifman A. (2010). Intracellular [beta] amyloid accumulation leads to age-dependent progression of Ca (2+) dysregulation in skeletal muscle. *Muscle and Nerves* 42(5), 731–738.
12. Miedlinger D., Dalkeler T. (2008). Images in clinical medicine: Chronic venous insufficiency and dystrophic subcutaneous calcification. *New England Journal of Medicine* 358(9), e10.
13. Sencimen M., Gulses A., Ogretir O., et al. (2010). Dystrophic calcifications arising in the masseter muscle: A case report—2010. *Quintessence International* 41(4), 295–297.
14. Catavid J. C., Divertro M. L., Torres E. A, et al. Warfarin-induced pulmonary metastatic calcification and calciphylaxis in a patient with end-stage renal disease. *Chest* 139(6), 1503–1506.
15. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
16. Koda S. (2010). A study of general practitioner's knowledge of ionizing radiation from diagnostic imaging examinations. *Quality in Primary Care* 18(6), 391–397.
17. Gray J., Evans N., Taylor B., et al. (2009). State of the evidence: The connection between breast cancer and the environment. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 15(1), 43–78.
18. Autler P., Dori J. F., Eggermont A. M., et al. (2011). Epidemiological evidence that UVA radiation is involved in the genesis of cutaneous melanoma. *Current Opinions in Oncology* 23(2), 189–196.
19. Grampurchit V. J., Dinesh U. S., Rao R. (2011). Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 7(2), 205–207.
20. Takayanagi T., Sasaki H., Kawashima A., et al. (2011). A new enteral diet, MHN-02, which contains abundant antioxidants and whey peptide, protects against carbon tetrachloride-induced hepatitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 35(4), 516–522.
21. Chandraw L., Cataldo R. (2010). Lead poisoning: Basics and new developments. *Pediatrics in Review* 31(10), 399–406.
22. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Lead. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nceh/lead/. Retrieved September 19, 2011.
23. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Lead prevention tips. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nceh/lead/tips.htm. Retrieved September 19, 2011.
24. Balmadrid C., Bono M. J. (2009). Recognizing and managing lead and mercury poisoning. *Emergency Medicine* 41(9), 35–43.
25. Ning M., Sarracino D. A., Kho A. T., et al. (2011). Proteomic temporal profile of human brain endothelium after oxidative stress. *Stroke* 42(1), 37–43.
26. Giustarini D., Dalle-Donne I., Tsikas D., et al. (2009). Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 46(5–6), 241–281.
27. Hambali Z., Ahmad Z., Arab S., et al. (2011). Oxidative stress and its association with cardiovascular disease in chronic renal failure patients. *Indian Journal of Nephrology* 21(1), 21–25.
28. Martin I., Grotewiel M. S. (2006). Oxidative damage and age-related functional declines. *Mechanisms of Ageing and Development* 127, 411–423.
29. Shimoda L. A., Semenza G. L. (2011). HIF and the lung: Role of hypoxiainducible factors in pulmonary development and disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183(2), 152–156.
30. Babashah S., Soleimani M. (2011). The oncogenic and tumour suppressive roles of micro-RNAs in cancer and apoptosis. *European Journal of Cancer* 47(8), 1127–1137.
31. Ji X., Jiang C., Liu Y., et al. (2011). Fas ligand gene transfer effectively induces apoptosis in head and

neck cancer cells. *Acta Oto-Laryngologica* 131(8), 876–881.
32. Fulda S. (2011). Exploitation of apoptosis pathways for childhood Leukemia. *Current Pediatric Reviews* 7(4), 266–270.
33. Dorner T., Lipsky P. E. (2006). Signalling pathways in B cells: Implications for autoimmunity. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 305, 213–240.
34. Sanz A., Caro P., Ayala V., et al. (2006). Methionine restriction decreases mitochondrial oxygen radical generation and leak as well as oxidative damage to mitochondrial DNA and proteins. *FASEB Journal* 20, 1064–1073.
35. Halaschek-Wiener J., Khattra J. S., Pouzyrev A., et al. (2005). Analysis of long-lived *C. elegans* daf-2 mutants using serial analysis of gene expression. *Genome Research* 15, 603–615.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Control genético de la función celular y herencia

6

Lisa C. Grossman

CONTROL GENÉTICO DE LA FUNCIÓN CELULAR
- Estructura y función del ADN
  - *Doble hélice y emparejamiento de bases*
  - *Empaquetamiento del ADN*
  - *Código genético*
  - *Reparación del ADN*
  - *Variabilidad genética*
  - *ADN mitocondrial*
- De genes a proteínas
  - *Estructura y función del ARN*
  - *Transcripción*
  - *Traducción*
  - *Regulación de la expresión génica*
  - *Mediadores genéticos del desarrollo embrionario*

CROMOSOMAS
- División celular
- Estructura del cromosoma

PATRONES DE HERENCIA
- Definiciones

Impronta genética
Leyes de Mendel
Árbol genealógico
TECNOLOGÍA GÉNICA
Mapeo genético
Human Genome Project
Métodos de mapeo genético
Mapeo de haplotipos
Tecnología de ADN recombinante
Aislamiento y clonación de genes
Aplicaciones farmacéuticas
Identificación genética
Tratamiento génico
Tecnología de interferencia del ARN



Jennifer es una lactante de un día de edad nacida después de un parto vaginal sin complicaciones. Se observa que tiene poco tono muscular y facies irregular, que incluye ojos almendrados inclinados hacia arriba y un perfil facial plano con puente nasal deprimido. Además, tiene un soplo cardíaco y su pediatra tiene la inquietud de una posible cardiopatía. El pediatra cree que tal vez tenga síndrome de Down (trisomía 21). Se toma una muestra de sangre para cariotipo y se envía al laboratorio. Los resultados indican 47, xx, + 21, lo que significa que Jennifer tiene 47 cromosomas, que incluyen 2 cromosomas xx y una copia extra del cromosoma 21. El caso de Jennifer se analiza más a fondo en este capítulo y en el capítulo 7.

Nuestra información genética se almacena en la estructura del *ácido desoxirribolnucleico* (ADN), una macromolécula muy estable. La información genética dirige la función de las células de nuestro cuerpo, determina nuestra apariencia y la forma en que respondemos a nuestro ambiente y sirve, además, como la unidad de la herencia que se pasa de una generación a otra. Los genes también determinan nuestra susceptibilidad a la forma en que reaccionamos a los fármacos.

En el último siglo, se ha expandido en gran manera la comprensión del papel que desempeña la genética en la patogénesis de la enfermedad. Ahora está claro que muchas enfermedades, tienen un componente genético, entre las que se incluyen cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares. En el caso

del cáncer, avances recientes en la genética han llevado a nuevos métodos de detección temprana y tratamiento más efectivo. Los avances en la inmunogenética han convertido en realidad la transfusión sanguínea compatible y el trasplante de órganos, y la tecnología del ADN recombinante ha proporcionado los métodos para producir la insulina humana, hormona del crecimiento y factores de coagulación. Tal vez, la utilización más amplia de la tecnología génica comprendió el Human Genome Project, que se inició en 1990 y se completó en 2003, en el cual se ha secuenciado el complemento genético humano (genoma) completo. Este capítulo incluye discusiones de control genético de la función celular, cromosomas, patrones de herencia y tecnología génica.

CONTROL GENÉTICO DE LA FUNCIÓN CELULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar los mecanismos de reparación de ADN con el desarrollo de una mutación genética.
- Describir la función del ARN mensajero, ARN ribosomal y ARN de transferencia en cuanto a su relación con la síntesis de proteínas.
- Citar los efectos del procesamiento postraduccional sobre la estructura y función de la proteína.

El ADN que contiene nuestra información genética es una molécula muy estable. Debido a su estructura estable, la información genética que se lleva en el ADN sobrevive a muchas etapas de la división celular y al proceso diario de renovación celular y crecimiento tisular. Su estructura estable permite también que la información sobreviva a los muchos procesos de división de reducción que comprende la formación de los gametos (es decir el óvulo y el espematozoide), el proceso de fertilización y las divisiones mitóticas implicadas en la formación de un nuevo organismo a partir de un óvulo fertilizado unicelular denominado *cigoto*.

Un segundo tipo de ácido nucleico, el *acido ribonucleico* (ARN), participa en la propia síntesis de las proteínas celulares. La información contenida en un gen dado se transcribe primero a partir del ADN hacia el ARN, procesado en el núcleo y después se transporta al citoplasma en donde se traduce y se sintetiza para obtener proteínas.

Aunque el ADN y ARN han recibido mucha atención, son las proteínas que codifican los genes las que forman la mayoría de las estructuras celulares y realizan la mayoría de las funciones vitales. Las proteínas son las responsables de la diversidad funcional de las células, realizan la mayor parte de las funciones biológicas y es en su nivel que se llevan a cabo muchos procesos de regulación, donde ocurren muchos procesos patológicos y se encuentran los blancos de la mayoría de los fármacos. El término *proteoma* define el conjunto completo de proteínas codificadas por un gen. La *proteómica*, el estudio del proteoma, utiliza métodos tecnológicos altamente sofisticados para examinar los acontecimientos moleculares y bioquímicos en una célula.

PUNTOS CLAVE

FUNCIÓN DEL ADN EN EL CONTROL DE LA FUNCIÓN CELULAR

- La información necesaria para el control de la estructura y la función celular forma parte de la información genética codificada en la molécula estable de ADN.
- Aunque cada célula en el cuerpo contiene la misma información genética, cada tipo celular utiliza sólo una porción de la información, dependiendo de su estructura y función.

Estructura y función del ADN

La molécula de ADN que almacena la información genética en el núcleo es una larga estructura helicoidal bicatenaria. El ADN se compone de *nucleótidos*, los cuales consisten de ácido fosfórico, un azúcar de 5 carbonos denominado *desoxirribosa* y una de 4 bases nitrogenadas (figura 6-1). Las bases nitrogenadas portan la información genética y están divididas en 2 grupos: las *bases pirimidina*, timina (T) y citosina (C), las cuales tienen un anillo de nitrógeno, y las *bases purina*, adenina (A) y guanina (G), las cuales tienen 2 anillos nitrogenados. La columna vertebral del ADN consiste de grupos alternados de azúcar y ácido fosfórico, con las bases pareadas proyectadas hacia adentro desde los costados de la molécula de azúcar.

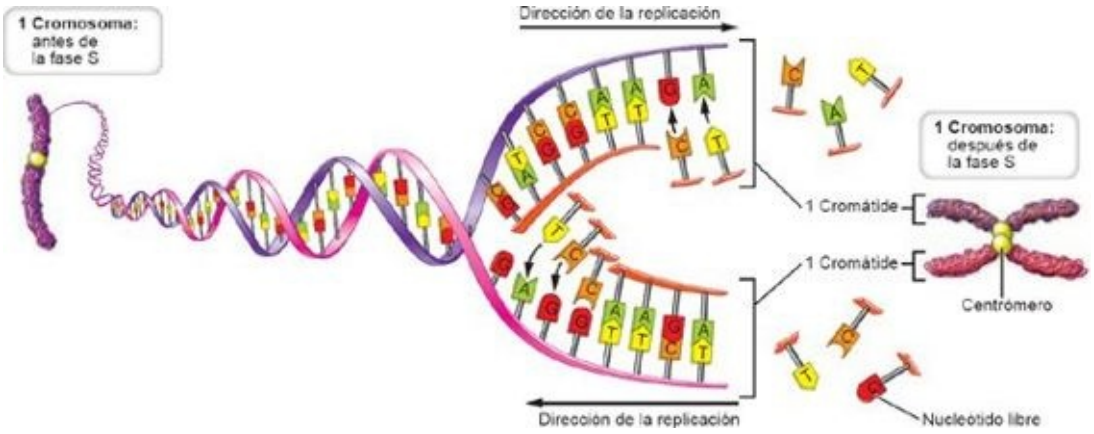


FIGURA 6-1 • Una hélice de ADN en replicación: la hélice del ADN se abre y operan las reglas de acoplamiento de bases (A con T y G con C) para ensamblar una nueva cadena de ADN sobre cada una de las cadenas originales. El ADN después de terminada la replicación, cada molécula de ADN (cromátide) consiste de una cadena vieja y una nueva cadena sintetizada. Se unen en el centrómero (de McConnell T., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & phisiology* (p. 78). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Doble hélice y acoplamiento de bases

La estructura nativa del ADN, como la dilucidaron James Watson y Frances Crick en 1953, es la de una escalera espiral, con las bases acopladas representando los escalones (figura 6-1). En la molécula de ADN bicatenario ocurre un acoplamiento complementario preciso de bases purina y pirimidina en la cual A se acopla a T y G se acopa con C. Cada uno de los nucleótidos de un par se encuentra en una de las cadenas de la molécula de ADN, con las bases en cadenas opuestas del ADN unidas por enlaces de hidrógeno que son muy estables bajo condiciones normales. La estructura bicatenaria de las moléculas de ADN les permite replicarse con precisión mediante la separación de las 2 cadenas, seguida de la síntesis de 2 cadenas complementarias. De manera similar, el acoplamiento de la base complementaria permite la reparación eficiente y correcta de las moléculas de ADN dañadas.

Varios cientos hasta casi un millón de pares de bases representan un gen, el tamaño es proporcional al producto proteico que codifica. De las 2 cadenas de ADN, sólo se utiliza una para transcribir la información para la maquinaria constructora de proteínas de la célula. La información genética de una cadena es significativa y se utiliza como un plantilla para la transcripción; el código complementario de la otra cadena no hace sentido y se ignora. Sin embargo, ambas cadenas participan en la duplicación del ADN. Antes de la división celular, las 2 cadenas de la hélice se separan y una molécula complementaria se duplica junto a cada cadena original. Cada 2 cadenas se vuelven 4 cadenas. Durante la división celular las moléculas bicatenarias recién duplicadas se

separan y se colocan en cada célula hija mediante la mecánica de la mitosis. Como resultado, cada célula hija de nuevo contiene la cadena significativa y la cadena complementaria unidas como una doble hélice. En 1958, Meselson y Stahl caracterizaron esta replicación del ADN como *semiconservadora*, en oposición a la replicación conservadora en la cual las cadenas madre se reasocian cuando vuelven a juntarse las 2 cadenas (figura 6-2)[1].

Empaquetamiento del ADN

El genoma o contenido genético total se distribuye en los cromosomas. Cada célula somática humana (células que no son gametos [espermatozoide y óvulo]) tiene 23 pares de cromosomas diferentes, un par derivado de la madre y el otro del padre. Uno de los pares de cromosomas consiste de los cromosomas sexuales. Los genes se acomodan en forma lineal a lo largo del cromosoma. Cada cromosoma contiene una hélice lineal, continua de ADN. El ADN en el cromosoma más largo tiene más de 7 cm de largo. Si el ADN de los 46 cromosomas se situara uno después de otro, el ADN total cubriría una distancia de cerca de 2 m.

Debido a su gran tamaño, las moléculas de ADN se combinan con varios tipos de proteínas y pequeñas cantidades de ARN en una estructura enrollada denominada *cromatina*. La organización del ADN en cromatina es esencial para controlar la transcripción y para el empaquetamiento de la molécula. Algunas proteínas relacionadas con el ADN forman sitios de unión para moléculas represoras y hormonas que regulan la transcripción genética; otras bloquean la transcripción genética al evitar el acceso de los nucleótidos a la superficie de la molécula de ADN[2]. Se cree que un grupo específico de proteínas denominadas *histonas* controla la forma en que se doblan las cadenas de ADN[2]. Cada molécula bicatenaria de ADN se enreda periódicamente alrededor de las histonas, lo cual mantiene organizado al ADN[3]. En las células que no se dividen, las cadenas de ADN están en una forma menos compacta denominada cromatina. La figura 6-3 ilustra la forma en que tanto los cromosomas como la cromatina, los cuales consisten de ADN cromosómico, están enrollados alrededor de las histonas.

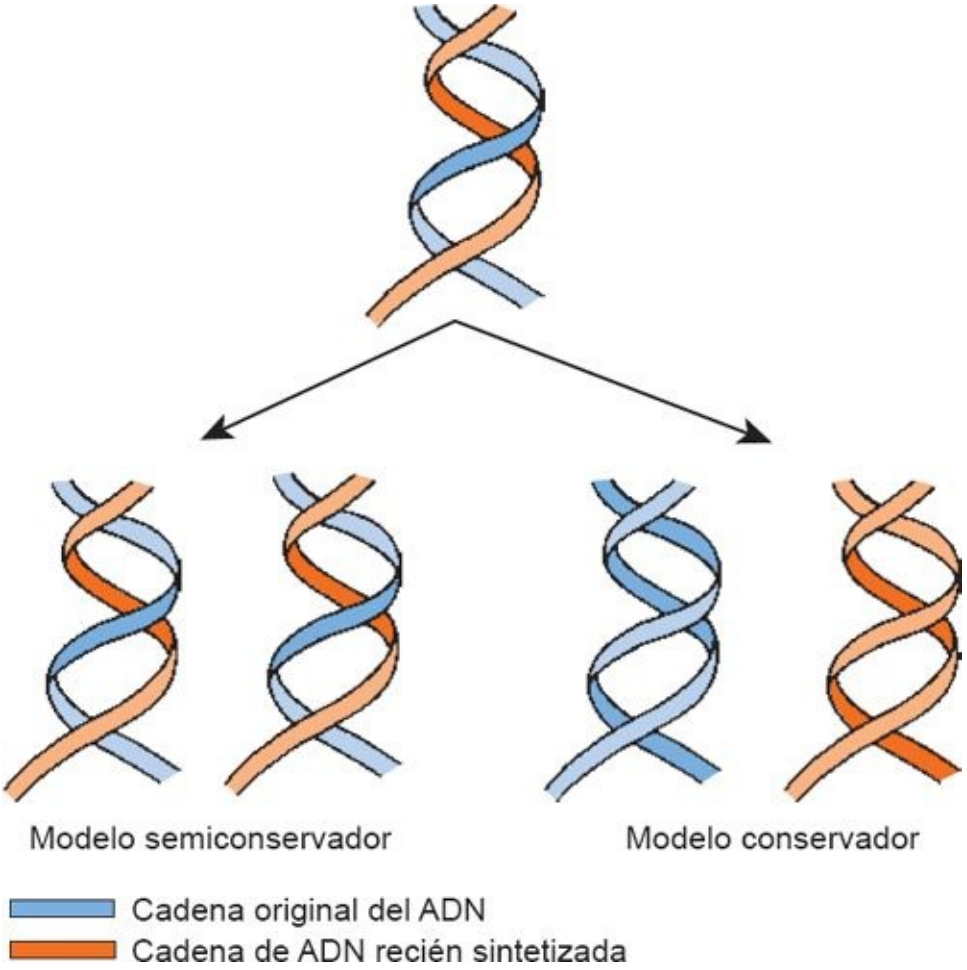


FIGURA 6-2 • Modelo semiconservador frente al conservador de la replicación del ADN según lo propusieron Meselson y Stahl en 1958. En la replicación del ADN semiconservadora, las 2 cadenas originales de ADN se desenrollan y se forma una cadena complementaria a lo largo de cada cadena original.

Aunque resuelve el problema estructural de cómo alojar una gran cantidad de ADN dentro del núcleo, la fibra de cromatina, cuando se une en complejos con las historias y se doble en diversos niveles de compactación, hace que el ADN sea inaccesible durante los procesos de replicación y expresión de genes. Para acomodar estos procesos, la cromatina debe inducirse para hacer un cambio de estructura, un proceso que se denomina *remodelación de la cromatina*[4]. Ahora se sabe que varias interacciones químicas afectan este proceso. Una de ellas implica la acetilación de un grupo de aminoácidos histona que está ligado a la apertura de la fibra de cromatina y la activación génica. Otra modificación química importante comprende la metilación de los aminoácidos histona, la cual está correlacionada con la desactivación génica.

Código genético

Las bases, guanina, adenina, citosina y timina (en el ARN, el uracilo sustituye a la timina) constituyen el alfabeto del código genético. Una secuencia de 3 de estas bases forma el código del triplete fundamental utilizado en la transmisión de la información genética necesaria para la síntesis de proteínas. Este código del triplete se denomina *codón* (tabla 6-1). Un ejemplo es la secuencia de nucleótidos UGG (uracilo, guanina, guanina), la cual es el código del triplete para el aminoácido triptófano. El código genético es un lenguaje universal utilizado por la mayoría de las células vivientes (es decir, el código para el aminoácido triptófano es el mismo en una bacteria, una planta y un ser humano). También están presentes *codones de alto,* los cuales señalan el final de una molécula de proteína[5]. Matemáticamente, las 4 bases se ordenan en 64 diferentes combinaciones. De estos tripletes 61 corresponden a aminoácidos particulares y 3 son señales de alto. Sólo se utilizan 20 aminoácidos en la síntesis de proteínas en los humanos. Varios tripletes codifican el mismo aminoácido; por lo tanto, se dice que el código genético es *redundante* o *degenerado.* Por ejemplo, AUG es una parte de la señal de inicio o comienzo así como el codón para el amino-ácido metionina. Los codones que especifican el mismo aminoácido se denominan *sinónimos*. Los sinónimos suelen tener las mismas 2 primeras bases pero diferente tercera base.

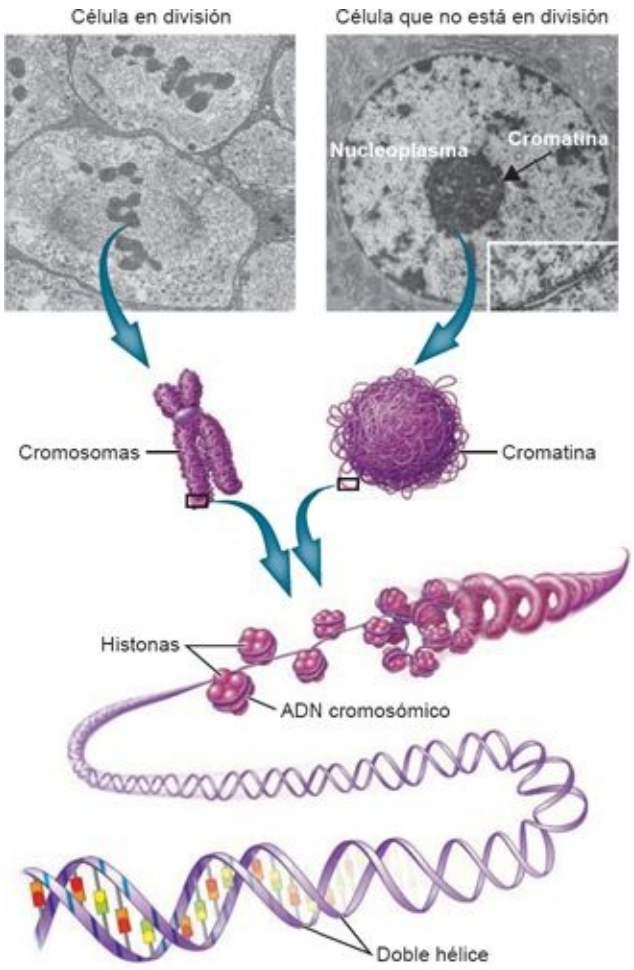


FIGURA 6-3 • Organización de la cadena de ADN. Las cadenas de ADN se muestran en los cromosomas para las células en división y en la cromatina para las células que no se están dividiendo y están enrolladas alrededor de las histonas (de McConnell T., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & phisiology* (p. 71, figura 3-5). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Reparación del ADN

En raras ocasiones, ocurren errores accidentales en la duplicación del ADN. Estos errores se denominan *mutaciones*. Las mutaciones son el resultado de la sustitución de un par de bases por otro, la pérdida o adición de 1 o más pares de bases o la reacomodación de pares de bases. Muchas de estas mutaciones ocurren de manera espontánea, mientras que otras ocurren debido a agentes ambientales, químicos y radiación. Las mutaciones surgen en las células somáticas o en las células germinales. Se heredan sólo los cambios del ADN que ocurren en las células germinales.

Si se consideran los millones de pares de bases que deben duplicarse en cada división celular, no es de sorprender que ocurran cambios aleatorios en

la replicación. La mayoría de estos defectos se corrigen mediante mecanismos de reparación del ADN. Existen varios mecanismos de reparación y cada uno depende de las enzimas específicas denominadas *endonucleasas* que reconocen las distorsiones locales de la hélice del ADN, cortan la cadena anómala y eliminan la región distorsionada[6]. La brecha se llena cuando los desoxinucleótidos correctos, creados por la polimerasa del ADN, que utiliza la cadena complementaria intacta como plantilla, se agregan al ADN hendido. El extremo del segmento recién sintetizado se une al resto de la cadena del ADN mediante la ADN ligasa. La regulación normal de estos mecanismos de reparación génica está bajo el control de los genes de reparación del ADN. La pérdida de estas funciones génicas hace que el ADN sea susceptible a la acumulación de mutaciones. Cuando éstas afectan a los protooncogenes o genes supresores tumorales, es posible que se provoque cáncer.

Variabilidad genética

Conforme progresaba el Human Genome Project, se hizo evidente que la secuencia del genoma humano es casi la misma en todas las personas (99,9%). Es la pequeña variación (0,01%) en la secuencia genética (denominada un *haplotipo*) que se cree que es la responsable de las diferencias individuales en los rasgos físicos, conductas y susceptibilidad a enfermedad. Estas variaciones en ocasiones se denominan *polimorfismos* (por la existencia de más de una forma o morfología corporal en una población). Se ha organizado un esfuerzo internacional para desarrollar un mapa (HapMap) de estas variaciones con la intención de proporcionar un vínculo entre las variaciones genéticas y las enfermedades complejas frecuentes como cáncer, cardiopatía, diabetes y algunas formas de enfermedad mental[7].

ADN mitocondrial

Además del ADN nuclear, parte del ADN de una célula reside en las mitocondrias. El ADN mitocondrial es heredado de la madre a su descendencia (es decir, herencia matrilineal). Es un círculo cerrado de 2 cadenas, que contiene 37 genes, 24 de los cuales se necesitan para la traducción del ADN mitocondrial y 13 de los cuales codifica las enzimas necesarias para el metabolismo oxidativo[8]. La replicación del ADN mitocondrial depende de las enzimas codificadas por el ADN nuclear. Por ello, el aparato de síntesis de proteínas y los componentes moleculares para el metabolismo oxidativo se derivan conjuntamente de los genes nucleares y mitocondriales. Los trastornos genéticos del ADN mitocondrial, aunque raros, afectan con frecuencia tejidos

como los del sistema neuromuscular que tienen un requerimiento alto de metabolismo oxidativo.

TABLA 6-1 CÓDIGOS DE TRIPLETES PARA AMINOÁCIDOS

AMINOÁCIDO	CODONES DE ARN					
Alanina	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginina	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparagina	AAU	AAC				
Ácido aspártico	GAU	GAC				
Cisteína	UGU	UGC				
Ácido glutámico	GAA	GAG				
Glutamina	CAA	CAG				
Glicina	GGU	GGC	GGA	GGG		
Histidina	CAU	CAC				
Isoleucina	AUU	AUC	AUA			
Leucina	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lisina	AAA	AAG				
Metionina	AUG					
Fenilalanina	UUU	UUC				
Prolina	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serina	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Treonina	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptofano	UGG					
Tirosina	UAU	UAC				
Valina	GUU	GUC	GUA	GUG		
Inicio (CI)	AUG					
Terminación (CT)	UAA	UAG	UGA			

De genes a proteínas

Aunque el ADN determina el tipo de producto bioquímico que necesita a célula y dirige su síntesis, es el ARN a través del proceso de traducción el que es el responsable del ensamblaje de los productos.

Estructura y función del ARN

El ARN como el ADN, es una molécula grande formada por una cadena larga de nucleótidos. Sin embargo, difiere del ADN en 3 aspectos de su estructura. Primero, el ARN es una molécula que tiene una sola cadena en lugar de 2. Segundo, el azúcar en cada nucleótido de ARN es una ribosa en vez de desoxirribosa. Tercero, la base pirimidina timina en el ADN es reemplazada por uracilo en el ARN.

Las células contienen 3 tipos de ARN: el ARN mensajero (ARNm), el ribosomal (ARNr) y el ARN de transferencia (ARNt)[9]. Los 3 tipos de ARN se sintetizan en el núcleo mediante enzimas ARNpolimerasas y después pasa al

citoplasma, en donde se lleva a cabo la síntesis de las proteínas. El *ARN mensajero* lleva las instrucciones para la síntesis de proteína, obtenida a partir de la molécula de ADN, hacia el citoplasma. El *ARN de transferencia* lee las instrucciones y entrega los aminoácidos adecuados al ribosoma, en donde el *ARN ribosomal* traduce las instrucciones y proporciona la maquinaria necesaria para la síntesis de proteínas.

ARN mensajero. El ARN mensajero es la plantilla para la síntesis de proteínas. Es una molécula larga que contiene de varios cientos a varios miles de nucleótidos. Cada grupo de 3 nucleótidos forma un codón que es exactamente complementario a un triplete de nucleótidos de la molécula del ADN. El ARN mensajero se forma mediante un proceso denominado *transcripción*[9]. En este proceso, los enlaces débiles de hidrógeno del ADN se rompen de manera que los nucleótidos del ARN se puedan parear con sus contrapartes expuesas del ADN sobre una cadena significativa de la molécula de ADN (figura 6-4). Al igual que con el acoplamiento de bases con las cadenas del ADN, las bases complementarias del ARN se parean con las bases del ADN. En el ARN, el uracilo (U) reemplaza a la timina y se acopla con adenina. Como con el ADN, la guanina se acopla con citosina.

ARN ribosomal. El ribosoma es la estructura física en el citoplasma en donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas. El ARN ribosomal forma 60% del ribosoma y el resto está compuesto por proteínas estructurales y enzimas necesarias para la síntesis de proteínas[9]. al igual que los otros tipos de ARN, el ARNr se sintetiza en el núcleo. A diferencia de los otros 2 tipos de ARN, el ARNr se produce en una estructura nuclear especializada denominada *nucleolo*. El ARNr formado se combina con las proteínas ribosomales en el núcleo para producir el ribosoma, el cual es transportado hacia el citoplasma. Al llegar al citoplasma, la mayoría de los ribosomas se fija al retículo endoplásmico y empieza la tarea de la síntesis de proteínas.

ARN de transferencia. El *ARN de transferencia* es una molécula con forma de trébol que contiene sólo 80 nucleótidos, lo que lo hace la molécula más pequeña de ARN[9]. Su función es transportar la forma activada de un aminoácido hasta la proteína que se está sintetizando en los ribosomas. Se conocen, por lo menos 20 tipos diferentes de ARNt, cada uno reconoce y se fija a sólo un tipo de aminoácido. Cada molécula de ARNt tiene 2 sitios de reconocimiento: el primero es complementario para el codón del ARNm y el segundo para el aminoácido. Cada tipo de ARNt porta su propio aminoácido

específico a los ribosomas, en donde la síntesis de proteína se lleva a cabo; ahí reconoce el codón adecuado en el ARNm y entrega el aminoácido a la molécula de proteína que se está formando.

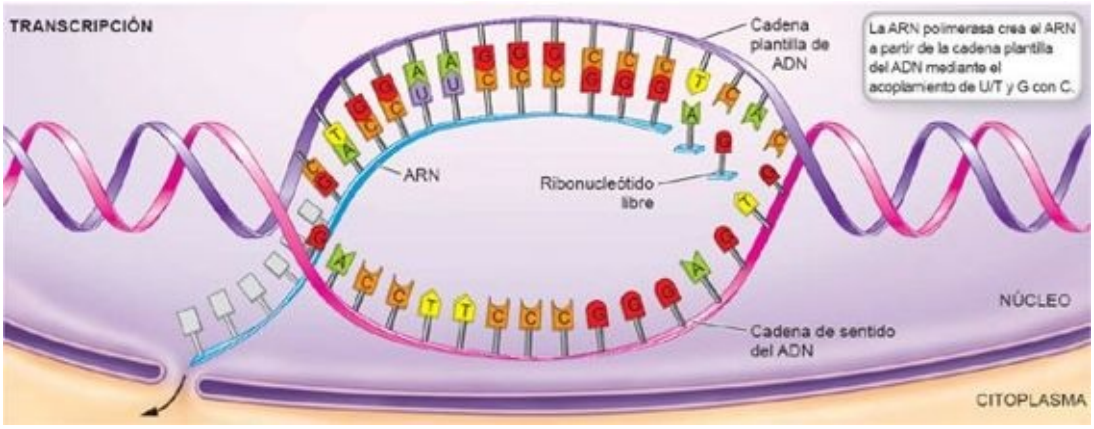


FIGURA 6-4 • La hélice del ADN y la transcripción del ARN mensajero (ARNm). La hélice del ADN se desenrrolla y se construye una nueva cadena de ARNm sobre la cadena de plantilla del ADN. El ARNm contiene la misma secuencia de bases que la cadena de ADN excepto que las bases T se reemplazan con las bases U. El ARNm deja el núcleo a través de poros en la membrana nuclear (de McConnell T., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 83). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Transcripción

La transcripción ocurre en el núcleo de la célula y comprende la síntesis de ARN a partir de la plantilla de ADN (figura 6-4)[9]. Los genes se transcriben mediante enzimas denominadas ARN polimerasas que generan un ARN idéntico en secuencia (con excepción de U en vez de T) a una de las cadenas de ADN. Se inicia mediante el ensamblado de un complejo de transcripción compuesto de ARN polimerasa y otros factores relacionados. Este complejo se fija al ADN bicatenario en un sitio específico denominado región promotora. Dentro de la región promotora, se localiza la llamada caja TATA. La caja TATA contiene la secuencia de nucleótido timina-adenina-timina-adenina (TATA) que reconoce la ARN polimerasa y se fija a ella. Esta fijación requiere también de factores de transcripción, un sitio de inicio de la transcripción y otras proteínas. La transcripción continua copiando la cadena significativa en un ARN de una sola cadena conforme viaja a lo largo del gen, deteniéndose sólo cuando llega al sitio de terminación con un codón de alto. Al llegar a la señal de alto, la enzima de la polimerasa del ARN deja el gen y libera la cadena de ARN. Entonces se procesa la cadena de ARN.

El procesamiento comprende la adición de ciertos ácidos nucleicos al final de la cadena de ARN, y cortar y empalmar ciertas secuencias internas. El

empalme comprende la eliminación de trozos de ARN. Debido al proceso de empalme, la secuencia final del ARNm es diferente del ADN plantilla original. Las regiones de codificación de proteína retenidas de las secuencias de ARNm se denominan exones y las regiones entre exones se denominan intrones[10]. Se desconocen las funciones de los intrones. Se cree que participan en la activación y desactivación de los genes durante las diversas etapas de desarrollo.

El empalme permite a las células producir una variedad de moléculas de ARNm a partir de un solo gen. Al variar los segmentos de empalme del ARNm inicial, se forman diferentes moléculas de ARNm. Por ejemplo, en una célula muscular, el ARNm de tropomiosina original se empalma hasta de 10 maneras diferentes, lo que da diferentes productos proteínicos. Esto permite que diferentes proteínas se expresen a partir de un solo gen y reduce la forma en que del ADN debe estar contenido en el genoma.

Traducción

La traducción ocurre en el citoplasma de la célula e implica la síntesis de una proteína utilizando la plantilla del ARNm[9]. Las proteínas están hechas a partir de un conjunto estándar de aminoácidos, los cuales se unen extremo a extremo para formar las largas cadenas de polipéptido de las moléculas de proteína. Cada cadena de plipéptido llega a tener hasta 100 o más de 300 amoinoácidos en ella. Además del ARNr, la traducción requiere de acciones coordinadas del ARNm y el ARNt (figura 6-5). Cada una de las 20 diferentes moléculas de ARNt transporta su aminoácido específico al ribosoma para su incorporación a la molécula de proteína que está en desarrollo. El ARN mensajero proporciona la información necesaria para situar los aminoácidos en su orden adecuado para cada tipo específico de proteína. Durante la síntesis de proteína, el ARNm se pone en contacto con un ribosoma y pasa a través de él, durante lo cual «lee» las instrucciones para la síntesis de proteína. Conforme el ARNm pasa a través del ribosoma, el ARNt entrega los aminoácidos adecuados para su unión a la cadena de polipéptidos en crecimiento. La larga molécula de ARNm suele viajar a través de y dirige la síntesis de proteína en más de un ribosoma al mismo tiempo. Después de que se lee la primera parte del ARNm en el primer ribosoma, se mueve hacia el segundo y al tercero. Como resultado, los ribosomas que están implicados activamente en la síntesis de proteína se encuentran a menudo en conglomerados denominados *polirribosomas.*

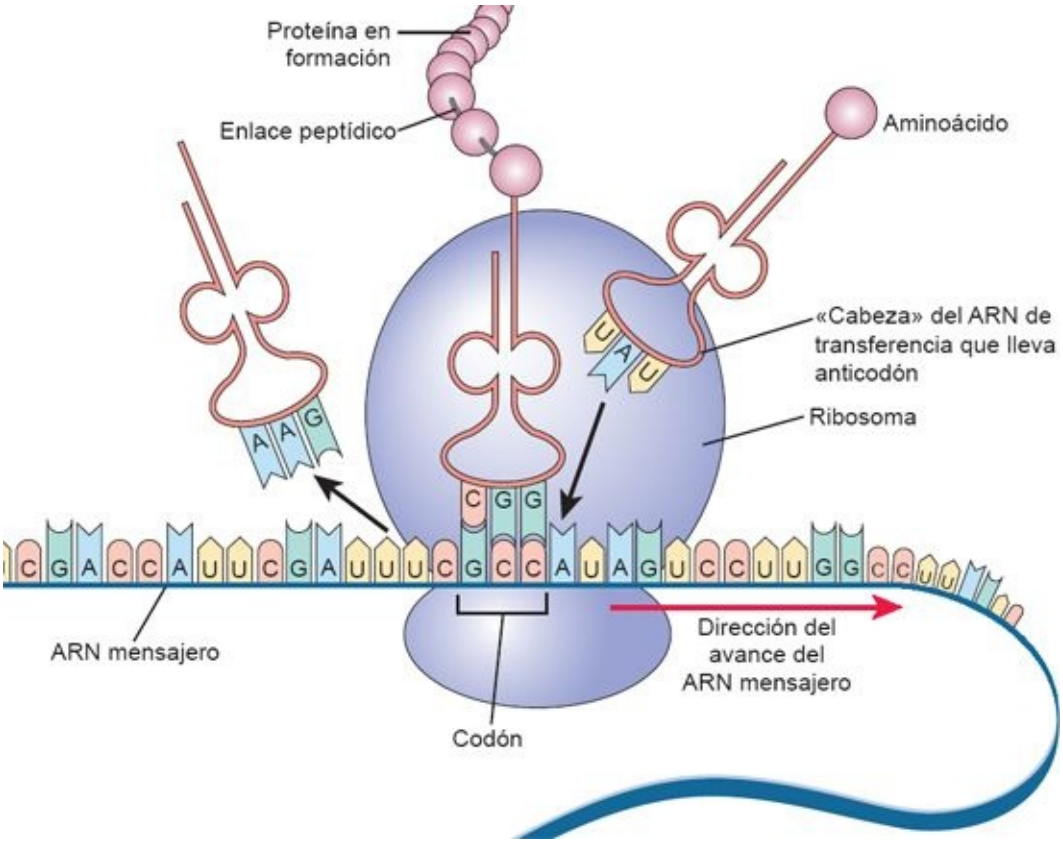


FIGURA 6-5 • Síntesis de proteínas. Se muestra una cadena de ARN mensajero (ARNn) moviéndose a lo largo de una pequeña subunidad ribosomal en el citoplasma. Conforme el codón de ARNm pasa a lo largo del ribosoma, se agrega un nuevo aminoácido a la cadena peptídica en crecimiento mediante el ARN de transferencia (ARNt) que lleva el anticodón para el aminoácido designado para el ARNm. Conforme cada aminoácido se fija al siguiente mediante un enlace peptídico, se libera su ARNt.

El proceso de traducción no termina cuando el código genético se ha utilizado para crear la secuencia de aminoácidos que constituye una proteína. Para que sea útil para una célula, esta cadena polipeptídica debe doblarse hasta su conformación tridimensional propia. El doblamiento de muchas proteínas se hace más eficiente mediante clases especiales de proteínas denominadas *chaperonas moleculares*[11]. Lo típico es que la función de una chaperona sea ayudar a la cadena recién sintetizada para lograr una conformación funcional como una nueva proteína y después ayudar a la llegada de la proteína al sitio en la célula en donde la proteína realiza su función. Las chaperonas moleculares ayudan también en la prevención de doblamiento erróneo de las proteínas existentes. El trastorno de los mecanismos de chaperonear causa que las moléculas intracelulares de desnaturalicen y se tornen insolubles. Estas proteínas desnaturalizadas tienden a unirse unas con otras, precipitarse y formar cuerpos de inclusión, el desarrollo de los cuerpos de inclusión es un

proceso patológico frecuente en las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Huntington.

Una cadena polipeptídica recién sintetizada en ocasiones también necesita combinarse con una o más cadenas polipeptídicas provenientes del mismo o un cromosoma adyacente, unirse cofactores pequeños para su actividad o someterse a una modificación enzimática adecuada. Durante el proceso después de la traducción, 2 o más cadenas de péptidos se combinan para formar un solo producto. Por ejemplo, 2 cadenas de α-globinas y 2 cadenas de β-globinas se combinan para formar la molécula de $\alpha_2\beta_2$-hemoglobina. Los productos proteínicos también se can químicamente mediante la adición de diversos tipos de grupos funcionales. Por ejemplo, es posible agregar ácidos grasos, lo que suministra regiones hidrofóbicas para la fijación a membranas celulares. Otras modificaciones implican la división de la proteína ya sea para eliminar una secuencia específica de aminoácidos o para dividir la molécula en cadenas más pequeñas. Como ejemplo, 2 cadenas que forman la molécula de insulina activa circulante, una que contiene 21 aminoácidos y otra con 30 aminoácidos, formaban originalmente parte de una molécula de proinsulina de 82 aminoácidos.

Regulación de la expresión génica

Sólo cerca de 2% del genoma codifica instrucciones para la síntesis de proteínas; el resto consiste de regiones que no codifican y que sirven para determinar dónde, cuándo y en qué cantidad se hacen las proteínas. Se llama *expresión del gen* al grado en el cual un gen o grupos de genes particulares están activos. Un fenómeno denominado *inducción* es un proceso importante por medio del cual se aumenta la expresión de un gen. La *represión de un gen* es un proceso por medio del cual un gen regulador actúa para reducir o evitar la expresión del gen. Los sitios activadores y represores con frecuencia vigilan las concentraciones del producto sintetizado y regulan la transcripción del gen a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Siempre que disminuyen las concentraciones del producto se aumenta la transcripción del gen y, cuando las concentraciones aumentan, se reprime.

Aunque el control de la expresión del gen ocurre en múltiples pasos, muchos sucesos reguladores ocurren durante la transcripción. El inicio y regulación de la transcripción requiere de la colaboración de una batería de proteínas, que colectivamente se denominan *factores de transcripción*[9]. Los factores de transcripción son una clase de proteína que se fija a su propia región específica de ADN y funciona para aumentar o disminuir la actividad

de transcripción de los genes. El papel de los factores de transcripción en la expresión del gen explica por qué las neuronas y las células hepáticas tienen estructuras y funciones completamente diferentes a pesar de que todas las células nucleadas en una persona contienen el mismo ADN y, por ello, la misma información genética. Algunos, los denominados *factores de transcripción general*, se requieren para la transcripción de todos los genes estructurales. Otros, los denominados *factores de transcripción específicos*, tienen papeles más especializados y activan los genes sólo en etapas específicas del desarrollo. Por ejemplo, la familia PAX de factores de transcripción participa en el desarrollo de tejidos embrionarios como el ojo y porciones del sistema nervioso.

Comprensión

Síntesis de proteínas dirigida por el ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) dirige la síntesis de muchas miles de proteínas que están contenidas en las diferentes células del cuerpo. Aunque algunas de las proteínas son proteínas estructurales, la mayoría son enzimas que catalizan las diferentes reacciones químicas de la célula. Debido a que el ADN se localiza en el núcleo de la célula y la síntesis de proteínas se realiza en el citoplasma, un segundo tipo de ácido nucleico, el ácido ribonucleico (ARN) participa en el ensamblado mismo de las proteínas.

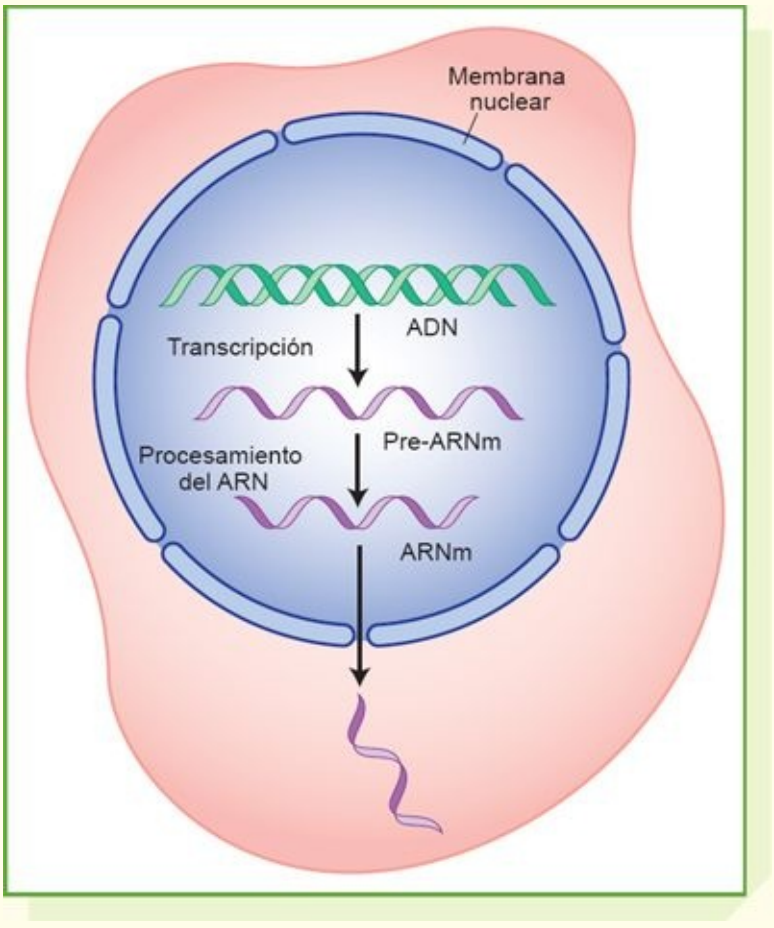
Existen 3 tipos de ARN: el ARN mensajero (ARNm), el ARN ribosomal (ARNr) y el ARN de transferencia (ARNt) que participan en (1) la transcripción de las instrucciones del ADN para la síntesis de proteínas y (2) la traducción de esas instrucciones hacia el ensamblado de polipéptidos que constituyen las diversas proteínas.

El código genético es una triplete de 4 bases (adenina [A], timina [T], guanina [G] y citosina [C]; la timina en el ADN se reemplaza con uracilo [U] en el ARN) que controla la secuencia de los aminoácidos en una molécula de proteína que se está sintetizando. El código del triplete de ARN se denomina codón.

Transcripción

La transcripción implica copiar el código genético que contiene las

instrucciones para la síntesis de proteína proveniente del ADN a una cadena complementaria de ARNm. La transcripción se inicia mediante una enzima denominada ARN polimerasa, la cual se fija a un sitio promotor en el ADN. Muchas otras proteínas, que incluyen factores de transcripción, funcionan para aumentar o disminuir la actividad de transcripción de los genes. Después que el ARNm se ha transcrito, se desprende del ADN y se procesa mediante el corte y eliminación de intrones y el empalme de las secuencias de ARN exon para producir una variedad de moléculas de ARNm a partir de un solo gen. Una vez que el ARNm se ha procesado, se difunde a través de los poros nucleares hacia el citoplasma, en donde controla la síntesis de proteína.

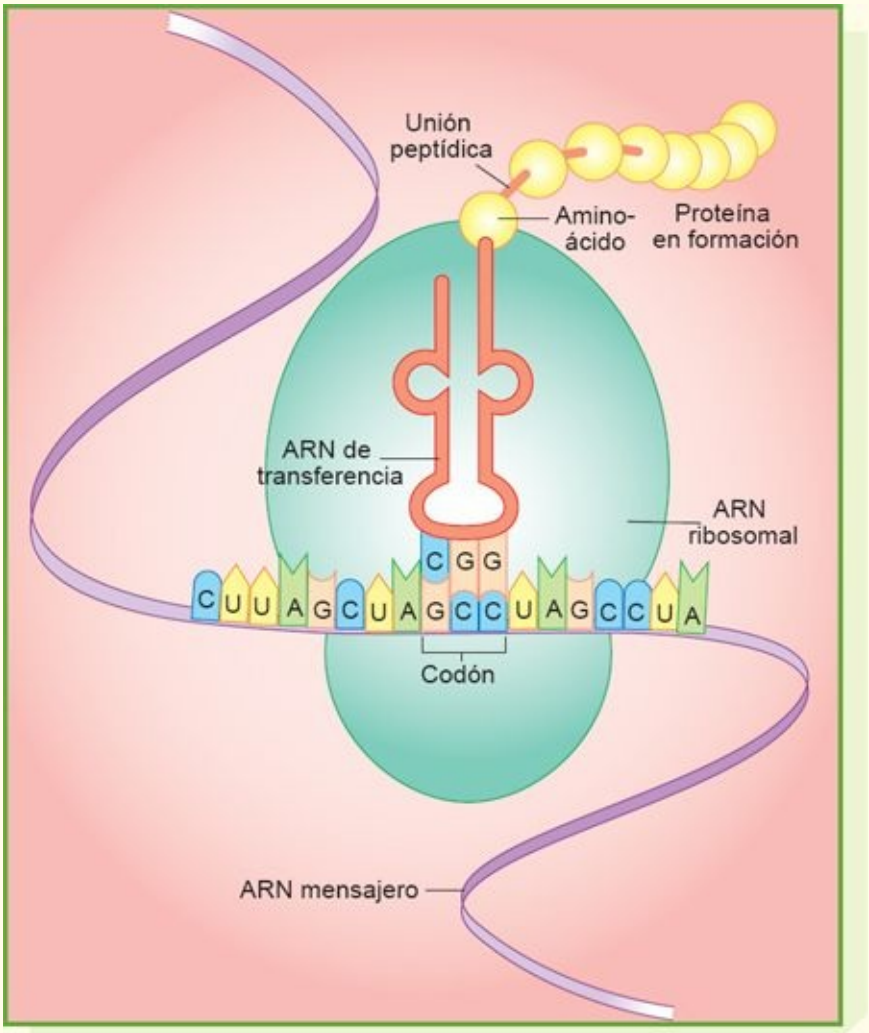


Traducción

El proceso de traducción implica tomar las instrucciones transcritas del ADN al ARNm y trasladarlas al ARNr de los ribosomas localizados en le citoplasma. Cuando el ARNm que lleva las instrucciones para una proteína particular se pone en contacto con un ribosoma, se fija a una pequeña

subunidad del ARNr. Después viaja a través del ribosoma en donde las instrucciones transcritas se comunican al ARNt, el cual entrega y transfiere el aminoácido correcto a su posición adecuada en la cadena peptídica en crecimiento. Existen 20 tipos de ARNt, uno para cada uno de los diferentes tipos de aminoácidos. Cada tipo de ARNt porta un anticodón complementario al del codón del ARNm que corresponde al aminoácido que porta el ARNt y es el reconocimiento del codón del ARNm que hace el anticodón del ARNt que asegura la secuencia adecuada de aminoácidos en una proteína sintetizada.

Para que sea funcional, la proteína recién sintetizada debe doblarse en su forma funcional, modificada un poco más y después enviada a su posición final en la célula.



Mediadores genéticos del desarrollo embrionario

La regulación de la expresión del gen también desempeña un papel esencial en el embrión en desarrollo. Durante el desarrollo embrionario, muchos miles de genes se expresan para controlar la especificación axial (es decir, ventral/dorsal, anterior/posterior/medial/lateral, izquierda/derecha), la formación del patrón (arreglo espacial de las células diferenciadas en los tejidos corporales y órganos) y la organogénesis (desarrollo de los diferentes órganos del cuerpo). Muchos de estos genes codifican factores de transcripción que producen moléculas de señalamiento. Dos ejemplos son: *sonic hedgehog* y *factor de crecimiento del fibroblasto*[12]. Las moléculas de señalización se fijan a las células y se transportan al núcleo, en donde inician cambios en la expresión génica. Dependiendo del tejido embrionario, estos factores de transcripción y moléculas de señalización se producen temporalmente en diferentes momentos durante el desarrollo embrionario.

La señalización de la proteína Sonic Hedgehog está implicada en muchos acontecimientos clave del desarrollo en múltiples momentos durante la embriogénesis[12]. Participa en pasos de desarrollo tan diversos como el establecimiento del eje izquierda a derecha responsable de la orientación rostral-caudal del sistema nervioso, la separación del cerebro en 2 hemisferios cerebrales, la orientación del ojo derecho e izquierdo, y la separación y desarrollo del número correcto de dedos de las manos y los pies. Los factores de crecimiento del fibroblasto participan en una amplia variedad de procesos de desarrollo, que incluyen la migración celular, crecimiento y diferenciación. Se expresan ampliamente en el hueso en desarrollo y muchos trastornos autosómicos dominantes del crecimiento óseo son mutaciones de los genes del receptor del factor de crecimiento del fibroblasto. El más prevalente de éstos es un padecimiento denominado *acondroplasia*, la cual se caracteriza por baja estatura con extremidades desproporcionadamente más cortas que el tronco y macrocefalia (cabeza grande).

EN RESUMEN

Los genes son la unidad fundamental de almacenamiento de

información en la célula. Determinan los tipos de proteínas y enzimas que hace la célula y, por lo tanto, controlan la herencia y la función celular día a día. La información genética se almacena en una macromolécula estable denominada *ADN*. Los genes transmiten información contenida en la molécula de ADN mediante un código de tripletes. El código genético está determinado por el arreglo de las bases nitrogenadas de los 4 nucleótidos (es decir, adenina, guanina, timina [o uracilo en el ARN] y citosina). Las mutaciones genéticas representan errores accidentales en la duplicación, reacomodación o delección de partes del código genético. Por fortuna, la mayoría de las mutaciones se corrigen mediante mecanismos de reparación del ADN en la célula.

El traslado de la información almacenada proveniente del ADN hacia la producción de productos celulares se logra a través de un segundo tipo de

nucleótido denominado *ARN*. El ARN mensajero transcribe las instrucciones para la síntesis del producto a partir de la molécula de ADN, sufre empalmes en donde se eliminan intrones y emigra hacia al citoplasma de la célula, en donde el ARN ribosomal utiliza la información para dirigir la síntesis de proteína a través de un proceso denominado traducción. La transcripción se inicia mediante la ARN polimerasa y otros factores relacionados que se fijan al ADN bicatenario en un sitio específico denominado la *región promotora.* El ARN de transferencia actúa como sistema transportador para entregar los aminoácidos adecuados a los ribosomas.

El grado al cual un gen o grupo particular de genes se activa se denomina *expresión del gen.* La expresión del gen implica un conjunto de interrelaciones complejas entre diferentes niveles de control, que incluyen la transcripción del ARN y el procesamiento postraducción. El inicio y

la regulación de la transcripción están controlados por los *factores de transcripción* que se fijan a regiones específicas del ADN y funcionan para regular la expresión del gen de los muchos diferentes tipos de células en el cuerpo. El proceso postraducción implica el doblamiento adecuado de la cadena polipeptídica recién sintetizada hasta su conformación tridimensional específica. Una clase especial de proteínas denominada *chaperonas moleculares* hacen que el doblamiento de las proteínas sea más eficiente. El procesamiento postraducción en ocasiones implica también la combinación de cadenas polipeptídicas del mismo cromosoma o de uno adyacente, la fijación de cofactores pequeños o modificación de enzima.



CROMOSOMAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos autosomas, cromatina, meiosis y mitosis.

- Enumerar los pasos en la construcción de un cariotipo utilizando estudios citogenéticos.
- Explicar la importancia del cuerpo de Barr.

La mayor parte de la información genética de una célula está organizada, almacenada y recuperada en pequeñas estructuras intracelulares denominadas *cromosomas*. Aunque los cromosomas son visibles sólo en las células en división, ellos retienen su integridad entre divisiones celulares. Los cromosomas están acomodados en pares; un miembro del par se hereda del padre y el otro de la madre. Cada especie tiene un número característico de cromosomas. En el humano, están presentes 46 cromosomas únicos o 23 pares. De los 23 pares de cromosomas humanos, 22 se denominan *autosomas* y son iguales tanto en los varones como en las mujeres. Cada uno de los 22 pares de autosomas tiene el mismo aspecto en todas las personas y, con fines de clasificación, cada uno de ellos tiene una designación numérica (figura 6-6).

En la célula diploide, cada uno de los 22 cromosomas auto-sómicos tiene un homólogo. Los cromosomas homólogos contienen una serie similar de genes: es decir, tienen secuencias similares. Sin embargo, no son idénticos porque un homólogo viene de un espermatozoide haploide del padre y uno proviene de un óvulo haploide de la madre. Los cromosomas sexuales, los cuales constituyen el 23 par de cromosomas, determina el sexo de una persona. Todos los varones tienen un cromosoma x y uno y (es decir un cromosoma x de la madre y un cromosoma y del padre); todas las mujeres tienen 2 cromosomas x (es decir, uno de cada uno de los progenitores). El cromosoma y que es más pequeño contiene la *región específica del varón* (REV) que determina el sexo[13]. Esta región comprende más del 95% de la longitud del cromosoma y.

En la mujer, sólo uno de los cromosomas x es activo en el control de la expresión de rasgos genéticos; sin embargo, ambos cromosomas x se activan durante la gametogénesis. En la mujer, el cromosoma x es invisible, pero el cromosoma x inactivo se visualiza con la tinción nuclear adecuada. Se cree que la desactivación implica la adición de un grupo metil al cromosoma x. Esta masa de cromatina inactiva se observa como el *cuerpo de Barr* en las células epiteliales o como el cuerpo de palillo de tambor en la cromatina de los neutrófilos[14]. El sexo genético de un niño se determina mediante el estudio microscópico de muestras celulares o de tejidos. El número total de cromosomas x es igual al número de cuerpos de Barr más 1 (es decir, un

cromosoma inactivo más 1 activo). Por ejemplo, las células de una mujer normal tienen un cuerpo de Barr y, por lo tanto, un total de 2 cromosomas x. Un varón normal no tiene cuerpos de Barr. Los varones con síndrome de Klinefelter, que tienen un cromosoma y y 2 cromosomas x (1 activo y 1 inactivo), presentan un cuerpo de Barr. En la mujer, el que el cromosoma x activo se derive de la madre o del padre se determina a los pocos días después de la concepción, la selección es aleatoria para cada línea celular posmitótica. Así, los tejidos de las mujeres normales en promedio tienen 50% de los cromosomas x activos derivados de la madre y 50% derivados del padre. Esto se conoce como el *principio de Lyon*[14].

División celular

En los humanos y muchos otros animales ocurren 2 tipos de divisiones celulares: la mitosis y la meiosis. La mitosis implica la duplicación de las células somáticas en el cuerpo y está representada por el ciclo celular (figura 6-7). La meiosis se limita a la replicación de las células germinales y se lleva a cabo una sola vez en una línea celular. Da como resultado la formación de los gametos o células reproductivas (es decir, el óvulo y el espermatozoide), cada uno de los cuales tiene sólo un conjunto de 23 cromosomas. La meiosis se divide en 2 fases distintas, meiosis I y meiosis II. Igual que en la mitosis, las células que van a sufrir la primera división meiótica replican su ADN durante la interfase. Durante la metafase I los cromosomas autosómicos homólogos se reúnen por pares, formando una sinapsis o tétrada (2 cromá-tides por cromosoma). En ocasiones se les denomina *bivalentes.* Sin embargo, se parean en varias regiones. Los cromosomas x y Y no son homólogos y no forman bivalentes. Mientras están en la metafase I, ocurre un intercambio de segmentos de cromátide. A este proceso se le denomina *entrecruzamiento* (figura 6-8). El entrecruzamiento permite nuevas combinaciones de genes, lo que aumenta la variabilidad genética. Después de la telofase I, cada una de las células hijas contiene un miembro de cada par de cromosomas homólogos y un cromosoma sexual (23 cromosomas bicatenarios). No ocurre síntesis de ADN antes de la división meiótica II. Durante la anafase II, los 23 cromosomas bicatenarios (2 cromátides) de cada una de las 2 células hija provenientes de la meiosis I se divide en su centrómero. Cada célula hija posterior recibe 23 cromátides monocatenarias. Por ello, una división meiótica de una célula forma un total de 4 células hija.

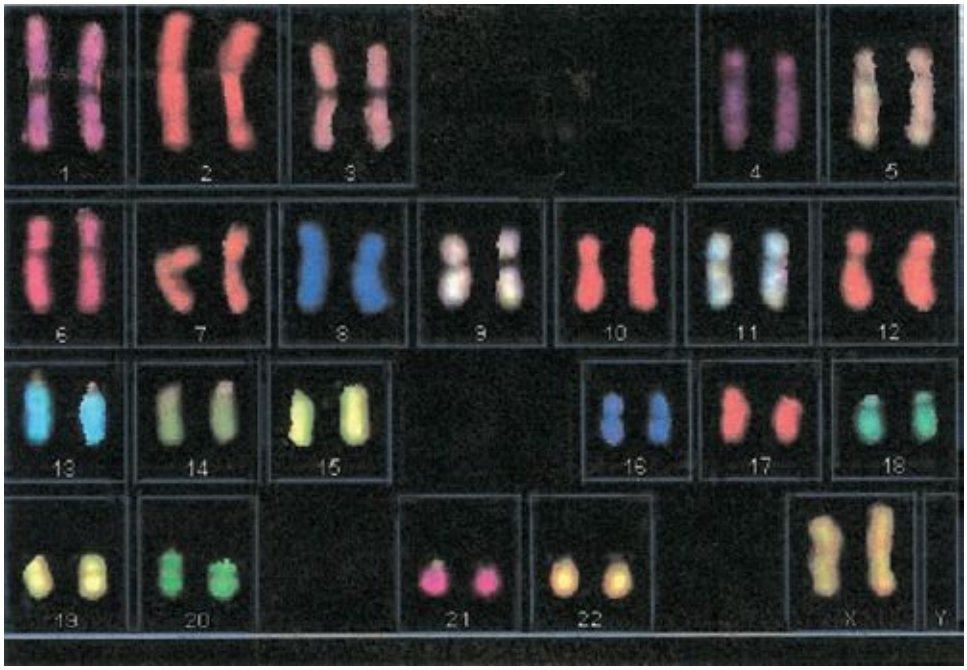


FIGURA 6-6 • Cariotipo de cromosomas humanos (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 221). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La meiosis que ocurre sólo en las células productoras de gametos que se encuentran en los testículos o los ovarios, tiene diferente resultado en los varones que en las mujeres. En los varones, la meiosis (espermatogénesis) da como resultado 4 células hijas viables denominadas espermátides que se diferencian en espermatozoides. En las mujeres, la formación de gametos u ovogénesis es bastante diferente. Después de la primera división meiótica de un ovocito primario, se forman un ovocito secundario y otra estructura denominada *cuerpo polar.* Este pequeño cuerpo polar contiene poco citoplasma, pero sufre una segunda división meiótica que da como resultado 2 cuerpos polares. El ovocito secundario sufre su segunda división meiótica, que produce un ovocito maduro y otro cuerpo polar. Durante la espermatogénesis se producen 4 espermatozoides viables pero durante la ovogénesis se produce sólo un óvulo.

PUNTOS CLAVE

CROMOSOMAS

- El ADN que almacena el material genético está organizado en 23

pares de cromosomas. Existen 22 pares de autosomas los cuales son parecidos para varones y mujeres, y un par de cromosomas sexuales, con XX en las mujeres y XY en los varones.

- La división celular implica la duplicación de los cromosomas. La duplicación de los cromosomas en las células somáticas comprende la mitosis, en la cual cada célula hija recibe un par de los 23 cromosomas. La meiosis está limitada a las células germinales que se replican y da como resultado la formación de un solo conjunto de 23 cromosomas.

Estructura del cromosoma

La citogenética es el estudio de la estructura y las características numéricas de los cromosomas de la célula. Es posible hacer estudios cromosómicos en cualquier tejido o célula que crezca y se divida en cultivo. Los linfocitos provenientes de la sangre venosa se utilizan con frecuencia para este propósito. Después de que se cultivan las células, se utiliza un fármaco denominado *colchicina* para detener la mitosis en la metafase. Se prepara una separación de cromosomas mediante la fijación y separación de los cromosomas en una laminilla. Posteriormente, técnicas de tinción adecuadas muestran los patrones de bandas de cromosomas de manera que sea posible identificarlos. Se fotografían los cromosomas y las microfotografías de cada cromosoma se cortan y acomodan en pares de acuerdo con un sistema de clasificación estándar (figura 6-6). La fotografía completa se denomina cariotipo y el procedimiento para la preparación de la fotografía se denomina *cariotipado*. En 1971 la Paris Chromosome Conference formuló originalmente un sistema uniforme de clasificación de los cromosomas y más tarde se revisó para describir los cromosomas como se veían en las preparaciones más alargadas de la profase y prometafase.

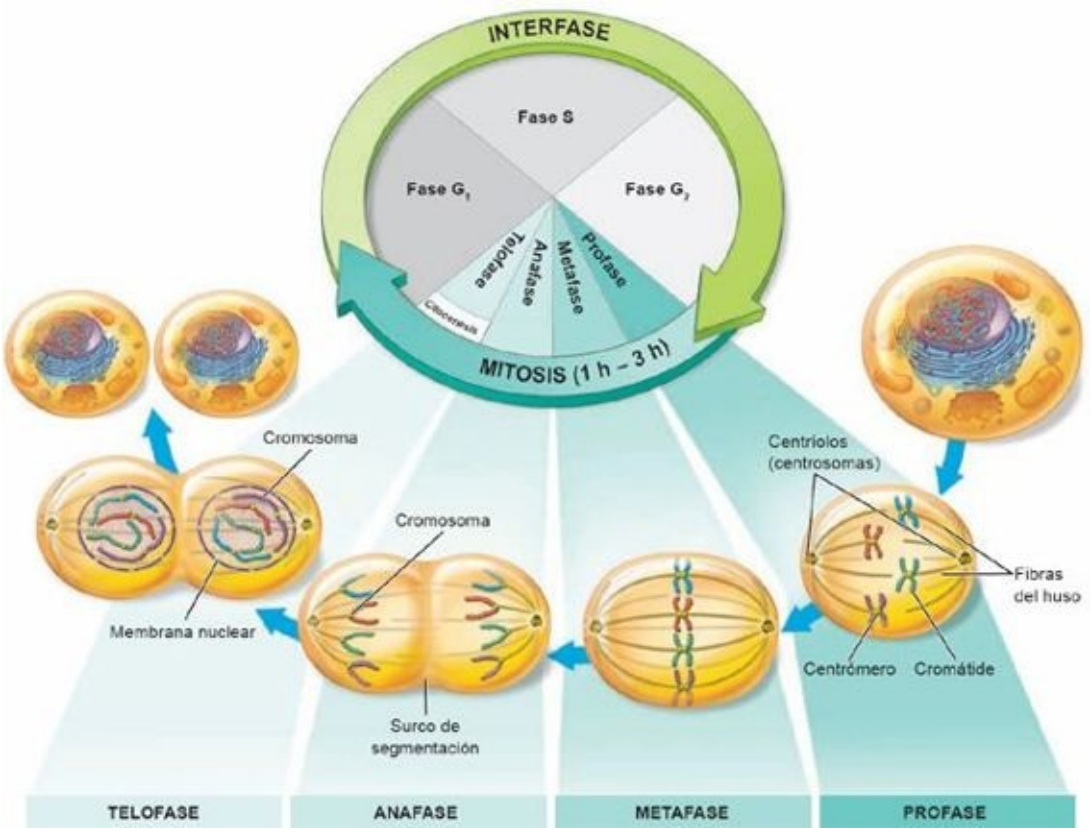


FIGURA 6-7 • Mitosis. La mitosis consiste de la división del núcleo y se hace en 4 pasos: telofase, anafase, metafase y profase (de McConnell T., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 79, figura 3-12). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

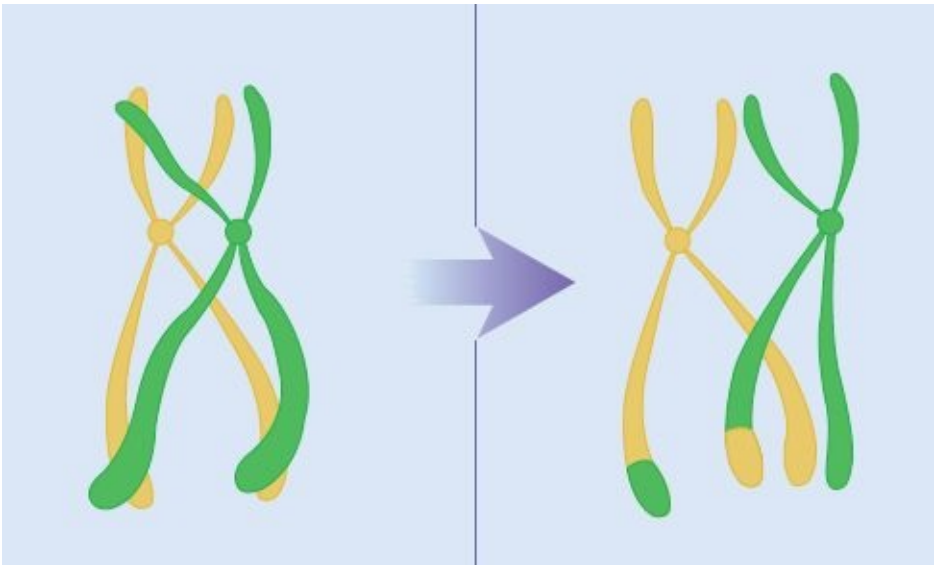


FIGURA 6-8 • Entrecruzamiento del ADN al momento de la meiosis.

En la separación de metafase, cada cromosoma toma la forma de

cromátides para formar un patrón de «x» o de espoleta. Los cromosomas humanos se dividen en 3 tipos según la posición del centrómero. Si el centrómero está en el centro y las ramas tienen casi la misma longitud, se dice que el cromosoma es *metacéntrico*; si no está centrado y las ramas tienen claramente diferentes longitudes, es *submetacéntrico*; y si está cerca de un extremo, es *acrocéntrico*. La rama corta del cromosoma se designa como «p» por «pequeño» y la rama larga se designa como «q», por la sola razón de que la q sigue a la p en el alfabeto[14]. Las ramas del cromosoma se indican por el número del cromosoma seguido de la designación p o q (p. ej., 15p). Los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22 tienen unas pequeñas masas de cromatina denominadas *satélites* unidas a las ramas cortas mediante tallos estrechos. En los extremos de cada cromosoma se encuentran secuencias especiales de ADN denominados *telómeros*. Los telómeros permiten que el extremo de la molécula de ADN se replique por completo. Los patrones en banda de un cromosoma se utilizan para describir la posición de un gen en el cromosoma. Cada rama de un cromosoma se divide en regiones, las cuales se enumeran desde el centrómero hacia fuera (p. ej., 1, 2). Las regiones se dividen a su vez en bandas, las cuales también están numeradas (figura 6-9). Estos números se utilizan para designar la posición de un gen en un cromosoma. Por ejemplo, xp22 se refiere a la banda 2, región 2 de la rama corta (p) del cromosoma x.

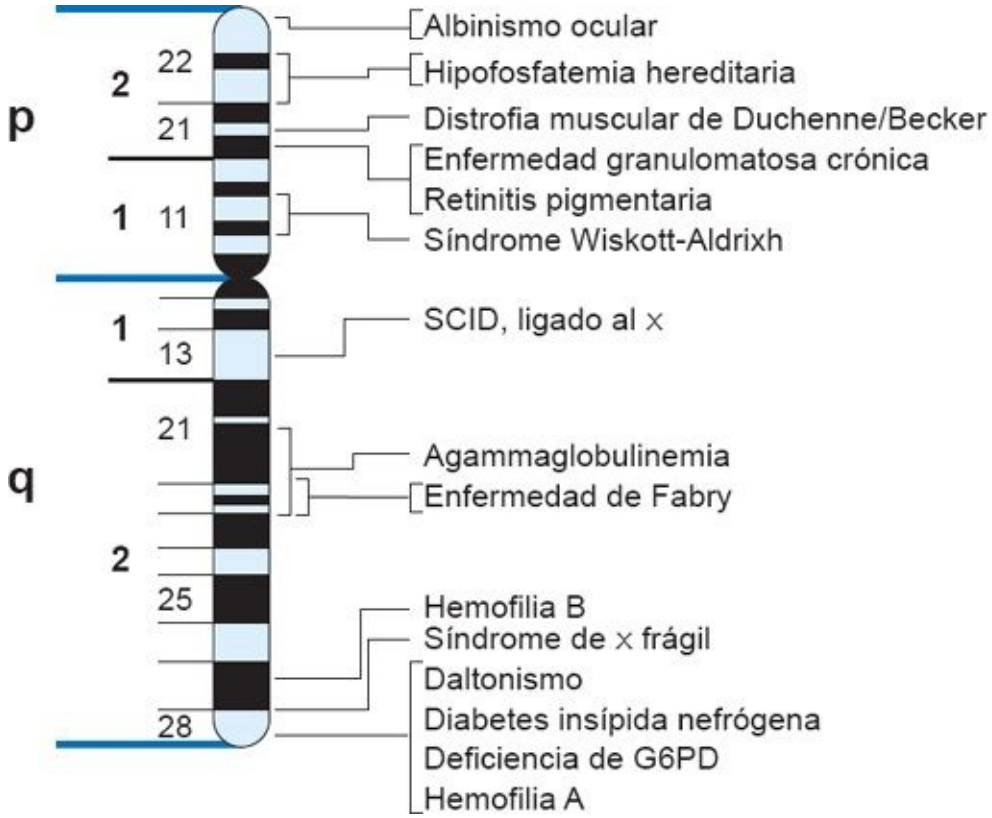


FIGURA 6-9 • La localización de enfermedades hereditarias se representa en el cariotipo en banda del cromosoma X. Obsérvese la nomenclatura de las ramas (p, q), regiones (1,2) y bandas (p. ej., 22 [región 2, banda 2]) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 251). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

EN RESUMEN

La información genética en una célula está organizada, almacenada y recuperada como pequeñas estructuras celulares denominados *cromosomas*. En el ser humano se encuentran 46 cromosomas acomodados en 23 pares. 22 de estos pares son autosomas. El

par 23 es el de cromosomas sexuales, que determinan el sexo de la persona. Ocurren 2 tipos de divisiones celulares, la meiosis y la mitosis. La división mitótica ocurre en las células somáticas y da como resultado la formación de 23 pares de cromosomas. La meiosis está limitada a las células germinales en replicación y da como resultado la formación de los gametos o células reproductivas (óvulo y espermatozoides), cada una de las cuales tiene sólo un conjunto de 23 cromosomas. Un cariotipo es una fotografía de los cromosomas de una persona. Se prepara mediante técnicas de laboratorio especiales en las cuales se cultivan cuerpos celulares, se fijan y después se tiñen para mostrar los patrones en bandas identificables. Después se toma una microfotografía. A menudo se cortan las microfotografías de los cromosomas individuales y reagrupan según el número del cromosoma.

El cariotipo de Jennifer reveló un cromosoma 21 adicional. Este cromosoma adicional fue resultado de una no disyunción. Se ha encontrado que este suceso ocurre con más frecuencia conforme envejece la mujer. Por lo tanto, las mujeres de 35 años de edad y mayores se les recomiendan particularmente que se sometan a detección prenatal como se describe en el capítulo 7.

PATRONES DE HERENCIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Construir un árbol genealógico hipotético para un rasgo recesivo y dominante según las leyes de Mendel.
- Contrastar genotipo y fenotipo.
- Definir los términos alelo, locus, expresividad y penetrancia.

Las características heredadas de los padres de una persona se inscriben en pares de genes que se encuentran a lo largo de los cromosomas. Es posible encontrar formas alternas del mismo gen (es decir, uno heredado de la madre y otra del padre) y cada uno produce un aspecto diferente de un rasgo.

Definiciones

La genética tiene su propio conjunto de definiciones. El genotipo de una persona es la información genética almacenada en la secuencia de bases del código del triplete. El fenotipo se refiere a los rasgos reconocibles, físicos y bioquímicos, relacionados con un genotipo específico. A menudo, el genotipo no es evidente mediante los métodos de detección disponibles. En ocasiones, más de un genotipo puede tener el mismo fenotipo. Algunas personas de ojos cafés son portadores del código para ojos azules y otras personas de ojos cafés no lo son. Fenotípicamente, estos 2 tipos de personas de ojos cafés son lo mismo, pero genotípicamente son diferentes.

Con respecto a un trastorno genético, no todas las personas con el gen mutante se afectan al mismo grado. La *expresividad* se refiere a la manera en la cual el gen se expresa en el fenotipo, la cual varía desde leve hasta grave. La *penetrancia* representa la capacidad de un gen de expresar su función. Un 75%

de penetrancia significa que el 75% de las personas con un genotipo particular se presenta con un fenotipo reconocible. La sindactilia y las escleróticas azules son mutaciones genéticas que a menudo no muestran una penetrancia de 100%.

La posición de un gen en el cromosoma se denomina su *locus* y las formas alternas de un gen en el mismo locus se llaman *alelos*. Cuando está implicado sólo un par de genes en a transmisión de la información, se utiliza el término *rasgo de un solo gen*. Los rasgos de un solo gen siguen las leyes mendelianas de la herencia.

La *herencia poligénica* comprende múltiples genes en diferentes locus, en donde cada gen ejerce un pequeño efecto aditivo en la determinación del rasgo. Múltiples pares de genes, muchos con códigos alternos, determinan la mayoría de los rasgos humanos, causantes de algunas de las formas disimilares que ocurren con ciertos trastornos genéticos. Los rasgos poligénicos son predecibles, pero con menos confiabilidad que los rasgos de un solo gen. La herencia *multifactorial* es similar a la herencia poligénica en que el resultado lo afectan múltiples alelos en diferentes locus; la diferencia es que la herencia multifactorial incluye efectos del ambiente sobre los genes.

Se conocen muchas otras interacciones gen-gen. Éstas incluyen *epistasis*, en la cual un gen enmascara los efectos fenotípicos de otro gen no alélico; *alelos múltiples*, en los cuales más de un alelo afecta el mismo rasgo (p. ej., los tipos sanguíneos ABO); *genes complementarios*, en los cuales cada gen es mutuamente dependiente del otro; y *genes colaboradores*, en los cuales 2 diferentes genes que influencian el mismo rasgo interactúan para producir un fenotipo que ninguno de los 2 genes podría producir por sí solo.

Impronta genética

Además de los genes autosómicos y los ligados al sexo, así como la herencia mitocondrial, se encontró que ciertos genes muestran un tipo de transmisión de «progenitor de origen» en la cual los genomas de los progenitores no siempre contribuyen igual en el desarrollo de una persona (figura 6-10). La transmisión de este fenómeno se denomina *impronta genética*. Aunque rara, se calcula que aproximadamente 100 genes presentan impronta genética. La evidencia indica que ocurre un conflicto genético en el embrión en desarrollo: el genoma masculino intenta establecer una descendencia más grande, mientras que la mujer prefiere una descendencia menor para conservar su energía para el embarazo actual y los posteriores.

Fue el análisis patológico de los teratomas ováricos (tumores formados

por diversos tipos de células provenientes de cé lu las germinales indiferenciadas) y las molas hidatidiformes (tumores gestacionales formados por tejido trofoblástico) que dieron la primera evidencia de la impronta genética. Se encontró que todos los teratomas ováricos tenían un cariotipo 46,xx. Los resultados del análisis detallado del polimorfismo cromosómico confirmaron que estos tumores se desarrollaron sin genoma derivado del padre. Por el contrario, el análisis de las molas hidatidiformes indicó que eran tumores de origen paterno.

Ejemplos bien conocidos de impronta genética son la transmisión de las mutaciones en los síndromes de Prader-Willi y Angelman[15]. Ambos síndromes presentan retraso mental como característica común. Se encontró también que ambos trastornos tenían la misma delección en el cromosoma 15. Cuando la delección se hereda de la madre, el lactante presenta síndrome de Angelman («títere feliz»). Cuando la misma delección se hereda del padre, el resultado es síndrome de Prader-Willi.

Un trastorno cromosómico relacionado es la *disomía uniparental*. Ésta ocurre cuando 2 cromosomas del mismo número se heredan de uno de los progenitores. Normalmente, esto no es un problema excepto en los caos en donde un cromosoma es una impronta de un progenitor, si la impronta desactiva un alelo, la descendencia tendrá sólo una copia funcional del cromosoma, lo que es posible que provoque problemas.

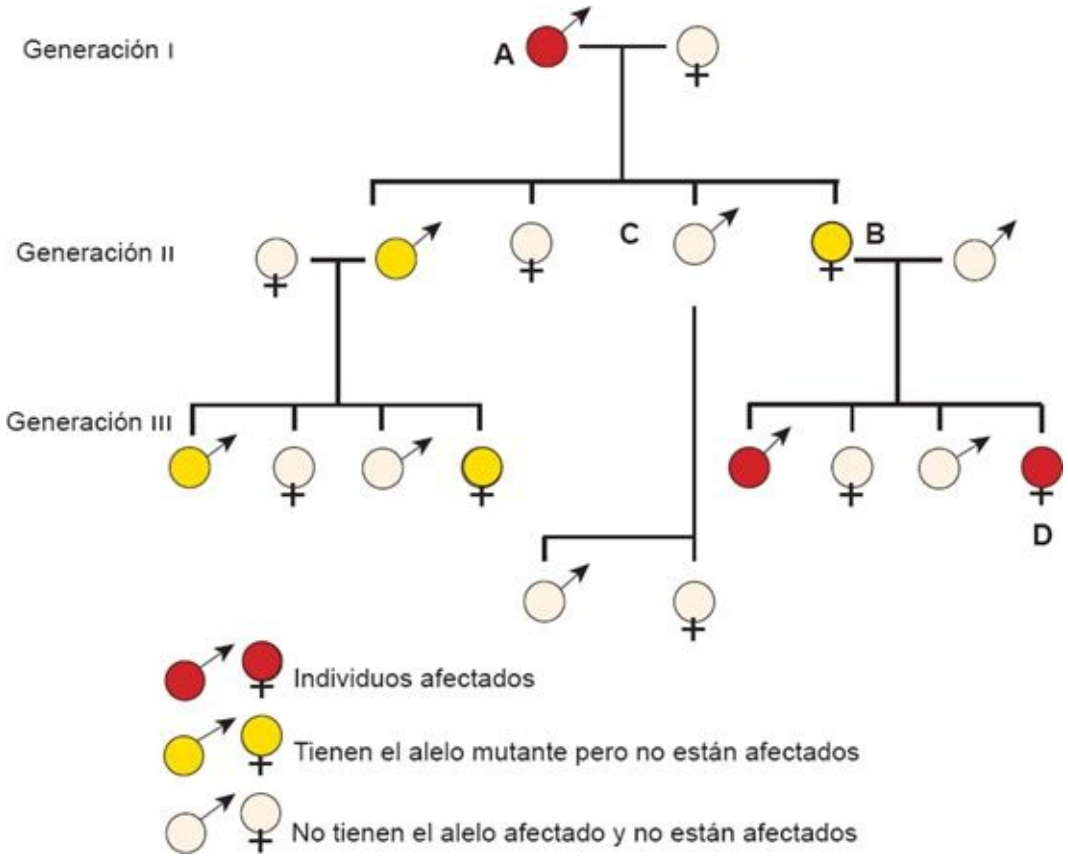


FIGURA 6-10 • Árbol genealógico de la impronta genética. En la generación I, el varón (**A**) heredó el alelo mutante de su madre afectada (no se muestra); el gen está «apagado» durante la espermatogénesis y, por lo tanto, ninguno de su descendencia (generación II) expresará el alelo mutante, sin importar si son portadores o no. Sin embargo, el gen se «prenderá» de nuevo durante la ovogénesis en cualquiera de las hijas (**B**) que herede el alelo. Toda la descendencia (generación III) que herede el alelo mutante estará afectada. Toda la descendencia de niños normales (**C**) producirá descendencia normal. Los niños de la mujer (**D**) todos expresarán la mutación si heredan el alelo.

PUNTOS CLAVE

TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

- La transmisión de la información proveniente de una generación a la siguiente se establece en el material genético trasladado de cada progenitor al momento de la concepción.
- Los patrones de herencia mendeliana o de un solo gen incluyen los rasgos autosómicos dominantes y recesivos que se transmiten de los progenitores a su descendencia de una manera predecible. La herencia poligénica, la cual implica múltiples genes y la herencia multifactorial, la cual implica múltiples genes así como factores

ambientales, son menos predecibles.

Leyes de Mendel

Una característica importante de la herencia es la previsibilidad: dadas ciertas condiciones, la probabilidad de la ocurrencia o recurrencia de un rasgo específico es bastante previsible. Las unidades de herencia son los genes y, a menudo, es posible predecir el patrón de la expresión de un solo gen utilizando las leyes de Mendel de la transmisión genética. Las técnicas y descubrimientos desde que se publicó el trabajo original de Gregor Mendel en 1865 han llevado a ciertas modificaciones de las leyes originales.

Mendel descubrió el patrón básico de herencia realizando experimentos planeados con cuidado utilizando simples chícharos del jardín. Al experimentar con varios rasgos fenotípicos en los chícharos, Mendel propuso que los rasgos heredados se transmitían de padres a hijos por medio de factores heredados independientemente, que ahora se conocen como genes, y que estos factores se transmiten como rasgos recesivos y dominantes. Mendel etiquetó los factores dominantes (sus chícharos redondos) «A» y los factores recesivos (sus chícharos arrugados) «a». Los genetistas continúan utilizando letras mayúsculas para designar los rasgos dominantes y minúsculas para identificar los rasgos recesivos. Las posibles combinaciones que pueden ocurrir con la transmisión de rasgos dominante y recesivo de un solo gen se describen mediante la construcción de una figura denominada el *cuadrado de Punnett* utilizando letras mayúsculas y minúsculas (figura 6-11).

Los rasgos observables de herencia de un solo gen se heredan a la descendencia a partir de los padres. Durante la maduración, las células germinales primordiales (es decir espermatozoide y óvulo) de ambos progenitores sufren meiosis o división de reducción, en la cual el número de cromosomas se divide a la mitad (de 46 a 23). En este momento, los 2 alelos provenientes de un locus génico se separan de manera que cada célula germinal recibe sólo un alelo de cada par (es decir, primera ley de Mendel). Según la segunda ley de Mendel, los alelos provenientes de diferente locus génico se segregan de manera independiente y se recombinan al azar en el cigoto. Las personas en quienes los 2 alelos de un par dado son el mismo (AA o aa) se denominan *homocigóticas. Las heterocigóticas* tienen alelos diferentes (Aa) en un locus génico. Un *rasgo recesivo* es uno que se expresa sólo en un par homocigótico; un *rasgo dominante* es uno que se expresa tanto en el para

homocigótico como el heterocigótico. Todas las personas con un alelo dominante (dependiendo de la penetrancia de los genes) manifiestan ese rasgo. Un *portador* es una persona que es heterocigótica para un rasgo recesivo y no manifiesta el rasgo. Por ejemplo, los genes de cabello rubio son recesivos y los de cabello castaño son dominantes. Por lo tanto, sólo las personas con un genotipo que tiene 2 alelos para cabello rubio serán rubias; las personas con 1 o 2 alelos castaños tendrán cabello castaño.

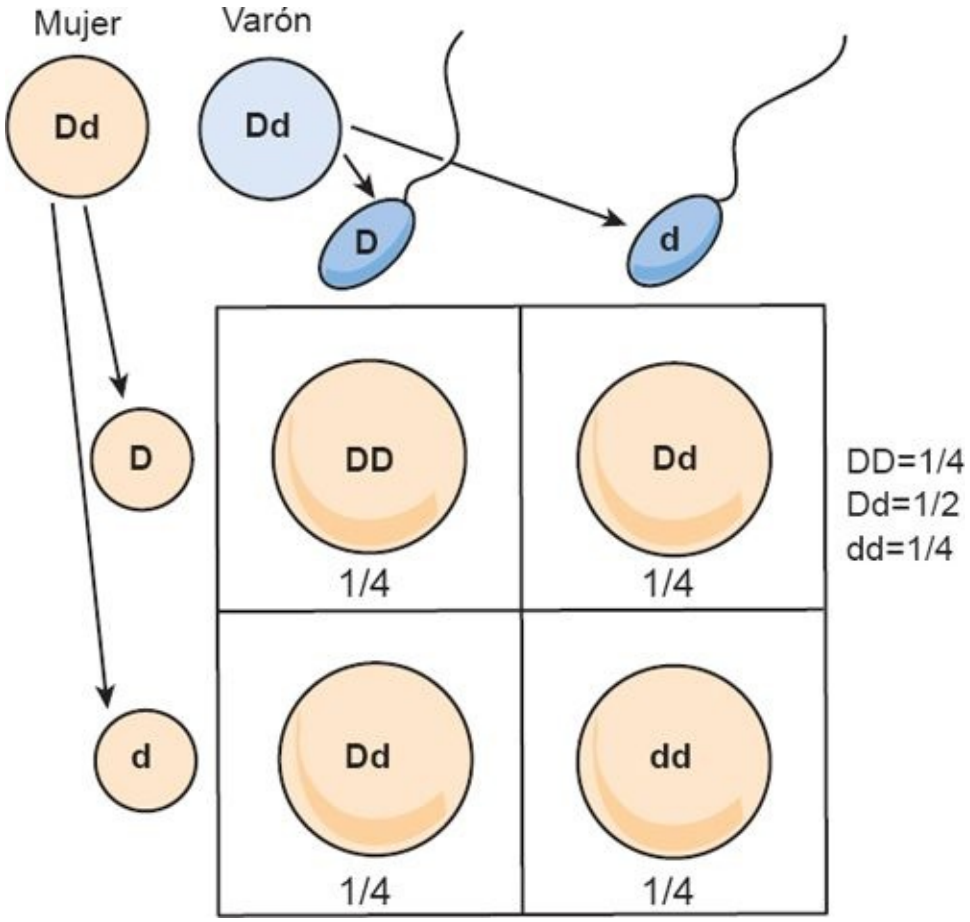


FIGURA 6-11 • El cuadrado de Punnett muestra todas las posibles combinaciones para la transmisión de un rasgo de un solo gen (hoyuelos en las mejillas). El ejemplo mostrado es cuando ambos padres son heterocigóticos (Dd) para el rasgo. Los alelos que porta la madre están a la izquierda y los que porta el padre están arriba. El alelo D es dominante y el alelo d es recesivo. La descendencia DD y Dd tiene hoyuelos y la dd no los tiene.

Árbol genealógico

Un árbol genealógico es un método gráfico (figuras 6-10 y 6-11) para representar la historia familiar de un rasgo heredado. Se construye a partir de

una historia familiar cuidadosamente obtenida y es útil para seguir el patrón de herencia para un rasgo particular.

EN RESUMEN

La herencia representa la probabilidad de la ocurrencia o recurrencia de un rasgo genético específico. El genotipo se refiere a la información almacenada en el código genético de una persona, mientras que el fenotipo representa los rasgos reconocibles, físicos y bioquímicos, relacionados con el genotipo. La expresividad se refiere a la expresión de un gen en el fenotipo y la penetrancia la capacidad de un gen de expresar su función. El punto en la molécula de ADN que controla la herencia de un rasgo particular se denomina *locus génico.* Las formas alternas de un gen en un locus génico se denominan *alelos.* Los alelos en un locus génico portan rasgos recesivos o dominantes. Un rasgo recesivo es uno que se expresa sólo cuando están presentes 2 copias

(homocigótico) del alelo recesivo. Los rasgos dominantes se expresan con pares de alelos tanto homocigóticos como heterocigóticos. Un árbol genealógico es un método gráfico de representar la historia familiar de un rasgo heredado.

TECNOLOGÍA GÉNICA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir brevemente los métodos utilizados en los estudios de vinculación, estudios de dosificación y estudios de hibridación.
- Describir el proceso de la tecnología de ADN recombinante.
- Definir el proceso de la interferencia del ARN.

Las últimas décadas han sido testigos de avances fenomenales en el campo de la genética. Estos avances han incluido el ensamblado de mapeos físicos y genéticos a través del Human Genome Project, el establecimiento del International HapMap Project para mapear los haplotipos de muchos polimorfismos de nucleótidos únicos de relación cercana en el genoma humano y el desarrollo de métodos para aplicar la tecnología de estos proyectos al diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Muchos profesionales de la salud han establecido también competencias clínicas para sus profesiones específicas con respecto a la genómica y la genética desde que la aplicación de la genética se ha hecho más evidente en todas las áreas de detección y manejo de enfermedades. Existen múltiples diagnósticos genéticos nuevos que se utilizan y que son capaces de evaluar a los pacientes en busca de diversas alteraciones genéticas. La información obtenida a partir de estas tecnologías ayuda en gran medida en la planeación de la atención y el manejo farmacológico específico de muchos tipos de enfermedades. Los profesionales de la salud necesitan ser capaces de responder preguntas y explicar a los

pacientes y familias la información genética, y la forma en que este conocimiento incluye o no el curso de la salud de la persona.

Mapeo genético

El mapeo genético es la asignación de genes a cromosomas específicos o partes de cromosomas. Otro tipo de estrategia cartográfica, el mapa de haplotipo, se enfoca en la identificación de ligeras variaciones en el genoma humano que afectan la susceptibilidad de una persona a enfermedad y respuestas a factores ambientales como microbios, toxinas y fármacos.

Existen 2 tipos de mapas génicos: los mapas genéticos y los mapas físicos. Los mapas genéticos son como mapas de carreteras, utilizan estudios de vinculación (p. ej., dosis, hibridación) para calcular las distancias entre hitos cromosómicos (es decir marcadores génicos). Los mapas físicos son similares a un mapa de topógrafo. Utilizan las técnicas citogenéticas y moleculares para determinar la localización real, física de los genes en los cromosomas. Los mapas genéticos y mapas físicos se van refinando a lo largo de décadas. Los primeros esfuerzos de mapeo localizaron genes en el cromosoma x. la asignación inicial de un gen a un cromosoma particular se hizo en 1911 para el gen del daltonismo heredado de la madre (es decir, siguiendo el patrón de herencia ligado al x). En 1968, se determinó la localización específica del grupo sanguíneo Duffy en la rama larga del cromosoma 1.

Human Genome Project

El Human Genome Project, iniciado en 1990 y terminado en 2003, buscó identificar todos los genes en el genoma humano. El proyecto internacional fue el encargado de desarrollar mapas genéticos y físicos que permitieron la localización precisa de los genes y explorar tecnologías que permitirían la secuenciación de grandes cantidades de ADN con alta precisión y bajo costo. Parte de lo que se descubrió fue bastante inesperado, incluso la revelación de que los humanos tenían apenas 30 000 genes, en vez de los previstos 100 000. Otro hallazgo sorprendente fue que, en promedio, cualquier par de personas comparten el 99,9% de su secuencia de ADN, lo que indica que la extraordinaria diversidad entre la personas está establecida en cerca del 0,1% de nuestro ADN[1, 2].

Hasta la fecha se ha determinado el sitio de más de 25 000 genes a un cromosoma específico y la mayoría de ellos a una región específica del

cromosoma[16]. Sin embargo, el mapeo genético continúa de manera tan rápida que estas cifras se actualizan en forma constante. Una fuente excelente de artículos con respecto a la secuencia de cromosomas específicos en humanos es el National Center for Biotechnology Información (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov/index.html)[16]. Otra fuente es el Genome Data Base, una base de datos central para los genes mapeados y un depósito internacional para la mayor parte de la información mapeada[17].

Métodos de mapeo genético

Se han utilizado muchos métodos para desarrollar los mapas genéticos. Los más importantes son los estudios de vinculación familiar, los métodos de dosificación génica y los estudios de hibridación. A menudo, la asignación específica de un gen se hace utilizando información proveniente de varias técnicas de mapeo.

Estudios de vinculación. Los estudios de vinculación asumen que los genes ocurren en un orden lineal a lo largo de los cromosomas. Durante la meiosis, los cromosomas pareados de la célula germinal diploide intercambian material genético debido al fenómeno de entrecruzamiento (figura 6-8). Este intercambio suele comprender a más de un gen; suelen intercambiarse grandes bloques de genes (que representan grandes porciones del cromosoma). Aunque el punto en el cual un bloque se separa del otro ocurre al azar, entre más juntos están 2 genes en el mismo cromosoma, mayor la probabilidad de que se pasen juntos a la descendencia. Cuando 2 rasgos heredados ocurren juntos con una frecuencia mayor de lo que ocurriría por azar, se dice que están *vinculados.*

Varios métodos aprovechan el entrecruzamiento y la recombinación de genes para mapear un gen particular. En un método, cualquier gen que ya está asignado a un cromosoma se utiliza como marcador para asignar otros genes vinculados. Por ejemplo, se encontró que un cromosoma 1 extra largo y el grupo sanguíneo Duffy se heredaban como un rasgo dominante, lo que colocó la posición del gen del grupo sanguíneo cercano al material extra del cromosoma 1. El daltonismo se vinculó con la hemofilia A clásica (es decir, falta de factor VIII) en algunos árboles genealógicos; la hemofilia A se ha vinculado a la insuficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en otros; y el daltonismo se ha vinculado a la insuficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa también en otros. Debido a que el gen del daltonismo se encuentra en el cromosoma x, los 3 genes deben encontrarse en una pequeña sección del cromosoma x. El análisis de vinculación se utiliza clínicamente

para identificar las personas afectadas en una familia con un defecto genético conocido. Los varones, debido a que tienen un cromosoma x y un cromosoma y, se dice que son *hemicigóticos* para los rasgos vinculados al sexo. Las mujeres pueden ser homocigóticas o heterocigóticas para los rasgos ligados al sexo. Las mujeres heterocigóticas se conocen como *portadoras* para los defectos ligados al x.

Un trastorno autosómico recesivo que se ha diagnosticado con éxito en forma prenatal mediante estudios de vinculación utilizando amniocentesis es la hiperplasia suprarrenal congénita (debida a insuficiencia de 21-hidroxilasa), la cual está vinculada con un gen de tipo respuesta inmunitaria (antígeno leucocítico humano [ALH][18]. Los estudios de vinculación posnatales se han utilizado para diagnosticar hemocromatosis, la cual está vinculada estrechamente con otro tipo ALH[19]. Las personas con este trastorno son incapaces de metabolizar el hierro y se acumula en el hígado y otros órganos. No es posible diagnosticarla por medios convencionales hasta que el daño es irreversible. Dados los antecedentes familiares del trastorno, le tipificación ALH determina si el gen está presente, se utiliza la restricción dietética de hierro para prevenir el daño orgánico.

Estudios de dosificación génica. Los estudios de dosificación comprenden la medición de la actividad enzimática. Los genes autosómicos se ordenan normalmente en pares y se expresan ambos. Si ambos alelos están presentes y ambos se expresan, la actividad de la enzima debe ser del 100%. Si un miembro del par génico falta, está presente sólo el 50% de la actividad enzimática, lo que se refleja en la actividad del alelo normal restante.

Estudios de hibridación. Un descubrimiento biológico reciente reveló que 2 células somáticas provenientes de diferentes especies, cuando crecen juntas en el mismo cultivo, en ocasiones se funden para formar una nueva célula híbrida. Se utilizan 2 tipos de métodos de hibridación en los estudios genómicos: hibridación de célula somática e hibridación *in situ*.

La *hibridación de célula somática* implica la fusión de células somáticas humanas con otras de especies diferentes (lo típico es que sean de ratón) para dar una célula que contiene cromosomas de ambas especies. Debido a que estas células híbridas son inestables, empiezan a perder cromosomas de ambas especies durante las divisiones celulares posteriores. Esto hace posible obtener células con diferentes combinaciones parciales de cromosomas humanos. Las enzimas de estas células se estudian después con el entendimiento de que para que una enzima se produzca, debe estar presente cierto cromosoma y, por lo

tanto, la codificación de la enzima debe localizarse en ese cromosoma.

La hibridación in situ implica la utilización de secuencias específicas de ADN o ARN para localizar genes que no se expresan por sí mismos en cultivos de células. El ADN y el ARN se pueden marcar químicamente con marcadores radioactivos o fluorescentes. Estas secuencias de ADN o ARN marcados se utilizan como sondas para detectar la localización del gen. La sonda se agrega a la separación de los cromosomas después que se han separado las cadenas del ADN. Si la sonda se parea con el ADN complementario de un segmento de cromosoma, se hibrida y permanece en la localización precisa (de ahí el termino *in situ*) en un cromosoma. Se utilizan marcadores radioactivos o fluorescentes para encontrar la localización de la sonda.

Mapeo de haplotipos

Conforme progresó el Human Genome Project, muchos investigadores concluyeron que sería posible identificar los patrones frecuentes de las variaciones de la secuencia del ADN en el genoma humano. Se organizó un proyecto internacional, conocido como el *International HapMap Project,* con la intención de desarrollar un mapa de haplotipo de estas variaciones[7]. Uno de los hallazgos del Human Genome Project fue que la secuencia del genoma era 99,9% idéntica para todas las personas. Se anticipó que la variación del 0,1% afectaría en gran medida la respuesta de las personas a los fármacos, toxinas y predisposición a diversas enfermedades. Los sitios en la secuencia del ADN en donde las personas difieren en una sola base de ADN se denominan *polimorfismos de nucleótido único (* PNU, también llamados «snips», de SNP, sus siglas en inglés). Un haplotipo consiste de muchos PNU vinculados estrechamente en un solo cromosoma y que, por lo general, pasan en bloque de una generación a otra en una población particular. Uno de los factores que motivaron el HapMap Project fue darse cuenta de que la identificación de unos cuantos PNU era suficiente para identificar de manera singular los haplotipos en un bloque. Los PNU específicos que identifican los haplotipos se denominan *PNU etiqueta*. Un HapMap es un mapa de estos bloques de haplotipo y sus PNU etiquetas. Esta estrategia reduce el número de PNU que se requiere para examinar un genoma completo y hace que los métodos de análisis del genoma sean mucho más eficientes para encontrar las regiones con genes que contribuyen al desarrollo de patología. Se ha enfocado mucha atención en la utilización de los PNU para decidir si una variante genética está relacionada con un mayor riesgo de susceptibilidad a enfermedad en una población frente a otra. La farmacogenética aborda la variabilidad de la

respuesta al fármaco debido a características heredada en las personas, lo que permite la identificación de personas en las que es posible esperar una respuesta favorable al fármaco y aquellas que es de esperarse que presenten reacciones adversas. Esto da como resultado el empleo de medicamentos más seguro, más efectivo y más rentable.

Tecnología de ADN recombinante

El término *ADN recombinante* se refiere a una combinación de moléculas de ADN que no se encuentran juntas en la naturaleza. La tecnología de ADN recombinante hace posible identificar la secuencia de ADN en un gen y producir la proteína codificada por el gen. La secuencia específica de nucleótidos de un fragmento de ADN a menudo se identifica mediante el análisis de la secuencia de aminoácidos y el codón del ARNm de su producto proteínico. Es posible sintetizar secuencias cortas de pares de bases, marcarlas radioactivamente y después utilizarlas para identificar su secuencia complementaria. De esta manera, es posible la identificación de estructuras génicas normales y anómalas.

Las pruebas de secuencias de ADN son particularmente útiles para identificar polimorfismos, que incluyen los PNU que se analizaron en párrafos anteriores, relacionados con diversas enfermedades. Debido a que las variaciones genéticas son tan distintivas, la identificación genética (análisis de las diferencias de secuencia del ADN) se utiliza para determinar las relaciones familiares o ayudar a identificar a personas implicadas en actos criminales. Los métodos de la tecnología de ADN recombinante se emplean también en el tratamiento de enfermedad. Por ejemplo, la tecnología de ADN recombinante se utiliza en la manufactura de insulina humana que se aplica para tratar la diabetes mellitus.

Aislamiento y clonación de genes

Los métodos de aislamiento y clonación de genes que se utilizan en la tecnología de ADN recombinante se basan en el hecho de que los genes de todos los organismos, desde bacterias hasta mamíferos, se basan en una organización molecular similar. La clonación de genes requiere cortar una molécula de ADN, modificar y reacomodar sus fragmentos y producir copias del ADN modificado, su ARNm y su producto génico. La molécula de ADN se corta mediante la utilización de una enzima bacteriana denominada *enzima de restricción*, la cual se fija al ADN en donde se encuentra una secuencia corta

particular de pares de bases y corta la molécula en un sitio del nucleótido específico. De esta forma, una molécula larga de ADN se divide en fragmentos aislados más pequeños, uno de los cuales se presume que contiene el gen de interés. En el comercio se encuentran muchas enzimas de restricción que cortan el ADN en diferentes sitios de reconocimiento.

Los fragmentos restrictivos de ADN a menudo se replican a través de su inserción dentro de un organismo unicelular, como una bacteria. Para hacer esto, se utiliza un vector de clonación bacteriano, viral o un círculo pequeño de ADN que se encuentra en la mayoría de las bacterias, denominado *plásmido.* Los vectores virales y plásmidos se replican en forma autónoma en la célula bacteriana huésped. Durante la clonación de genes, se mezclan un vector bacteriano y el fragmento del ADN, y se unen mediante una enzima especial denominada *ADN ligasa*. Los vectores recombinantes formados se introducen a un cultivo de bacterias adecuado y se permite que las bacterias se repliquen y expresen el gen vector recombinante. En ocasiones, se utiliza el ARNm tomado del tejido que expresa un alto nivel del gen, para producir una molécula complementaria de ADN que se utiliza en el proceso de clonación. Debido a que los fragmentos de la molécula completa de ADN se utilizan en el proceso de clonación, se realizan pasos para identificar y separar el clon que contiene el gen de interés.

Aplicaciones farmacéuticas

La tecnología de ADN recombinante ha hecho posible también producir proteínas que tienen propiedades terapéuticas. Uno de los primeros productos que se produjeron fue la insulina humana. Se aisló el ADN recombinante correspondiente a la cadena A de la insulina humana y se insertó en plásmidos, que a su vez, se utilizaron para transformar la *Escherichia coli*. Las bacterias sintetizaron después la cadena de insulina. Un método similar se utilizó para obtener las cadenas B. Las cadenas A y B se mezclaron y se permitió que se doblara y formara enlaces disulfuro, lo que produjo moléculas de insulina activa. La hormona de crecimiento humana se ha producido también en *E. coli*. Se producen proteínas más complejas en cultivo de células de mamífero utilizando técnicas de ADN recombinante. Éstas incluyen eritropoyetina, al cual se utiliza para estimular la producción de eritrocitos; factor VIII, el cual se utiliza para el tratamiento de la hemofilia; y el activador del plasminógeno tisular (APt), el cual se administra con frecuencia desuses de un ataque cardíaco para disolver los trombos.

Identificación genética

La técnica de identificación genética mediante el ADN se basa en parte en las técnicas utilizadas en la tecnología del ADN recombinante y las que se utilizaron originalmente en la genética médica para detectar ligeras variaciones en los genomas de diferentes individuos[20]. Mediante la utilización de enzimas de restricción, el ADN se divide en regiones específicas (figura 6-12). Los fragmentos de ADN se separan según el tamaño mediante electroforesis y se desnaturalizan (mediante calor o tratamiento químico) de manera que todo el ADN sea monocatenario. El ADN monocatenario se traslada al papel de nitrocelulosa, se hornea para fijar el ADN al papel y se trata con una serie de sondas radioactivas. Después de que se ha permitido que las sondas radioactivas se unan con el ADN desnaturalizado, se utiliza una radiografía para revelar los fragmentos de ADN marcado.

Cuando se utiliza en patología forense, ese procedimiento se aplica a los especímenes provenientes del sospechoso y el espécimen forense. Se analizan después los patones de bandas para ver si concuerdan. Con los métodos convencionales de análisis de sangre y enzimas séricas, existen una en 100 a 1 000 probabilidades de que 2 especímenes concuerden debido al azar. Con la identificación genética las probabilidades son de una en 100 000 a un millón.

Cuando es necesario se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para amplificar segmentos específicos del ADN. Es particularmente adecuado para la amplificación de regiones de ADN para los procedimientos de estudios clínicos y forenses ya que sólo se requiere de una pequeña muestra de ADN como material inicial. Las regiones del ADN se amplifican a partir de un solo cabello o una gota de sangre o saliva.

Tratamiento génico

Aunque es bastante diferente insertar material genético en un organismo unicelular como bacterias, existen técnicas para la inserción de genes en el genoma intacto de plantas y animales multicelulares. Los adenovirus son vehículos de transporte promisorios para estos genes. Estos virus son vehículos ideales porque su ADN no se integra dentro del genoma del huésped. Sin embargo, a menudo se requiere de inoculaciones repetidas porque el sistema inmunitario del cuerpo suele hacer blanco en células que expresan proteínas de adenovirus. Los liposomas estéricamente estables también son promisorios como mecanismos de transporte de ADN[21]. Este tipo de tratamiento es uno de los métodos más promisorios para el trato de los trastornos genéticos como la fibrosis quística, ciertos cánceres y muchas enfermedades infecciosas.

En el tratamiento génico se utilizan 2 estrategias principales: los genes trasladados reemplazan a los genes defectuoso o genes que inhiben selectivamente los genes nocivos. Las secuencias de ADN clonado suelen ser los compuestos que se utilizan en el tratamiento génico. Sin embargo, la introducción del gen clonado en un organismo multicelular influencia sólo unas cuantas células que son las que obtienen el gen. Una respuesta a este problema sería la inserción del gen en un espermatozoide o un óvulo; después de la fertilización, el gen se replicaría en todos los tipos de células que se están diferenciando. Aún así, las técnicas de inserción de células son limitadas. No sólo están implicados problemas morales y éticos, sino que estas técnicas no pueden dirigir el ADN insertado para que se fije a un cromosoma particular o suplantar a un gen existente sacándolo de su lugar.

Hasta la fecha, el tratamiento génico se ha utilizado con éxito para tratar niños con enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave en el traslado de un gen suicida para facilitar el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped después de la infusión de linfocitos de donador.



FIGURA 6-12 • Identificación genética. Se utilizan enzimas restrictivas para romper el ADN cromosómico en fragmentos, los cuales se separan mediante electroforesis en gel, se desnaturalizan y trasladan al papel de nitrocelulosa; las bandas de ADN se marcan con una sonda radioactiva y se observan mediante una autorradiografía (modificado de Smith C., Marks A. D., Lieberman M., 2005. *Marks' basic medical biochemistry* (2a ed., p. 309). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tecnología de interferencia del ARN

Una estrategia del tratamiento génico se enfoca en el reemplazo, previamente descrito, de genes faltantes o defectuosos. Sin embargo, varios trastornos genéticos se deben no a genes faltantes sino a actividad génica defectuosa. Con esto en mente, algunos científicos abordan el problema utilizando *ARN de interferencia* (ARNi) para evitar que los genes hagan proteínas de

enfermedades indeseables[22]. ARNi es un proceso que ocurre naturalmente en el cual pequeños trozos de ARN bicatenario (pequeño ARN que interfiere [ARNsi) suprimen la expresión del gen. Los científicos creen que el ARNi tal vez se originó como una defensa contra las infecciones virales e invasores genómicos potencialmente dañinos. En las infecciones virales, ARNi serviría para controlar la infección mediante la prevención de la síntesis de las proteínas virales.

Con el refinamiento continuo de las técnicas para silenciar genes, el ARNi ya ha tenido un imparto importante en la biología molecular. Por ejemplo, ha dado a los científicos la capacidad de practicar genómica inversa, en la cual la función del gen se infiere a través de silenciar su expresión. Cada vez más, las compañías farmacéuticas utilizan el ARNi para identificar blancos farmacológicos relacionados con enfermedad. Existe también interés considerable en el control del ARNi con propósitos terapéuticos, que incluyen el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la hepatitis C. Sin embargo, antes de que esto ocurra, los métodos terapéuticos deben mostrar ser efectivos y seguros, y superar los obstáculos de transporte del ARNi hasta las células blanco. Es difícil que el ARN cruce la membrana celular y las enzimas en la sangre lo desintegran con rapidez.

EN RESUMEN

El genoma es el complemento génico de un organismo. El mapeo genómico es un método utilizado para asignar genes a cromosomas particulares o partes de un cromosoma. Los más importantes que se utilizan son los estudios de vinculación familiar, los métodos de dosificación génica y los estudios de hibridación. A menudo el

gen asignado específico se determina mediante la utilización de información proveniente de varias técnicas de mapeo. Los estudios de vinculación asignan una localización en un cromosoma a genes basándose en su asociación cercana con otros genes de localización conocida. Los estudios de ADN recombinante implican la extracción de tipos específicos de ARNm utilizados en la síntesis de cadenas de ADN complementarias. Las cadenas de ADN complementarias, marcadas con un radioisótopo, se fijan a los genes para los cuales son complementarias y se utilizan como sondas génicas. Un haplotipo consiste de muchos PNU unidos estrechamente en un solo cromosoma que, por lo general, se pasan en bloque de una generación a otra, en una población particular. El International HapMap Project se desarrolló para mapear los PNU en el genoma humano con la anticipación de que tal vez sea útil en la predicción y manejo de

enfermedad.

La ingeniería genética ha proporcionado los métodos para la manipulación de los ácidos nucleicos y genes recombinantes (ADN recombinante) para obtener moléculas híbridas que se insertan en organismos unicelulares y se reproducen muchas veces. Como resultado, las proteínas que antes estaban disponibles sólo en cantidades pequeñas, una vez que sus genes respectivos se han aislado ahora es posible hacerlas en grandes cantidades. La identificación genética, la cual se basa en las tecnologías de ADN recombinante y las de mapeo genético, a menudo se utilizan en las investigaciones forenses. Una estrategia más nueva para el manejo de los trastornos genéticos se enfoca en el silenciamiento del gen mediante la utilización de ARNi para detener que los genes hagan proteínas patológicas indeseables.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. El Human Genome Project ha revelado que los humanos tienen sólo 30 000 a 35 000 genes. Sólo cerca del 2% del genoma codifica instrucciones para la síntesis de proteínas, mientras que el 50% consiste de secuencias repetidas que no codifican proteínas.
   A. Utilice esta información para que explique la forma en que este pequeño número de genes codificadores de proteínas es capaz de producir el amplio conjunto de proteínas necesarias para el desarrollo orgánico y estructural en el embrión, así como las que se necesitan para la función normal del cuerpo en la vida posnatal.
2. Un niño que va a someterse a una cirugía se le determina su tipo sanguíneo por posible transfusión sanguínea. Se les dice a sus padres que es tipo O positivo. Tanto la madre como el padre son tipo A positivo.
   A. ¿Cómo explicaría a los padres esta variación en el tipo de sangre?
3. Cada año mueren más de 100 000 personas por reacciones adversas a fármacos; otros 2,2 millones presentan reacciones graves, mientras que otras no responden a las acciones terapéuticas de los fármacos.
   A. Explique en qué forma el empleo de la información acerca de polimorfismos de un solo nucleótido (PNU) podría aplicar para mapear las variaciones individuales en las respuestas a fármacos.
4. La insulina humana preparada mediante tecnología de ADN recombinante, se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus.
   A. Explique las técnicas utilizadas para la producción de hormona humana con esta tecnología.

Referencias

1. Holmes F. L. (2001). *Meselson, Stahl, and the replication of DNA: A history of "the most beautiful experiment in biology."* New Haven, CT: Yale University Press.
2. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Gahan P. B. (2011). *Circulating nucleic acids in plasma and serum*. New York: Springer.
4. Wie C. (2004). *Methods in enzymology: Chromatin and chromatin remodeling enzymes, Part A*. St. Louis, MO: Elsevier.
5. Sund J., Ander M., Aqvist J. (2010). Principles of stop-codon reading on the ribosome. *Nature* 465, 947–950.

6. Jogland S. N. (2009). *Gene biotechnology*. New Delhi, India: Himalaya Publishing House.
7. Chung D. C., Haber D. A. (2010). *Principles of clinical cancer genetics: A handbook from the Massachusetts General Hospital*. New York: Springer.
8. Ahmad S. (2010). *Diseases of DNA repair*. New York: Springer.
9. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Primrose S. B., Twyman R. (2003). *Principles of genome analysis and genomics* (3rd ed.). Malden, MA: Wiley-Blackwell.
11. Wyttenbach A., O'Connor V. (Eds.) (2011). *Folding for the synapse*. New York: Springer.
12. Stanton B. Z., Peng L. F. (2010). Small molecule modulators of the Sonic Hedgehog signaling pathway. *Molecular Biosynthesis* 6(1), 44–54.
13. Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P. J., et al. (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423(6942), 825–837.
14. Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Gurrieri F., Accadia M. (2009). Genetic imprinting: The paradigm of Prader-Willi and Angelman syndromes. *Endocrine Development* 14, 20–28.
16. National Center for Biotechnology Information. (2009). Human genome and maps. [Online]. Available: www.ncbi.nlm.nih.gov/index.html. Re trieved November 25, 2011.
17. National Center for Biotechnology Information. (2009). Genome database. [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genome. Retrieved November 25, 2011.
18. Nimkarn S., Lin-Su K., New M. I. (2011). Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatric Clinics of North America* 58(5), 1281–1300.
19. McElroy V. (2009). Hemochromatosis: A literature review. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 25(6), 325–330.
20. Laino C. (2008). Genetic fingerprinting is changing clinical practice. *Oncology Times* 30(15), 5–6.
21. Gregoriadis G. (2006). *Liposome technology. Volume 1: Liposome preparation and related techniques*. London, UK: Informa Healthcare.
22. Petrocca F., Lieberman J. (2011). Promise and challenge of RNA interference-based therapy for cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29(6), 747–754.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos genéticos y congénitos

7

Lisa C. Grossman

TRASTORNOS GENÉTICOS Y CROMOSÓMICOS
- Trastornos de un solo gen
  - *Trastornos autosómicos dominantes*
  - *Trastornos autosómicos recesivos*
  - *Trastornos recesivos ligados al cromosoma X*
  - *Síndrome de cromosoma X frágil*
- Trastornos de herencia multifactorial
  - *Labio y paladar hendido*
- Trastornos cromosómicos
  - *Anomalías cromosómicas estructurales*
  - *Trastornos numéricos que afectan los autosomas*
  - *Trastornos numéricos que afectan los cromosomas sexuales*
- Trastornos de genes mitocondriales

TRASTORNOS DEBIDOS A INFLUENCIAS AMBIENTALES
- Período de vulnerabilidad
- Agentes teratógenos
  - *Radiación*
  - *Químicos y fármacos*
  - *Agentes infecciosos*
- Insuficiencia de ácido fólico

DIAGNÓSTICO Y CONSEJERÍA

Valoración genética
Detección y diagnóstico prenatal
Ecografía
Marcadores en suero materno
Amniocentesis
Toma de muestra de las vellosidades coriónicas
Toma de muestra percutánea de sangre del cordón umbilical
Análisis citogenético y bioquímico

Los defectos congénitos, en ocasiones denominados defectos de nacimiento, son anomalías de estructura, función o metabolismo corporales que están presentes al nacer. Cada año afectan a más de 185 000 lactantes dados de alta hospitalaria en Estados Unidos y son la primera causa de muerte de ese grupo de edad[1]. Los defectos de nacimiento son causados por factores genéticos (es decir, herencia de un solo gen o multifactorial, o aberraciones cromosómicas) o factores ambientales que están activos durante el desarrollo embrionario o fetal (p. ej., enfermedad materna, infecciones, fármacos o drogas que se tomaron durante el embarazo). Aunque los defectos congénitos están presentes al nacer, los trastornos genéticos en ocasiones se presentan más tarde a lo largo de la vida. Este capítulo proporciona una revisión general de los trastornos genéticos y congénitos, y se divide en 3 partes:

1. Trastornos genéticos y cromosómicos.
2. Trastornos debidos a agentes ambientales.
3. Diagnóstico y consejería.

TRASTORNOS GENÉTICOS Y CROMOSÓMICOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir 3 tipos de trastornos de un solo gen y sus patrones de herencia.
- Contrastar trastornos debidos a herencia multifactorial con aquellos causados por herencia de un solo gen.
- Describir 3 patrones de ruptura y reacomodo cromosómico.

Un trastorno genético se describe como un acontecimiento aislado que afecta la expresión génica en un grupo de células relacionadas unas con otras

mediante vínculo génico. La mayoría de los trastornos genéticos es causada por cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que altera la síntesis de un solo producto génico. Otros son el resultado de aberraciones cromosómicas que desencadenan errores de delección o duplicación[2]. Algunos trastornos genéticos son el resultado de un número anómalo de cromosomas[2].

Los genes en cada cromosoma están acomodados en pares y en estricto orden, donde cada gen ocupa un sitio específico o *locus*. Los 2 miembros de un par de genes, uno heredado de la madre y el otro heredado del padre, se denominan **alelos.** Si los miembros de un par de genes son idénticos (es decir, codifican exactamente el mismo producto génico), la persona es homocigótica y si los 2 miembros son diferentes, la persona es heterocigótica. La composición genética de una persona se denomina genotipo**,** mientras que el fenotipo es la expresión observable de un genotipo en términos de rasgos morfológicos, bioquímicos o moleculares. Si el rasgo se expresa en el heterocigótico (un miembro del par de genes codifica el rasgo), se dice que es *dominante*. Si se expresa sólo en el homocigótico (ambos miembros del par de genes codifican el rasgo) es *recesivo*.

Aunque la expresión génica suele seguir un patrón dominante o recesivo, es posible que ambos alelos de un par de genes se expresen por completo en el heterocigótico, un estado que se denomina *codominancia*. Muchos genes tienen sólo una versión normal, a la cual los genetistas denominan alelo *natural*. Otros genes tienen más de un alelo normal (formas alternas) en el mismo locus. A esto se le denomina *polimorfismo*. La herencia del grupo sanguíneo (p. ej., AO, BO, AB) es un ejemplo de codominancia y polimorfismo.

La *mutación* de un gen es un acontecimiento bioquímico como un cambio de nucleótido, delección o inserción que produce un nuevo alelo. Un gen único mutante se expresa en muchas partes diferentes del cuerpo. El síndrome de Marfan, por ejemplo, es un defecto de una proteína del tejido conectivo que tiene efectos diseminados que afectan el esqueleto, los ojos y ciertas estructuras cardiovasculares. En otros desórdenes de un solo gen, el mismo defecto en ocasiones lo causan mutaciones en diferentes locus. La sordera de la niñez es resultado de muchos diferentes tipos de mutaciones autosómicas recesivas.

Los trastornos genéticos implican un rasgo de un solo gen, una herencia multifactorial, una anomalía cromosómica o un trastorno de gen mitocondrial. El trastorno se hereda como un rasgo familiar o surge como un caso esporádico debido a una mutación nueva.

Trastornos de un solo gen

Los trastornos de un solo gen los causa un alelo defectuoso o mutante en un locus génico único y sigue patrones de herencia mendelianos. Los trastornos de un solo gen son principalmente del grupo de edad pediátrica. Menos del 10% se manifiesta después de la pubertad y sólo el 1% después de los años reproductivos[3].

Los trastornos de un solo gen se caracterizan por sus patrones de transmisión, que suelen obtenerse a través de una historia genética familiar. Los patrones de herencia dependen de si el fenotipo es dominante o recesivo, y si el gen se localiza en un cromosoma autosómico o sexual. Además de los trastornos causados por mutaciones de genes localizados en los cromosomas dentro del núcleo, otra clase de trastornos con un patrón de herencia materna implican el genoma mitocondrial.

Casi todos los trastornos de un solo gen conducen a la formación de una proteína anómala o la disminución de la producción de un producto génico. El trastorno provoca una enzima defectuosa o disminución de la cantidad de una enzima, defectos en el receptor de proteínas y su función, alteraciones en proteínas no enzimáticas o mutaciones que provocan reacciones inusuales a los fármacos. En la tabla 1 se enumeran algunos de estos trastornos de un solo gen y sus manifestaciones.

Trastornos autosómicos dominantes

En los trastornos autosómicos dominantes, un solo alelo mutante proveniente del progenitor afectado se transmite a un descendiente sin importar el sexo. El padre afectado tiene una probabilidad del 50% de transmitir el trastorno a cada descendiente (figura 7-1). Los familiares no afectados del padre o hermanos no afectados de la descendencia no transmiten el trastorno. En muchos padecimientos, la edad de inicio se retrasa y los signos y síntomas del trastorno no aparecen hasta más tarde a lo largo de la vida, como en la corea de Huntington.

Los trastornos autosómicos dominantes también se manifiestan como una mutación nueva. Que la mutación pase a la siguiente generación depende de la capacidad reproductiva de la persona afectada. Muchas mutaciones autosómicas dominantes se acompañan de una reducción en la capacidad reproductiva; por lo tanto, el defecto no se perpetúa en generaciones futuras. Si un defecto autosómico se acompaña de una incapacidad total de reproducción, en esencia todos los casos nuevos del trastorno se deberán a mutaciones nuevas. Si el defecto no afecta la capacidad reproductiva, es más probable que

sea heredado.

Aunque existe un 50% de probabilidad de heredar un trastorno genético dominante de un padre afectado, existe una amplia variación en la penetración del gen y su expresión. Cuando una persona hereda un gen mutante dominante pero no lo expresa, se dice que el rasgo tiene una *penetrancia reducida*. La penetrancia se expresa en términos matemáticos: una penetrancia del 50% indica que una persona que hereda el gen defectuoso tiene una probabilidad del 50% de expresa el trastorno. La persona que tiene un gen mutante, pero no lo expresa, es una excepción importante a la regla de las personas no afectadas que no transmiten el rasgo autosómico dominante. Estas personas llegan a transmitir el gen a sus descendientes y así se omite una generación. Los trastornos autosómicos dominantes muestran también una *expresividad variable,* lo que significa que se expresan de manera diferente entre las personas. La polidactilia o dedos supernumerarios, por ejemplo, se expresa ya sea en los dedos de las manos o de los pies.

Los productos génicos de los trastornos autosómicos dominantes suelen ser proteínas reguladoras que participan en las vías metabólicas complejas como componentes limitantes de la velocidad o componentes clave de las proteínas estructurales como el colágeno[4]. En este capítulo se describen dos trastornos de herencia autosómica, el síndrome de Marfan y la neurofibromatosis (NF).

Síndrome de Marfan. El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo que da forma y estructura a otros tejidos del cuerpo y los mantiene en su lugar. La anomalía básica en el síndrome de Marfan afecta la *fibrilina I,* un componente importante de las microfibrillas que se encuentran en la matriz extracelular[5]. Estas microfibrillas forman el andamiaje para el depósito de la elastina y se consideran componentes integrales de las fibras elásticas. El gen *FBNI* codifica la fibrilina I y se encuentra en el cromosoma 15q21. Se han encontrado más de 100 mutaciones del gen *FBNI*, lo que hace que el diagnóstico genético no sea factible. La prevalencia del síndrome de Marfan se calcula que es de 1 por 5 000. Cerca del 70% al 80% de los casos es de tipo familiar y; el resto es esporádico y surge a partir de mutaciones nuevas en las células germinales de los padres[5].

TABLA 7-1 ALGUNOS TRASTORNOS DE HERENCIA MENDELIANA O DE UN SOLO GEN, Y SU IMPORTANCIA

TRASTORNO	IMPORTANCIA
Autosómico dominante	
Acondroplasia	Enanismo de extremidades cortas
Enfermedad de riñón poliquístico del adulto	Nefropatía crónica
Corea de Huntington	Trastorno neurodegenerativo
Hipercolesterolemia familiar	Ateroesclerosis prematura
Síndrome de Marfan	Trastorno del tejido conectivo con anomalías esqueléticas, oculares y cardiovasculares
Neurofibromatosis (NF)	Tumores neurogénicos: tumores fibromatosos de la piel, lesiones cutáneas pigmentadas y nódulos oculares en la NF-1; neuromas acústicos bilaterales en NF-2
Osteogénesis imperfecta	Enfermedad de huesos quebradizos debida a defectos en la síntesis del colágeno
Esferocitosis	Trastorno de los eritrocitos
Enfermedad de von Willebrand	Trastorno hemorrágico
Autosómico recesivo	
Fibrosis quística	Trastorno del transporte de membrana de iones cloruro en las glándulas exocrinas que causa neumopatía y enfermedad pancreática
Enfermedades del almacenamiento del glucógeno	Exceso de acumulación de glucógeno en hígado e hipoglucemia (enfermedad de von Gierke); acumulación de glucógeno en el músculo estriado en las formas miopáticas
Albinismo oculocutáneo	Hipopigmentación de piel, cabello, ojos como resultado de la incapacidad de sintetizar melanina
Fenilcetonuria (FCV)	Carencia de fenilalanina hidroxilasa con hiperfenilalaninemia y deterioro del desarrollo cerebral
Drepanocitosis	Defecto de los eritrocitos
Enfermedad de Tay-Sachs	Insuficiencia de hexosaminidasa A; deterioro mental y físico grave que empieza en la infancia
Recesivo ligado al x	
Hipogammaglobulinemia tipo Bruton	Inmunodeficiencia
Hemofilia A	Trastorno hemorrágico
Distrofia de Duchenne	Distrofia muscular
Síndrome de x frágil	Discapacidad intelectual

El síndrome de Marfan afecta varios sistemas orgánicos, que incluyen los ojos; el sistema cardiovascular, específicamente correlacionado con aneurismas aórticos; y el sistema esquelético (huesos y articulaciones)[5 a 8]. Existe una amplia gama de variaciones en la expresión del trastorno. Es posible que las personas tengan anomalías en uno, dos o más sistemas. Las deformidades esqueléticas, que son las características más obvias del trastorno, incluyen cuerpo largo y delgado con extremidades excepcionalmente largas, y dedos largos que terminan en punta, que en ocasiones se les denomina *aracnodactilia* o *dedos de araña*; articulaciones hiperextensibles; y una variedad de deformaciones en columna vertebral que incluyen cifosis y escoliosis (figura 7-2). Las deformidades torácicas, tórax infundibuliforme (es decir, esternón profundamente deprimido) o deformidad en pecho de paloma a menudo están presentes y en ocasiones requieren de cirugía. El trastorno ocular más frecuente es la luxación bilateral del cristalino debida a la debilidad de los ligamentos suspensorios. La miopía y la predisposición a desprendimiento de retina suelen ser también frecuentes y son provocados por un aumento en la longitud del globo ocular debido a alteración del tejido conectivo de soporte de las estructuras oculares. Sin embargo, los aspectos potencialmente mortales del trastorno son los defectos

cardiovasculares, los cuales incluyen prolapso de la válvula mitral, dilatación progresiva del anillo de la válvula aórtica y debilidad de la aorta y otras arterias. La disección y ruptura de la aorta llega a provocar una muerte súbita. En las mujeres, el riesgo de disección aórtica aumenta durante el embarazo.

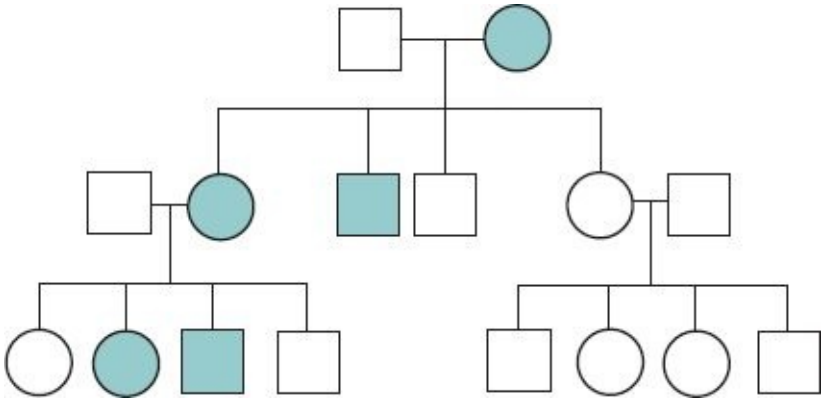


FIGURA 7-1 • Árbol genealógico simple para la herencia de un rasgo autosómico dominante. El *círculo* o *cuadrado* coloreado representa un progenitor afectado con un gen mutante. Un progenitor afectado con un rasgo autosómico dominante tiene un 50% de probabilidad de pasar el gen mutante a cada hijo sin importar el sexo.

El diagnóstico de síndrome de Marfan se basa en los criterios diagnósticos mayores y menores que incluyen deformidades esqueléticas, cardiovasculares y oculares. No existe una cura para el síndrome de Marfan. Las planificaciones de tratamiento incluyen ecocardiografías y electrocardiografías para evaluar el estado del sistema cardiovascular, revisión oftalmológica periódica y evaluación del sistema esquelético, en especial en los niños y adolescentes. Los riesgos relacionados con la práctica de deportes dependen de cuál sea el sistema orgánico afectado.

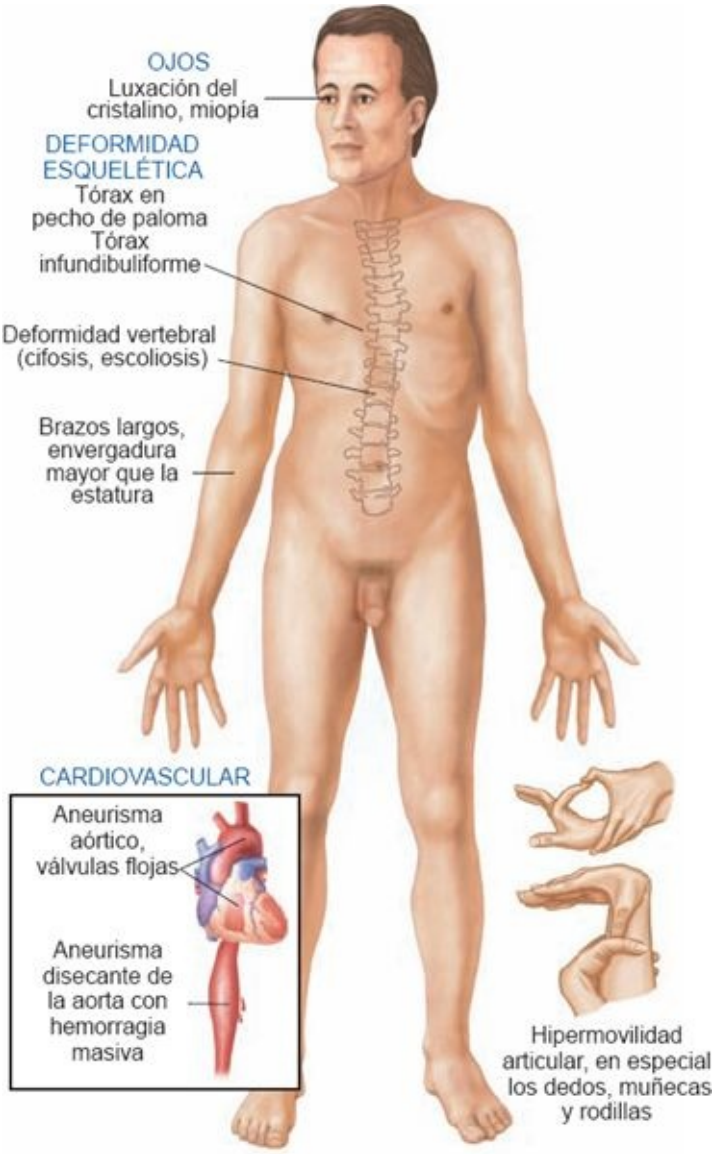


FIGURA 7-2 • Características clínicas del síndrome de Marfan.

Neurofibromatosis. La neurofibromatosis es un padecimiento que causa que se desarrollen tumores a partir de las células de Schwann del sistema neurológico[4]. El trastorno se presenta por lo menos en 2 formas genética y clínicamente distintas:

1. NF tipo 1 (NF-1), conocida también como *enfermedad de von Recklinghausen*.
2. NF acústica bilateral tipo 2 (NF-2)[4, 9].

Ambos trastornos son el resultado de un defecto genético en un gen supresor tumoral que regula la diferenciación y crecimiento celular. El gen para NF-1

se localiza en la rama larga del cromosoma 17 y el gen para NF-2 en el cromosoma 22[4].

La NF tipo 1 es un trastorno frecuente, con una tasa de 1 en 4 000 y afecta a personas de todas las etnias[4, 10]. En más del 90% de las personas con NF-1, se desarrollan neurofibromas cutáneos y subcutáneos en la niñez tardía o adolescencia[4]. Los neurofibromas cutáneos, que varían en número desde unos cuantos a muchos cientos, se manifiestan como lesiones blandas y pedunculadas que salen de la piel. Son el tipo de lesión más frecuente, a menudo no aparecen hasta la pubertad y están presentes en mayor densidad en el tronco (figura 7-3). Las lesiones subcutáneas crecen justo por debajo de la piel. Son firmes, redondas y, en ocasiones, dolorosas. Los neurofibromas plexiformes afectan los nervios periféricos más grandes. Tienden a formar grandes tumores que causan deformación de la cara, crecimiento excesivo de una extremidad o deformidad esquelética como escoliosis. Después de los 6 años de edad aparecen los nódulos pigmentados del iris (nódulos de Lisch), los cuales son específicos de NF-1[11]. No presentan ningún problema clínico pero son útiles para establecer el diagnóstico. Si una persona se presenta con pérdida repentina de la visión y sin hallazgos radiológicos o aumento de la presión intracraneal, es una advertencia de un posible aumento del crecimiento tumoral en el sistema nervioso central (SNC).

Un segundo componente importante de la NF-1 es la presencia de grandes placas cutáneas pigmentadas (por lo general ≥15 mm de diámetro) conocidas como *manchas de café con leche*[4]. Suelen ser de un color pardo claro uniforme en las personas de caucásicas y de pardo más oscuro en las personas de color, con bordes bien demarcados. Aunque es posible encontrar lesiones únicas pequeñas en los niños normales, las lesiones más grandes o 6 o más manchas mayores de 1,5 cm de diámetro indican NF-1. Se utiliza una lámpara de Wood de luz ultravioleta para detectar las manchas más claras.

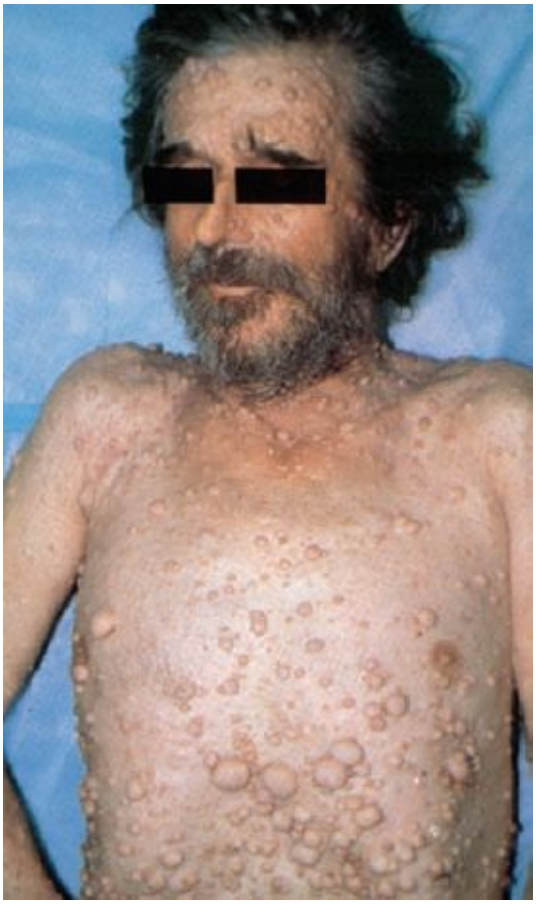


FIGURA 7-3 • Neurofibromatosis tipo 1. Múltiples neurofibromas cutáneos que se observan en la cara y el tronco (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 238). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La pigmentación de la piel se hace más evidente con la edad conforme los melanomas en las células epidérmicas acumulan melanina.

Los niños con NF-1 son también susceptibles a complicaciones neurológicas. Existe un aumento en la incidencia de discapacidad de aprendizaje, trastornos de déficit de atención y anomalías del lenguaje entre los niños afectados. Una complicación frecuente son las convulsiones parciales complejas y las tonicoclónicas generalizadas. Las neoplasias malignas son también un problema significativo en personas con NF-1. Una de las principales complicaciones de la NF-1, que ocurre en el 3% al 5% de las personas, es la aparición de un neurofibrosarcoma en un neurofibroma, por lo general un neurofibroma plexiforme más grande[4]. La NF-1 se relaciona también con aumento en la incidencia de tumores neurogénicos, que incluyen meningiomas, gliomas ópticos y feocromocitomas.

La NF tipo 2 se caracteriza por tumores del nervio acústico. Con más

frecuencia, el trastorno es asintomático hasta los primeros 15 años de vida. Este tipo de NF ocurre con menos frecuencia, con una tasa de 1 en 50 000 personas[4]. Los síntomas más frecuentes son cefaleas, hipoacusia y acúfenos. En ocasiones existen meningiomas intracraneales y espinales relacionados[4]. El padecimiento a menudo empeora con el embarazo y los anticonceptivos orales aumentan el crecimiento y los síntomas de los tumores porque muchos neurofibromas expresan receptores de progesterona[4]. Debe advertirse a las personas con el trastorno que es posible que presenten desorientación intensa durante el buceo o cuando naden bajo el agua, por lo que podrían ahogarse. En ocasiones, se indica cirugía para disminuir el volumen o extirpar los tumores.

Trastornos autosómicos recesivos

Los trastornos autosómicos recesivos se manifiestan sólo cuando ambos miembros del par de genes están afectados. En este caso, es posible que ambos progenitores no estén afectados pero sean portadores del gen defectuoso. Los trastornos autosómicos recesivos afectan a ambos sexos. Los riesgos de ocurrencia en cada embarazo son de 1 hijo afectado de cada 4 hijos, 2 hijos portadores de cada 4 hijos y 1 hijo normal, homocigótico (no portador, no afectado) (figura 7-4). El *apareamiento consanguíneo* (la unión de 2 personas de la misma familia) o endogamia, aumenta la probabilidad de que 2 personas que se unan sean portadores de un trastorno autosómico recesivo[3].

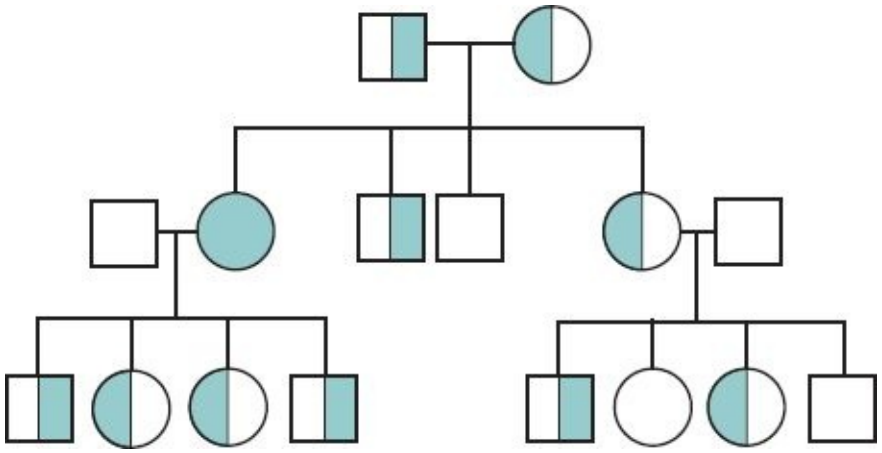


FIGURA 7-4 • Árbol genealógico simple de herencia de un rasgo autosómico recesivo. El *círculo* y el *cuadrado coloreado a la mitad* representan un en mutante. Cuando ambos padres son portadores de un gen mutante, existe una probabilidad del 25% de tener un hijo afectado (*círculo* o *cuadrado coloreado por completo*), una probabilidad del 50% de tener un hijo portador y una probabilidad del 25% de tener un hijo no afectado o no portador, sin importar el sexo. Todos los hijos (100%) de un padre afectado son portadores.

Con los trastornos autosómicos recesivos, la edad de inicio con frecuencia es en los primeros años de vida. Además, la sintomatología tiende a ser más uniforme que con los trastornos autosómicos dominantes. Asimismo, los trastornos autosómicos son causados en forma característica por mutaciones con pérdida de la función, muchos de los cuales deterioran o eliminan la función de una enzima. En el caso de un portador heterocigótico, la presencia de un gen mutante no suele producir síntomas debido a que se sintetizan cantidades iguales de enzima normal que de defectuosa. Este «margen de seguridad» asegura que las células con la mitad de su cantidad usual de enzima funcionen de manera normal. Por contraste, la desactivación de ambos alelos en un homocigótico provoca la pérdida completa de la actividad enzimática. Los trastornos autosómicos recesivos incluyen casi todos los errores congénitos del metabolismo. Los trastornos enzimáticos que deterioran las vías catabólicas provocan una acumulación de sustancias sustancias de la dieta (p. ej. fenilcetonuria [FCU]) o constituyentes celulares (p. ej., enfermedades de almacenamiento lisosómico). Otros trastornos son el resultado de un defecto en la síntesis de una proteína mediada por enzima (p. ej., el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística en la fibrosis quística). Dos ejemplos de trastornos auto-sómicos recesivos que no se cubren en otro sitio de este libro son la FCU y la enfermedad de Tay-Sachs.

Fenilcetonuria. La FCU es un trastorno metabólico autosómico recesivo poco frecuente que afecta a cerca de 1 en cada 10 000 a 15 000 lactantes en Estados Unidos. El trastorno lo causa una insuficiencia de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa, lo cual permite que se acumulen en tejidos y en sangre concentraciones tóxicas del aminoácido fenilalanina[12]. Si se deja sin tratamiento, el trastorno provoca retraso mental, microcefalia, retraso en el lenguaje y otros signos de disminución del desarrollo neurológico.

Debido a que los síntomas de la FCU se desarrollan en forma gradual y sería difícil valorarlos, se han desarrollado políticas para hacer pruebas en todos los lactantes en busca de concentraciones anómalas de fenilalanina sérica[12, 13]. Es importante que las muestras de sangre para detección de FCU se obtengan por lo menos 24 h después del nacimiento para asegurar su exactitud[12].

Los lactantes con el trastorno son tratados con una dieta especial que restringe la ingesta de fenilalanina. Los resultados de la dietoterapia de los niños con FCU son impresionantes. La dieta evita el retraso mental así como los efectos neurodegenerativos de la FCU no tratada. Sin embargo, el tratamiento dietético debe iniciarse desde la edad neonatal temprana para evitar

el daño cerebral. Los lactantes con concentraciones elevadas de fenilalanina (>10 mg/dl) deben iniciar el tratamiento entre los 7 y 10 días de vida, lo que indica la necesidad de un diagnóstico temprano. La evidencia indica que las concentraciones altas de fenilalanina, incluso durante las primeras 2 semanas de vida, son muy dañinas para el lactante[13]. La investigación reciente con respecto a estudios de dihidrocloruro de sapropterina en el manejo de FCU leve a moderada parece promisoria, pero se necesitan más datos de los resultados[14].

Enfermedad de Tay-Sachs. La enfermedad de Tay-Sachs es una variante de una clase de enfermedades de almacenamiento lisosómico, conocidas como las gangliosidosis, en las cuales existe una fallo en la desintegración de los gangliósidos GM2 de las membranas celulares[15]. La enfermedad de Tay-Sachs se hereda como rasgo autosómico recesivo y ocurre 10 veces más frecuentemente en la descendencia de los judíos del este de Europa (asquenazíes) en comparación con la población general[16].

En la enfermedad de Tay-Sachs se acumula el ganglósido GM2 en los lisosomas de todos los órganos, aunque es más prominente en las neuronas cerebrales y la retina[4]. El examen microscópico revela neuronas abombadas con vacuolas citoplásmicas, cada una de las cuales constituye un lisosoma muy distendido lleno de gangliósidos. Con el tiempo existe una destrucción progresiva de las neuronas dentro de la sustancia cerebral, que incluye cerebelo, ganglios basales, tallo cerebral, médula espinal y sistema nervioso autónomo. El compromiso de la retina se detecta mediante oftalmoscopia como una mancha de color rojo cereza en la mácula.

Los lactantes con enfermedad de Tay-Sachs tienen un aspecto normal al nacer, pero entre los 6 y 10 meses de edad se manifiesta una debilidad progresiva, flacidez muscular y disminución de la atención. Esto va seguido del deterioro de la función motora y mental, a menudo con desarrollo de convulsiones generalizadas. El compromiso retiniano conduce a deterioro visual y, con el tiempo, a ceguera. La muerte suele sobrevenir entre los 4 y 5 años de edad. El análisis en sangre de la enzima lisosómica sérica, la hexosaminidasa A, que es deficiente en la enfermedad de Tay-Sachs, permite la identificación precisa de los portadores genéticos de la enfermedad. Aunque no existe una cura para la enfermedad, la evidencia indica que el desarrollo de β-hexosaminidasa A lisosómica humana recombinante es útil para ayudar a algunas personas con enfermedad de Tay-Sachs a tener una mejor calidad de vida[16].

Trastornos recesivos ligados al cromosoma X

Los trastornos ligados al sexo están casi siempre relacionados con el cromosoma x, o femenino, y el patrón de herencia es predominantemente recesivo. Debido a la presencia de un gen normal pareado, las mujeres heterocigóticas rara vez presentan los efectos del gen defectuoso, mientras que todos los varones que reciben el gen suelen estar afectados. El patrón frecuente de herencia es uno en el cual una madre no afectada es portadora de un alelo normal y uno mutante en el cromosoma x. Esto significa que tiene una probabilidad del 50% de transmitir el gen defectuoso a sus hijos varones y sus hijas tienen una probabilidad del 50% de ser portadoras del gen mutante (figura 7-5). Cuando el hijo varón afectado procrea, transmite el gen defectuoso a todas sus hijas, quienes se vuelven portadoras del gen mutante. Debido a que el cromosoma y no está afectado, el varón afectado no transmite el defecto a ninguno de sus hijos varones y no serán portadores ni transmitirán el trastorno a sus hijos. Los trastornos recesivos ligados al x incluyen la insuficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemofilia A y la agammaglobulinemia ligada al x.

Síndrome de cromosoma X frágil

El síndrome de x frágil es un trastorno de un solo gen que causa discapacidad intelectual[4]. La mutación ocurre en el xq27 en el sitio frágil y se caracteriza por amplificación de una repetición CGG[4]. El trastorno, que afecta a uno en 1 250 varones y una en 2 500 mujeres, es la forma más frecuente de discapacidad intelectual heredada[4]. Al igual que con los otros trastornos ligados al x, el síndrome de x frágil afecta a los varones más a menudo que a las mujeres.

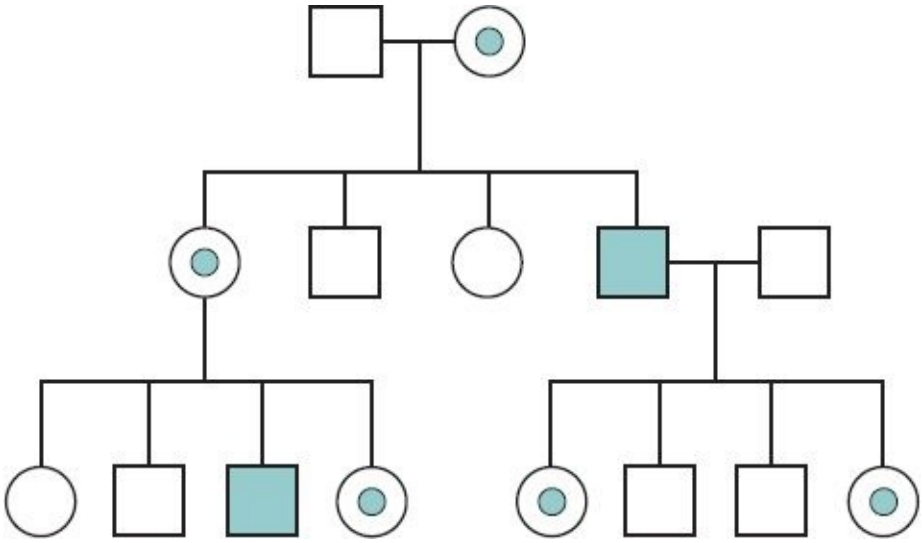


FIGURA 7-5 • Árbol genealógico simple para la herencia de un rasgo recesivo ligado al X. Los rasgos recesivos ligados al X se expresan fenotípicamente en la descendencia del sexo masculino. Un *pequeño círculo coloreado* representa el cromosoma X con el gen defectuoso y el *cuadrado grande coloreado*, el varón afectado. Éste pasa el gen mutante a todas sus hijas, quienes son portadoras del rasgo y tienen el 50% de probabilidad de pasar el gen; sus hijos varones y sus hijas tienen el 50% de probabilidad de ser portadores del gen (recuérdese que su padre tiene un X normal).

Patogénesis. El gen del x frágil se localiza en la rama larga del cromosoma x, designado como el sitio del *FMR1* (retraso mental del x frágil, por sus siglas en inglés)[17]. El producto del gen, la proteína del retraso mental del x frágil (FMRP, por sus siglas en inglés), es una proteína citoplásmica de amplia expresión. Es más abundante en el cerebro y en el testículo, los órganos más afectados en este trastorno. Cada gen contiene una región de introducción, o promotora, y una región de instrucción que lleva las instrucciones para la síntesis de proteína. La región promotora del gen *FMR1* contiene repeticiones de un código triplete específico CGG (citosina, guanina, guanina), que, cuando es normal, controla la actividad génica. El mecanismo por el cual un gen *FMR1* normal se convierte en un gen alterado o mutante, y capaz de producir síntomas de la enfermedad implica un aumento en el número de repeticiones CGG en la región promotora del gen. Una vez que el número de repeticiones supera la longitud umbral, no se produce FMRP, lo que provoca el fenotipo de x frágil. Las personas sin el síndrome de x frágil tienen entre 6 y 40 repeticiones. Un gen con 55 a 200 repeticiones por lo general se considera una premutación y uno con más de 200 repeticiones, una mutación completa[17].

La herencia del gen *FMR1* sigue el patrón de los rasgos ligados al x, en los que el padre pasa el gen a todas sus hijas, pero no a sus hijos varones. Cerca del 20% de los varones que portan mutación de x frágil son clínica y

citogenéticamente normales[17]. Debido a que estos varones portadores transmiten el rasgo a través de todas sus hijas (que son fenotípicamente normales) los nietos afectados se denominan *varones transmisores*.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Los varones afectados tienen discapacidad intelectual y comparten un fenotipo físico común que incluye cara larga con mandíbula grande y orejas evertidas. Las articulaciones hiperextensibles, el paladar alto y abovedado, y el prolapso de válvula mitral, que se observan en algunos casos, imitan un trastorno de tejido conectivo. Algunas anomalías físicas son sutiles o están ausentes. Debido a que las mujeres tienen 2 cromosomas x, tienen mayor probabilidad de tener un desarrollo cognitivo relativamente normal o tal vez muestren problemas de aprendizaje en un área particular, como matemáticas.

El diagnóstico de síndrome de x frágil se basa en las características mentales y físicas. Es posible hacer pruebas moleculares de ADN para confirmar la presencia del gen *FMR1* anómalo. Debido a que las manifestaciones del síndrome de x frágil se parecen a las de otros trastornos de aprendizaje, se recomienda que las personas con discapacidad intelectual de causa desconocida, retraso del desarrollo, discapacidad de aprendizaje, autismo o conductas semejantes al autismo se evalúen en busca del trastorno[17]. La detección del x frágil ahora se ofrece a menudo junto con la detección prenatal de rutina para determinar si la mujer es portadora.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS GENÉTICOS Y CROMOSÓMICOS

- Los trastornos genéticos se heredan como trastornos autosómicos dominantes, en los cuales cada hijo tiene una probabilidad del 50% de heredar el trastorno, o como trastornos autosómicos recesivos, en los cuales cada hijo tiene una probabilidad del 25% de estar afectado, una probabilidad del 50% de ser portador y una probabilidad del 25% de no estar afectado.
- Los trastornos ligados al sexo casi siempre están relacionados con el cromosoma x y son predominantemente recesivos.
- Los trastornos cromosómicos reflejan acontecimientos que ocurren al momento de la meiosis y son el resultado del movimiento defectuoso de un cromosoma completo o ruptura de un cromosoma con pérdida

o translocación de material genético.

Trastornos de herencia multifactorial

Los trastornos de herencia multifactorial son causados por múltiples genes y, en muchos casos, por factores ambientales[4]. Se desconoce el número exacto de genes que contribuyen a los rasgos multifactoriales y estos rasgos no siguen el mismo patrón claro de la herencia como en los trastornos de un solo gen. Los trastornos de herencia multifactorial se expresan a lo largo de la vida fetal y están presentes al momento de nacer, o es posible que se expresen más tarde durante la vida. Los trastornos congénitos que se piensa que surgen a través de herencia multifactorial incluyen labio y paladar hendido, pie equino, dislocación congénita de cadera, cardiopatía congénita, estenosis pilórica y malformación de vías urinarias. Se cree que los factores ambientales desempeñan un papel mayor en los trastornos de herencia multifactorial que se desarrollan a lo largo de la vida del adulto, como la enfermedad de arteria coronaria, diabetes mellitus, hipertensión y cáncer.

Aunque no es posible predecir los rasgos multifactoriales con el mismo grado de exactitud que las mutaciones mendelianas de un solo gen, existen patrones característicos. Primero, las malformaciones congénitas multifactoriales tienden a afectar un solo órgano o tejido derivado del mismo campo de desarrollo embrionario. Segundo, el riesgo de recurrencia en futuros embarazos es por el mismo defecto o uno similar. Esto significa que los padres de un niño con paladar hendido tienen un mayor riesgo de tener otro hijo con paladar hendido, mas no con espina bífida. Tercero, el aumento de riesgo (en comparación con la población general) en los familiares en primer grado de la persona afectada es del 2% al 7% y en los familiares en segundo grado es aproximadamente la mitad[4]. El riesgo aumenta con una creciente incidencia del defecto entre los familiares. Esto significa que el riesgo aumenta mucho cuando un segundo hijo de una pareja nace con el mismo defecto. El riesgo aumenta también con la gravedad del trastorno y cuando el defecto ocurre en el sexo que no suele verse afectado por el trastorno.

Labio y paladar hendido

El labio hendido con o sin paladar hendido es uno de los defectos de nacimiento más frecuentes, y ocurre en cerca del 0,1% de todos los

embarazos[4]. Es también uno de los defectos de nacimiento más notorios, lo que provoca una apariencia facial anómala y problemas del lenguaje. El labio hendido con o sin paladar hendido es más frecuente entre los varones, mientras que el paladar hendido aislado es más frecuente en las mujeres[4]. La incidencia de paladar hendido es de aproximadamente uno en 2 500[4].

En cuanto al desarrollo, el defecto tiene su origen alrededor del día 35 de gestación cuando las prominencias frontales de las estructuras craneofaciales se unen con el proceso maxilar para formar el labio superior[4]. Este proceso se encuentra bajo el control de muchos genes y los trastornos en la expresión del gen (hereditario o ambiental) en este momento provocan un labio hendido con o sin paladar hendido (figura 7-6). El defecto también lo causan los teratógenos (p. ej., rubéola, fármacos anticonvulsivantes) y a menudo se encuentra en niños con anomalías cromosómicas.

Los defectos de labio y paladar hendidos varían desde una pequeña muesca en el borde rojo del labio superior hasta la separación completa que afecta el paladar y se extiende hasta el piso de la nariz. Las hendiduras son unilaterales o bilaterales y es posible que afecten el borde alveolar. El padecimiento se acompaña en ocasiones de dientes deformes, supernumerarios o ausentes. El paladar hendido aislado tiene lugar en la línea media y es posible que afecte sólo la úvula o se extienda hacia o a través del paladar blando y el paladar duro.

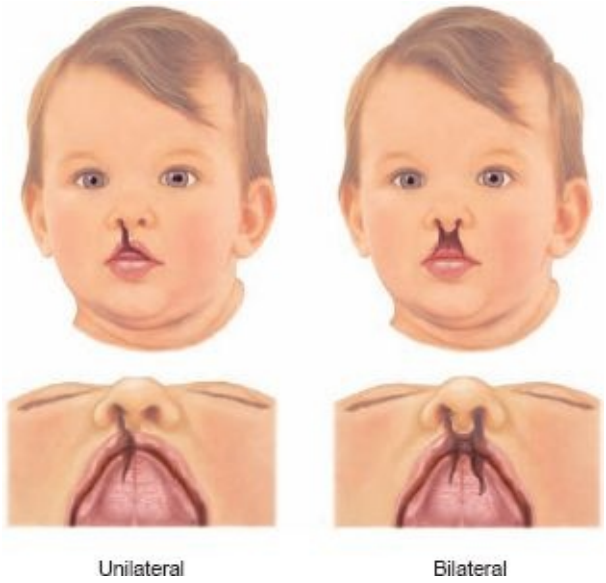


FIGURA 7-6 • Labio y paladar hendidos.

Un niño con labio o paladar hendido en ocasiones requiere de años de

tratamiento especial con especialistas médicos y dentales, que incluyen un cirujano plástico, odontopediatra, ortodoncista, terapeuta del lenguaje y enfermera especializada. El problema inmediato en un lactante con el paladar hendido es la alimentación. La lactancia al seno materno o con biberón depende de la succión que se desarrolla mediante la compresión del pezón con la lengua contra el paladar duro. Aunque los lactantes con labio hendido no suelen tener problemas con la alimentación, quienes tienen paladar hendido suelen requerir de unos chupones artificiales suaves que se construyen especialmente con una abertura grande y botella compresible.

Durante los últimos años del siglo xx se lograron importantes avances en la atención de niños nacidos con labio y paladar hendido[18]. El cierre quirúrgico del labio suele hacerse a los 3 meses de edad y el cierre del paladar por lo general se realiza antes del año de edad. Dependiendo del grado del defecto, se requiere o no de cirugía adicional conforme el niño crece. En algunas situaciones, el paladar se repara antes que el labio hendido, y los resultados indican que la cirugía del paladar es más fácil cuando se hace antes que la reparación del labio hendido[19]. Además, es más corto el tiempo entre las cirugías cuando se repara primero el paladar[19]. El desplazamiento de los arcos maxilares y la mala posición de los dientes suelen requerir corrección mediante ortodoncia.

El labio y paladar hendidos causan también defectos del lenguaje. Los músculos del paladar blando y las paredes lateral y posterior de la nasofaringe constituyen una válvula que separa la nasofaringe de la orofaringe durante la deglución y en la producción de ciertos sonidos.

Trastornos cromosómicos

Los trastornos cromosómicos forman una categoría importante de enfermedades genéticas, ya que constituyen una gran proporción de desperdicio reproductivo (abortos gestacionales tempranos), malformaciones congénitas y discapacidad intelectual. Citogenética es el término dado a los trastornos cromosómicos y se clasifican usando la International System for Human Cytogenetic Nomenclature[4]. Durante la división celular en las células no germinales, los cromosomas se replican de manera que cada célula recibe un número diploide completo. En las células germinales, se lleva a cabo una forma diferente de división denominada meiosis. Durante la meiosis, los 2 conjuntos de 22 autosomas y 2 cromosomas sexuales (número diploide normal) se reducen a un conjunto único (número haploide) en cada gameto. Al

momento de la concepción, el número haploide del óvulo y el del espermatozoide se unen y restablecen el número diploide de cromosomas.

Las anomalías cromosómicas se describen con frecuencia según la descripción en clave del cariotipo. En este sistema, se da primero el número total de cromosomas, seguido del complemento de cromosomas sexuales y después la descripción de cualquier anomalía. Por ejemplo, un varón con trisomía 21 se designa 47,xy,+21.

Las aberraciones que subyacen los trastornos cromosómicos en ocasiones toman la forma de alteraciones en la estructura de uno o más cromosomas o un número anómalo de cromosomas. En ocasiones, los errores en la mitosis en el desarrollo temprano dan origen a 2 o más líneas celulares caracterizadas por cariotipos distintos, un estado denominado *mosaicismo.* El mosaicismo es el resultado de errores en la mitosis durante la división del huevo fecundado o en células somáticas. En ocasiones, el mosaicismo consiste de un cariotipo anómalo y uno normal, en cuyo caso las deformidades físicas causadas por la línea celular anómala son menos graves.

Anomalías cromosómicas estructurales

Los cambios estructurales en los cromosomas suelen ser resultado de ruptura en uno o más cromosomas seguido del reacomodo o delección de las partes del cromosoma. Entre los factores que se piensa que causan la ruptura del cromosoma están la exposición a fuentes de radiación, como los rayos X; influencia de ciertos químicos; cambios extremos en el ambiente celular e infecciones virales.

Ocurren varios patrones de ruptura y reacomodo de cromosomas (figura 7-7). Es posible que exista una *delección* de la porción rota del cromosoma. Cuando un cromosoma está afectado, las partes rotas en ocasiones están *invertidas. La formación de isocromosoma* ocurre cuando el centrómero, o porción central, del cromosoma se separa horizontalmente en vez de verticalmente. La *formación en anillo* se provoca cuando la delección es seguida de la unión de las cromátides para formar un anillo. La *translocación* ocurre cuando existen rupturas simultáneas en 2 cromosomas provenientes de diferentes pares y se intercambian partes de cromosoma. Con una translocación recíproca equilibrada no se pierde información genética, por lo tanto, las personas con translocaciones suelen ser normales. Sin embargo, estas personas son portadoras de translocación y es posible que tengan hijos normales o anómalos.

Una forma especial de translocación denominada *fusión céntrica* o *translocación robertsoniana* comprende 2 cromosomas acrocéntricos en los

cuales los centrómeros están cerca del extremo, con más frecuencia los cromosomas 13 y 14, o 14 y 21. Lo típico es que la ruptura ocurra cerca del centrómero y afecte la rama corta en un cromosoma y la rama larga en el otro. La transferencia de los fragmentos de un cromosoma lleva a un fragmento largo y uno extremadamente corto. El fragmento corto se pierde por lo general durante las siguientes divisiones. En este caso, la persona tiene sólo 45 cromosomas, pero la cantidad de material genético que se pierde es tan pequeña que a menudo pasa desapercibida. Sin embargo, la dificultad surge durante la meiosis; el resultado son gametos con un número desequilibrado de cromosomas. La principal importancia clínica de este tipo de translocación es que los portadores de una translocación robertsoniana que afecta el cromosoma 21 están en riesgo de producir un hijo con síndrome de Down.

Las manifestaciones de aberraciones en la estructura del cromosoma dependen en gran medida de la cantidad de material genético que se pierde o se desplaza. Muchas células que presentan rupturas no restauradas se eliminan dentro de las siguientes mitosis debido a las insuficiencias que, en sí mismas, en ocasiones son mortales. Esto es beneficioso porque evita que las células dañadas se conviertan en una parte permanente del organismo o, si ocurre en los gametos, que den origen a cigotos sumamente defectuosos. Algunos cromosomas alterados, como los que ocurren con las translocaciones, se pasan a la siguiente generación.

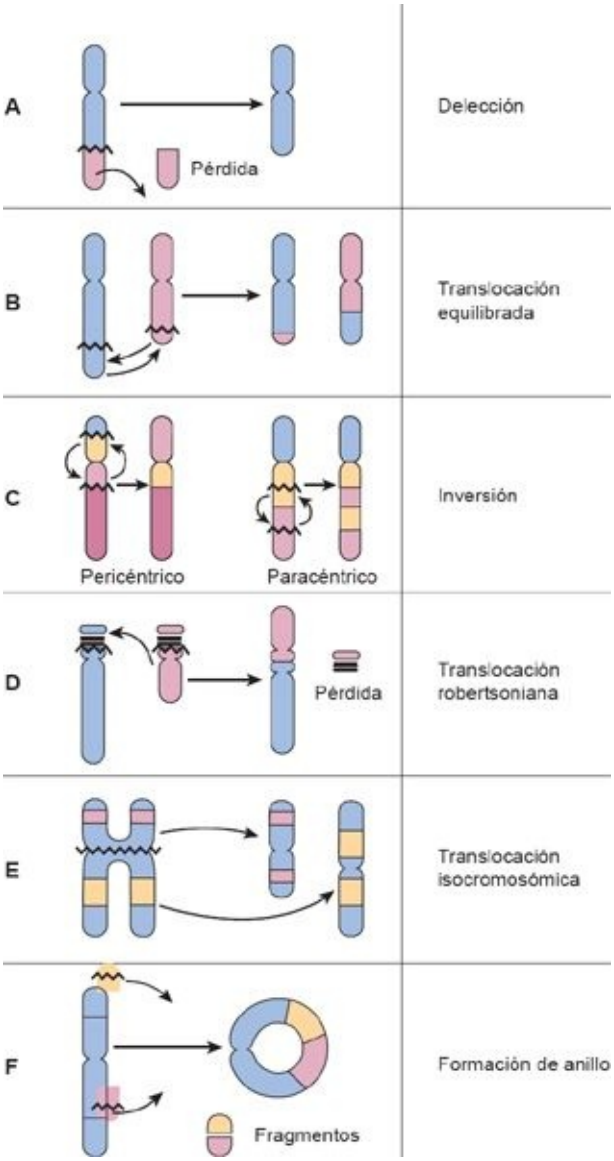


FIGURA 7-7 • Anomalías estructurales en el cromosoma humano. (**A**) Delección de una parte de un cromosoma que conduce a la pérdida de material genético y acortamiento del cromosoma. (**B**) Una translocación recíproca afecta a 2 cromosomas no homólogos, con intercambio del segmento acéntrico. (**C**) La inversión requiere de 2 rupturas en un solo cromosoma, con inversión al lado opuesto del centrómero (pericéntrico) o con la inversión del fragmento pero permaneciendo en la misma rama (paracéntrico). (**D**) En la translocación robertsoniana, 2 cromosomas acrocéntricos no homólogos se rompen cerca de sus centrómeros, después de lo cual los ramos largos se funden para formar un cromosoma grande metacéntrico. (**E**) Los isocromosomas surgen a partir de una división defectuosa del centrómero, lo cual conduce a duplicación de la rama larga y delección de la rama corta o a la inversa. (**F**) Un cromosoma en anillo se forma con rupturas en ambas porciones teloméricas de un cromosoma, delección de los fragmentos acéntricos y fusión de la porción céntrica remanente (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 223). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Trastornos numéricos que afectan a los autosomas

Tener un número anómalo de cromosomas se denomina aneuploidía. Una de las causas de la aneuploidía es un fallo de los cromosomas de separarse durante la ovogénesis o la espermatogénesis. Esto ocurre tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales y se denomina *no disyunción* (figura 7-8). La no disyunción da origen a células germinales que tienen un número par de cromosomas (22 o 24). Los productos de la concepción formados a partir de este número par de cromosomas tienen un número impar de cromosomas: 45 o 47. La *monosomía* se refiere a la presencia de un solo miembro de un par de cromosomas. Los defectos relacionados con la monosomía de los autosomas son graves y suelen causar abortos. La monosomía del cromosoma x (45x), o síndrome de Turner, causa defectos menos graves.

La *polisomía*, o la presencia de más de 2 cromosomas en un par, ocurre cuando en la concepción está implicada una célula germinal que contiene más de 23 cromosomas. La trisomía 18 (síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (síndrome de Patau) comparten varios cariotipos y características clínicas con la trisomía 21 (síndrome de Down). Sin embargo, en contraste con el síndrome de Down, las malformaciones son mucho más graves y más amplias. Como resultado, estos lactantes rara vez sobreviven más allá de los primeros años de vida[5].

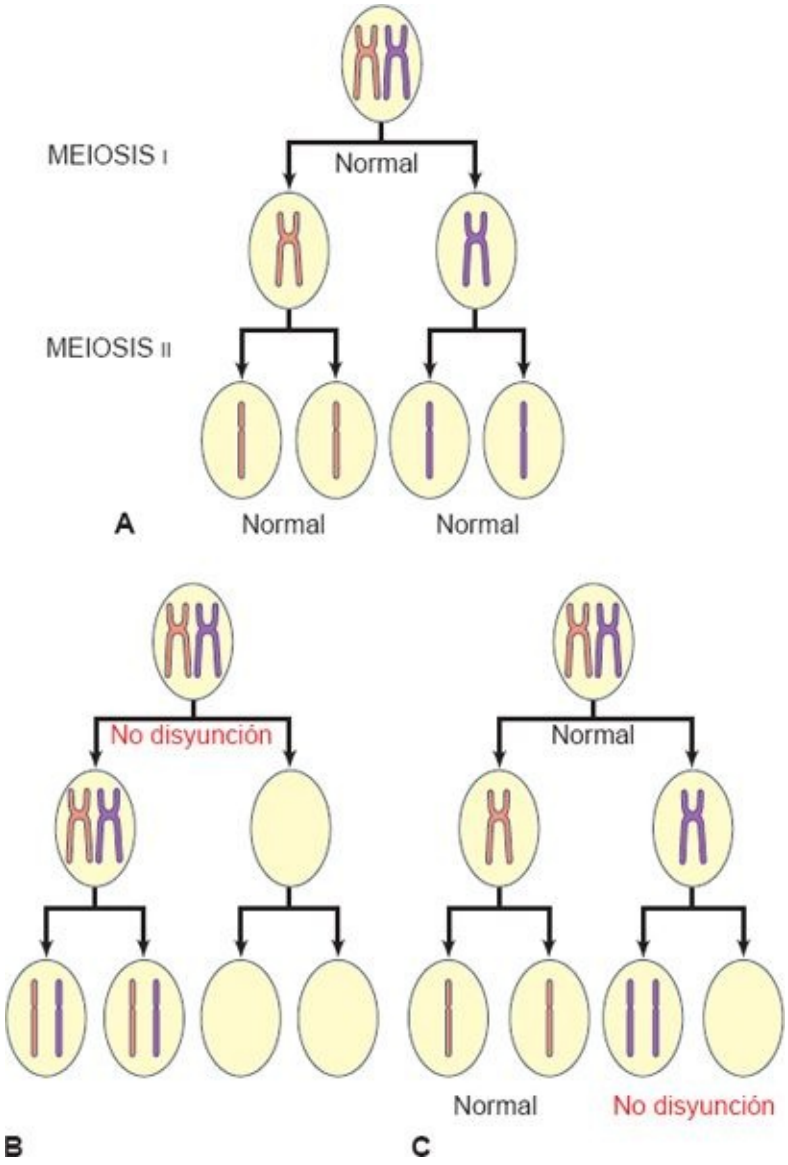


FIGURA 7-8 • La no disyunción como causa de trastornos en el número de cromosomas. (**A**) Distribución normal de cromosomas durante la meiosis I y II. (**B**) Si en la meiosis I ocurre la no disyunción, los gametos contienen un par de cromosomas o una falta de cromosomas. (**C**) Si la no disyunción ocurre en la meiosis II, los gametos afectados contienen 2 copias de cromosoma de un progenitor o una falta de cromosomas.

Síndrome de Down. Descrita por primera vez en 1866 por John Langdon Down, la trisomía 21, o síndrome de Down, causa una combinación de defectos de nacimiento que incluyen cierto grado de discapacidad intelectual, características faciales típicas y otros problemas de salud. Es el trastorno cromosómico más frecuente.

Cerca del 95% de los casos de síndrome de Down son causados por la no disyunción o un error en la división celular durante la meiosis, lo que provoca

una trisomía del cromosoma 21. Una forma rara de síndrome de Down ocurre en la descendencia de personas en quienes existe una translocación robertsoniana (figura 7-7) que afecta la rama larga del cromosoma 21q y la rama larga de uno de los cromosomas acrocéntricos (con más frecuencia 14 o 22). La translocación se agrega a la rama larga normal del cromosoma 21. Por lo tanto, la persona con este tipo de síndrome de Down tiene 46 cromosomas, pero es esencialmente una trisomía del 21q[4 a 6].

El riesgo de tener un hijo con síndrome de Down aumenta con la edad materna[4, 20]. Se desconoce la razón de la correlación entre la edad materna y la no disyunción, pero se cree que refleja cierto aspecto del envejecimiento del ovocito. Aunque los varones continúan produciendo espermatozoides durante su vida reproductiva, las mujeres nacen con todos los ovocitos que van a tener. Estos ovocitos cambian como resultado del proceso de envejecimiento. Con la edad creciente, existe una mayor probabilidad de que una mujer se haya expuesto a agentes ambientales dañinos como fármacos, químicos y radiación. A diferencia de la trisomía 21, el síndrome de Down debido a una translocación de cromosoma (21; 14) no muestra relación con la edad materna, pero tiene un riesgo de recurrencia relativamente alto en familias en las que un padre, particularmente la madre, es portadora.

Un niño con síndrome de Down tiene características físicas específicas que son clásicamente evidentes al nacer[4, 20]. Estas características incluyen una cabeza pequeña y más bien cuadrada. Existe un perfil facial plano, con nariz pequeña y puente de la nariz un poco deprimido; pequeños pliegues en los ángulos internos de los ojos (pliegues epicantos) e inclinación hacia arriba de los ojos; orejas pequeñas, de implantación baja y deformes; un panículo adiposo en la parte posterior del cuello; boca abierta; y lengua grande que sobresale (figura 7-9). Las manos del niño suelen ser cortas y gruesas, con dedos que se curvan hacia adentro y, por lo general, tienen sólo un pliegue palmar (es decir, simiano). Existe un espacio amplio entre el dedo gordo y el segundo dedo de los pies. También está presente hipotonía y articulaciones laxas en los lactantes y niños pequeños. A menudo se acompañan de defectos cardíacos congénitos y un aumento de riesgo de malformaciones gastrointestinales. Aproximadamente el 1% de las personas con síndrome de Down con trisomía 21 tiene mosaicismo (es decir, poblaciones celulares con cromosomas normales y con trisomía 21). Estas personas tienen menos afectación. Existe una alta correlación entre el desarrollo de leucemia aguda, tanto mieloide como linfoide, en los niños con síndrome de Down[21]. Asimismo, existe un aumento de riesgo de enfermedad de Alzheimer en las

personas mayores con síndrome de Down y muchos de estos niños tienen una mayor probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular.

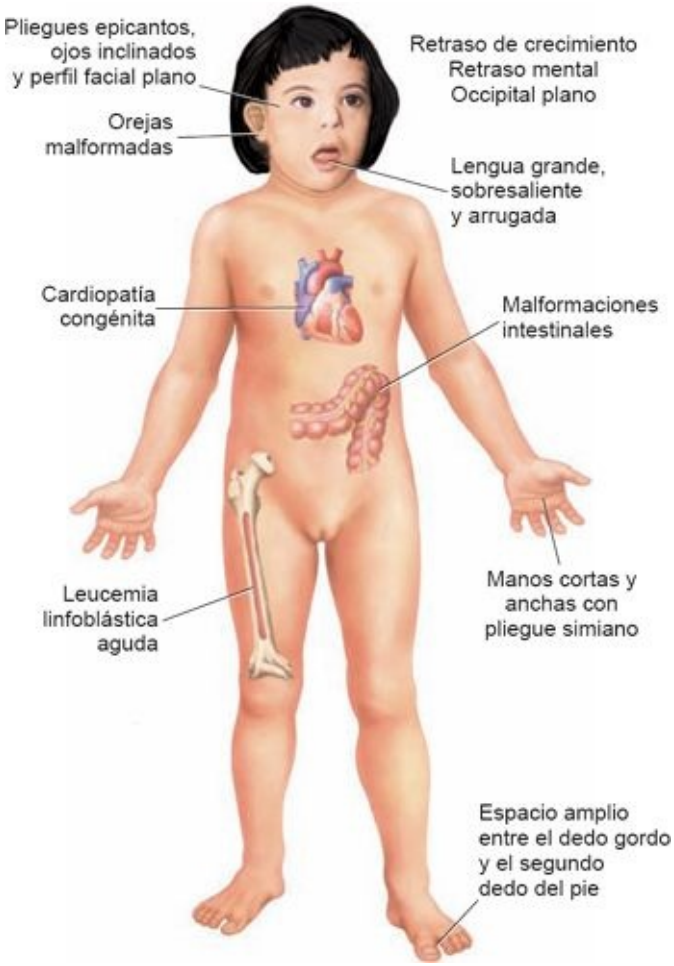


FIGURA 7-9 • Características físicas de un niño con síndrome de Down.

Existen varias pruebas de detección prenatal que se hacen para determinar el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down[18]. Las pruebas en sangre que se utilizan con más frecuencia son las mediciones de las concentraciones séricas maternas de α-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (GCh), estriol no conjugado, inhibina A y proteína A plasmática relacionada con el embarazo (PAPP-A, por sus siglas en inglés) (v. Diagnóstico y consejería). El resultado de 3 o 4 de estas pruebas, junto con la edad de la mujer, a menudo se utilizan para determinar la probabilidad de que una mujer embarazada tenga un hijo con síndrome de Down. La translucidez de la nuca (espacio sonolucente en la parte posterior del cuello fetal) es otra prueba que se hace para evaluar este aspecto del feto mediante ecografía y se realiza entre las semanas 10 y 13 de gestación[18]. El feto con síndrome de Down tiende a

tener una mayor área de translucidez en comparación con el producto cromosómicamente normal. La prueba de transparencia de la nuca suele utilizarse en combinación con otras pruebas de detección. La única forma de determinar con exactitud la presencia de síndrome de Down en el feto es a través de análisis cromosómico mediante toma de muestra de vellosidades coriónicas, amniocentesis o toma de muestra percutánea de sangre del cordón, la cual se analiza más adelante en este capítulo.



¿Recuerda a Jennifer, la recién nacida que nació con síndrome de Down en el estudio de caso que inició la unidad? Su trastorno pudo haberse diagnosticado en etapa prenatal. Su madre tenía 46 años de edad, lo cual se considera como una edad materna avanzada y relacionada con un aumento de riesgo de aneuploidía, como la trisomía 21. A la madre se le ofreció detección del primer trimestre en su primer ecografía a las 12 semanas y aceptó. Se observó un aumento en la translucidez de la nuca en la ecografía y se calculó el riesgo de trisomía 21 a partir de su estudio de detección en el primer trimestre, el cual indicó un riesgo de 1:20 para trisomía 21. Ella declinó las pruebas invasivas, como amniocentesis, ya que afirmó que los resultados positivos de más estudios no cambiarían su decisión de continuar con el embarazo. En su ecografía anatómica y las ecografías de seguimiento se observó que el feto tenía ausencia del hueso nasal, intestino ecogénico, huesos largos cortos y foco ecogénico en el corazón, los cuales son marcadores de posible síndrome de Down. Las mujeres con estudios de detección del primer trimestre anómalo, estudios anómalos del segundo trimestre, hallazgos anómalos en la ecografía, antecedentes personales o familiares de padecimientos genéticos o que tienen una edad materna avanzada deben remitirse a un consejero genético durante su embarazo para un análisis más a fondo y manejo.

Trastornos numéricos que afectan los cromosomas sexuales

Los trastornos cromosómicos relacionados con los cromosomas sexuales son mucho más frecuentes que los relacionados con los autosomas, excepto por la trisomía 21. Además, los desequilibrios (exceso o delecciones) son mucho mejor tolerados que los que afectan a los autosomas. Esto se relaciona en gran parte con 2 factores que son peculiares de los cromosomas sexuales:

1. La desactivación de todos menos un cromosoma x.
2. La pequeña cantidad de material genético que tiene el cromosoma y.

Aunque lo normal es que las niñas reciban tanto un cromosoma x paterno como uno materno, las manifestaciones de las anomalías del cromosoma x son muy variables debido al proceso de desactivación del x (analizado en el capítulo 6). En las células somáticas de las mujeres, sólo un cromosoma x es activo en cuanto a la transcripción. El otro cromosoma está inactivo. El proceso de desactivación del x, que es aleatorio, ocurre a principios de la vida embrionaria y suele completarse cerca del final de la primera semana del desarrollo. Después de que un cromosoma x se desactiva en una célula, todas las células que descienden de esa célula tienen el mismo cromosoma x desactivado. Aunque gran parte de un cromosoma x está desactivado en las mujeres, varias regiones contienen genes que escapan la desactivación y continúan su expresión en ambos cromosomas x. Estos genes explican algunas de las variaciones en los síntomas clínicos observados en casos de anomalías numéricas del cromosoma x, como el síndrome de Turner.

Es bien sabido que el cromosoma y determina el sexo masculino. El gen que dicta el desarrollo testicular (gen y de la región que determina el sexo, SRY, por sus siglas en inglés) se localiza en la rama corta distal[5]. Estudios recientes del cromosoma y han aportado información adicional acerca de las familias de genes en la región denominada «y específica del sexo masculino» (MSY, por sus siglas en inglés). Se cree que todos estos participan en la espermatogénesis. En el cromosoma y se han localizado unos cuantos genes adicionales con homólogos en el cromosoma x, pero, hasta la fecha, no se han descrito trastornos provocados por mutaciones en estos genes.

Síndrome de Turner. El síndrome de Turner describe una ausencia de todo o parte del cromosoma x (45,x/0)[22]. Algunas mujeres con síndrome de Turner tienen parte del cromosoma x y algunas muestran mosaicismo con una o más líneas celulares adicionales. Este trastorno afecta aproximadamente a 1 de cada 2 500 nacimientos vivos y es el trastorno genético más frecuente en las mujeres[22].

La niña con síndrome de Turner se caracteriza por talla baja, pero sus proporciones corporales son normales (figura 7-10). Las mujeres con síndrome de Turner pierden la mayoría de sus ovocitos alrededor de los 2 años de edad. Por lo tanto, no menstrúan ni muestran signos de características sexuales secundarias. Existen variaciones en el síndrome, con anomalías que van desde casi ninguna hasta anomalías cardíacas como válvula aórtica bicúspide y coartación de la aorta, problemas de audición y visión, una mandíbula pequeña, riñón en herradura y un cuello corto con membrana cervical[4]. Se ha encontrado que las mujeres con síndrome de Turner

desarrollan trastornos autoinmunitarios relacionados con un predominio masculino, como la diabetes mellitus tipo 1 y la tiroiditis de Hashimoto[23].

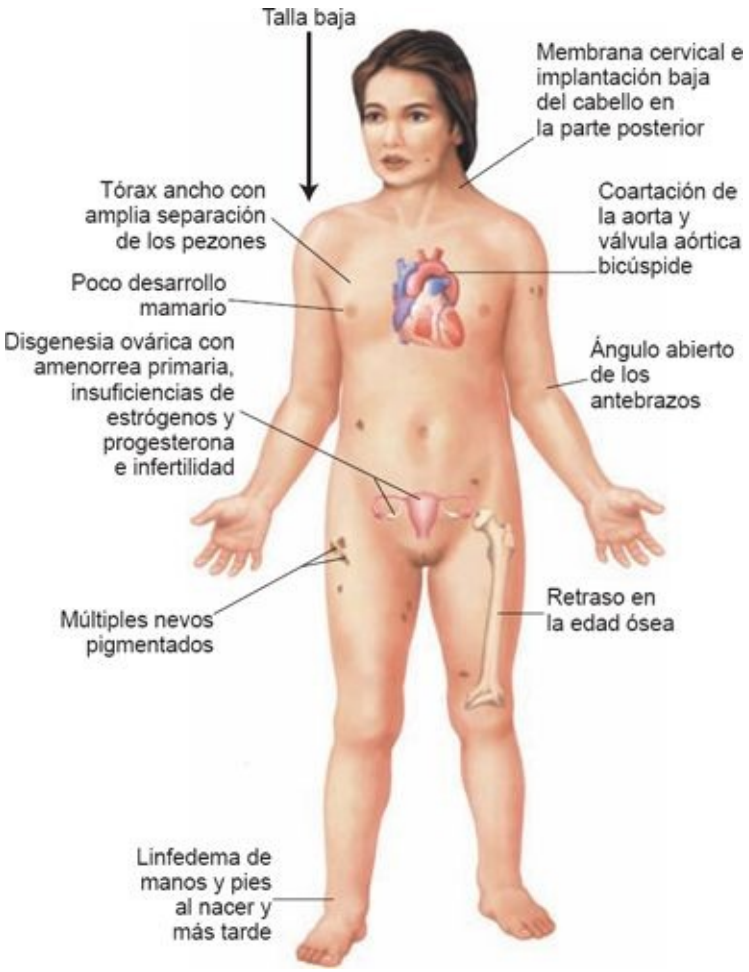


FIGURA 7-10 • Características clínicas del síndrome de Turner.

Aunque la mayoría de las mujeres con síndrome de Turner tiene una inteligencia normal, es posible que tengan problemas con la organización visoespacial (p. ej., dificultad para manejar, tareas de resolución de problemas no verbales, como las matemáticas, y habilidades psicomotoras) y trastorno de déficit de atención[24].

A menudo se retrasa el diagnóstico de síndrome de Turner hasta la niñez tardía o adolescencia temprana en las niñas que no presentan las características clásicas del síndrome. Sólo cerca del 20% al 33% de las niñas afectadas se diagnostica como recién nacida debido sus manos y pies tumefactos o su piel redundante en la nuca. Otro 33% se diagnostica en la niñez media debido a talla baja. El resto de las niñas se diagnostican principalmente en la adolescencia cuando no entran en la pubertad[24]. Es importante diagnosticar a

las niñas con síndrome de Turner tan pronto como sea posible de manera que se implementen planificaciones de tratamiento y manejo durante toda su vida.

El manejo del síndrome de Turner inicia durante la niñez y requiere de evaluación y tratamiento constante. Por lo general, el tratamiento con hormona de crecimiento logra un aumento de 6 cm a 10 cm en la estatura final. El tratamiento con estrógenos, que se instituye alrededor de la edad normal de la adolescencia, se utiliza para promover el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias[24].

Síndrome de Klinefelter. El síndrome de Klinefelter es un padecimiento de disgenesia testicular acompañado de la presencia de uno o más cromosomas x extra del complemento masculino normal de xy[4, 25]. La mayoría de los varones con síndrome de Klinefelter tiene un cromosoma x extra (47,xxy). En raros casos, existe más de un cromosoma x extra (48, xxxy). La presencia de un cromosoma x extra en el varón 47,xxy es el resultado de la no disyunción durante la división meiótica en uno de los padres. El cromosoma x suele ser de origen materno, pero en aproximadamente un tercio de las veces, es de origen paterno. No se conoce la causa de la no disyunción. La edad materna avanzada aumenta el riesgo, pero sólo un poco. El síndrome de Klinefelter ocurre aproximadamente en 1 de cada 1 000 recién nacidos varones.

Aunque la presencia del cromosoma x es bastante frecuente, el síndrome con sus signos y síntomas acompañantes provocados por el cromosoma extra es poco frecuente. Muchos varones viven sin saber que tienen un cromosoma adicional. Es por esta razón que se ha indicado que el término de *síndrome de Klinefelter* debería reemplazarse por *varón 47,XXY* 26.

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por crecimiento de mamas, vello facial y corporal escaso, testículos pequeños e incapacidad para producir espermatozoides[25, 27] (figura 7-11). Sin importar el número de cromosomas x presentes, se mantiene el fenotipo masculino. El padecimiento con frecuencia pasa desapercibido al nacer. El lactante suele tiener genitales masculinos normales, con pene pequeño y testículos pequeños y duros. En la pubertad, los testículos intrínsecamente anómalos no responden a la estimulación proveniente de las gonadotropinas y sufren degeneración. Esto conduce a talla alta con proporciones corporales anómalas en las cuales la porción inferior del cuerpo es más larga que la superior. Más tarde, la constitución corporal se vuelve pesada, con distribución de grasa subcutánea femenina y grados variables de crecimiento mamario. Es posible que existan características sexuales secundarias masculinas deficientes, como una voz que permanece con tono femenino y escasez de vello púbico y facial. Aunque el intelecto suele ser

normal, la mayoría de los varones 47, xxy tienen cierto grado de deterioro del lenguaje.

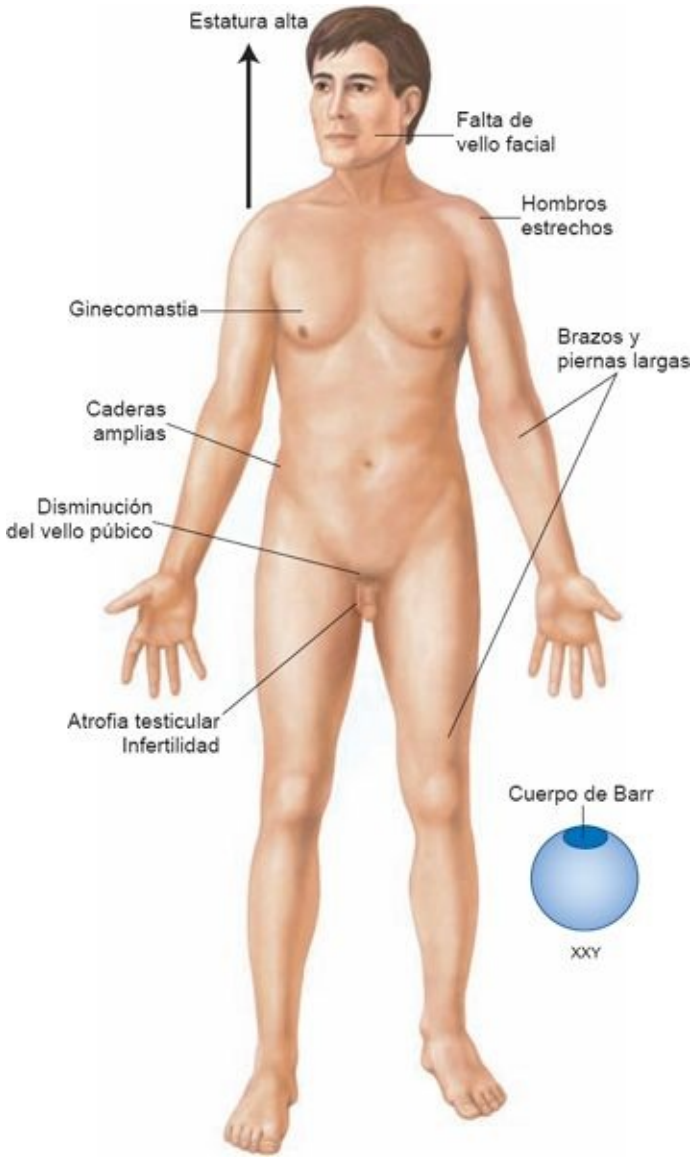


FIGURA 7-11 • Características clínicas del síndrome de Klinefelter.

El manejo adecuado del síndrome de Klinefelter requiere una evaluación del desarrollo neural completa. En la infancia y niñez temprana, esto a menudo incluye una estrategia multidisciplinaria para determinar los tratamientos adecuados como fisioterapia, programas de estimulación del lactante y tratamiento del lenguaje[25]. Los varones con síndrome de Klinefelter tienen hipogonadismo congénito, que provoca una incapacidad para producir cantidades normales de testosterona, acompañado de un aumento de las

hormonas gonadotrópicas del hipotálamo. El tratamiento con andrógenos suele iniciarse cuando existe evidencia de un déficit de testosterona. La infertilidad es frecuente en los varones con síndrome de Klinefelter debido a una disminución en el recuento de espermatozoides. Si hay espermatozoides, es útil la crioconservación para una planificación familiar futura. Sin embargo, se recomienda consejo genético debido al aumento del riesgo de anomalías en cromosomas autosómicos y sexuales. Los varones con síndrome de Klinefelter presentan también un aumento de riesgo de osteoporosis y necesitan recibir información acerca de prevención y manejo.

TABLA 7-2 ALGUNOS TRASTORNOS DE SISTEMAS ORGÁNICOS RELACIONADOS CON LAS MUTACIONES DEL ADN MITOCONDRIAL

TRASTORNO	MANIFESTACIONES
Oftalmoplejía externa progresiva crónica	Debilidad progresiva de los músculos extraoculares
Sordera	Sordera neurosensitiva progresiva, a menudo relacionada con antibióticos aminoglucósidos
Síndrome de Kearns-Sayre	Debilidad progresiva de los músculos extraoculares de inicio temprano con bloqueo cardíaco, pigmentación retiniana
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	Ceguera bilateral, subaguda, indolora, con manchas ciegas centrales (escotomas) y visión de color anómalo
Enfermedad de Leigh	Debilidad de músculos proximales, neuropatía sensitiva, retraso del desarrollo, ataxia, convulsiones, demencia y deterioro visual debido a degeneración del pigmento retiniano
MELAS	Encefalomiopatía mitocondrial (cambios estructurales en el cerebro), acidosis láctica y síndrome semejante al accidente cerebrovascular, así como otras anomalías clínicas y de laboratorio; en ocasiones se manifiesta sólo como diabetes mellitus
MERRF	Epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares en el músculo, ataxia, sordera neurosensitiva
Epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares	Convulsiones mioclónicas, ataxia cerebelosa, miopatía mitocondrial (debilidad muscular, fatiga)

Trastornos de genes mitocondriales

Las mitocondrias contienen su propio ADN, el cual es distinto del ADN contenido en el núcleo de la célula. Existen múltiples reacomodos afectados por la enfermedad y mutaciones puntuales. El ADN mitocondrial (ADNmt) está empacado en un cromosoma circular bicatenario localizado dentro de las mitocondrias[29]. El ADN mitocondrial contiene 37 genes: 2 genes de ARN ribosomal (ARNr), 22 genes de ARN de transferencia (ARNt) y 13 genes estructurales que codifican subunidades de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, los cuales participan en la fosforilación oxidativa y la generación de trifosfato de adenosina[4].

En contraste con el patrón de herencia mendeliano del ADN nuclear, los trastornos del ADNmt se heredan en línea materna. Esto se explica por el hecho de que los óvulos contienen numerosas mitocondrias en su abundante citoplasma, mientras que los espermatozoides contienen muy pocas o ninguna

mitocondria. Por ello, el ADNmt en el cigoto se deriva sólo de la madre. El cigoto y sus células hijas tienen muchas mitocondrias, cada una de las cuales contiene múltiples copias del ADNmt derivado de la madre. Durante el crecimiento del feto o más tarde, es probable que algunas células contengan sólo ADNmt normal o mutante (una situación que se denomina *homoplasmia*), mientras que otros reciben una mezcla de ADNmt normal y mutante (*heteroplasmia*). En su momento, la expresión clínica de una enfermedad producida por una mutación dada del ADNmt depende del contenido total de genes mitocondriales y la proporción que sea mutante. La fracción de ADNmt mutante debe superar un valor crítico para que una enfermedad mitocondrial se vuelva sintomática. Este umbral varía en diferentes órganos y se cree que está relacionado con el requerimiento de energía de las células.

Las mutaciones del ADN mitocondrial por lo general afectan tejidos dependientes de que la fosforilación oxidativa satisfaga su elevada necesidad de energía metabólica. Por ello, las mutaciones del ADNmt con frecuencia afectan el sistema neuromuscular y producen trastornos como encefalopatías, miopatías, degeneración retiniana, pérdida de la función de los músculos extraoculares y sordera[29, 30]. Sin embargo, la variedad de las enfermedades mitocondriales es amplia y es posible que incluya disfunción hepática, insuficiencia de médula ósea, disfunción de células de los islotes pancreáticos y diabetes, entre otros trastornos. En la tabla 7-2 se describen ejemplos representativos de trastornos debidos a mutaciones en el ADNmt.

EN RESUMEN

Los trastornos genéticos afectan un solo gen (herencia mendeliana) o varios genes (herencia poligénica). Los trastornos de un solo gen están presentes en un autosoma o en el cromosoma x y se expresan como rasgo dominante o recesivo. En los trastornos autosómicos

dominantes, un solo alelo mutante proveniente del progenitor afectado se transmite a la descendencia sin importar el sexo. El progenitor afectado tiene un 50% de probabilidad de transmitir el trastorno a cada uno de sus hijos. Los trastornos autosómicos recesivos se manifiestan sólo cuando ambos miembros del par de genes están afectados. Por lo general, ninguno de los 2 padres está afectado, pero ambos son portadores del gen defectuoso. Sus probabilidades de tener un hijo afectado son 1 en 4, o de tener un hijo portador, son 2 en 4 y de tener un hijo no afectado, no portador es 1 en 4. Los trastornos ligados al sexo, los cuales se relacionan con el cromosoma x, son aquellos en los que una madre no afectada porta un alelo normal y uno mutante en el cromosoma x. Tiene un 50% de probabilidad de transmitir el gen defectuoso a sus hijos varones, los cuales están afectados, y tiene el 50% de probabilidad de que sus hijas sean portadoras del gen mutante. Debido a que

tienen un gen pareado normal, las mujeres heterocigóticas rara vez presentan los efectos del gen defectuoso. El síndrome de x frágil es una forma hereditaria de retraso mental que es el resultado de la repetición de una secuencia de 3 nucleótidos en un solo gen en el cromosoma x. Los trastornos de herencia multifactorial son causados por múltiples genes y, en muchos casos, factores ambientales.

Los trastornos cromosómicos son el resultado de un cambio en la estructura o número de los cromosomas. Un cambio en el número de cromosomas se denomina *aneuploidía*. La *monosomía* implica la presencia de sólo un miembro de un par de cromosomas; se observa en el síndrome de Turner, en el cual existe monosomía del cromosoma x. La *polisomía* se refiere a la presencia de más de 2 cromosomas en un conjunto. El síndrome de Klinefelter implica polisomía del cromosoma x. La trisomía 21 (es decir,

el síndrome de Down) es la forma más frecuente de trastorno cromosómico. Las alteraciones en la estructura cromosómica comprenden delección o adición de material genético, lo cual implica una translocación de material genético de un par de cromosomas a otro.

Las mitocondrias contienen su propio ADN, que es distinto al ADN nuclear. Este ADN, que se hereda por línea materna, es sujeto de mutaciones con una frecuencia más alta que el ADN nuclear y no tiene mecanismos de reparación. Los trastornos de los genes mitocondriales interfieren con la fosforilación oxidativa y la producción de energía celular. La variedad de trastornos de genes mitocondriales es amplia, y predominan los trastornos neuromusculares.



TRASTORNOS DEBIDOS A INFLUENCIAS AMBIENTALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar el período más susceptible de la vida intrauterina para el

desarrollo de defectos debidos a agentes ambientales.
- Mencionar las precauciones que deben observarse cuando se considera el empleo de fármacos durante el embarazo, que incluyan los posibles efectos sobre el desarrollo fetal, del abuso de alcohol, de los derivados de vitamina A y la insuficiencia de ácido fólico.

El embrión en desarrollo está sujeto a muchas influencias no genéticas. Después de la concepción, el desarrollo se ve influenciado por los factores ambientales que el embrión comparte con la madre. El estado fisiológico de la madre, su equilibrio hormonal, su estado general de salud, estado nutricional y los fármacos que toma, sin duda tienen influencia en el desarrollo del niño nonato. Por ejemplo, la diabetes mellitus materna está relacionada con un aumento del riesgo de anomalías congénitas en el lactante. El tabaquismo materno está relacionado con peso bajo al nacer. El consumo materno de alcohol, en el contexto de alcoholismo crónico, es conocido por causar anomalías fetales. Algunos agentes causan aborto temprano. Sarampión y otros agentes infecciosos causan malformaciones congénitas. Otros agentes, como la radiación, causan defectos cromosómicos y genéticos, y producen trastornos del desarrollo.

Período de vulnerabilidad

El desarrollo del embrión se trastorna con más facilidad durante el período en el que se lleva a cabo la diferenciación y desarrollo de los órganos. Este intervalo temporal, al que a menudo se le denomina período de *organogénesis*, va desde el día 15 hasta el día 60 después de la concepción. Las influencias ambientales durante las primeras 2 semanas después de la fertilización interfieren con la implantación y provocan aborto o reabsorción temprana de los productos de la concepción. Cada órgano tiene un período crucial durante el cual es altamente susceptible a desarreglos ambientales (figura 7-12)[4]. A menudo, el efecto se expresa a nivel bioquímico justo antes de que el órgano empiece a desarrollarse. El mismo agente afecta diferentes sistemas orgánicos que se desarrollan al mismo tiempo.

Agentes teratógenos

Un agente teratógeno es un agente químico, físico o biológico que produce

anomalías durante el desarrollo embrionario o fetal. La enfermedad materna o un estado metabólico alterado también afectan el desarrollo del embrión o del feto. En teoría, los agentes teratógenos causan defectos de nacimiento en tres formas:

1. Mediante exposición directa, de la mujer embarazada y el embrión o feto, al agente.
2. A través de exposición de la mujer próxima a embarazarse a un agente que tiene una velocidad de eliminación lenta, de manera que se mantiene una dosis teratógena durante el principio del embarazo.
3. Como resultado de efectos mutágenos a un agente ambiental que ocurre antes del embarazo, lo que causa daño permanente a las células reproductivas de la mujer (o el varón).

Con propósito de análisis, se han dividido los teratógenos en 3 grupos: radiación, fármacos y sustancias químicas, y los agentes infecciosos. En el recuadro 7-1 se mencionan los agentes que se identifican con frecuencia en cada uno de estos grupos.

Radiación

Las dosis altas de radiación ionizante son teratógenas y mutágenas y tienen la capacidad de efectuar cambios hereditarios en el material genético. En específico, se ha mostrado que las concentraciones excesivas de radiación causan microcefalia, malformaciones esqueléticas y retraso mental. No existe evidencia de que las concentraciones de radiación *diagnóstica* (p. ej., placa torácica) causen anomalías congénitas. Además, cuando es posible, se toman todas las precauciones para proteger al feto. En situaciones en donde es necesario un estudio para la salud de la mujer, los beneficios para ella de tener un estudio diagnóstico adecuado superan los posibles riesgos teóricos al feto. Se ha demostrado que la administración de dosis terapéuticas de yodo radioactivo (I^{131}) durante la semana 13 de gestación, momento en el que la tiroides fetal empieza a concentrar yodo, interfiere con el desarrollo de la tiroides.

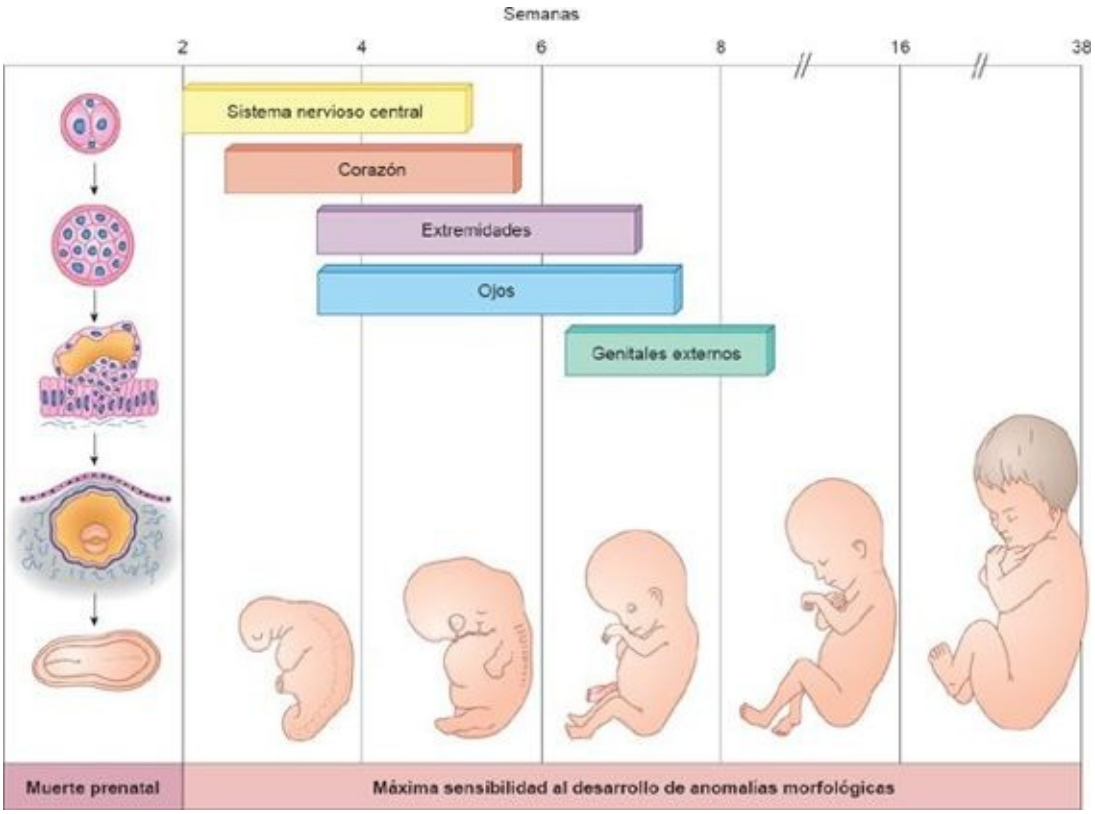


FIGURA 7-12 • Sensibilidad de órganos específicos a los agentes teratógenos en períodos cruciales en la embriogénesis. La exposición a influencias adversas en las etapas preimplantación y postimplantación temprana del desarrollo (*extrema izquierda*) conduce a muerte prenatal. Los períodos de máxima sensibilidad a teratógenos (*barras horizontales*) varían para los diferentes sistemas orgánicos, pero en general se limitan a las primeras 8 semanas de embarazo (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 216). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

RECUADRO 7-1 AGENTES TERATÓGENOS*

Radiación

Fármacos y sustancias químicas

Alcohol
Anticoagulantes
  Warfarina
Antibióticos
  Quinolonas
  Tetraciclina
Antiepilépticos

Antihipertensivos
- Inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II

Antipsicóticos
- Litio

Medicamentos contra el cáncer
- Aminopterina
- Metotrexato
- 6-mercaptopurina

Isotretinoína

Talidomida

Agentes infecciosos

Virus
- Citomegalovirus
- Virus del herpes simple
- Sarampión
- Paperas
- Virus de varicela-zóster

Factores no virales
- Sífilis
- Toxoplasmosis

*No se incluyen todos.

Químicos y fármacos

Los químicos y fármacos ambientales cruzan la barrera placentaria y causan daño al embrión y feto en desarrollo. Se ha calculado que sólo del 2% al 3% de los defectos de desarrollo tienen un origen en un fármaco conocido o en el ambiente. Algunos de los teratógenos ambientales mejor documentados son los mercuriales orgánicos, los cuales causan déficit neurológico y ceguera. Ciertos pescados y fuentes de agua están contaminados con mercurio. Se desconocen en gran medida los mecanismos precisos por los cuales los químicos y fármacos ejercen sus efectos teratógenos. Producen efectos citotóxicos, antimetabólicos o inhibidores del crecimiento en el desarrollo embrionario y fetal.

Los fármacos encabezan la lista de teratógenos químicos, probablemente debido a que se utilizan con regularidad en dosis elevadas. Muchos fármacos cruzan la placenta y exponen al feto tanto a sus efectos farmacológicos como teratogénicos. Los factores que afectan la transferencia de fármaco placentaria

y los efectos farmacológicos sobre el feto incluyen la velocidad a la cual el fármaco cruza la placenta, la duración de la exposición y la etapa de desarrollo placentario y fetal al momento de la exposición[26]. Los fármacos liposolubles tienden a cruzar la placenta con más facilidad y entran a la circulación fetal. El peso molecular del fármaco influye también en la velocidad y cantidad de éste que se transfiere a través de la placenta. Los fármacos con un peso molecular menor de 500 cruzan la placenta fácilmente, dependiendo de la liposolubilidad y el grado de ionización; aquellos con peso molecular de 500 a 1 000 cruzan la placenta con más dificultad; y aquellos cuyo peso molecular es mayor de 1 000 cruzan muy poco[26].

Varios medicamentos se consideran teratógenos. Sin embargo, el más conocido de estos fármacos es la talidomida, la cual se ha mostrado que da origen a una amplia variedad de malformaciones que incluyen focomelia (es decir, apéndices cortos, semejantes a aletas) en las 4 extremidades. Otros fármacos conocidos por causar anomalías fetales son los antimetabolitos que se utilizan en el tratamiento del cáncer, el anticoagulante warfarina, varios medicamentos anticonvulsivantes, el alcohol etílico y la cocaína. Algunos fármacos afectan una sola estructura en desarrollo; por ejemplo, el propiltiouracilo impide el desarrollo de la tiroides y las tetraciclinas interfieren la fase de la mineralización del desarrollo de los dientes. En fechas más recientes, la vitamina A y sus derivados (los retinoides) han sido foco de preocupación debido a su potencial teratógeno. La inquietud acerca de los efectos teratógenos de los derivados de la vitamina A surgió con la introducción del medicamento para el acné isotretinoina.

El 1983, la U.S. Food and Drug Administration estableció un sistema de clasificación de fármacos de acuerdo con los probables riesgos al feto. Según este sistema, los fármacos se clasifican en 5 categorías: A, B, C, D y X. Los fármacos en la categoría A son los menos peligrosos y los de las categorías B, C, y D son cada vez más peligrosos. Los que se encuentran los de la categoría X están contraindicados durante el embarazo debido a su teratogenicidad comprobada[26]. La ley no requiere la clasificación de fármacos que se usaban antes de 1983.

Debido a que se sospecha que muchos fármacos provocan anomalías fetales, incluso aquellos que en algún momento se pensó que eran seguros, se revisan de manera más crítica, se recomienda que las mujeres en edad reproductiva eviten la utilización innecesaria de fármacos. Esto le atañe tanto a las mujeres no embarazadas como a las embarazadas, ya que muchos de los defectos del desarrollo ocurren al principio del embarazo. Como sucedió con

la talidomida, es posible que el daño al embrión ocurra antes de que se sospeche el embarazo. Un fármaco del que a menudo se abusa y llega a tener efectos nocivos en el feto es el alcohol.

Síndrome alcohólico fetal. El término *fetopatía alcohólica* o *síndrome alcohólico fetal* (SAF) se refiere a un grupo de anomalías fetales físicas, conductuales y cognitivas que ocurre como consecuencia de beber alcohol durante el embarazo[31, 32]. Se ha calculado que aproximadamente 0,5 a 2,0 casos por 100 nacidos vivos tiene SAF[33]. El alcohol, que es liposoluble y tiene un peso molecular entre 600 y 1 000, pasa libremente la barrera placentaria. Las concentraciones de alcohol en el feto son por lo menos tan altas como en la madre. A diferencia de otros teratógenos, los efectos dañinos del alcohol no se restringen al período sensitivo de la gestación temprana, sino que se amplían a todo el embarazo.

El alcohol tiene efectos muy variables sobre el desarrollo fetal, que van desde anomalías menores hasta SAF. Es posible que exista retraso del crecimiento prenatal o posnatal; afectación del SNC, que incluye anomalías neurológicas, retrasos del desarrollo, disfunción conductual, deterioro intelectual y malformaciones en cráneo y cerebro; así como un conjunto de rasgos faciales característicos que incluyen fisuras palpebrales pequeñas (es decir, la abertura de los ojos) un borde bermellón delgado (labio superior) y la cara media y filtro alargados y planos (es decir, el surco en la porción media del labio superior)[34 a 36] (figura 7-13). Las características faciales del SAF no son tan aparentes en el recién nacido pero se hacen más prominentes conforme se desarrolla el lactante. Conforme los niños crecen hacia la edad adulta, las características faciales se hacen más sutiles, lo que dificulta más el diagnóstico de SAF en las personas mayores. Cada uno de estos defectos varía en intensidad, lo que probablemente refleja el momento del consumo de alcohol en términos de período de desarrollo fetal, la cantidad de alcohol consumida y las influencias hereditarias y ambientales.

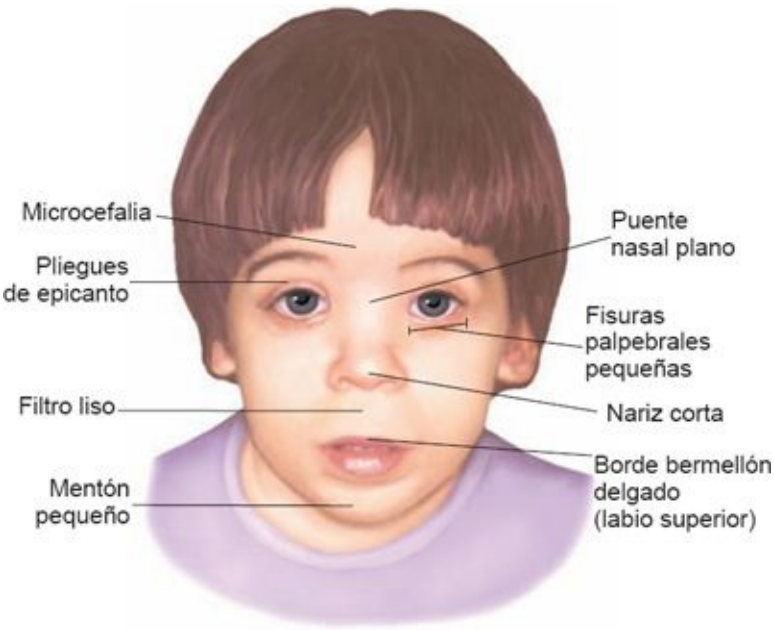


FIGURA 7-13 • Características clínicas de SAF.

Los criterios para el diagnóstico de SAF exigen comprobar la presencia de tres de los siguientes hallazgos:

1. Tres anomalías faciales (filtro liso, borde bermellón delgado en el labio superior y fisuras palpebrales pequeñas).
2. Déficit de crecimiento (estatura y peso prenatal, posnatal o ambos, por debajo del 10° percentil).
3. Anomalías del SNC (p. ej., circunferencia de la cabeza por debajo del 10° percentil, déficit cognitivo global o intelectual, retraso de funcionamiento motor, problemas con la atención o hiperactividad).

Se desconoce la cantidad de alcohol que es posible consumir con seguridad. Es posible que incluso pequeñas cantidades de alcohol consumido durante los períodos críticos de desarrollo fetal sean teratógenas. Por ejemplo, si el alcohol se consumió durante el período de organogénesis, es posible que provoque una variedad de defectos esqueléticos y orgánicos. Si el alcohol se consumió más tarde durante la gestación, cuando el cerebro se encuentra en rápido desarrollo, es posible que existan trastornos conductuales y cognitivos en ausencia de anomalías físicas. El consumo crónico de alcohol durante todo el embarazo provoca una variedad de efectos que van desde anomalías físicas hasta retraso del crecimiento y alteración del funcionamiento del SNC. La evidencia indica que las concentraciones altas de corta duración de alcohol, como las que ocurren en una borrachera, son particularmente importantes, y

las anomalías corresponden al período de la exposición[33]. Debido a los posibles efectos sobre el feto, se recomienda que las mujeres se abstengan por completo de consumir alcohol durante el embarazo.

PUNTOS CLAVE

AGENTES TERATÓGENOS

- Los agentes teratógenos como la radiación, químicos y fármacos, así como los organismos infecciosos son agentes que producen anomalías en el desarrollo del embrión.
- La etapa del desarrollo del embrión determina la susceptibilidad a los teratógenos. El período durante el cual el embrión es más susceptible a los agentes teratógenos es el momento durante el cual se lleva a cabo la diferenciación y desarrollo rápido de los órganos corporales y tejidos, que por lo general es desde el día 15 hasta el 60 después de la concepción.

Agentes infecciosos

Muchos microorganismos cruzan la placenta y entran en la circulación fetal, a menudo produciendo múltiples malformaciones. Las siglas TORCH corresponden a ***t***oxoplasmosis, ***o***tro, ***r***ubéola, ***c***itomegalovirus y ***h***erpes, los cuales son los agentes que con más frecuencia causan las anomalías fetales[4]. Otras infecciones incluyen la infección por virus de varicela-zóster, listeriosis, leptospirosis, infección por virus de Epstein-Barr, tuberculosis y sífilis[4]. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el parvovirus humano (B19) se han indicado como adiciones a la lista. La prueba de detección TORCH examina el suero del lactante en busca de la presencia de anticuerpos para estos agentes. Sin embargo, los títulos de los anticuerpos séricos contra los agentes TORCH en la madre y el recién nacido no suelen ser diagnóstico y a menudo la causa precisa del trastorno sigue siendo incierta.

Se informa que las infecciones con los agentes TORCH ocurren en 15% a 5% de los recién nacidos y están entre las principales causas de morbimortalidad neonatal[4]. Las manifestaciones clínicas y patológicas frecuentes incluyen retraso en el crecimiento y anomalías cerebrales (microcefalia, hidrocefalia), ojos, oídos, hígado, sistema hematopoyético (anemia, trombocitopenia), pulmones (neumonitis) y corazón (miocarditis,

trastornos cardíacos congénitos)[4]. Sin embargo, estas manifestaciones varían entre los recién nacidos sintomáticos y sólo unos cuantos se presentan con anomalías en múltiples sistemas.

La toxoplasmosis es una infección por un protozoario, el *Toxoplasma gondii*, que es nocivo para las mujeres embarazadas y el feto nonato[37]. El gato doméstico es portador del organismo y excreta los protozoarios en sus heces. Se ha indicado que las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con el excremento del gato de la familia. La introducción de la vacuna contra la rubéola ha eliminado casi por completo el síndrome de rubéola congénita en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, la rubéola sigue siendo endémica en muchos países en desarrollo en donde es la principal causa prevenible de sordera, ceguera y un desenlace adverso en el desarrollo neurológico. Se desconoce en gran medida la epidemiología de la infección por citomegalovirus. Algunos lactantes están afectados gravemente al nacer, y otros aunque tienen evidencia de la infección, no tienen síntomas. En algunos lactantes asintomáticos, el daño cerebral se hace evidente a lo largo de varios años. Existe también evidencia de que algunos lactantes contraen la infección durante el primer año de vida y en algunos de ellos la infección conduce a retraso 1 o 2 años después. La infección por virus del herpes simple tipo 2 se considera que es una infección genital y suele transmitirse mediante contacto sexual. El lactante adquiere la infección *in útero* o en su paso a través del canal del parto.

Insuficiencia de ácido fólico

Aunque la mayoría de los defectos de nacimiento están relacionados con la exposición a un agente teratógeno, las insuficiencias de nutrientes y vitaminas también son un factor. La insuficiencia de ácido fólico se ha implicado en el desarrollo de defectos del tubo neural (DTN) (p. ej., anencefalia, espina bífida, encefalocele). Los estudios han mostrado una disminución significativa en los defectos del tubo neural cuando se administra ácido fólico por tiempo prolongado en las mujeres en edad reproductiva[38]. Por lo tanto, se recomienda que todas las mujeres en edad reproductiva reciban 400 µg (0,4 mg) de ácido fólico al día y después continúen al embarazarse. Para las mujeres con aumento de riesgo de un DTN, que incluyen las que ya han tenido un embarazo afectado y quienes toman fármacos anticonvulsivantes específicos, la recomendación es de 4 mg de ácido fólico diario[39].

EN RESUMEN

Un agente teratógeno es uno que produce anomalías a lo largo de la vida embrionaria o fetal. Es durante la primera parte del embarazo (15 a 60 días después de la concepción) que los agentes ambientales son los más aptos para producir sus efectos nocivos en el embrión en desarrollo. Varios agentes ambientales son dañinos para el niño nonato, que incluyen radicación, fármacos y químicos, y agentes infecciosos. El SAF es un riesgo para los lactantes de mujeres que consumen alcohol en forma regular durante el embarazo. Debido a que muchos fármacos tienen el potencial de causar anomalías fetales, a menudo en una etapa temprana del embarazo, se recomienda a las mujeres en edad reproductiva que eviten la utilización innecesaria de fármacos. Las siglas TORCH corresponden a ***t***oxoplasmosis, ***o***tro,

rubéola, ***c***itomegalovirus y ***h***erpes, que son agentes infecciosos implicados con más frecuencia en anomalías fetales. También se ha mostrado que la insuficiencia de ácido fólico contribuye a los DTN.

DIAGNÓSTICO Y CONSEJERÍA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el proceso de evaluación genética.
- Describir los métodos utilizados para llegar a un diagnóstico prenatal, que incluye ecografía, amniocentesis, toma de muestra de vellosidades coriónicas, toma de muestra percutánea de sangre fetal umbilical y métodos de laboratorio para determinar la constitución bioquímica y genética del feto.

El nacimiento de un niño con defectos es un acontecimiento traumático en la vida de cualquier progenitor. Por lo general, deben resolverse 2 problemas. El primero trata de resolver la atención inmediata y futura del niño afectado, y el segundo, con la posibilidad de que niños futuros en la familia tengan un defecto similar. La evaluación genética y consejería ayudan a determinar si el defecto fue heredado y el riesgo de recurrencia. El diagnóstico prenatal proporciona un medio de determinar si el niño nonato tiene cierto tipo de anomalías. Es importante que los padres estén conscientes de las posibles complicaciones de adquirir más información proveniente de estas pruebas genéticas invasivas.

Valoración genética

La consejería genética efectiva comprende el diagnóstico preciso y la comunicación de los hallazgos y los riesgos de recurrencia, a los padres y a

otros miembros de la familia que necesitan esa información. Es posible proporcionar consejos después del nacimiento de un hijo afectado u ofrecerla a las personas en riesgo de tener hijos con defectos (es decir, hermanos de personas con defectos de nacimiento). Un equipo entrenado de consejeros ayuda a la familia a comprender el problema y apoya sus decisiones acerca de tener más hijos.

Un genetista clínico suele dirigir la evaluación del riesgo y el pronóstico a menudo con ayuda de especialistas de laboratorio y clínica. Se incluyen los antecedentes familiares detallados (es decir, un árbol genealógico), una historia del embarazo, un recuento detallado del proceso de nacimiento, así como la salud y desarrollo posnatal; una exploración física minuciosa del niño afectado, y a menudo suele requerirse también una exploración de los padres y hermanos. Pruebas de laboratorio que incluyen un análisis cromosómico y estudios bioquímicos a menudo preceden un diagnóstico definitivo.

Detección y diagnóstico prenatal

El propósito de la detección y diagnóstico prenatales no es sólo detectar las anomalías fetales, sino también aliviar la ansiedad y proporcionar ayuda para prepararse para un niño con una discapacidad específica. La detección prenatal no se utiliza para descartar todas las posibles anomalías fetales, se limita a determinar si el feto tiene (es probable que tenga) padecimientos designados debido a la edad materna tardía, antecedentes familiares o factores de riesgo bien definidos.

Existen muchos métodos para ayudar a diagnosticar un feto con respecto a trastornos genéticos, que incluyen ecografía, pruebas de detección en suero (sangre) materno, amniocentesis, toma de muestra de vellosidades coriónicas y toma de muestra percutánea de sangre fetal umbilical (figura 7-14). El diagnóstico prenatal también proporciona información necesaria para prescribir tratamiento prenatal para el feto. Por ejemplo, si se diagnostica hiperplasia suprarrenal congénita, la madre recibe tratamiento con hormonas de la corteza suprarrenal para evitar la masculinización de un feto del sexo femenino.

Ecografía

La ecografía es un método diagnóstico no invasivo que utiliza las reflexiones de ondas de sonido de alta frecuencia para visualizar estructuras de tejidos blancos. Desde su introducción en 1958, se ha utilizado durante el embarazo

pata determinar el número, el tamaño y posición de los fetos, la cantidad de líquido amniótico y la localización de la placenta. Es posible también evaluar el movimiento fetal, los movimientos respiratorios y el patrón del corazón. Existe también buena evidencia de que la ecografía temprana (es decir, antes de las 14 semanas) determina con exactitud la edad gestacional.

Una mejor resolución y unidades en tiempo real han aumentado la capacidad de los aparatos de ecografía para detectar anomalías congénitas. La ecografía hace posible el diagnóstico *in utero* de defectos cardíacos, hidrocefalia, espina bífida, defectos faciales, defectos cardíacos congénitos, hernias diafragmáticas congénitas, trastornos del tubo digestivo, anomalías esqueléticas y otros diversos defectos. La ecografía tridimensional (3D) es útil para evaluar mejor los perfiles faciales y los defectos de la pared abdominal. Es posible hacer un ecocardiograma como seguimiento por posibles anomalías cardíacas. Se hace una IRM fetal con el fin de evaluar mejor anomalías esqueléticas, neurológicas y de otro tipo. El diagnóstico intrauterino de anomalías congénitas permite una mejor vigilancia, un estudio diagnóstico más profundo y la planificación con las especialidades adecuadas, el parto prematuro para una corrección temprana, selección de operación cesárea para reducir la lesión fetal y, en algunos casos, la terapia intrauterina.

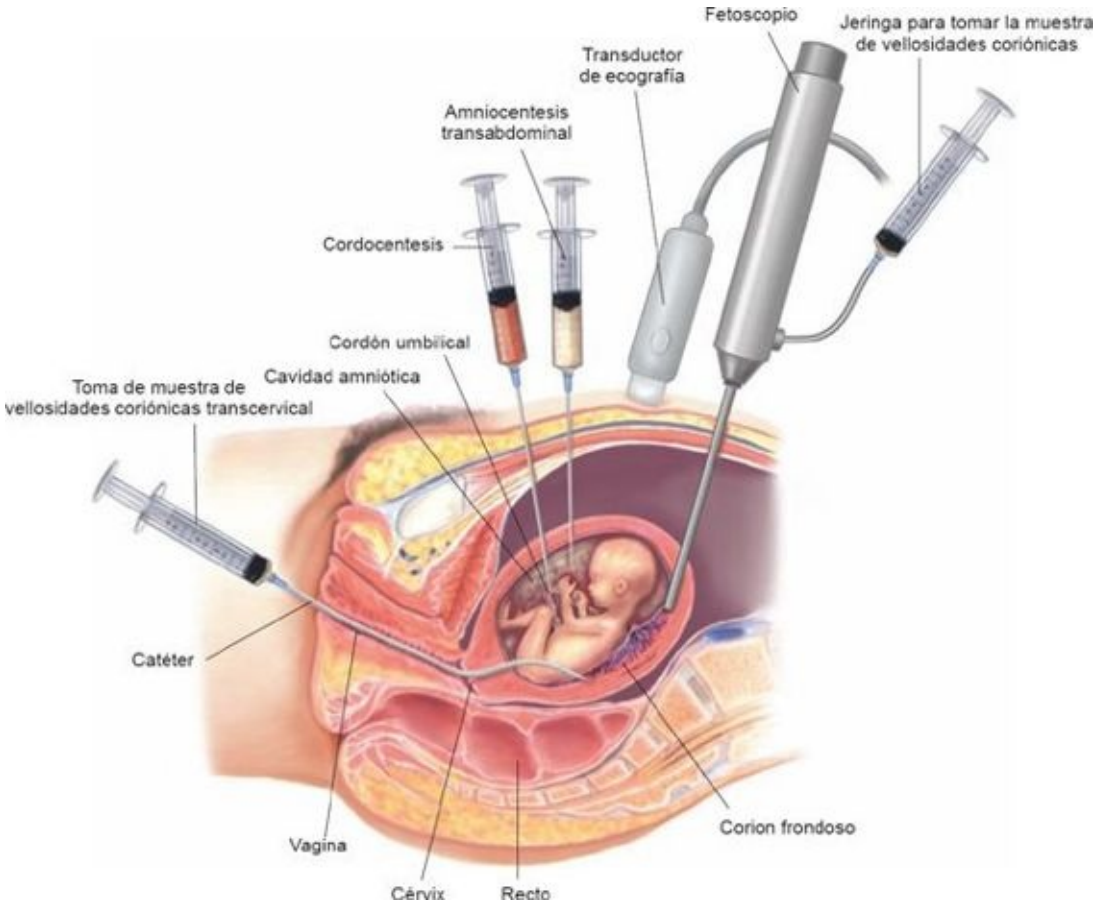


FIGURA 7-14 • Métodos para detección prenatal.

Marcadores en suero materno

Las pruebas en sangre materna se iniciaron en la década de 1980 con la prueba de AFP. Desde entonces, se han estudiado varios factores séricos como pruebas de detección para anomalías fetales.

Las pruebas maternas actuales están a favor de hacer la detección en el primer trimestre a todas las mujeres entre las 11 y 13 semanas combinando la translucidez de la nuca observada en la ecografía con la concentración de PAPP-A, concentración de GCh y edad materna para determinar el riesgo de trisomía 21, 13 y 18. La PAPP-A, que secreta la placenta, ha mostrado desempeñar un papel importante en la promoción de la diferenciación celular y la proliferación de diversos sistemas corporales. En los embarazos complicados, la concentración de PAPP-A aumenta con la edad gestacional hasta el término. Se ha mostrado que la disminución de las concentraciones de PAPP-A en el primer trimestre (entre las 10 y 13 semanas) está relacionada con síndrome de Down. Cuando se utiliza junto con la edad materna, la β-Gch libre y la medición ecográfica de la translucidez de la nuca, las

concentraciones séricas de PAPP-A detectan que del 85% al 95% de los embarazos afectados con una tasa de pruebas positivas falsas de cerca del 5%.

En el segundo trimestre se determina la AFP sérica materna para evaluar en busca de DTN, aunque para las mujeres embarazadas con acceso a centros de ecografía de buena calidad, una ecografía de nivel II para ver la anatomía de la columna vertebral descarta más del 99% de los defectos de la columna.

Para las mujeres embarazadas que se presentan demasiado tarde para una detección de primer trimestre, la detección cuádruple utilizando AFP, Gch, inhibina A y estriol no conjugado se utiliza para hacer detección de trisomía y DTN entre las 15 y 22 semanas de gestación. La utilización de ecografía para verificar la edad fetal reduce el número de pruebas positivas falsas con este método de detección.

La AFP es una proteína plasmática fetal importante y tiene una estructura semejante a la albúmina que se encuentra en la vida posnatal. Inicialmente el saco vitelino, el tubo digestivo y el hígado producen la AFP. Las concentraciones plasmáticas fetales de AFP llegan a su máximo cerca de las 10 a 13 semanas de gestación y disminuyen hasta el tercer trimestre cuando se elevan de nuevo. Las concentraciones maternas y en líquido amniótico de la AFP están elevadas en embarazos en los que el feto tiene un DTN (es decir, anencefalia, espina bífida abierta) o ciertas otras malformaciones como un defecto de la pared abdominal anterior en el cual el tegumento fetal no está intacto. Algunos DTN se han relacionado con concentraciones elevadas de AFP, disminución de las concentraciones se han relacionado con síndrome de Down.

Una glucoproteína compleja, la GCh, se produce exclusivamente en la capa externa del trofoblasto poco después de la implantación en la pared uterina. Aumenta con rapidez en las primeras 8 semanas de gestación, disminuye en forma constante hasta la semana 20 y después permanece en meseta. El único marcador en suero materno que proporciona la mayor tasa de detección de síndrome de Down es una concentración elevada de GCh. La inhibina A, la cual secreta el cuerpo amarillo y la unidad fetoplacentaria, es también un marcador sérico materno para síndrome de Down.

El estriol no conjugado se produce en la placenta a partir de precursores proporcionados por las glándulas suprarrenales fetales y el hígado. Aumenta en forma constante durante el embarazo hasta una concentración más alta que la que produce normalmente el hígado. El estriol no conjugado disminuye en el síndrome de Down y la trisomía[18].

PUNTOS CLAVE

DIAGNÓSTICO Y CONSEJERÍA

- La ecografía, detección del primer trimestre, detección cuádruple, amniocentesis, toma de muestra de vellosidades coriónicas y la toma de muestra sanguínea percutánea del cordón umbilical (MSPCU) son procedimientos importantes que permiten el diagnóstico prenatal y su manejo.

Amniocentesis

La amniocentesis es un procedimiento diagnóstico invasivo que implica sacar una muestra de líquido amniótico de un útero embarazado por lo general a través de un abordaje transabdominal (figura 7-14). El procedimiento es útil en mujeres con riesgo elevado en el estudio de detección del primer trimestre o la detección cuádruple, hallazgos fetales anómalos en la ecografía o en progenitores que son portadores o con antecedentes familiares fuertes de una enfermedad hereditaria. La ecografía se utiliza para obtener información adicional y guiar la colocación de la aguja de amniocentesis. Se estudian el líquido amniótico y las células que ha perdido el feto. La amniocentesis se realiza como paciente externo a partir de las 15 semanas. Para el análisis cromosómico, las células fetales se ponen en cultivo y el resultado se obtiene a los 10 a 14 días. Además del diagnóstico prenatal, la amniocentesis se hace también durante el embarazo según se requiera para hacer pruebas. En los casos en que se sospecha corioamnioitis, se hace una amniocentesis para evaluar en busca de infección del líquido amniótico. La madurez del pulmón fetal se evalúa mediante amniocentesis buscando la proporción de lecitina/esfingomielina (L/E) y la presencia de fosfatidil glicerol para ayudar con la planificación del parto en algunos casos.

Toma de muestra de las vellosidades coriónicas

La toma de muestra de vellosidades coriónicas es un procedimiento diagnóstico invasivo que obtiene tejido y se utiliza para estudios de cromosomas fetales, análisis de ADN y estudios bioquímicos. La toma de muestra de las vellosidades coriónicas suele hacerse después de las 10 semanas de gestación[58]. No se recomienda realizar la prueba antes de las 10 semanas por el peligro de defectos de reducción de extremidades en el feto.

Las vellosidades coriónicas son el sitio de intercambio de nutrientes entre la sangre materna y el embrión, el saco coriónico encierra el saco amniótico temprano y el feto, y las vellosidades son los vasos sanguíneos primitivos que se desarrollan hacia la placenta. El procedimiento de toma de muestra se realiza por vía transabdominal o transcervical (figura 7-14). El tejido fetal no tiene que cultivarse, y el análisis de los cromosomas fetales está disponible en 24 h. El análisis de ADN y las pruebas bioquímicas se completan en el transcurso de 1 a 2 semanas[40].

Toma de muestra percutánea de sangre del cordón umbilical

La MSPCU es un procedimiento diagnóstico invasivo que implica la inserción transcutánea de una aguja a través de la pared uterina hasta la arteria umbilical. Se realiza bajo guía ecográfica y es posible realizarla en cualquier momento después de las 16 semanas de gestación. Se utiliza para el diagnóstico prenatal de hemoglobinopatías, trastornos de coagulación, trastornos metabólicos y citogenéticos e inmunodeficiencias. Es posible detectar infecciones fetales como rubéola y toxoplasmosis a través de la medición de anticuerpos de inmunoglobulina M o hemocultivos directos. Los resultados de los estudios citogenéticos suelen tenerse en el transcurso de 48 h a 72 h. Debido a que el procedimiento conlleva un mayor riesgo de pérdida del embarazo, en comparación con la amniocentesis, suele reservarse para situaciones en las que se requiere de un análisis citogenético rápido o en los cuales no es posible obtener la información diagnóstica por otros métodos. En el proceso de hacer la MSPCU para evaluar anemia fetal, es posible administrar una transfusión sanguínea al feto si es necesario.

Análisis citogenético y bioquímico

La amniocentesis y la toma de muestra de vellosidades coriónicas proporcionan células que se utilizan para análisis citogenético y de ADN. Los análisis bioquímicos se utilizan para detectar concentraciones anómalas de AFP y productos bioquímicos anómalos en la sangre materna y en las muestras de líquido amniótico y sangre fetal.

Los estudios citogenéticos se utilizan para hacer un cariotipo fetal con el fin de determinar la constitución cromosómica del feto. Se hacen para detectar anomalías de número y estructura de cromosomas. El cariotipo revela también el sexo del feto. Esto es útil cuando se sabe que cierto defecto hereditario afecta sólo a un sexo.

El análisis del ADN se hace en las células extraídas del líquido amniótico,

vellosidades coriónicas o sangre fetal proveniente de la toma de muestra umbilical percutánea para detectar defectos genéticos como errores congénitos del metabolismo. El defecto se establece a través de la demostración directa del defecto molecular o a través de métodos que desintegran el ADN en fragmentos que se estudian para determinar la presencia de un gen anómalo. La demostración directa del defecto molecular se hace mediante el crecimiento en cultivo de células del líquido amniótico y con la medición de las enzimas que producen las células cultivadas. Muchas de las enzimas se expresan en las vellosidades coriónicas. Esto permite un diagnóstico prenatal más temprano debido a que las células no necesitan cultivarse antes. Los estudios de ADN se utilizan para detectar defectos genéticos que causan errores congénitos del metabolismo, como la enfermedad de Tay-Sachs, enfermedades de almacenamiento de glucógeno y la hipercolesterolemia familiar. Es posible hacer el diagnóstico prenatal de más de 70 errores congénitos del metabolismo.

El campo más nuevo de diagnóstico fetal implica ver el ADN fetal en la sangre materna. Algunas compañías privadas y muchas instituciones de investigación exploran la eficacia de ver el ADN fetal para determinación del sexo y otras pruebas genéticas. Se necesita más investigación antes de que esta prueba se ofrezca a todas las mujeres.

EN RESUMEN

El diagnóstico y la consejería genéticos prenatales se hacen en un esfuerzo por determinar el riesgo de tener un hijo con un trastorno genético o cromosómico. A menudo implican una historia familiar detallada (es decir, un árbol genealógico), exploración de cualquier afectado y otros miembros de la familia, así como

estudios de laboratorio que incluyen análisis cromosómicos y estudios bioquímicos. Suele hacerlos un consejero genético y un equipo especialmente entrenado de profesionales de la salud. La detección y diagnóstico prenatales se usan para detectar anomalías fetales. La ecografía se utiliza para estudios anatómicos fetales, determinación de tamaño y posición fetal, y la presencia de anomalías estructurales. La detección en suero materno se utiliza para identificar embarazos que tienen un mayor riesgo de desenlaces adversos como síndrome de Down y DTN. La amniocentesis y la toma de muestra de vellosidades coriónicas se utilizan para obtener especímenes para estudios citogenéticos y bioquímicos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 23 años de edad con drepanocitosis y su esposo desean tener un hijo pero les preocupa que éste nazca con la enfermedad.
   A. ¿Cuál es el genotipo de madre en términos del gen de drepanocitosis? ¿Es heterocigótica u homocigótica?
   B. Si se encuentra que su esposo no tiene el gen de la drepanocitosis,

¿qué probabilidad tiene su hijo de tener la enfermedad o de ser portador del rasgo de drepanocitosis?

2. Una pareja tiene un hijo que nació con una cardiopatía congénita.
   A. ¿Consideraría usted que el defecto es el resultado de un solo gen o de un rasgo poligénico?
   B. ¿Tendrán estos padres un mayor riesgo de tener otro hijo con un defecto cardíaco o tendrán el mismo riesgo de tener un hijo con un defecto en otro sistema orgánico, como paladar hendido?
3. Se informa a una pareja que su hijo recién nacido tiene características de síndrome de Down y se les sugiere que se le realicen estudios genéticos.
   A. Se encuentra que el hijo tiene trisomía 21. Utilice la figura 7-8, la cual describe los acontecimientos que ocurren durante la meiosis, para explicar el origen del tercer cromosoma.
   B. Si se encuentra que el hijo tiene un cromosoma robertsoniano, ¿cómo explicaría el origen del cromosoma anómalo?
4. A un niño de 8 años de edad se le diagnosticó miopatía mitocondrial. Sus principales molestias son debilidad muscular e intolerancia al ejercicio. Su madre informa de síntomas similares pero en un grado mucho menor.
   A. Explique la causa de los síntomas del niño.
   B. Los trastornos mitocondriales siguen un patrón de herencia no mendeliano. Explique. Defina los términos homoplasmia y heteroplasmia en relación con la diversidad del compromiso tisular y los síntomas en personas con trastornos mitocondriales.
5. Una mujer de 26 años de edad planifica embarazarse.
   A. ¿Qué información le daría con respecto a los efectos de medicamentos y drogas en el feto? ¿Qué etapa de desarrollo fetal está relacionada con el mayor riesgo?
   B. ¿Cuál es la razón fundamental para asegurarse de que tenga una ingesta adecuada de ácido fólico antes de la concepción?
   C. Ella y su esposo tienen un gato que vive dentro de la casa. ¿Qué precauciones debe ella tener en cuanto al cuidado del gato?

Referencias

1. Center for Disease Control and Prevention. (2010). Birth defects and congenital anomalies. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/fastats/bdefects.htm. Accessed November 27, 2011.

2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Nussbaum R. L., McInnes R. R., Willard H. F. (2007). *Thompson & Thompson genetics in medicine* (7th ed., pp. 115–146, 382–387, 443–458, 485–490). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
4. Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Judge N. P., Dietz H. C. (2005). Marfan syndrome. *Lancet* 366(9501), 1965–1976.
6. Gonzales E. A. (2009). Marfan syndrome. *Journal of American Academy of Nurse Practitioners* 21(12), 663–670.
7. Odell A. N., Amusa G. A. (2011). Aortic aneurysm with valvular insufficiency: Is it due to Marfan syndrome or hypertension? A case report and review of literature. *Journal of Vascular Nursing* 29(1), 16–22.
8. Sponseller P. D., Erkula G., Skolasky R. L., et al. (2010). Improving clinical recognition of Marfan syndrome. *Journal of Bone & Joint Surgery. American Volume* 92(9), 1868–1875.
9. Vassilyadi M., Keene D. (2011). Extensive central nervous system involvement in optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. *Pediatric Blood & Cancer* 57(4), 6688–6690.
10. Gumbiene L., Petrulioniene Z., Rucinskas K., et al. (2011). Pulmonary hypertension: A fatal complication of neurofibromatosis type I. *Respiratory Care* 56(11), 1844–1848.
11. Avery R. A., Liu G. T. (2010). Picture of the month-quiz case. Lisch nodules, ectropion uveae, and optic pathway glioma due to neurofibromatosis type 1. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 164(5), 489–490.
12. Targum S. D., Lang W. (2010). Neurobehavioral problems associated with FCU. *Psychiatry* 7(12), 29–32.
13. Blau N., van Spronsen F. J., Levy H. L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet* 3766(9750), 1417–1427.
14. Trefz F. K., Belanger-Quentana A. (2010). Sapropterin dihydrochloride: A new drug and a new concept in the management of FCU. *Drugs of Today* 46(8), 589–600.
15. Alberg C., Levine S., Burton H. (2010). Tay sachs disease carrier testing in the United Kingdom Jewish population. *British Journal of Midwifery* 18(4), 220–224.
16. Tsuji D., Akeboshi H, Matsuoka K., et al. (2011). Highly phosphomannosylated enzyme replacement therapy for GM2 gangliosidosis. *Annals of Neurology* 69(4), 691–670.
17. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Fragile X syndrome. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/ncbddd/fxs/data.html. Accessed December 2, 2011.
18. Koster M. P., Wortelboer E. J., Stouknbeck P., et al. (2011). Modeling down syndrome screening performance using first trimester serum markers. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 38(2), 134–139.
19. Agrawal K., Panda K. (2011). A modified surgical schedule for primary management of cleft lip and palate in developing countries. *Cleft Palate Craniofacial Journal* 48(1), 1–8.
20. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Birth Defects. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html. Accessed December 2, 2011.
21. Zwaan O. H., Reinhardt D., Hitzler J., et al., (2010). Acute leukemia in children with down syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 24(1), 19–34.
22. Sharma J., Friedmen D., Dave-Sherma S., et al. (2009). Aortic distensibility and dilation in turner syndrome. *Cardiology in the Young* 19(6), 568–572.
23. Jergensen K. T., Rostgaard K., Bache I., et al. (2010). Autoimmune diseases in women with Turner syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 62(3), 658–666.
24. Sybert V. P., McCauley E. (2004). Turner's syndrome. *New England Journal of Medicine* 351, 1227–1238.
25. Wattendorf D. J., Muenke M. (2005). Klinefelter syndrome. *American Family Physician* 72, 2259–2262.
26. Young V. S. L. (2005). Teratogenicity and drugs in breast milk. In Koda-Kimble M. A., Young L. Y.,

Kradjan W. A. (Eds.), *Applied therapeutics: The clinical use of drugs* (8th ed., pp. 47-1–47-15). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
27. Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., et al. (2004). Klinefelter syndrome. *Lancet* 364, 273–283.
28. Ferlin A., Schipilliti M., Foresta C. (2011). Bone density and risk of osteoporosis in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica* 100(6), 878–884.
29. Dimauro S., Davidzon G. (2005). Mitochondrial DNA and disease. *Annals of Medicine* 37, 222–232.
30. Chaturvedi S., Bala K., Thakur G., et al. (2005). Mitochondrial encephalomyopathies: Advances in understanding. *Medical Science Monitor* 11, RA238–RA246.
31. Bailey B. A., Sokol R. J. (2008). Pregnancy and alcohol use: Evidence and recommendations for prenatal care. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 51(2), 436–444.
32. Warren K. R., Hewitt B. G., Thomas J. D. (2011). Fetal alcohol spectrum disorders: Research challenges & opportunities. *Alcohol Research & Health* 34(1), 4–14.
33. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Fetal Alcohol Spectrum Disorders. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/data.html. Accessed December 3, 1951.
34. Sokol R. J., Delaney-Black V., Nordstrom B. (2003). Fetal alcohol syndrome. *Journal of the American Medical Association* 290, 2996–2999.
35. Wattendorf D. J., Muenke M. (2005). Fetal alcohol spectrum disorders. *American Family Physician* 72, 279–285.
36. Riley E. P., McGee C. L. (2005). Fetal alcohol spectrum disorders: An overview with emphasis on changes in brain and behavior. *Experimental Biology and Medicine* 230, 357–365.
37. Feldman D. M., Timms D., Borgida A. F. (2010). Toxoplasmosis, parvovirus, and CMV in pregnancy. *Clinics in Laboratoy Medicine* 30(3), 709–720.
38. Houghton L. A., Gray A. R., Rose M. C., et al. (2011). Longterm effect of low dose folic acid intake: Potential effect of mandatory fortification in the prevention of neural tube defects. *American Journal of Clinical Nutrition* 94(1), 136–141.
39. Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Folic acid: Recommendations. [Online]. Available: www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/recommendations.html. Accessed March 27, 2013.
40. Wilson R. D. (2000). Amniocentesis and chorionic villus sampling. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 12, 81–86.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Neoplasia

8

Sheila Grossman

CONCEPTOS DE DIFERENCIACIÓN Y CRECIMIENTO CELULAR
- Ciclo celular
- Proliferación celular
- Diferenciación celular

CARACTERÍSTICAS DE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS
- Terminología
- Neoplasias benignas
- Neoplasias malignas
  - *Características de las células cancerosas*
  - *Invasión y metástasis*
  - *Crecimiento tumoral*

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER
- Bases genéticas y moleculares del cáncer
  - *Genes relacionados con el cáncer*
  - *Mecanismos epigénicos*
  - *Vías celulares y moleculares*
  - *Papel del microambiente*
  - *Carcinogenia*
- Factores ambientales y del huésped
  - *Herencia*
  - *Hormonas*

Mecanismos inmunitarios
Carcinógenos químicos
Radiación
Virus oncógenos
MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Integridad tisular
Manifestaciones sistémicas
Anorexia y caquexia
Fatiga y trastornos de sueño
Anemia
Síndromes paraneoplásicos
DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Detección
Métodos diagnósticos
Marcadores tumorales
Métodos citológicos e histológicos
Estadificación y calificación de los tumores
Tratamiento contra el cáncer
Cirugía
Radioterapia
Quimioterapia
Tratamiento hormonal
Bioterapia
Tratamiento dirigido
CÁNCERES DE LA INFANCIA
Tipos e incidencia
Tumores embrionarios
Biología de los cánceres de la infancia
Diagnóstico y tratamiento
Radioterapia
Quimioterapia

El cáncer es la segunda causa de muerte en Estados Unidos. Se calculó que para el año 2011 en dicho país se diagnosticaría cáncer por primera vez a 1 596 670 personas y que 5 671 950 personas morirían por la enfermedad[1]. Estas cifras no incluyen el cáncer *in situ* o el cáncer de piel basocelular o espinocelular[1]. Cerca de 11,7 millones de estadounidenses vivos en 2007

tenían antecedentes de cáncer[1]. Las tendencias en la supervivencia de cáncer demuestran que las tasas relativas de supervivencia a 5 años han mejorado desde principios de la década de los 90[1]. Aunque ha disminuido la tasa de mortalidad, el número de muertes por cáncer ha aumentado debido al envejecimiento y crecimiento de la población.

El cáncer no es una sola enfermedad. Se origina en casi cualquier órgano y el cáncer de la piel es el más frecuente en Estados Unidos. Excluyendo el cáncer de la piel, la próstata es el sitio más frecuente de cáncer en los varones y la mama es el sitio más frecuente en las mujeres. La capacidad de curar el cáncer varía de manera considerable y depende del tipo y el grado de la enfermedad al momento del diagnóstico. Los cánceres como la enfermedad de Hodgkin, el cáncer testicular y el osteosarcoma, que hace sólo unas cuantas décadas tenían un mal pronóstico, hoy en día se curan en muchos casos. Sin embargo, el cáncer pulmonar, que es la causa principal de muerte en varones y mujeres en Estados Unidos[1], es resistente al tratamiento, y aunque se ha tenido cierto progreso en el tratamiento, las tasas de mortalidad siguen siendo altas.

Este capítulo se divide en 6 secciones:

- Conceptos de diferenciación celular.
- Características de neoplasias benignas y malignas.
- Etiología del cáncer.
- Manifestaciones clínicas.
- Diagnóstico y tratamiento.
- Cánceres de la niñez.



CONCEPTOS DE DIFERENCIACIÓN Y CRECIMIENTO CELULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir *neoplasia* y explicar la forma en que difiere el crecimiento neoplásico de los cambios de adaptación normales observados en la atrofia, hipertrofia e hiperplasia.
- Describir las fases del ciclo celular.

El cáncer es un trastorno de diferenciación y crecimiento celular alterados. El proceso resultante se denomina *neoplasia*, que significa «crecimiento nuevo».

A diferencia de los cambios en el crecimiento tisular, que ocurren con la hipertrofia y la hiperplasia, el crecimiento de una neoplasia tiende a estar descoordinado y relativamente autónomo en cuanto a que carece de los controles normales que regulan el crecimiento y la división celular.

La renovación y reparación del tejido normal comprende 2 componentes: proliferación y diferenciación celular. La proliferación, o el proceso de división celular, es un proceso de adaptación para que un crecimiento celular nuevo reemplace las células viejas o cuando se necesitan células adicionales[2]. La diferenciación describe el mecanismo por medio del cual las células se vuelven cada vez más especializadas con cada división mitótica[2]. La apoptosis es una forma de muerte celular programada que elimina las células senescentes, células con daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) o células no deseadas[2].

Ciclo celular

El ciclo celular es una secuencia ordenada de sucesos que ocurre conforme la célula duplica su contenido y se divide (figura 8-1). Durante el ciclo celular, la información genética se duplica y los cromosomas duplicados se alinean en forma adecuada para distribuirse entre 2 células hijas genéticamente idénticas.

El ciclo celular se divide en 4 fases, denominadas G_1, S, G_2 y M. La *fase* G_1 (*gap 1*) ocurre después de la fase posmitosis cuando se detiene la síntesis de ADN y se lleva a cabo la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas, y la célula crece[2]. Durante la fase *S* ocurre la síntesis del ADN, lo que causa que se desarrollen 2 conjuntos separados de cromosomas, uno para cada célula hija. La *fase* G_2 (*gap 2*) es la fase premitótica y es similar a la G en que se detiene la síntesis del ADN, pero continúa la síntesis de ARN y proteínas. Las fases G_1, S y G_2 se denominan *interfase*. La *fase M* es la fase de la división nuclear o mitosis y la división citoplásmica. Las células que se dividen continuamente, como el epitelio escamoso estratificado de la piel, continúan el ciclo de una división mitótica a la siguiente. Cuando las condiciones ambientales son adversas, como cuando no se dispone de nutrientes o de factor de crecimiento, o cuando las células son altamente especializadas, éstas abandonan el ciclo celular y se vuelven mitóticamente quiescentes y permanecen en un estado de reposo conocido como G_0. Las células en G_0 en ocasiones vuelven a entrar al ciclo celular en respuesta a nutrientes extracelulares, factores de crecimiento, hormonas y otras señales como

hemorragia o lesión tisular que desencadenan el crecimiento celular[3]. Las células altamente especializadas y terminalmente diferenciadas, como las neuronas, permanecen en G_0.

Dentro del ciclo celular, en ocasiones existen pausas si los sucesos específicos de las fases del ciclo celular no se han completado. Por ejemplo, se evita la mitosis hasta que el ADN se replica en forma adecuada. Además, la separación de los cromosomas en la mitosis se retrasa hasta que todas las fibras del huso se han fijado a los cromosomas. Éstas son oportunidades para revisar la exactitud de la replicación del ADN. Estos puntos de revisión de daño del ADN permiten que se identifique y repare cualquier defecto, con lo que se asegura que cada célula hija reciba un complemento total de información genética, idéntica a la de la célula madre[2, 3].

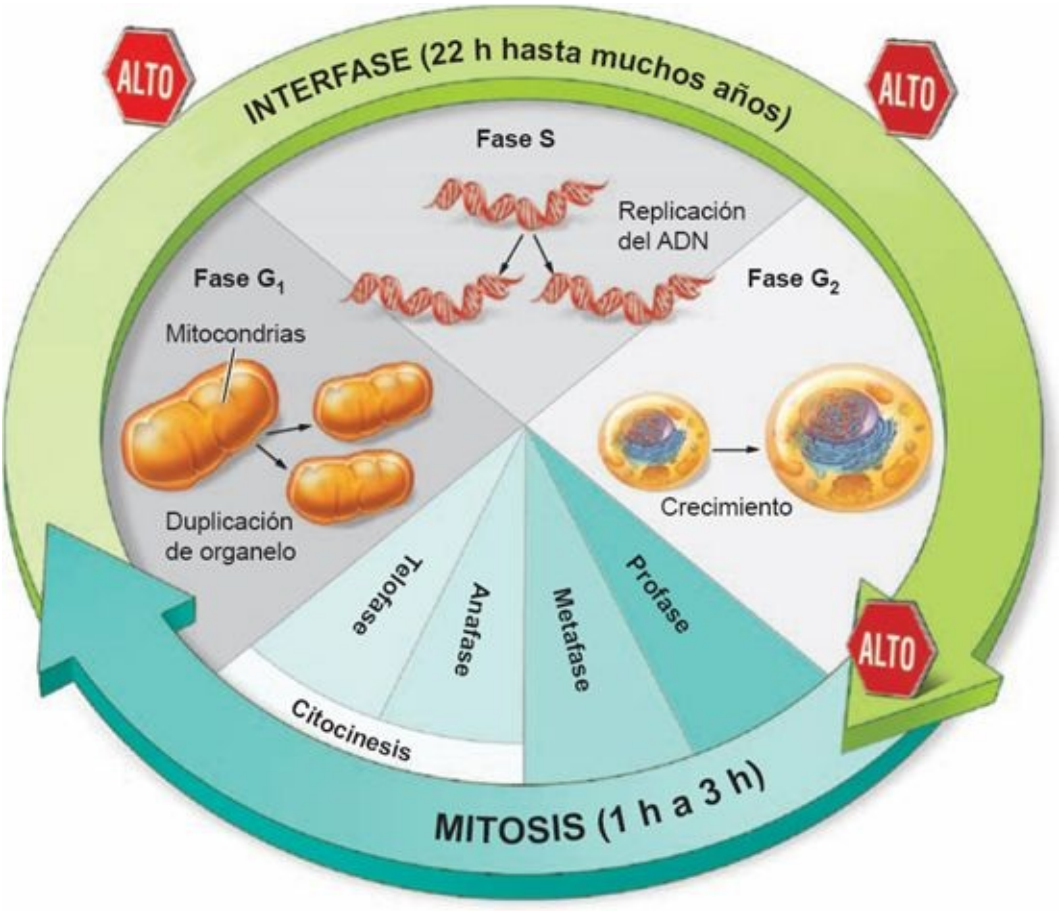


FIGURA 8-1 • Ciclo celular. Los 4 pasos del ciclo celular se ilustran empezando en G_1 y procediendo hasta M. La primera fase de crecimiento (G_1). Se ilustran la fase de síntesis de ADN (D), segunda fase de crecimiento (G_2) y la mitosis (M) (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 77, figura 3-10). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las ciclinas son un grupo de proteínas que controlan la entrada y progresión de las células a través del ciclo celular. Las ciclinas se unen a proteínas denominadas *cinasas dependientes de la ciclina* (CDK, por sus siglas en inglés). Las cinasas son enzimas que fosforilan proteínas. Las CDK fosforilan proteínas específicas y se expresan en forma continua durante el ciclo celular, pero en una forma inactiva, mientras las ciclinas se sintetizan durante fases específicas del ciclo celular y después se degradan mediante ubicuitinación una vez que su tarea se ha completado[4]. Cada etapa del ciclo celular se relaciona con diferentes conjuntos de ciclinas y CDK (figura 8-2). Por ejemplo, ciclina B y CDK1 controlan la transición de G_2 a M. Conforme la célula se mueve hacia G_2, se sintetiza la ciclina B y se fija a CDK1. Después el complejo ciclina B–CDK1 dirige los acontecimientos que conducen a la mitosis, que incluyen la replicación del ADN y el ensamblado del huso mitótico. Aunque cada fase del ciclo celular se vigila con cuidado, la transición de G_2 a M se considera uno de los puntos de revisión más importantes en el ciclo celular. Además, de la síntesis y degradación de las ciclinas, los complejos ciclina-CDK están regulados por la fijación de los inhibidores de CDK (CKI). Los CKI revisten una importancia particular en la regulación de los puntos de revisión del ciclo celular durante los cuales se reparan los errores de replicación del ADN[4, 5]. La manipulación de las ciclinas, CDK y CKI es la base del desarrollo de formas más nuevas del tratamiento farmacológico que se utiliza en el tratamiento del cáncer[6].

Proliferación celular

La proliferación celular es el proceso de aumento en el número de células mediante división mitótica de la célula. En el tejido normal, la proliferación celular está regulada de manera que el número de células que se dividen en forma activa sea equivalente al número de células que mueren o se eliminan. En los humanos existen 2 principales categorías de células: gametos y células somáticas. Los *gametos* (óvulos y espermatozoides) son *haploides,* es decir, tienen un conjunto de cromosomas proveniente de un padre y están diseñados específicamente para la fusión sexual. Después de la fusión, se forma una célula diploide que contiene ambos conjuntos de cromosomas. Esta célula es la *célula somática* que va a formar el resto del cuerpo.

En términos de proliferación celular, los 200 diferentes tipos celulares del cuerpo se dividen en 3 grandes grupos: (1) las neuronas bien diferenciadas y las células del músculo esquelético y cardíaco que rara vez se dividen y

reproducen; (2) las células progenitoras o madres que continúan dividiéndose y reproduciéndose, como las células sanguíneas, las células de la piel y las células hepáticas; y (3) las células troncales indiferenciadas que es posible provocar que entren en el ciclo celular y produzcan un gran número de células progenitoras si es necesario[2]. Las tasas de reproducción de las células varían mucho. Los leucocitos y las células que revisten el tubo digestivo viven varios días y deben reemplazarse en forma continua. En la mayoría de los tejidos, la tasa de reproducción celular se aumenta en gran medida cuando el tejido se lesiona o se pierde. El sangrado, por ejemplo, estimula la reproducción de las células formadoras de sangre de la médula ósea. En algunos tipos de tejido, el programa genético para la replicación celular normalmente está suprimido aunque es posible reactivarlo bajo ciertas circunstancias. El hígado, por ejemplo, tiene amplias capacidades de regeneración bajo ciertas circunstancias.

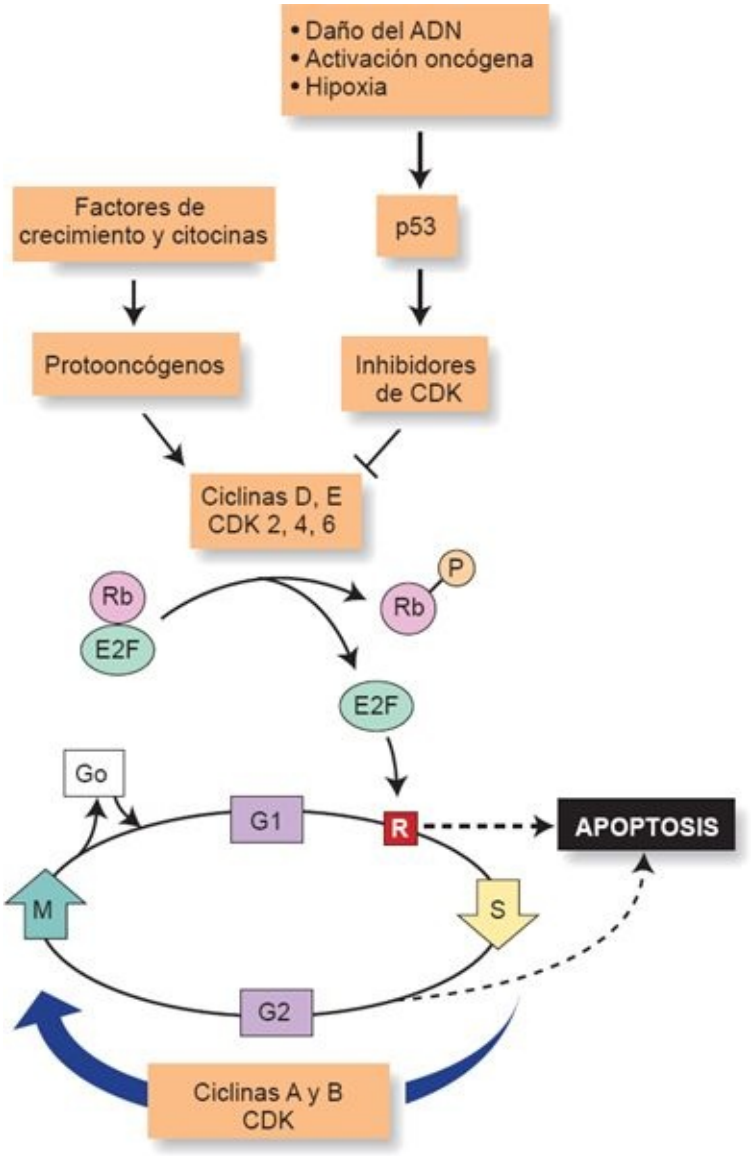


FIGURA 8-2 • Regulación del ciclo celular. Las células se activan para pasar de G_1 desde G_0 mediante factores de crecimiento y citocinas a través de la vía de activación de protooncógneos. Un momento importante en el movimiento de las células de G_1 a la fase S es el punto de restricción R. Un suceso regulador importante en este proceso es la fosforilación de RB mediante CDK, lo cual causa la liberación del activador transcripcional E2F. Las CDK se suprimen mediante los CKI que están regulados por p53. Las proteínas supresoras de tumor bloquean la progresión del ciclo celular dentro de G1 (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 170). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

PROLIFERACIÓN Y CRECIMIENTO CELULAR

- El crecimiento y reparación de los tejidos implica proliferación, diferenciación y apoptosis celular.
- La apoptosis es una forma de muerte celular programada que elimina las células senescentes y algunos tipos de células lesionadas (p. ej., aquellas con ADN dañado o lesión inducida por peróxido de hidrógeno).

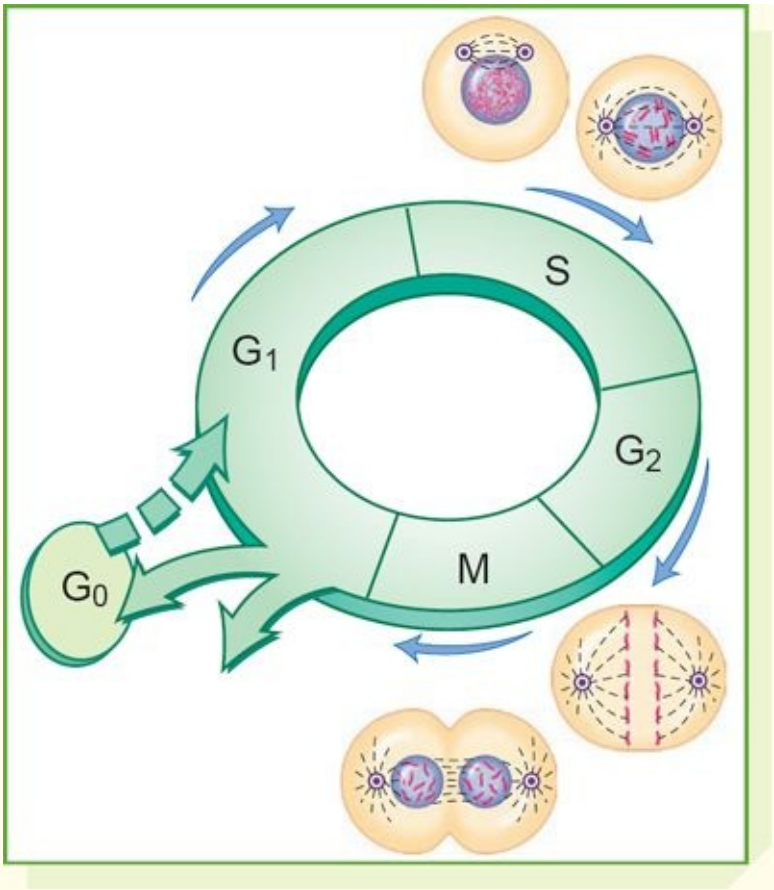
Comprensión

Ciclo celular

Una célula se reproduce mediante la realización de una secuencia ordenada de sucesos denominada *ciclo celular*. El ciclo celular se divide en 4 fases de diferente duración que incluyen las fases de (1) síntesis (S) y mitosis (M) separadas por (2) un par de intervalos (*gaps*) (G_1 y G_2). Existe también (3) una fase quiescente (G_0) durante la cual la célula sale del ciclo celular. El paso a través de cada una de estas fases está mediado en (4) puntos de revisión específicos que están controlados por enzimas específicas y proteínas llamadas *ciclinas*.

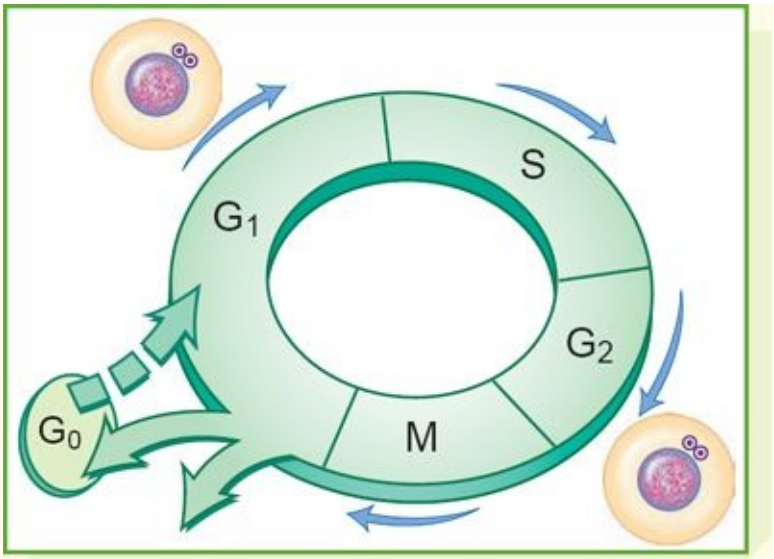
Síntesis y mitosis

La síntesis (S) y al mitosis (M) representan las 2 fases principales del ciclo celular. La fase S, la cual tiene una duración de cerca de 10 h a 12 h, es el período de síntesis de ADN y replicación de los cromosomas. La fase M, la cual suele tener una duración de menos de 1 h, comprende la formación del huso mitótico y la división celular con la formación de 2 células hijas.



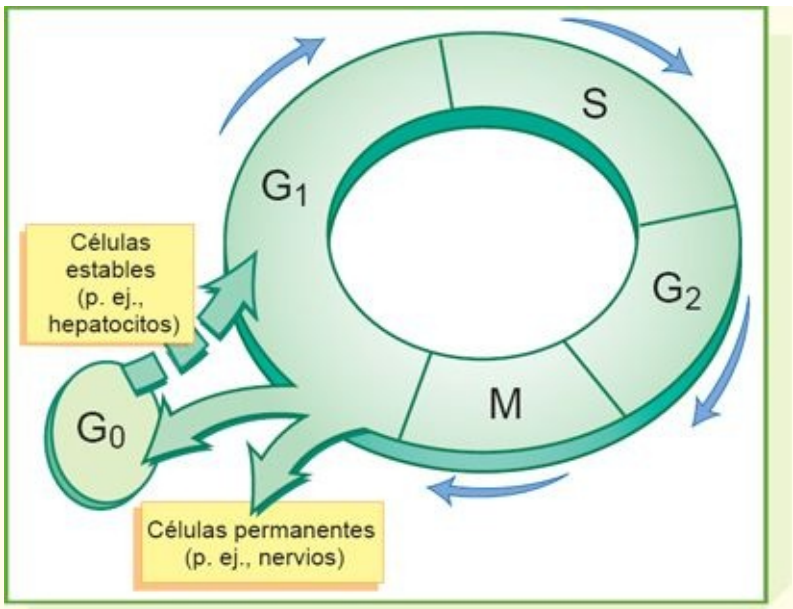
Intervalos 1 y 2

Debido a que la mayoría de las células requiere de tiempo para crecer y duplicar su masa de proteínas y organelos, se insertan intervalos extra (G, *gaps*) en el ciclo celular. G_1 es la etapa durante la cual la célula se empieza a preparar para la replicación del ADN y la mitosis a través de la síntesis de proteínas y un aumento en los organelos y elementos citoesqueléticos. G_2 es la fase premitótica. Durante esta fase, se sintetizan las enzimas y otras proteínas necesarias para la división celular y se mueven hacia sus sitios propios.



Intervalo 0

G_0 es la etapa después de la mitosis durante la cual la célula deja el ciclo celular y permanece en estado de inactividad o vuelve a entrar en el ciclo celular en otro momento. Las células lábiles, como las células sanguíneas y las que revisten el tubo digestivo, no entran en G_0 sino que continúan repitiendo ciclos. Las células estables, como los hepatocitos, entran en G_0 después de la mitosis pero les es posible volver a entrar al ciclo celular cuando son estimuladas por la pérdida de otras células. Las células permanentes, como las neuronas que se convierten en terminalmente diferenciadas después de la mitosis, dejan el ciclo celular y ya no son capaces de renovación celular.

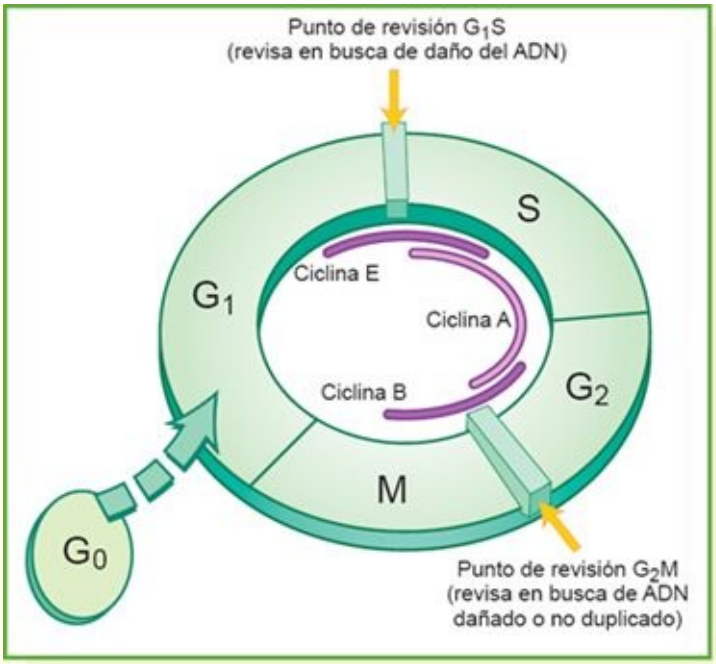


Puntos de revisión y ciclinas

En la mayoría de las células, existen varios puntos de revisión en el ciclo celular en lo que es posible la detención del ciclo si los sucesos previos no se han completado. Por ejemplo, el punto de revisión G_1/S vigila si el ADN en los cromosomas está dañado por radiación o químicos y el punto de revisión G_2/M evita la entrada en la mitosis si no está completa la replicación del ADN.

Las ciclinas son una familia de proteínas que controla la entrada y progresión de las células a través del ciclo celular.

Funcionan mediante la activación de proteínas denominadas CDK. Cada etapa del ciclo celular se relaciona con una diferente combinación de ciclinas y CDK. Además de la síntesis de ciclinas y su degradación, los complejos ciclina-CDK están regulados por la fijación de los CKI. Los inhibidores de CDK revisten una importancia particular en la regulación de los puntos de revisión del ciclo celular durante lo cuales se reparan los errores en la replicación del ADN.



Diferenciación celular

La diferenciación celular es el proceso por medio del cual las células en proliferación se convierten progresivamente en tipos celulares más especializados. Este proceso da como resultado una célula adulta completamente diferenciada, que tiene un conjunto de características específicas estructurales, funcionales y de esperanza de vida. Por ejemplo, el eritrocito es una célula terminalmente diferenciada que está programada para desarrollarse en un disco cóncavo que funciona como un vehículo para el transporte de oxígeno y vive cerca de 3 meses.

Los diferentes tipos celulares del cuerpo se originan de una sola célula, el óvulo fecundado. Conforme aumentan en número las células embrionarias, participan en un proceso coordinado de diferenciación que es necesario para el desarrollo de los diversos órganos del cuerpo. El proceso de diferenciación está regulado por una combinación de procesos internos que comprenden la expresión de genes específicos y estímulos externos proporcionados por células vecinas, la matriz extracelular, la exposición a sustancias en la circulación materna y factores de crecimiento, citocinas, oxígeno y nutrientes.

Lo que hace que las células de un órgano sean diferentes de las de otro órgano son los genes específicos que se expresan y el patrón particular de la expresión génica. Aunque todas las células tienen el mismo complemento de

genes, sólo un pequeño número de estos genes se expresa en la vida posnatal. Cuando las células, como las del embrión en desarrollo, se diferencian y dan origen a las células destinadas a un tipo de tejido particular, los genes adecuados se mantienen en un estado activo, mientras que el resto permanecen inactivos. Por lo general, la tasa de reproducción celular y el proceso de diferenciación están controlados con precisión en la vida prenatal y posnatal de manera que ambos mecanismos se detengan una vez que se han formado el número y el tipo de células adecuadas.

El proceso de diferenciación ocurre en pasos ordenados. Con cada paso progresivo, el aumento en la especialización se intercambia por una pérdida de la capacidad de desarrollar diferentes características celulares y diferentes tipos de células. Conforme una célula se vuelve más altamente especializada, los estímulos que son capaces de inducir mitosis se vuelven más limitados. Las neuronas, que son células altamente especializadas, pierden su capacidad de dividirse y reproducirse una vez que el desarrollo del sistema nervioso se termina. Más importante aún, existen muy pocas células precursoras remanentes que dirijan su reemplazo. Sin embargo, en el embrión se genera un número adecuado de estos tipos de células de manera que la pérdida de cierto porcentaje de células no afecta la población total de células ni sus funciones específicas.

En algunos tejidos, como la piel y el revestimiento de la mucosa del tubo digestivo, un alto grado de renovación celular continúa durante toda la vida. Incluso en estas poblaciones de células de continua renovación, las células más especializadas son incapaces de dividirse. Estas poblaciones celulares dependen de las *células progenitoras* o *células madre* del mismo linaje que no se han diferenciado aún hasta el grado de haber perdido su capacidad de dividirse. Estas células se han diferenciado lo suficiente de manera que sus células hijas se limitan a la misma línea celular, pero no están suficientemente diferenciadas como para impedir el potencial de proliferación activa. Sin embargo, sus propiedades de renovación celular están restringidas por los factores de crecimiento requeridos para la división celular.

Otro tipo de célula, denominada *célula troncal*, permanece sin diferenciarse por completo durante toda la vida. Las células troncales son células de reserva que permaneces quiescentes hasta que exista la necesidad de reponer células, en cuyo caso se dividen, producen otras células troncales y células que son capaces de llevar a cabo las funciones de la célula diferenciada. Cuando una célula troncal se divide, una célula hija retiene las características de célula troncal y la otra hija se convierte en una célula progenitora que pasa por un proceso que la conduce hasta la diferenciación terminal (figura 8-3). La

progenie de cada célula progenitora sigue programas genéticos más restringidos, en los que las células que se están diferenciando sufren múltiples divisiones mitóticas en el proceso de convertirse en un tipo de célula madura y con cada generación de células se vuelven más especializadas. De esta manera, una sola célula troncal puede dar lugar a las muchas células necesarias para la reparación tisular normal o la producción de células sanguíneas. Cuando las células en división se diferencian por completo, se reduce la tasa de división mitótica. Por ejemplo, en el sistema inmunitario, los linfocitos B, con el estímulo adecuado, se vuelven cada vez más diferenciados conforme sufren divisiones mitóticas sucesivas, hasta que se vuelven células plasmáticas maduras que ya no se pueden dividir pero que son capaces de secretar grandes cantidades de anticuerpo.

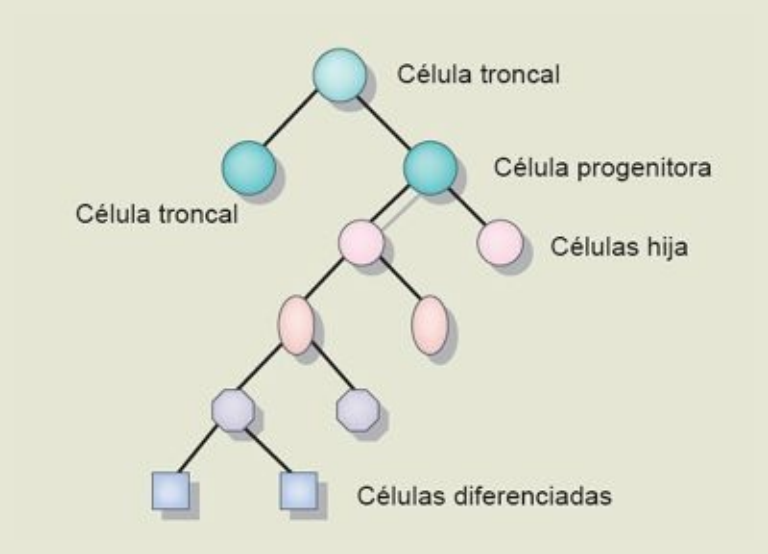


FIGURA 8-3 • Mecanismo de reemplazo celular mediado por células troncales. La división de una célula troncal con un potencial ilimitado de proliferación produce una célula hija, la cual retiene las características de una célula troncal y una segunda célula hija que se diferencia hacia una célula progenitora o célula madre, con un potencial limitado de diferenciación y proliferación. Conforme las células hija de la célula progenitora proliferan, se vuelven más diferenciadas, hasta que alcanzan la etapa en la que están completamente diferenciadas.

Las células troncales tienen 2 propiedades importantes, la de la autorrenovación y la potencia. La *autorrenovación* significa que las células troncales son capaces de sufrir numerosas divisiones mitóticas al mismo tiempo que mantienen su estado indiferenciado[2, 7]. El término *potencia* se utiliza para definir el potencial de diferenciación de las células troncales. Las *células troncales totipotenciales* son aquellas que produce la fertilización del óvulo. Las primeras células producidas después de la fertilización son

totipotenciales y se pueden diferenciar en células embrionarias y extraembrionarias. Las células troncales totipotenciales dan origen a las *células troncales pluripotenciales* que se pueden diferenciar en las 3 capas germinales del embrión. *Las células troncales multipotenciales* son células como las células troncales hematopoyéticas que dan origen sólo a unos cuantos tipos de células. Por último, las *células troncales unipotenciales* producen sólo un tipo celular pero retienen su propiedad de autorrenovación.

Por razones de utilidad, se han clasificado en 2 categorías básicas: las células troncales embrionarias y las células troncales adultas (que en ocasiones se les denomina *células troncales somáticas*)[2, 7]. Las *células troncales embrionarias* son células pluripotenciales que se derivan de la masa celular interna del embrión en etapa de blastocisto. Éstas dan origen a las 3 capas de células germinales embrionarias. Conforme progresa el desarrollo, el embrión forma las células troncales germinales para la reproducción y las células troncales somáticas para la organogénesis. Tanto las células troncales germinales como las células troncales somáticas retienen la propiedad de autorrenovación. Las *células troncales adultas* residen en los microambientes especializados que difieren dependiendo del tipo de tejido. Estas células troncales desempeñan papeles importantes en la homeostasis ya que contribuyen a la regeneración del tejido y el reemplazo de las células que mueren[8].

Se ha identificado un papel importante de las células troncales en la patogénesis del cáncer y se sigue estudiando [7 α 11]. Se han identificado células troncales del cáncer (denominadas *células iniciadoras de tumor* [CIT]) en mama, próstata, leucemia mieloide aguda (LMA) y otros cánceres[12]. Para mantener sus propiedades de autorrenovación, estas células troncales expresan inhibidores del ciclo celular. Existe también un fuerte apoyo experimental para la idea de que, en ciertos cánceres, las células troncales del cáncer son el blanco inicial para la transformación maligna[12]. De confirmarse, la identificación de estos hallazgos tendría implicaciones importantes en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los fármacos se enfocarían hacia la eliminación de las células en proliferación.



El término *neoplasia* se refiere a una masa anómala de tejido en el cual el crecimiento la supera y está descoordinado con el de los tejidos normales. A diferencia de los procesos de adaptación celular normal como la hipertrofia y la hiperplasia, las neoplasias no siguen las leyes del crecimiento celular normal. No tienen ningún propósito útil, no ocurren en respuesta a un estímulo adecuado y continúan creciendo a expensas del huésped.

El proceso de crecimiento y división celular se denomina *ciclo celular*. Se divide en 4 fases: G_1, la fase posmitótica, durante la cual se lleva a cabo la síntesis de proteína y el crecimiento celular; la fase S es aquella durante la cual ocurre la síntesis de ADN, que da origen a 2 conjuntos separados de cromosomas; G_2, la fase premitótica, durante la cual continúa la síntesis de ARN y proteínas; y M, la fase de la mitosis o división celular. La fase G_0 es una fase de reposo o quiescente en la

que residen las células que no se están dividiendo. La entrada en y la progresión a través de las diversas etapas del ciclo celular están controladas por las ciclinas, las CDK y los inhibidores de CDK.

La renovación y reparación del tejido normal implica la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. La proliferación, o proceso de división celular, es un mecanismo de adaptación inherente para el reemplazo celular cuando las células viejas mueren o se necesitan células adicionales. La diferenciación es el proceso de especialización por medio del cual las células nuevas adquieren la estructura y función de las células a las que reemplazan. La apoptosis es una forma de muerte celular programada que elimina las células senescentes, células con ADN dañado o células indeseables. Las células corporales se dividen en 2 grandes grupos: las neuronas y células de músculo esquelético y cardíaco bien diferenciadas

que rara vez se dividen y reproducen, y las células progenitoras que continúan dividiéndose y reproduciéndose, como las células sanguíneas, células de la piel y células hepáticas.

Una tercera categoría de células son las células troncales que permanecen quiescentes hasta que existe la necesidad de reemplazo celular, en cuyo caso se dividen, produciendo otras células troncales y células que realizan funciones de células diferenciadas. Las células troncales tienen 2 propiedades importantes: la autorrenovación y la potencia. La autorrenovación significa que las células troncales sufren numerosas divisiones mitóticas al tiempo que mantienen un estado indiferenciado. El término *potencia* se utiliza para definir el potencial de diferenciación de las células troncales. Existen 2 categorías principales de células troncales. Las células troncales embrionarias son células pluripotenciales derivadas de la masa celular interna del embrión en etapa de

blastocisto. Las células troncales adultas residen en microambientes específicos y desempeñan papeles importantes en la homeostasis ya que contribuyen a la regeneración tisular y el reemplazo de células que se pierden por la apoptosis. Se han identificado células troncales cancerosas en mama, próstata, LMA y otros cánceres.



CARACTERÍSTICAS DE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar las propiedades de diferenciación celular con el desarrollo de un clon de célula cancerosa y la conducta del tumor.
- Trazar la vía para la diseminación hematológica de una célula cancerosa metastásica.
- Usar los conceptos de fracción de crecimiento y tiempo de duplicación para explicar el crecimiento del tejido canceroso.

Los órganos corporales están compuestos de 2 tipos de tejidos: el tejido parenquimatoso y el estroma o tejido de sostén. Las *células de tejido parenquimatoso* representan los componentes funcionales de un órgano. Las células parenquimatosas de un tumor determinan su conducta y son el componente por el cual se denomina al tumor. El *tejido de sostén* incluye la matriz extracelular y el tejido conectivo que rodea a las células parenquimatosas. Los vasos linfáticos y sanguíneos proporcionan nutrientes y soporte a las células parenquimatosas.

Terminología

Tradicionalmente y por definición, un *tumor* es una hinchazón causada por varios padecimientos que incluyen inflamación y traumatismo. Además, el término se ha utilizado para definir una masa de células que surge debido a una proliferación. Aunque no son sinónimos, los términos *tumor* y *neoplasia* a menudo se utilizan de manera intercambiable. Las neoplasias suelen clasificarse como benignas o malignas. Las neoplasias que contienen células bien diferenciadas que están aglomeradas en una sola masa se consideran benignas**.** Estos tumores no suelen causar la muerte a menos que su localización o tamaño interfiera con funciones vitales. En contraste, las *neoplasias malignas* están menos diferenciadas y tienen la capacidad de liberarse, entrar en el sistema circulatorio o linfático y formar tumores malignos secundarios en otros sitios.

Los tumores suelen nombrarse agregando el sufijo *oma* al tipo de tejido parenquimatoso del cual se originó el crecimiento[2]. Así, un tumor benigno de tejido epitelial glandular se denomina *adenoma* y un tumor benigno de tejido óseo se denomina *osteoma.* El término *carcinoma* se utiliza para designar un tumor maligno originado en el tejido epitelial. En el caso de un tumor maligno de tejido epitelial glandular se utiliza el término *adenocarcinoma.* Los tumores malignos de origen mesenquimatoso se denominan *sarcomas* (p. ej., osteosarcoma). Los *papilomas* son prolongaciones microscópicas o macroscópicas, semejantes a dedos, benignas, que crecen en cualquier superficie. Un pólipo es un crecimiento que se proyecta desde la superficie de una mucosa, como la del intestino. Aunque el término suele implicar una neoplasia benigna, algunos tumores malignos tienen aspecto de pólipo[2]. Los pólipos adenomatosos se consideran precursores de los adenocarcinomas del colon. La *oncología* es el estudio de los tumores y su tratamiento. En la tabla 8-1 se mencionan los nombres de algunos tumores benignos y malignos según los tipos tisulares.

TABLA 8-1 NOMBRES DE ALGUNOS TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS SEGÚN EL TIPO DE TEJIDO

TIPO DE TEJIDO	TUMORES BENIGNOS	TUMORES MALIGNOS
Epitelial		
De superficie	Papiloma	Carcinoma espinocelular
Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Conectivo		
Fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma
Adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Cartílago	Condroma	Condrosarcoma
Hueso	Osteoma	Osteosarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Vasos linfásticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Tejido linfático		Linfosarcoma
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tejido nervioso		
Célula nerviosa	Neuroma	Neuroblastoma
Tejido de la neuroglía	Glioma	Glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma
Vainas nerviosas	Neurinoma	Sarcoma de la vaina de Schwann
Meninges	Meningioma	Sarcoma meníngeo
Hematológico		
Granulocítico		Leucemia mielocítica
Eritrocítico		Leucemia eritrocítica
Células plasmáticas		Mieloma múltiple
Linfocítico		Leucemia linfocítica o linfoma
Monocítico		Leucemia monocítica
Tejido endotelial		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma

Las neoplasias benignas y malignas suelen distinguirse por lo siguiente:

- Características de las células.
- Tasa de crecimiento.
- Forma de crecimiento.
- Capacidad de invadir y metastatizar otras partes del cuerpo.
- Potencial para causar la muerte.

Las características de las neoplasias benignas y malignas se resumen en la tabla 8-2.

TABLA 8-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

CARACTERÍSTICAS	BENIGNA	MALIGNA
Características celulares	Células bien diferenciadas que se parecen a las células del tejido de origen	Células indiferenciadas, con anaplasia y estructura atípica que a menudo tiene poco parecido a las células del tejido de origen
Tasa de crecimiento	Suele ser progresivo y lento; en ocasiones se detiene o involuciona	Variable y depende del nivel de diferenciación; entre más indiferenciadas las células, más rápida la tasa de crecimiento
Modo de crecimiento	Crece por expansión sin invadir los tejidos circundantes; suele estar encapsulado	Crece mediante invasión, manda prolongaciones que infiltran los tejidos circundantes
Metástasis	No se disemina mediante metástasis	Obtiene acceso a los canales sanguíneos y linfáticos para metastatizar otras áreas del cuerpo

Neoplasias benignas

Los tumores benignos se componen de células bien diferenciadas que se asemejan a las células de los tejidos de origen y se caracterizan por una tasa de crecimiento lenta, progresiva y que en ocasiones se detiene o involuciona[12]. Por razones desconocidas, los tumores benignos han perdido la capacidad de suprimir el programa genético de proliferación celular pero han retenido el programa de diferenciación celular normal. Crecen mediante expansión y permanecen localizados en su sitio de origen, carecen de la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar sitios distantes. Debido a que se expanden con lentitud, desarrollan un borde de tejido conectivo comprimido que los rodea denominado *cápsula fibrosa*[2]. La cápsula es la responsable de la demarcación definida entre el tumor benigno y los tejidos adyacentes, un factor que facilita la extirpación quirúrgica.

Los tumores benignos suelen ser una amenaza mucho menor para la salud y bienestar que los tumores malignos, y no suelen causar la muerte a menos que interfieran con las funciones vitales debido a su localización anatómica. Por ejemplo, un tumor benigno que crece en la cavidad craneana es posible que con el tiempo produzca la muerte por ejercer compresión sobre las estructuras cerebrales. Los tumores benignos causan también trastornos en la función de estructuras adyacentes o distantes al producir presión sobre los tejidos, vasos sanguíneos o nervios. Algunos tumores benignos se conocen por su capacidad de causar alteraciones en la función corporal mediante la producción anómala de hormonas.

PUNTOS CLAVE

NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

- Una neoplasia, benigna o maligna, representa un crecimiento nuevo.

- Las neoplasias benignas son tumores bien diferenciados que se asemejan a los tejidos de origen, pero que han perdido la capacidad de controlar la proliferación celular. Crecen mediante expansión, están contenidos en una cápsula fibrosa y no causan la muerte a menos que su localización sea tal que interrumpa las funciones vitales del cuerpo.
- Las neoplasias malignas son tumores menos diferenciados que han perdido la capacidad de controlar tanto la proliferación como la diferenciación celular. Crecen en una manera desorganizada y descontrolada hasta invadir los tejidos circundantes, tienen células que se liberan y viajan a sitios distantes para formar metástasis e inevitablemente causan sufrimiento y la muerte a menos que su crecimiento se controle mediante tratamiento.

Neoplasias malignas

Las neoplasias malignas, que invaden y destruyen los tejidos circundantes y se dispersan a otras partes del cuerpo, tienden a crecer con rapidez y diseminarse ampliamente, y tienen el potencial de causar la muerte. Debido a su rápida tasa de crecimiento, los tumores malignos llegan a comprimir los vasos sanguíneos y superan su riego sanguíneo, con lo que causan isquemia y lesión tisular. Algunas neoplasias malignas secretan hormonas y citocinas, liberan enzimas y toxinas, o inducen una respuesta inflamatoria que lesiona el tejido normal así como el tumor mismo. Varias neoplasias malignas secretan factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), el cual alimenta el suministro de sangre al tumor y facilita un crecimiento rápido[2]. Existen 2 tipos de FCEV. El FCEV-1 se utiliza en el desarrollo embrionario, aunque es posible también que esté presente con algunos tipos de metástasis cancerosas. El FCEV-2 es el receptor más importante relacionado con la angiogénesis y la linfangiogénesis patológicas con los tumores[13].



FIGURA 8-4 • Cáncer metastásico. El mesenterio que se fija a una parte del intestino delgado tiene adheridos pequeños nódulos de carcinoma ovárico metastásico (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 166). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Existen 2 categorías de neoplasias malignas: los tumores sólidos y los cánceres hematológicos. Los tumores sólidos en un principio están confinados a un tejido u órgano específico. Conforme progresa el crecimiento del tumor sólido primario, se desprenden células de la masa tumoral original, invaden los tejidos circundantes y entran en el sistema sanguíneo y linfático para diseminarse a sitios distantes en un proceso denominado metástasis (figura 8-4). Los cánceres hematológicos afectan las células que se encuentran normalmente en la sangre y la linfa, con lo que son enfermedades diseminadas desde el principio (figura 8-5).

El *carcinoma in situ* es una lesión preinvasora y localizada (figura 8-6). Como ejemplo, en el carcinoma ductal *in situ* de mama, las células no han cruzado la membrana basal. Dependiendo de su localización, las lesiones *in situ* suele ser posible extirparlas quirúrgicamente o tratarlas de manera que las probabilidades de recurrencia sean pocas. Por ejemplo, el carcinoma *in situ* del cérvix es esencialmente 100% curable.

Características de las células cancerosas

Las células cancerosas se identifican por 2 principales características: proliferación anómala y rápida, y pérdida de la diferenciación. La pérdida de la diferenciación significa que no presentan las características y propiedades normales de las células diferenciadas y, por ello, son más similares a las células embrionarias.

El término anaplasia describe la pérdida de diferenciación celular en el tejido canceroso[2]. Las células cancerosas indiferenciadas están marcadas por varios cambios morfológicos. Tanto las células como los núcleos muestran variaciones en tamaño y forma, un estado denominado *pleomorfismo*. Sus núcleos varían en tamaño y tienen una forma extraña, su cromatina es gruesa y forma grumos, y sus nucleolos a menudo son considerablemente mayores de lo normal (figura 8-7A). Con frecuencia, los núcleos contienen un número anómalo de cromosomas (aneuploidía). Las células de los tumores indiferenciados suelen mostrar un mayor número de células en mitosis debido a su alta tasa de proliferación. Muestran también figuras mitóticas atípicas, extrañas, que en ocasiones producen husos tripolares, tetrapolares o multipolares (figura 8-7B). Las células cancerosas altamente anaplásicas, cualquiera que sea su tejido de origen, empiezan a parecerse a células indiferenciadas o embrionarias más que a su tejido de origen. Algunos cánceres presentan sólo una ligera anaplasia, mientras que otros muestran una anaplasia marcada. La determinación del grado citológico/histológico de los tumores se basa en el grado de diferenciación y el número de células en proliferación. Entre más se parecen las células tumorales a los tejidos normales comparables, tanto morfológicamente como funcionalmente, menor el grado. Según esto, en una escala que va del grado I al IV, las neoplasias del grado I están bien diferenciadas y las del grado iv están mal diferenciadas y muestran una anaplasia marcada[2].

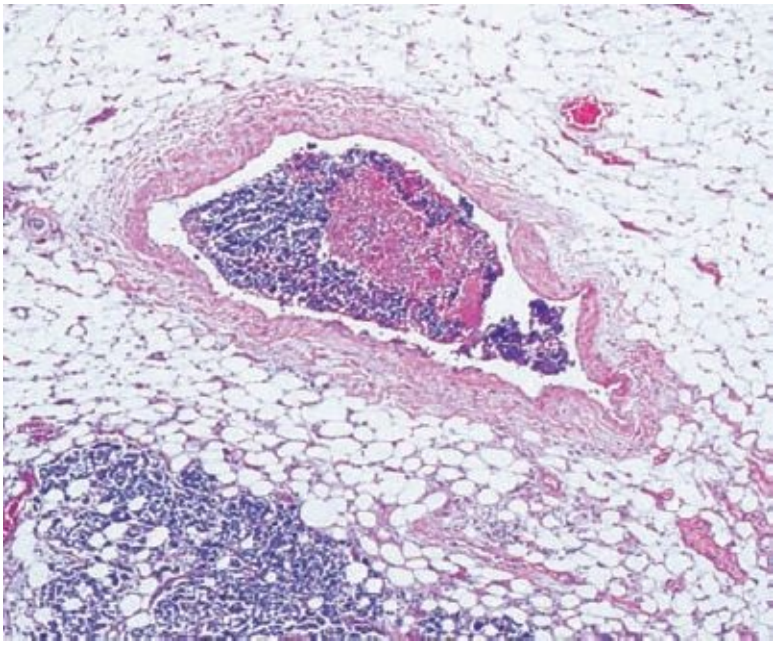


FIGURA 8-5 • Diseminación hematógena del cáncer. Un tumor maligno (**fondo**) se ha adherido al tejido

adiposo y penetrado dentro de una vena (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 167). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

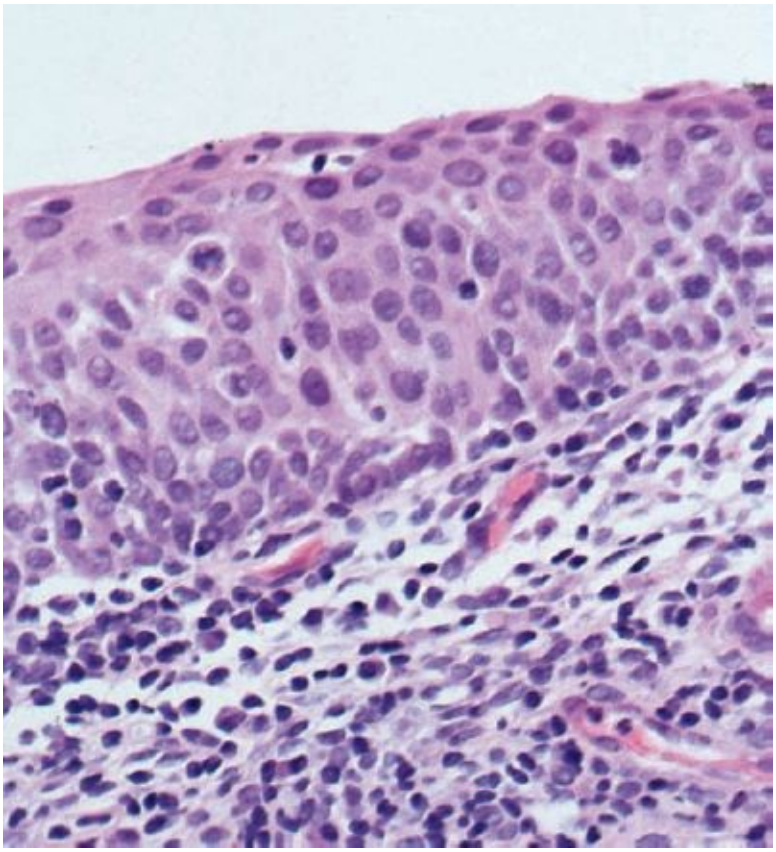


FIGURA 8-6 • Cardinoma *in situ*. El cérvix uterino muestra una neoplasia de células pavimentosas que ocupa todo el epitelio, sin embargo, está confinado a la mucosa mediante la membrana basal intacta que se encuentra por debajo (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 164). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

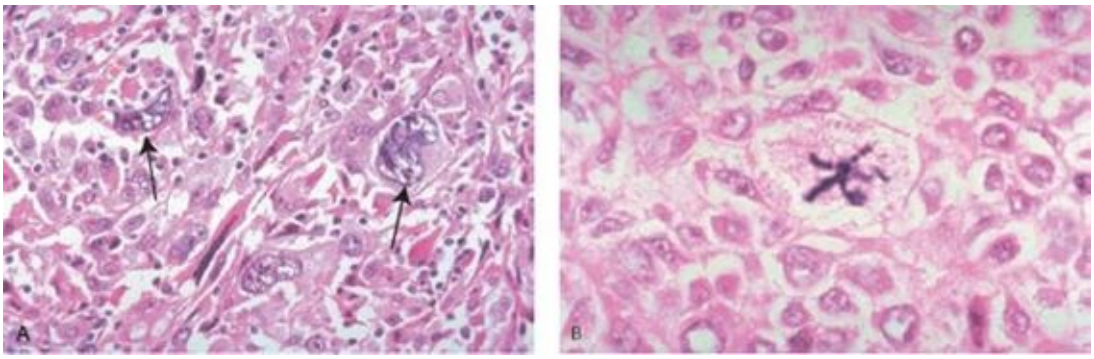


FIGURA 8-7 • Características anaplásicas de los tumores malignos. (**A**) Las células de este carcinoma anaplásico son altamente pleomórficas (es decir, tienen diversos tamaños y formas). Los núcleos son hipercromáticos y son grandes en comparación con el citoplasma. Están presentes células gigantes

tumorales multinucleadas (*flechas*). (**B**) Una célula maligna en metafase muestra una figura mitótica anómala (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 162). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

TABLA 8-3 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS NORMALES CON LAS DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

CARACTERÍSTICAS	CÉLULAS NORMALES	CÉLULAS CANCEROSAS
Crecimiento	Regulado	No regulado
Diferenciación	Alta	Baja
Estabilidad genética	Estable	Inestable
Dependencia del factor de crecimiento	Dependiente	Independiente
Dependencia de la densidad	Alta	Baja inhibición
Adhesión de una célula a otra	Alta	Baja
Dependencia del anclaje	Alta	Baja
Comunicación entre una célula y otra	Alta	Baja
Expectativa de vida de las células	Limitada	Ilimitada
Expresión antigénica	Ausente	Es posible que esté presente
Producción de sustancias (p. ej., proteasas, hormonas)	Normal	Anómalo
Composición y arreglo citoesquelético	Normal	Anómalo

Las características de proliferación y diferenciación alteradas están relacionadas con otros diversos cambios en las características y función de la célula que distinguen las células cancerosas de sus contrapartes normalmente diferenciadas. Estos cambios se enumeran en la tabla 8-3.

Inestabilidad genética. La mayoría de las células cancerosas muestran una característica denominada *inestabilidad genética* que a menudo se considera que es patognomónico del cáncer. El concepto surgió después del hallazgo de que en las células normales son raras las mutaciones no corregidas porque numerosos mecanismos celulares las evitan. Para explicar la elevada frecuencia de mutaciones en las células cancerosas, se cree que éstas tienen un «fenotipo de mutación» con inestabilidad genética que contribuye al desarrollo y progresión del cáncer[2]. Las características de la inestabilidad genética

incluyen aneuploidía, en la que se pierden o ganan cromosomas; inestabilidad intracromosómica, que incluye inserciones, delecciones y amplificaciones; inestabilidad del microsatélite, que comprende secuencias cortas, repetitivas, del ADN; y mutaciones puntuales.

Independencia del factor de crecimiento. Otra característica de las células cancerosas es la capacidad de proliferar incluso en ausencia de factores de crecimiento. Esta característica se observa a menudo cuando las células cancerosas se propagan en cultivo celular; no es necesaria la adición de suero, que es rico en factores de crecimiento, para que proliferen los cánceres. Las células normales que crecieron en cultivo a menudo mueren sin la adición de suero o un factor de crecimiento. En algunos casos, esto se debe a que las células cancerosas se dividen con rapidez sin que se fije un factor de crecimiento a su receptor. Las células de cáncer de mama que no expresan receptores de estrógeno son un ejemplo. Estas células cancerosas crecen incluso en ausencia de estrógenos, que son el estímulo de crecimiento normal para las células epiteliales de los conductos mamarios. Algunas células cancerosas producen sus propios factores de crecimiento y los secretan hacia el medio de cultivo, mientras que otras tienen receptores anómalos o proteínas de señalización que activan de manera inadecuada las vías de señalización del crecimiento en las células.

Inhibición dependiente de la densidad celular. Las células cancerosas a menudo pierden la *inhibición dependiente de la densidad celular,* que es el cese del crecimiento después de que las células alcanzan una densidad particular. En ocasiones a esto se le denomina *inhibición de contacto* porque las células a menudo dejan de crecer cuando se ponen en contacto unas con otras. En la cicatrización de heridas, la inhibición de contacto causa que el crecimiento tisular se detenga en el punto en donde los bordes de la herida se unen. Sin embargo, las células cancerosas tienden a crecer de manera desenfrenada sin considerar el tejido adyacente. Las posibles explicaciones, para la pérdida de la inhibición por contacto dependiente de la densidad, incluyen la independencia del factor de crecimiento, mecanismos oxidativos[14, 15] y alteraciones en la interacción entre la adhesión celular y las vías de señalización del crecimiento celular (p. ej., receptores de integrina superficial, proteína cinasa activada por mitógenos [PAM] y la fosforilación de la cinasa de adhesión focal [CAF])[14, 16].

Cohesión y adhesión celular. La reducción de la tendencia de las células

cancerosas a pegarse unas a otras (es decir, la pérdida de la cohesión y adhesión) permite que se separen las células de la superficie del tumor; estas células aparecen en los líquidos corporales o secreciones circundantes y a menudo es posible detectarlas utilizando métodos citológicos. Las cadherinas son moléculas de adhesión que vinculan una célula con las células adyacentes. Extracelularmente, las cadherinas de una célula se unen a las cadherinas de las células adyacentes, lo que causa una fijación de una célula a la otra. Intracelularmente, las cadherinas están conectadas con el citoesqueleto de actina a través de proteínas intermedias, que incluyen cateninas. Se ha propuesto que el complejo cadherina-catenina-actina, al actuar con otras proteínas, participa en la migración celular, apoptosis y regulación del ciclo celular. En algunos cánceres, la molécula de adhesión celular E-cadherina parece desempeñar un papel importante en la falta de cohesión de las células cancerosas y el aumento en la tendencia de éstas a desprenderse y migrar hacia los tejidos circundantes. La E-cadherina se reduce en la superficie celular, mientras que su compañera la proteína β–catenina se acumula dentro de las células cancerosas y se relaciona con la actinina-4, la proteína fijadora de la actina del citoesqueleto. Se ha postulado que es posible que la interacción resultante de la β–catenina con la actinina-4, en ausencia de la E-cadherina, sea el «interruptor» que apaga la adhesión de una célula cancerosa con otra y activa la motilidad de la célula cancerosa y otros mecanismos que facilitan la invasión y metástasis[17].

Dependencia del anclaje. Las células cancerosas difieren también de sus contrapartes normales en el logro de la independencia del anclaje. Para vivir y crecer, las células epiteliales normales deben anclarse a alguna de las células vecinas o a la matriz extracelular subyacente. Si las células normales se desprenden, a menudo sufren un tipo de apoptosis denominado *anoikis,* un término griego que quiere decir «sin hogar». Las células epiteliales normales deben fijarse a otras células o a la matriz extracelular para mantenerse vivas. Sin embargo, las células cancerosas con frecuencia permanecen viables y se multiplican sin las fijaciones normales a otras células y la matriz extracelular. Las células cancerosas a menudo sobreviven en microambientes diferentes de los de las células normales. Aunque el proceso de independencia del anclaje es complejo y no se comprende del todo, estudios recientes han progresado en la comprensión de los genes y las vías mecánicas implicadas[18].

Comunicación entre células. Otra característica de las células cancerosas es una mala comunicación entre una célula y otra, la cual a su vez contribuye a

otras características de las células cancerosas. El deterioro de la comunicación entre una célula y otra interfiere con la formación de conexiones intercelulares y la respuesta a las señales derivadas de la membrana. Por ejemplo, en algunos tipos de cáncer se han descrito cambios en las proteínas de la unión de la distancia interoclusal, que permiten la continuidad citoplásmica y la comunicación entre las células[19].

Expectativa de vida de las células. Las células cancerosas difieren de las células normales en que son *inmortales*, con una expectativa de vida ilimitada. Si las células normales no cancerosas se cosechan del cuerpo y se cultivan, la mayoría de las células se divide un número limitado de veces, por lo general cerca de 50 duplicaciones de la población, luego se vuelven senescentes y ya no se dividen más. En contraste con la expectativa de vida limitada de las células normales, las células cancerosas se dividen un número infinito de veces, de ahí que logren la inmortalidad. Los telómeros son secuencias de nucleótidos repetitivos en las extremidades más distales de las ramas de los cromosomas. Los telómeros se acortan con cada división celular. Cuando la longitud ha disminuido lo suficiente, los cromosomas ya no se replican y ya no ocurre división celular. La mayoría de las células cancerosas mantienen concentraciones altas de telomerasa, una enzima que evita el acortamiento de los telómeros. Esto evita que envejezcan y lleguen a la longitud mínima crítica que está relacionada con la senescencia replicativa celular.

Expresión antigénica. Las células cancerosas expresan también varias moléculas de la superficie celular o antígenos que se identifican inmunitariamente como extraños. Los genes de una célula codifican estos *antígenos tisulares*. Muchas células cancerosas transformadas se revierten a los patrones embrionarios de expresión génica y producen antígenos que son inmunitariamente distintos de los antígenos que expresan las células del tejido bien diferenciado del cual se originó el cáncer. Algunos cánceres expresan antígenos fetales que no se producen en células similares en el adulto. Los antígenos tumorales son útiles en la clínica como marcadores para indicar la presencia, recurrencia o crecimiento progresivo de un cáncer.

Producción de enzimas, hormonas y otras sustancias. Las células cancerosas producen sustancias que las células normales del tejido de origen no producen ni secretan en cantidades menores. Es posible que también secreten enzimas de degradación que favorecen la invasión y la diseminación metastásica. Las células cancerosas también realizan síntesis de hormonas o producción y

secreción de sustancias procoagulantes que afectan los mecanismos de coagulación.

Cambios citoesqueléticos. Por último, las células cancerosas en ocasiones muestran cambios y anomalías citoesqueléticas. Éstas comprenden la aparición de tipos de filamento intermedio anómalo o cambios en los filamentos de actina y microtúbulos que facilitan la invasión y metástasis. La actina, los microtúbulos y sus proteínas reguladoras siguen siendo el foco de muchas investigaciones relacionadas con el cáncer.

Invasión y metástasis

A diferencia de los tumores benignos, que crecen por expansión y suelen estar rodeados por una cápsula, el cáncer se disemina mediante la invasión directa y extensión, sembrando las células cancerosas en las cavidades corporales y la diseminación metastásica a través de las vías sanguíneas y linfáticas. La palabra *cáncer* se deriva del latín «cangrejo» porque los cánceres crecen y se diseminan enviando prolongaciones de forma de cangrejo hacia los tejidos circundantes. La mayoría de los cánceres sintetizan y secretan enzimas que desintegran proteínas y contribuyen a la infiltración, invasión y penetración de los tejidos circundantes. La falta de una línea de demarcación nítida que los separe de los tejidos que los rodean dificulta la extirpación quirúrgica completa de los tumores malignos. A menudo es necesario que el cirujano extirpe porciones de tejido aparentemente normal que rodea al tumor para que el patólogo establezca que están presentes márgenes libres de cáncer alrededor del tumor extirpado, con lo que se asegura que el tejido remanente no tenga cáncer.

La *siembra* de células cancerosas en las cavidades corporales ocurre cuando un tumor desprende células dentro de estos espacios. Lo más frecuente es que esté comprometida la cavidad peritoneal, aunque también es posible que otros espacios como la cavidad pleural, cavidad pericárdica y espacios articulares estén afectados. La siembra hacia la cavidad peritoneal es particularmente frecuente con los cánceres de ovario. De manera similar a los cultivos de tejido, los tumores en estos sitios crecen en masas y a menudo se relacionan con acumulación de líquido (p. ej., ascitis, derrame pleural)[2]. A menudo, la siembra de cánceres hacia otras áreas del cuerpo es una complicación posoperatoria de la extirpación de un cáncer. Se utiliza el término *metástasis* para describir el desarrollo de un tumor secundario en un sitio distante del tumor primario[2, 13]. Puesto que, con frecuencia, los tumores metastásicos retienen muchas de las características del tumor primario del que

se derivaron, es posible determinar el sitio del tumor primario a partir de las características del tumor metastásico. Algunos tumores tienden a metastatizar al principio de su evolución, mientras que otros no lo hacen hasta más tarde. En ocasiones, un tumor metastásico se encuentra mucho más avanzado incluso antes de que el tumor primario se vuelva clínicamente detectable. Los tumores malignos del riñón, por ejemplo, en ocasiones son asintomáticos y pasan desapercibidos por completo hasta que se encuentra una lesión metastásica en el pulmón.

Las metástasis ocurren a través de los canales linfáticos (es decir, diseminación linfática) y los vasos sanguíneos (es decir, diseminación hematógena)[2]. En muchos tipos de cáncer, la primera evidencia de enfermedad diseminada es la presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos que drenan el área del tumor. Cuando ocurre metástasis a través de la vía linfática, las células tumorales se alojan primero en el ganglio linfático inicial que recibe el drenaje proveniente del sitio tumoral. Una vez dentro de este ganglio linfático, en ocasiones las células mueren por falta de un ambiente adecuado, crecen hasta formar una masa palpable o permanecen inactivas por razones desconocidas. Si sobreviven y crecen, las células cancerosas se diseminan desde ganglios linfáticos más distantes hacia el conducto torácico y entonces obtienen acceso a la circulación sanguínea.

Se utiliza el término *ganglio centinela* para describir el ganglio linfático inicial al que el tumor primario drena[2]. Debido a que la metástasis inicial del cáncer de mama es casi siempre linfática, la diseminación linfática y, por lo tanto, el grado de la enfermedad se determinan a través de un mapeo linfático y la biopsia del ganglio linfático centinela. Esto se hace mediante la inyección de un marcador radioactivo o una tinta azul dentro del tumor para determinar el primer ganglio linfático en la vía del drenaje linfático proveniente del cáncer. Una vez que se ha identificado el ganglio centinela, se examina para determinar la presencia o ausencia de células cancerosas. El procedimiento se utiliza también para mapear la diseminación del melanoma u otros cánceres que tienen una diseminación metastásica inicial a través del sistema linfático.

Con la diseminación hematógena, las células cancerosas diseminadas a través de la sangre entran en el flujo venoso que drena el sitio de la neoplasia primaria. Las células cancerosas también entran en los vasos sanguíneos relacionados con el tumor que infiltran el tumor o que se encuentran en su periferia. Antes de entrar en la circulación general, la sangre venosa proveniente del tubo digestivo, páncreas y bazo van a la vía de la vena porta hasta el hígado. Éste, por lo tanto, es un sitio frecuente para la diseminación

metastásica de los cánceres que se originan en estos órganos. Aunque el sitio de la diseminación hematógena suele estar relacionado con el drenaje vascular del tumor primario, algunos tumores metastatizan a distancia y a sitios no relacionados. Una explicación es que las células de tumores diferentes tienden a metastatizar a órganos blanco específicos que proporcionan el microambiente adecuado que contiene sustancias como citocinas o factores de crecimiento que necesitan para su supervivencia[2]. Por ejemplo, se ha encontrado que la transferrina, una sustancia promotora del crecimiento que se aísla del tejido pulmonar, estimula el crecimiento de células malignas que es típico que metastaticen los pulmones. Otros órganos que son sitios preferenciales para las metástasis contienen citocinas particulares, factores de crecimiento y otras características microambientales que facilitan la supervivencia y crecimiento del tumor metastásico.

La naturaleza selectiva de la diseminación hematológica indica que la metástasis es un proceso muy bien orquestado, de pasos múltiples y sólo un pequeño clon selecto de células cancerosas tiene la combinación correcta de productos génicos para realizar todos los pasos necesarios para el establecimiento de un tumor secundario. Para metastatizar, una célula cancerosa debe ser capaz de desprenderse del tumor primario, invadir la matriz extracelular circundante, entrar a un vaso sanguíneo, sobrevivir el paso en el torrente sanguíneo, salir de la circulación sanguínea en un sitio favorable, invadir el tejido circundante, empezar a crecer y establecer un riego sanguíneo (figura 8-8). Sin embargo, existe también creciente evidencia del papel significativo del ecosistema de la célula cancerosa, el cual incluye, aunque no se limita a, la matriz extracelular, células nerviosas, leucocitos, células endoteliales, adipositos, fibroblastos y macrófagos, para permitir que las células cancerosas se establezcan en los sitios metastásicos (figura 8-9).

Existe abundante evidencia que indica que las células cancerosas capaces de producir metástasis secretan enzimas que desintegran la matriz extracelular circundante, lo que les permite moverse con rapidez a través de la matriz degradada y llegar hasta un vaso sanguíneo[20]. Una vez en la circulación, las células tumorales son vulnerables a la destrucción por las células inmunitarias del huésped. Algunas células tumorales se protegen de las células antitumorales del huésped al agregarse y adherirse a los componentes sanguíneos circulantes, en particular las plaquetas, para formar émbolos tumorales. Las células tumorales que sobreviven el viaje en la circulación deben ser capaces de detener su paso mediante la adhesión a la pared vascular. Las células tumorales expresan diversos factores de fijación en la superficie

celular como los receptores de laminina que facilitan su anclaje a la laminina en la membrana basal. Después de la fijación, las células tumorales secretan enzimas proteolíticas como la colagenasa tipo iv que degrada la membrana basal y facilita la migración de las células tumorales a través de la membrana capilar hacia el área intersticial, en donde posteriormente establece el crecimiento de un tumor secundario.

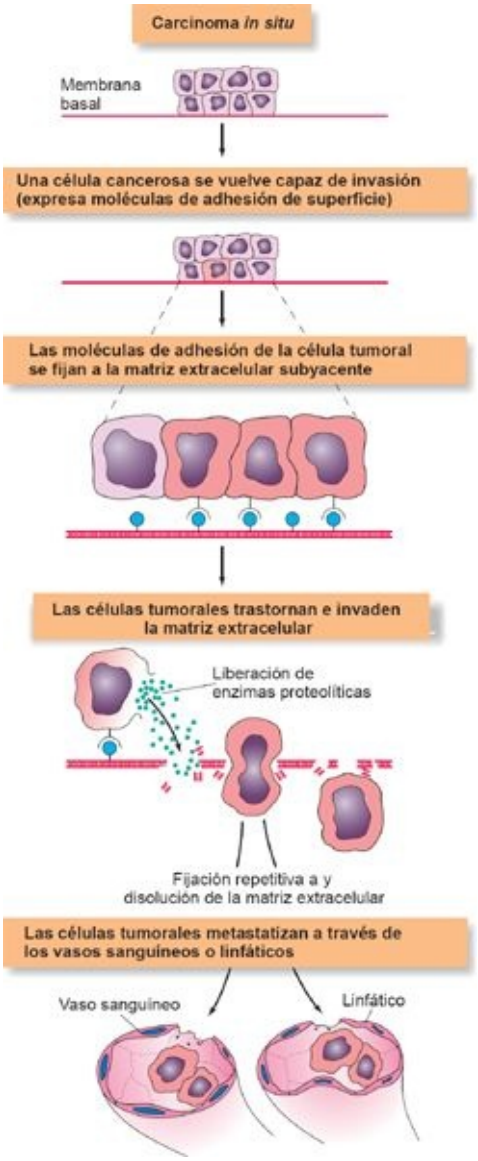


FIGURA 8-8 • Mecanismos de la metástasis tumoral. Pasos por los cuales un tumor maligno penetra la membrana basal y después invade el ambiente extracelular. Primero el tumor adquiere la capacidad de fijarse a componentes de la matriz extracelular. Muchas moléculas de adhesión median esta fijación. Después se liberan enzimas proteolíticas desde las células tumorales y se degrada la matriz extracelular. El cáncer invasor se mueve a través del ambiente extracelular y después penetra a través de los vasos sanguíneos y linfáticos mediante los mismos mecanismos (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine (6a ed., p. 193). Philadelphia, PA: Lippincott

Williams & Wilkins).

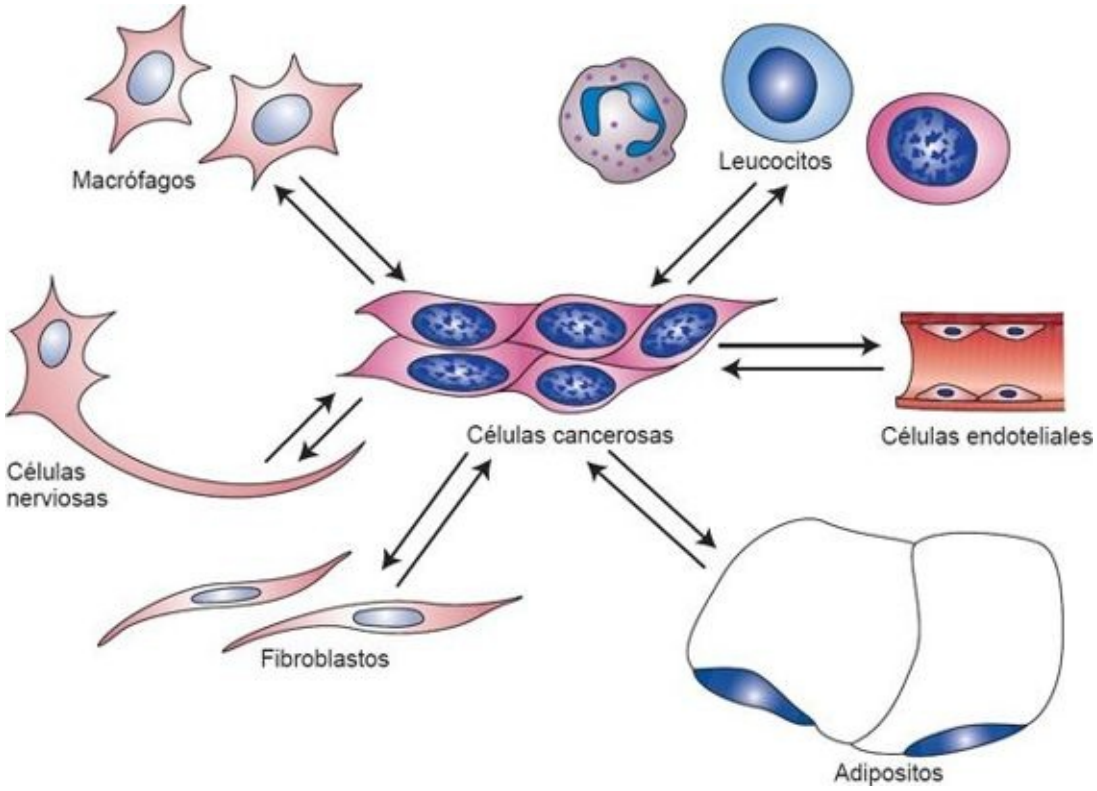


FIGURA 8-9 • El ecosistema de la célula cancerosa. Las nuevas células cancerosas interactúan con las células no malignas en su ambiente (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 194). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Una vez en el sitio del tejido distante, el proceso del desarrollo del tumor metastásico depende del establecimiento de vasos sanguíneos y factores de crecimiento específicos que promuevan la proliferación de las células tumorales. Éstas así como otras células en el microambiente, secretan factores que permiten el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos dentro del tumor, un proceso denominado *angiogénesis*[2]. La presencia de factores de crecimiento, estimuladores o inhibidores, se correlaciona con el patrón de metástasis específico del sitio.

Crecimiento tumoral

Una vez que las células tienen un riego sanguíneo adecuado, la velocidad de crecimiento tisular en los tejidos normales y cancerosos depende de 3 factores:

1. El número de células que se dividen en forma activa o que se mueven a

través del ciclo celular.
2. La duración del ciclo celular.
3. El número de células que se pierden en relación con el número de células nuevas que se producen.

Una de las razones por la que los tumores cancerosos a menudo parecen crecer tan rápido se relaciona con el tamaño del conjunto de células que participa en forma activa en los ciclos. Se ha mostrado que el tiempo del ciclo celular en la célula del tejido canceroso no necesariamente es más corto que el de las células normales. Más bien, las células cancerosas no mueren en el tiempo previsto y los factores de crecimiento evitan que las células salgan del ciclo celular y entren en la fase G_0. De ahí que un mayor porcentaje de células participen en forma activa en el ciclo en comparación con lo que ocurre en el tejido normal.

La proporción de células en división a células en reposo en una masa de tejido se denomina *fracción de crecimiento.* El *tiempo de duplicación* es el lapso de tiempo necesario para que se duplique la masa total de células en un tumor. Conforme aumenta la fracción de crecimiento, disminuye el tiempo de duplicación. Cuando los tejidos normales alcanzan su tamaño adulto, se llega al equilibrio entre el nacimiento de células y la muerte celular. Sin embargo, las células cancerosas continúan dividiéndose hasta que las limitaciones en el suministro de sangre y nutrientes inhiban su crecimiento. Cuando esto sucede, el tiempo de duplicación de las células cancerosas disminuye. Si se grafica el crecimiento tumoral contra el tiempo en una escala semilogarítmica, la tasa de crecimiento inicial es exponencial y entonces tiende a disminuir o aplanarse con el tiempo. Esta caracterización del crecimiento tumoral se denomina *modelo gompertziano* y se utiliza para estudiar los efectos de los medicamentos sobre las células cancerosas[2].

Mediante métodos radiográficos convencionales, un tumor suele no ser detectable hasta que se ha duplicado 30 veces y contiene más de mil millones de células (10^9). En este punto, tiene un tamaño aproximado de 1 cm. Se investigan métodos para identificar los tumores de tamaños menores. En algunos casos, la aplicación de la ecografía y la imagen por resonancia magnética (IRM) permite la detección de tumores menores de 1 cm. Después de 35 duplicaciones, la masa contiene más de un billón (10^{12}) de células, número suficiente para matar al huésped.

EN RESUMEN

Las neoplasias son benignas o malignas. Los tumores benignos y malignos difieren en términos de características de las células, forma de crecimiento, tasa de crecimiento, potencial para metástasis, capacidad de producir efectos generalizados, tendencia a causar destrucción tisular y capacidad de causar la muerte. El crecimiento de un tumor benigno se restringe al sitio de origen y el tumor no suele causar la muerte a menos que interfiera con las funciones vitales. Las neoplasias malignas crecen de una manera mal controlada que carece de organización normal, se disemina a partes distantes del cuerpo y causa la muerte a menos que se inhiba o se detenga el crecimiento tumoral y las metástasis mediante tratamiento. Existen 2 tipos básicos de cáncer: tumores sólidos y tumores hematológicos. En los

tumores sólidos, el tumor primario está en un principio confinado a un órgano o tejido específico, mientras que los cánceres hematológicos se diseminan desde el inicio.

El cáncer es un trastorno de la proliferación y diferenciación celulares. El término *anaplasia* se emplea para describir la pérdida de la diferenciación celular en el tejido canceroso. Las células cancerosas indiferenciadas están marcadas por varios cambios morfológicos, que incluyen variaciones en tamaño y forma, lo que se denomina *pleomorfismo.* Las características de la proliferación alterada y la diferenciación se relacionan con otros cambios en las características y función celulares, que incluyen la inestabilidad genética; la dependencia del factor de crecimiento; la pérdida de la inhibición dependiente de la densidad celular y la de la dependencia de la cohesión y adhesión, así como el anclaje; comunicación anómala

entre las células; expectativa de vida celular indefinida (inmortalidad); expresión de antígenos tisulares alterados; secreción anómala de enzimas de degradación que permiten la invasión y la diseminación metastásica o la producción ectópica de hormonas; y las características anómalas del citoesqueleto.

La diseminación del cáncer ocurre a través de 3 vías: la invasión y extensión directa, la siembra de células cancerosas en las cavidades del cuerpo y la diseminación metastásica a través de las vías vascular o linfática. Sólo un clon proporcionalmente pequeño de células cancerosas es capas de dar metástasis. Para metastatizar, una célula cancerosa debe ser capaz de desprenderse del tumor primario, invadir la matriz extracelular circundante, llegar al interior de un vaso sanguíneo, sobrevivir el paso en el torrente sanguíneo, salir de la circulación en una localización favorable,

invadir el tejido circundante y empezar a crecer. La tasa de crecimiento del tejido canceroso depende de la proporción entre las células que se están dividiendo y las que están en reposo (fracción de crecimiento), y el tiempo que se lleva en duplicarse el número total de células de un tumor (tiempo de duplicación). Un tumor suele no ser detectable hasta que se duplica 30 veces y contiene mil millones de células.

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir diversos tipos de genes relacionados con el cáncer y vías celulares y moleculares relacionadas con el cáncer.
- Describir acontecimientos genéticos y factores epigénicos que son importantes en la génesis tumoral.
- Exponer la importancia de las células troncales del cáncer, angiogénesis y el microambiente celular en el crecimiento del cáncer y sus metástasis.

Las causas de los cánceres son muy diversas y complejas. Es útil analizar las causas en términos de:

1. Los mecanismos genéticos y moleculares que participan y que caracterizan la transformación de las células normales en células

cancerosas.

2. Los factores externos y más contextuales como edad, herencia y agentes ambientales que contribuyen al desarrollo y progresión del cáncer.

Juntos, ambos mecanismos contribuyen a una red causal multidimensional por medio de la cual los cánceres se desarrollan y progresan con el tiempo.

Bases genéticas y moleculares del cáncer

Se cree que la patogénesis molecular de la mayoría de los cánceres se origina con una mutación o daño genético con los cambios resultantes en la fisiología celular que transforman una célula que funciona con normalidad en una célula cancerosa. Es posible también que en la patogénesis molecular del cáncer participen factores epigénicos implicados en el silenciamiento de uno o varios genes. En años recientes, se identificó un papel importante de las células troncales del cáncer en su patogénesis y continúa estudiándose. Por último, el microambiente celular, que comprende múltiples tipos celulares, el complejo medio de citocinas y factores de crecimiento y la matriz extracelular, ahora se reconoce como un contribuyente importante para el desarrollo, crecimiento y progresión del cáncer.

Genes relacionados con el cáncer

La mayoría de los genes relacionados con el cáncer se clasifican en 2 amplias categorías según aumente el riesgo del cáncer una actividad excesiva o la actividad insuficiente del gen. La categoría relacionada con la actividad excesiva del gen comprende a los *protooncogenes*, los cuales son genes normales que se convierten en oncogenes causantes de cáncer si tienen alguna mutación. Los protooncogenes codifican las proteínas celulares normales como los factores de crecimiento, los receptores del factor de crecimiento, las moléculas de señalización del factor de crecimiento y los factores de transcripción que favorecen el crecimiento celular o aumentan la señalización dependiente del factor de crecimiento. Por ejemplo, el protooncogén C-Myc está vinculado con el carcinoma espinocelular de la boca. La dieta de una persona influencia el aumento de la actividad de los protooncogenes y, por ello, debe favorecerse una dieta balanceada para intentar disminuir la actividad de los protooncogenes[21, 22].

La categoría relacionada con la actividad insuficiente del gen comprende los *genes supresores de tumor*, los cuales, al ser menos activos crean un ambiente en el cual se promueve el cáncer. Los genes supresores de tumor

incluyen el gen del retinoblastoma (*RB*), el cual normalmente evita la división celular y el gen *TP53*, el cual se activa en las células con ADN dañado para iniciar la apoptosis[2, 23]. La pérdida de la actividad del *RB* acelera el ciclo celular y conduce a un aumento en la proliferación celular[24], mientras que la inactividad del *TP53* aumenta la supervivencia de las células con ADN dañado. El gen *TP53* se ha convertido en un indicador pronóstico confiable[23]. Existen varios acontecimientos genéticos que conducen a la formación de oncogenes o la pérdida de la función del gen supresor de tumores.

Acontecimientos genéticos que conducen a la formación o activación del oncogén. Existen varios acontecimientos genéticos que crean o activan los oncogenes. Un suceso frecuente es un punto de mutación en el cual existe un solo cambio en la base nucleótida debido a una inserción, delección o sustitución. Un ejemplo de un oncogén causado por puntos de mutación es el oncogén *ras*, que se ha encontrado en muchos cánceres. Los miembros de la familia de protooncogenes *ras* son proteínas de transmisión de señales importantes que transmiten señales de crecimiento al núcleo. De ahí que la activación del oncogén *ras* aumente la proliferación celular.

Tradicionalmente, se ha relacionado a las translocaciones cromosómicas con cánceres como el linfoma de Burkitt y la leucemia mielógena crónica (LMC). En el linfoma de Burkitt, el protooncogén que codifica una proteína de señalización de crecimiento, presenta translocación de su posición normal en el cromosoma 8 al cromosoma 14[2, 3] (figura 8-10C). El resultado de la translocación en la LMC es la aparición del denominado *cromosoma Philadelphia* que afecta a los cromosomas 9 y 22 y la formación de una proteína de fusión anómala, una proteína oncógena híbrida (bcr-abl) que promueve la proliferación celular (figura 8-10A y B). La biotecnología y la genómica permiten la identificación de las translocaciones del gen y un aumento en la comprensión de la forma en que estas translocaciones, incluso dentro del mismo cromosoma, contribuyen a la génesis tumoral mediante la creación de proteínas de fusión anómalas que promueven la proliferación celular.

Otro suceso genético frecuente en el cáncer es la amplificación del gen. Las copias múltiples de ciertos genes conducen a una expresión excesiva, con concentraciones mayores de lo normal de proteínas que aumentan la proliferación celular. Por ejemplo, el gen del receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER-2/neu*) está amplificado en muchos cánceres de mama; su presencia indica un tumor agresivo de mal pronóstico[25]. Uno de los agentes que se utiliza en el tratamiento de los cánceres de mama

que tienen expresión excesiva del *HER-2/neu* es trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se fija de manera selectiva al HER-2, con lo que inhibe la proliferación de las células tumorales que tienen una expresión excesiva de HER-2.

Acontecimientos genéticos que conducen a la pérdida de la función del gen supresor de tumor. Los genes supresores de tumor inhiben la proliferación de las células en un tumor. Cuando este tipo de gen está desactivado, se quita una señal genética que normalmente inhibe la proliferación celular, con lo que se causa que se inicie un crecimiento no regulado. Se han encontrado múltiples genes supresores de tumor, que conectan con diversos tipos de cáncer[2]. Reviste interés particular en este grupo el gen *TP53*, que está en la rama corta del cromosoma 17 y codifica la proteína p53. Las mutaciones en el gen *TP53* se han relacionado con cáncer pulmonar, de mama y colon[23]. El gen *TP53* parece también iniciar apoptosis en las células tumorales dañadas por radiación y quimioterapia.

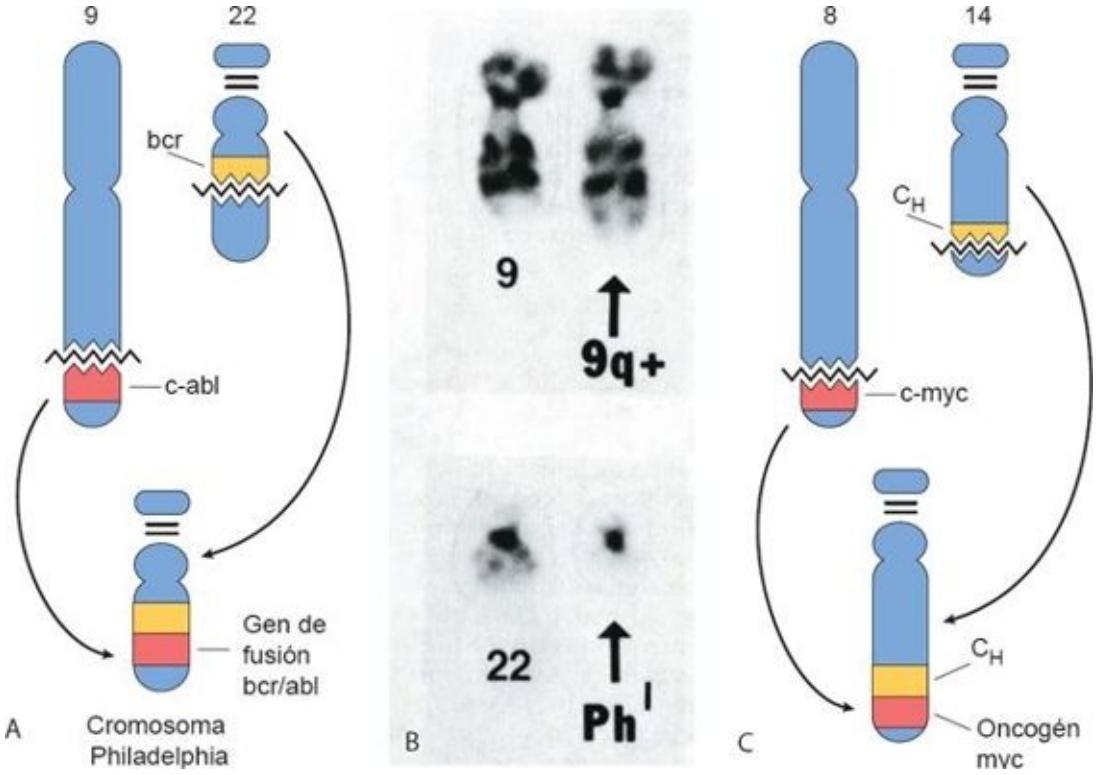


FIGURA 8-10 • Activación del oncogén mediante translocación cromosómica. (**A**) Leucemia mielógena crónica. Ocurre translocación recíproca que se rompe en los extremos de las ramas largas de los cromosomas 9 y 22. Esto da como resultado el cromosoma Philadelphia (Ph1), que contiene un nuevo gen de fusión que codifica una proteína oncógena híbrida (bcr-abl), que se cree que está implicada en la patogénisi de la leucemia mielógena crónica. (**B**) cariotipos de un paciente con LMC que muestra los

resultados de las translocaciones recíprocas entre los cromosomas 9 y 22. El cromosoma Philadelphia se reconoce por un cromosoma 22 más pequeño de lo normal (22q-). Un cromosoma 9 (9q+) de mayor tamaño que su contraparte normal. (**C**) Linfoma de Burkitt. Rupturas cromosómicas que afectan las ramas largas de los cromosomas 8 y 14. El gen c-myc en el cromosoma 8 está translocado a una región del cromosoma 14 adyacente al gen que codifica para la región constante de la cadena pesada de una inmunoglobulina (C_H) (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 174). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque una sola mutación por lo general desempeña un papel importante en la activación del oncogén, la disfunción de los genes supresores de tumor requieren de «2 golpes» para contribuir a una pérdida total de la función, como lo indica la *hipótesis de los 2 golpes* en la carcinogenia[2] (figura 8-11). El primer «golpe» es posible que sea un punto de mutación en un alelo de un cromosoma particular; más tarde, ocurre un segundo «golpe» que afecta el alelo compañero del gen. En los casos hereditarios el primer golpe se hereda de un progenitor afectado y, por lo tanto, está presente en todas las células somáticas del cuerpo. En el RB, el segundo golpe ocurre en una de muchas células retinianas (todas las cuales ya portan el gen mutado). En los casos esporádicos (no heredados), ambas mutaciones (golpes) ocurren en una sola célula somática, cuya descendencia forma el cáncer. En las personas que portan una mutación heredada, como un alelo *RB* mutado, todas las células somáticas son perfectamente normales, excepto por el aumento de riesgo de desarrollar cáncer. Se dice que esta persona es heterocigótica en el locus del gen. El cáncer se desarrolla cuando una persona se vuelve homocigótica para el alelo mutante, un estado que se conoce como *pérdida de heterocigosidad* lo que confiere un mal pronóstico[2]. Por ejemplo, la pérdida de heterocigosidad se sabe que ocurre en los cánceres hereditarios, en los cuales un gen mutado se hereda de un progenitor y se presentan otras condiciones (p. ej., exposición a radiación) que hacen que la persona sea más susceptible al cáncer.

Mecanismos epigénicos

Además de los mecanismos que implican cambios estructurales del ADN y los cromosomas, existen mecanismos moleculares y celulares, denominados *mecanismos epigénicos*, los cuales comprenden cambios en los patrones de expresión génica sin un cambio en el ADN. Los mecanismos epigénicos en ocasiones «silencian» a los genes, como los genes supresores de tumor, de manera que, aunque el gen esté presente, no se expresa y no se hace la proteína supresora de cáncer. Uno de estos mecanismos de silenciamiento es mediante la metilación de la región promotora del gen, un cambio que evita la transcripción y causa la inactividad génica. Los genes silenciados mediante

hipermetilación se heredan y el silenciamiento epigénico de los genes sería el «golpe» inicial en la hipótesis de los 2 golpes descrita antes[22]. Los mecanismos epigénicos que alteran la expresión de los genes relacionados con el cáncer están aún en investigación. Los 2 agentes hipometilantes disponibles parta el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD) y la AML son azacitidina y decitabina[2].

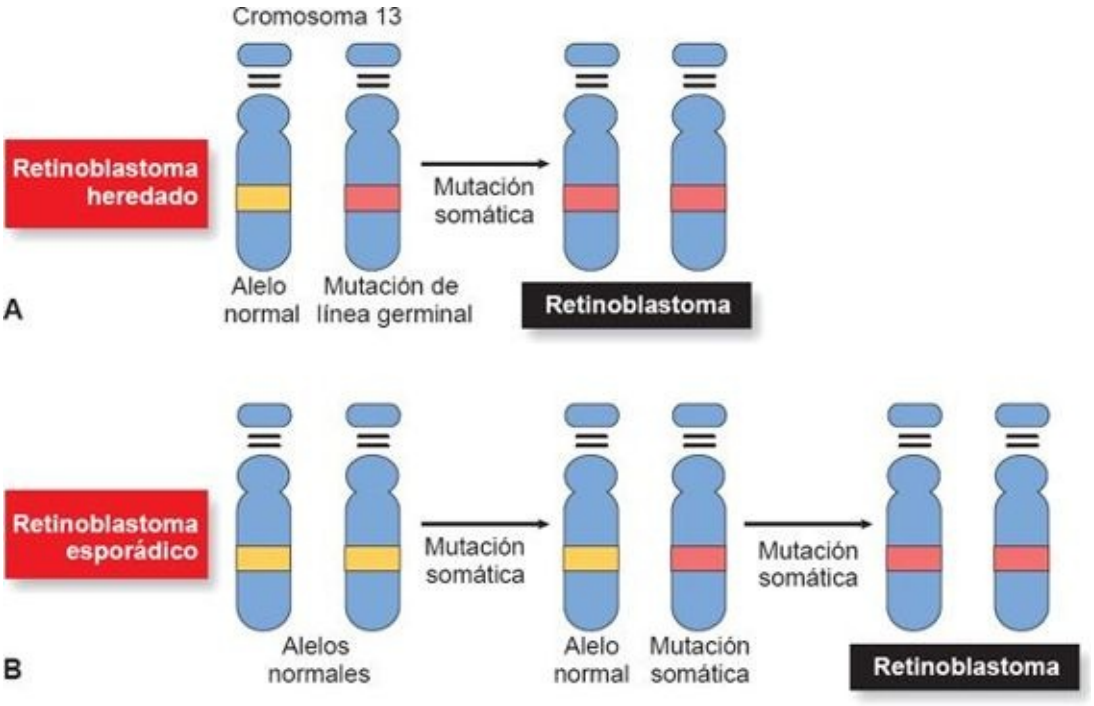


FIGURA 8-11 • El origen de «2 golpes» del RB. (A) Un niño con una forma hereditaria de RB nace con una mutación en línea germinal en un alelo del gen RB localizado en la rama larga del cromosoma 13. Una segunda mutación somática en la retina conduce a desactivación del alelo RB con función normal y el desarrollo posterior de RB. (B) En los casos esporádicos (no hereditarios) de RB, el niño nace con 2 alelos RB normales. Se requiere de 2 mutaciones somáticas independientes para desactivar la función del gen RB y permitir la aparición del clon neoplásico (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 178). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Vías moleculares y celulares

Existen numerosos mecanismos moleculares y celulares con un gran número de vías relacionadas y genes que se sabe o se sospecha que facilitan el desarrollo del cáncer. Los genes que aumentan la susceptibilidad al cáncer o facilitan el cáncer incluyen defectos en los mecanismos de reparación del ADN, defectos en las vías de señalización del factor de crecimiento, evasión de la apoptosis, evitar la senescencia celular, desarrollo de angiogénesis sostenida y metástasis e invasión. Además, las mutaciones génicas relacionadas

permiten la invasión de y supervivencia en el tejido circundante, así como al evasión de la detección y el ataque inmunitarios.

Defectos en la reparación del ADN. En el proceso de oncogenia se ha implicado a los mecanismos génicos que regulan la reparación del ADN dañado (figura 8-12). Los genes de reparación del ADN afectan la proliferación celular y la supervivencia de manera indirecta a través de su capacidad de reparar el daño en los protooncogenes, genes que impactan la apoptosis y genes supresores de tumor[2]. El daño génico es causado por la acción de químicos, radiación o virus, o es posible que sea heredado en la línea germinal. Es significativo que la adquisición de una mutación de un solo gen parece no ser suficiente para transformar las células normales en células cancerosas. Más bien, la transformación cancerosa parece requerir de la activación de múltiples genes mutados de manera independiente.

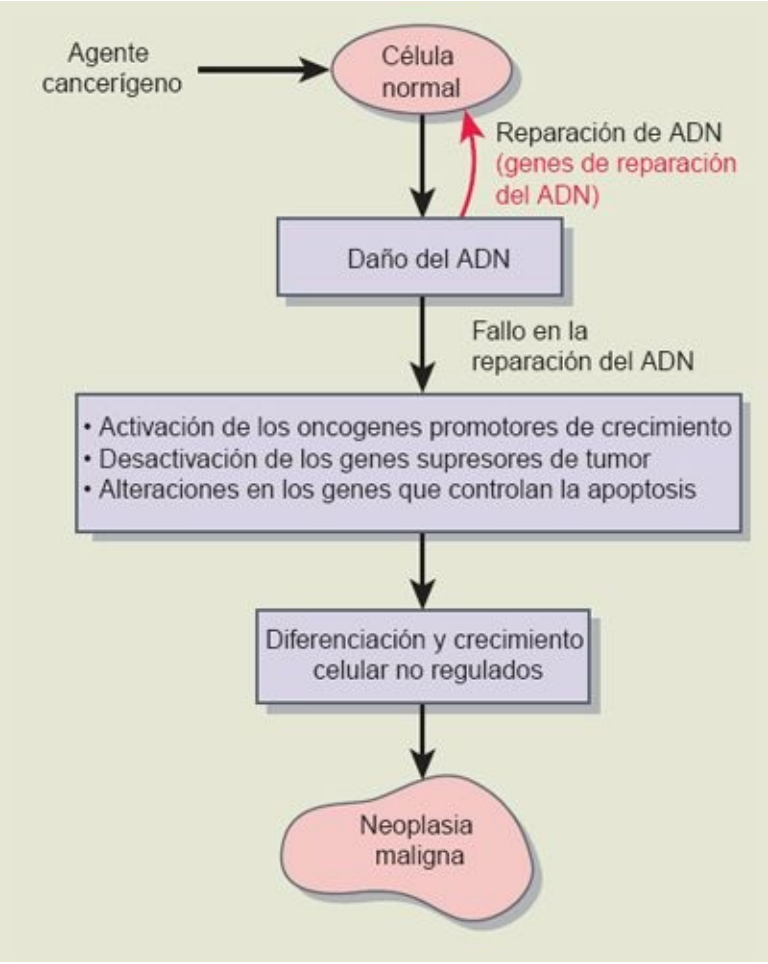


FIGURA 8-12 • Diagrama de flujo que muestra las etapas en el desarrollo de neoplasias malignas provocadas por exposición a un agente oncógeno que produce daño en el ADN. Cuando los genes de

reparación del ADN están presentes (*flecha roja*), se repara el ADN y no ocurre la mutación génica.

Defectos en las vías de señalización del factor de crecimiento. Una manera relativamente frecuente en la cual las células cancerosas obtienen crecimiento autónomo es a través de mutaciones en genes que controlan las vías de señalización del factor de crecimiento. Estas vías de señalización conectan los receptores del factor de crecimiento con sus blancos nucleares[2]. Bajo condiciones normales, la proliferación celular comprende la fijación de un factor de crecimiento a su receptor en la membrana celular, activación del receptor del factor de crecimiento en la superficie interna de la membrana celular, traslado de la señal a través del citosol hasta el núcleo mediante las proteínas de transducción de señal que funcionan como segundos mensajeros, inducción y activación de los factores reguladores que inician la transcripción del ADN y la entrada de la célula al ciclo celular (figura 8-13). Muchas de las proteínas que participan en las vías de señalización que controlan la acción de los factores de crecimiento ejercen sus efectos a través de *cinasas*, enzimas que fosforilan proteínas. En algunos tipos de cáncer como la LMC, ocurre una mutación en un protooncogén que controla la actividad de la tirosina cinasa, lo que causa un crecimiento no regulado y proliferación celular.

Evasión de la apoptosis. Los mecanismos apoptósicos defectuosos desempeñan un papel importante en el cáncer. El fallo de las células cancerosas de sufrir apoptosis en una manera normal tal vez se deba a varios problemas. Es posible que exista una señalización alterada de supervivencia celular, proteínas Ras con actividad excesiva, mutaciones *TP53*, regulación por disminución de los receptores de muerte (p. ej., TRAIL), estabilización de las mitocondrias, desactivación de las proteínas proapoptósicas (p. ej., metilación de caspasa-8), actividad excesiva del factor nuclear κB (NF-κB, por sus siglas en inglés), producción de proteína de choque térmico o incapacidad de las células inmunitarias para inducir la muerte celular[26]. En muchos cánceres se han encontrado alteraciones en las vías apoptósica y antiapoptópsica, genes y proteínas. Un ejemplo son las altas concentraciones de proteína antiapoptósica Bcl-2 que ocurren secundarias a una translocación cromosómica en ciertos linfomas de células B. La membrana mitocondrial es un regulador clave del equilibrio entre la muerte y la supervivencia celular. Las proteínas en la familia Bcl-2 residen en la membrana interna de las mitocondrias y son ya sea proapoptósicas o antiapoptósicas. Debido a que la apoptosis se considera una respuesta celular normal al daño del ADN, es posible que la pérdida de las vías apoptósicas normales contribuya al cáncer permitiendo que las células con

ADN dañado sobrevivan.

Evasión de la senescencia celular. Otra respuesta celular normal al daño del ADN es la senescencia celular. Como se mencionó antes, las células cancerosas se caracterizan por su inmortalidad que se debe a concentraciones altas de telomerasa que evita el envejecimiento y la senescencia de la célula. Las concentraciones altas de telomerasa y la prevención del acortamiento de los telómeros contribuyen también al cáncer y su progresión debido a que la senescencia se considera como una respuesta normal al daño del ADN en las células, así como un mecanismo supresor de tumor y, en los sistemas modelo, los telómeros cortos limitan el crecimiento del cáncer.

Desarrollo de angiogénesis sostenida. Incluso con todas las anomalías genéticas mencionadas antes, los tumores no crecen a menos que ocurra angiogénesis y se les suministren los vasos sanguíneos necesarios para la supervivencia. Se requiere de la angiogénesis no sólo para continuar el crecimiento tumoral sino también para las metástasis. Se desconoce la base molecular para el interruptor angiogénico, aunque parece que implica un aumento en la producción de factores angiogénicos o la pérdida de los inhibidores angiogénicos. El gen *TP53* normal parece inhibir la angiogénesis mediante la inducción de la síntesis de una molécula antiangiogénica denominada *trombospondina-1*[2]. Con la desactivación mutacional de ambos alelos *TP53* (como ocurre en muchos cánceres), las concentraciones de trombospondina-1 disminuyen drásticamente, lo que inclina la balanza a favor de los factores angiogénicos. La angiogénesis está influenciada por la hipoxia y la liberación de proteasas que participan en la regulación del equilibrio entre los factores angiogénicos y los antiangiogénicos. Debido al papel crucial del factor angiogénico en el crecimiento tumoral, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, se aprobó para el tratamiento de los carcinomas metastásicos colorrectal y de células renales, el cáncer pulmonar de células no pequeñas y algunos tumores cerebrales[2]. El tratamiento antiangiogénesis muestra acciones antitumorales sinérgicas cuando se combina con las formas convencionales de quimioterapia en el tratamiento de estos cánceres. Se encuentra en estudio también en otros cánceres. Además, el tratamiento antiangiogénesis tal vez tenga acciones más amplias. Por ejemplo, ahora se piensa que las células cancerosas son una población heterogénea de células que incluyen una población de células troncales de cáncer que se caracterizan por quiescencia mitótica y un aumento en la capacidad de sobrevivir a los agentes quimioterápicos, lo que hace que las células troncales de cáncer sean

particularmente difíciles de tratar. Es posible que las células troncales de cáncer residan cerca de vasos sanguíneos en donde reciben señales de autorrenovación.

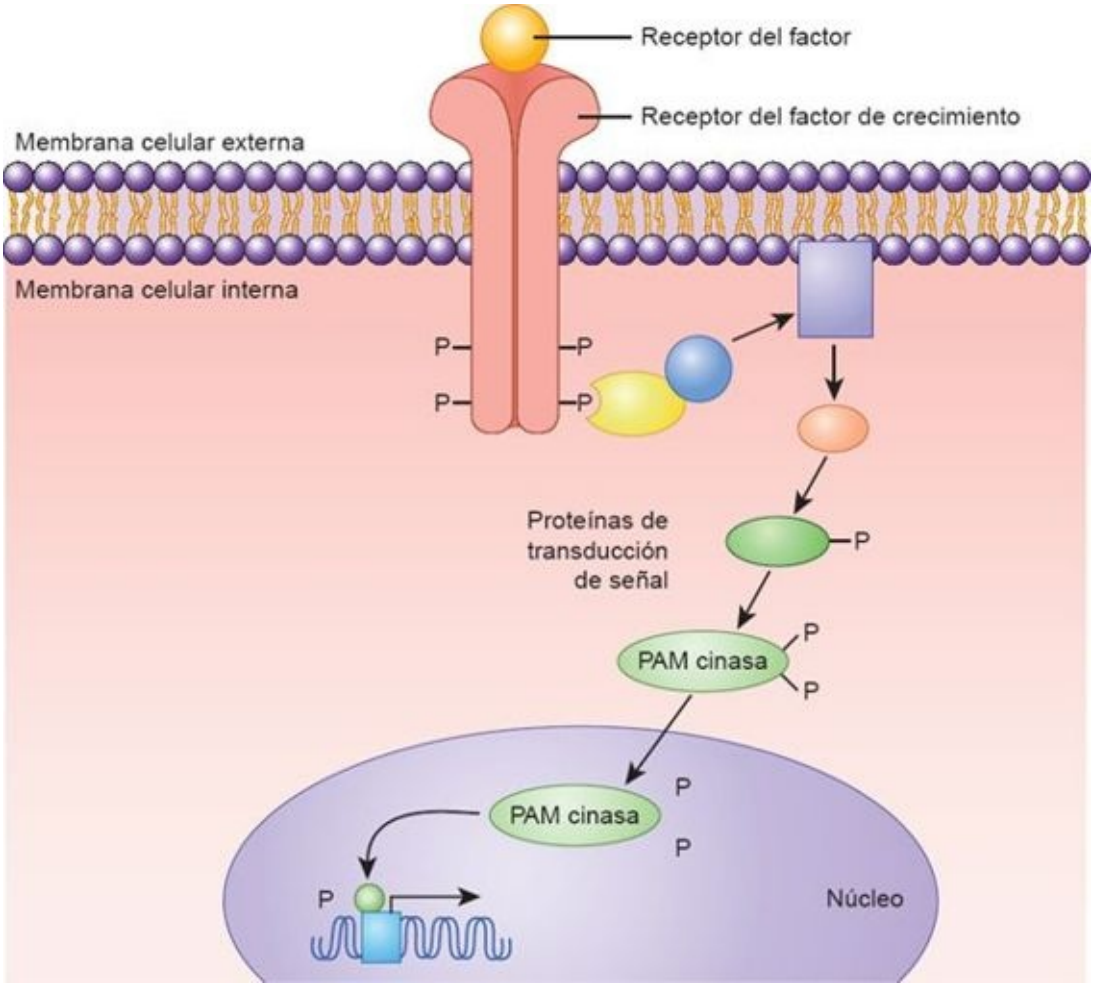


FIGURA 8-13 • Vía para los genes que regulan el crecimiento y replicación celular. El estímulo de una célula normal por un factor de crecimiento provoca la activación del receptor del factor de crecimiento y las proteínas de señalización que transmiten la señal repromoción de crecimiento al núcleo, en donde modula la transcripción génica y la progresión a través del ciclo celular. Muchas de estas proteínas de señalización ejercen sus efectos a través de enzimas denominadas cinasas que fosforilan proteínas. PAM, proteína activada por mitógenos.

Invasión y metástasis. Por último, se sabe que múltiples genes y vías celulares y moleculares participan en la invasión y metástasis. Existe evidencia de que las células cancerosas con propiedades invasoras son en realidad miembros de la población de células troncales de cáncer de las que ya se habló antes. Esta evidencia indica que programas genéticos que son operativos normalmente en las células troncales durante el desarrollo embrionario se vuelven operativos en las células troncales de cáncer, lo que les permite desprenderse, cruzar

límites tisulares, escapar de la muerte por anoikis y colonizar nuevos tejidos[29]. El protooncogén *MET*, el cual se expresa tanto en las células troncales como en las células cancerosas, es un regulador clave del crecimiento invasor. Los hallazgos indican que las condiciones adversas como hipoxia tisular, que está presente con frecuencia en los tumores cancerosos, desencadena su conducta invasora mediante la activación del receptor MET tirosina cinasa.

Papel del microambiente

Tradicionalmente, la biología molecular y celular del cáncer se enfocaba en el cáncer mismo. En fechas más recientes, se describió el papel importante del microambiente en el desarrollo del cáncer y las metástasis. El microambiente de la célula cancerosa consiste de múltiples tipos celulares, que incluyen macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y una variedad de células inmunitarias e inflamatorias; la matriz extracelular; y las sustancias de señalización primaria como las citocinas, quimiocinas y hormonas. Por ejemplo, se sabe que la señalización de la citocina transformante del factor de crecimiento β (TGF-β, por sus siglas en inglés) es importante en la vía celular que conduce a la formación o supresión de la célula cancerosa[30]. Sin embargo, la capacidad del TGF-β de causar que el cáncer progrese y escale a metástasis, depende del microambiente de los diversos tipos celulares y el intercambio de señales entre los tipos celulares. En algunos casos, el fenotipo de una célula cancerosa llega a normalizarse cuando se quita del microambiente tumoral y se sitúa en un ambiente normal y viceversa. Por último, los pasos esenciales necesarios para el crecimiento tumoral y las metástasis, como la angiogénesis y la supervivencia del tumor metastásico, depende del microambiente.

Carcinogenia

Se tiene la hipótesis de que el proceso por medio del cual los agentes cancerígenos (causantes de cáncer) provocan que células normales se conviertan en células cancerosas es un mecanismo de pasos múltiples que se divide en 3 etapas: iniciación, promoción y progresión (figura 8-14). La *iniciación* es el primer paso y describe la exposición de las células a un agente cancerígeno que las vuelve vulnerables a la transformación cancerosa[2]. Los agentes cancerígenos son químicos, físicos o biológicos y producen cambios irreversibles en el genoma de una células previamente normal. Debido a que los efectos de los agentes de iniciación son irreversibles, múltiples dosis divididas logran el mismo efecto que una sola exposición con la misma dosis total o pequeñas cantidades de sustancias altamente cancerígenas. Las células

más susceptibles a las alteraciones mutágenas son aquellas que sintetizan ADN en forma activa.

La *promoción* es el segundo paso que permite un crecimiento abundante de células desencadenado por múltiples factores de crecimiento y químicos[2]. La promoción es reversible si la sustancia promotora se elimina. Las células que se han iniciado de manera irreversible se promueven aun después de períodos de latencia prolongados. El período de latencia varía con el tipo de fármaco, dosis y las características de las células blanco. Muchos cancerígenos químicos se denominan *carcinógenos completos* porque inician y promueven la transformación neoplásica. La *progresión* es el último paso del proceso que se manifiesta cuando las células tumorales adquieren los cambios fenotípicos malignos que promueven la capacidad de invasión, la competencia metastásica, las tendencias de crecimiento autónomo y el aumento en la inestabilidad cariotípica.

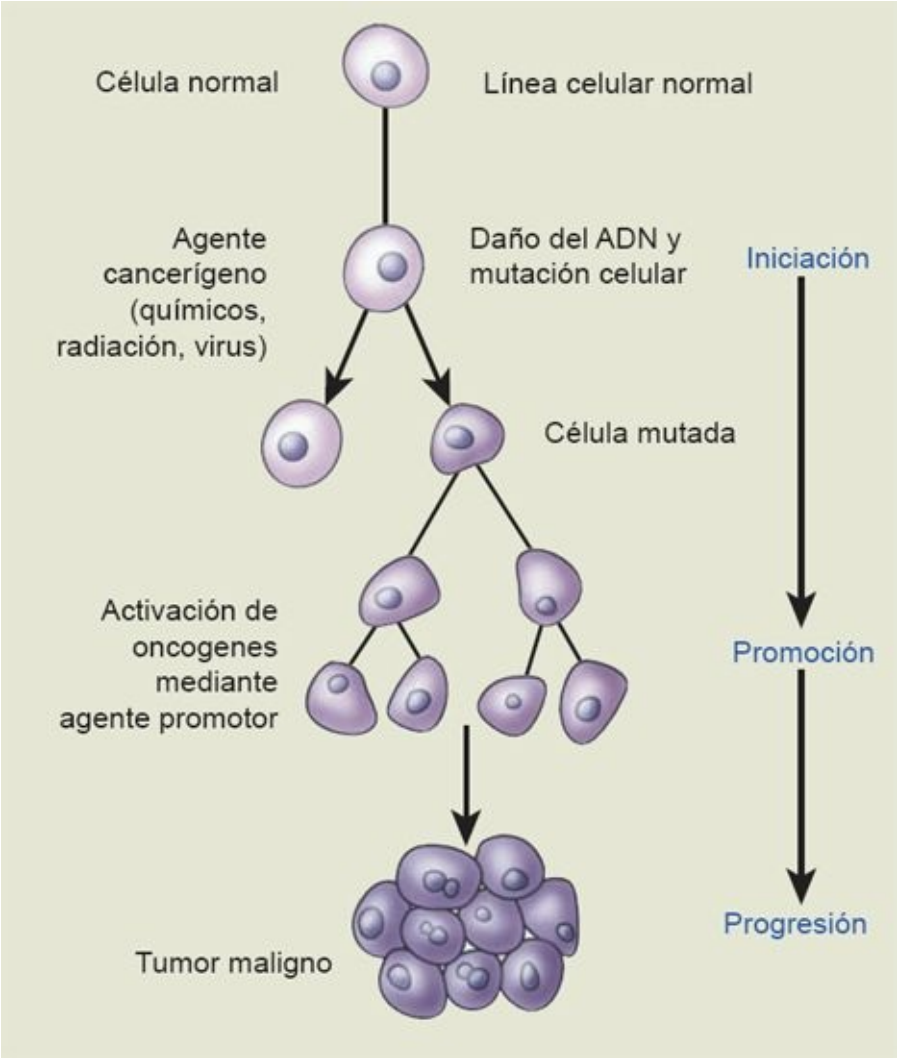


FIGURA 8-14 • Los procesos de iniciación, promoción y progresión en la evolución clonal de los tumores malignos. La iniciación implica la exposición de las células a dosis adecuadas de un agente cancerígeno; la promoción es el crecimiento no regulado y acelerado de las células mutadas; y la progresión es la adquisición de características malignas en las células tumorales.

Factores ambientales y del huésped

Debido a que el cáncer no es una sola enfermedad, es razonable suponer que no tiene una sola causa. Lo más probable es que el cáncer ocurra debido a interacciones entre múltiples factores de riesgo o exposición repetida a un agente cancerígeno. Entre los factores de riesgo tradicionales que se han vinculado con el cáncer son herencia, factores hormonales, mecanismos inmunitarios y agentes ambientales como químicos, radiación y virus causantes de cáncer. En fechas más recientes, se ha presentado un interés en la obesidad como un factor de riesgo de cáncer, se ha informado de una relación fuerte y constante entre la obesidad y la mortalidad por todos los cánceres en varones y mujeres[31]. Las personas obesas tienden a producir una mayor cantidad de andrógenos, una porción de los cuales se convierte en la forma activa de estrógenos en el tejido adiposo, lo que causa un estado funcional de hiperestrogenismo. Debido a la relación de los estrógenos con el cáncer de mama posmenopáusico y el cáncer endometrial, la relación es más fuerte en las mujeres que en los varones[31].

Herencia

Se ha observado una prediposición hereditaria en las familias a casi 50 tipos de cáncer. El cáncer de mama, por ejemplo, ocurre con más frecuencia en mujeres cuyas abuelas, madres, tías o hermanas han presentado también una neoplasia maligna de mama. Se ha documentado una predisposición genética al desarrollo de cáncer para varias lesiones cancerosas y precancerosas que siguen los patrones de herencia mendeliana. Se han identificado 2 genes supresores de tumor, denominados *BRCA1* (carcinoma mamario 1) y *BRCA2* (carcinoma mamario 2), en la susceptibilidad genética a cáncer de mama y de ovario[2]. Las personas que portan una mutación BRCA (carcinoma mamario, por sus siglas en inglés) tienen un riesgo a lo largo de la vida (si viven hasta los 85 años) del 80% de desarrollar cáncer de mama. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de ovario es del 10% al 20% para las portadoras de mutaciones del *BRCA2* y del 40% al 60% para las mutaciones *BRCA1*[2]. Estos genes también se han relacionado con un aumento de riesgo de cáncer de próstata, pancreático, colon y otros cánceres.

Varios cánceres presentan un patrón de herencia autosómica dominante que aumenta en gran medida el riesgo de desarrollar un tumor[2]. La mutación heredada suele ser un punto de mutación que ocurre en un solo alelo de un gen supresor de tumor. Las personas que heredan el gen mutante nacen con una copia del gen normal y una mutante[32, 33]. Para que se desarrolle cáncer, el gen normal debe desactivarse, por lo general a través de una mutación somática. El RB, un tumor de la retina raro de la niñez, es un ejemplo de un cáncer que sigue un patrón de herencia auto-sómico dominante, cerca de un tercio de los RB son hereditarios y los portadores del gen supresor de tumor *RB* mutante tienen un aumento de riesgo significativo para el desarrollo de RB que, por lo general, tiene un compromiso bilateral[32 α 34]. La poliposis adenomatosa familiar del colon también sigue un patrón de herencia autosómica dominante. Es causado por la mutación de otro gen supresor de tumor, el gen *APC*[9]. Las personas que heredan este gen desarrollan cientos de pólipos adenomatosos y un porcentaje de ellos se vuelve canceroso[35].

Hormonas

Las hormonas han recibido atención considerable de la investigación con respecto al cáncer de mama, ovario y endometrio en las mujeres, y el de próstata y testículo en los varones. Aunque el vínculo entre las hormonas y el desarrollo del cáncer no está del todo claro, se ha indicado que tal vez resida en la capacidad de las hormonas de impulsar la división celular de un fenotipo maligno. Debido a la evidencia de que las hormonas endógenas afectan el riesgo de estos cánceres, existe la inquietud con respecto a los efectos sobre el riesgo de cáncer si se administran las mismas hormonas u otras relacionadas con propósitos terapéuticos.

Mecanismos inmunitarios

Existe evidencia sustancial sobre la participación del sistema inmunitario en la resistencia en contra de la progresión y diseminación del cáncer. El concepto central, conocido como hipótesis de la *vigilancia inmunitaria*, propuesta por primera vez en 1909, postula que el sistema inmunitario desempeña un papel central en la resistencia en contra del desarrollo de tumores[2, 33]. Además de las interacciones cáncer-huésped como un mecanismo del desarrollo del cáncer, los mecanismos inmunitarios proporcionan un medio para la detección, clasificación y evaluación del pronóstico de los cánceres así como un posible método de tratamiento. La *inmunoterapia* es una modalidad de tratamiento contra el cáncer que aumenta las respuestas inmunitarias generales de la

persona con el fin de aumentar la destrucción tumoral.

Se ha indicado que es posible que el desarrollo del cáncer se relacione con un deterioro o descenso de la capacidad de vigilancia del sistema inmunitario. Por ejemplo, se ha observado un aumento en la incidencia de cáncer en personas con enfermedades con inmunodeficiencia y en aquellos con trasplante de órgano que reciben fármacos inmunosupresores. La incidencia del cáncer está aumentada también en los adultos mayores, en quienes existe una disminución en a actividad inmunitaria. La relación del sarcoma de Kaposi con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) enfatiza aún más el papel del sistema inmunitario en la prevención de la proliferación de las células malignas.

Se ha mostrado que la mayoría de las células tumorales tienen configuraciones moleculares que es posible reconocer de manera específica mediante las células T inmunitarias y mediante los anticuerpos, y de ahí que se denominen *antígenos tumorales.* Los antígenos tumorales más relevantes caen en 2 categorías: los antígenos singulares, específicos del tumor que se encuentran sólo en las células tumorales y los antígenos relacionados con el tumor localizado en las células tumorales y en las células normales.

Casi todos los componentes del sistema inmunitario tienen el potencial de erradicar las células cancerosas, que incluyen los linfocitos T, linfocitos B y anticuerpos, macrófagos y células citotóxicas (NK, por sus siglas en inglés). La respuesta de la célula T es sin duda una de las respuestas más importantes del huésped para controlar el crecimiento de las células tumorales antigénicas. Es responsable por matar de forma directa las células tumorales y por la activación de otros componentes del sistema inmunitario. La inmunidad de células T a las células cancerosas refleja la función de 2 subgrupos de células T: las células T cooperadoras $CD4^+$ y las células T citotóxicas $CD8^+$. El hallazgo de anticuerpos reactivos al tumor en el suero de personas con cáncer apoya el papel de la célula B como miembro del equipo de vigilancia inmunitaria. Los anticuerpos destruyen las células cancerosas a través de mecanismos mediados por el complemento o a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, en la cual el anticuerpo une la célula cancerosa a otra célula efectora, como la célula NK, que logra la muerte real de la célula cancerosa. Las células NK no requieren de reconocimiento de antígeno y destruyen una amplia variedad de células blanco. La actividad citotóxica de las células NK se aumenta mediante las citocinas interleucina-2 (IL-2) e interferón y su actividad se amplifica mediante las respuestas inmunitarias de las células T. Los macrófagos son importantes en la inmunidad tumoral como células presentadoras de antígeno para iniciar la respuesta inmunitaria y como

posibles células efectoras para participar en la lisis de la célula tumoral.

Cancerígenos químicos

Un cancerígeno es un agente capaz de causar cáncer. El papel de los agentes ambientales como causa de cáncer se observó por primera vez en 1775, cuando se identificó una elevada incidencia de cáncer del escroto en los limpiadores de chimeneas y se relacionó con la posibilidad de la exposición al hollín en las chimeneas[2]. Durante los 2 siglos siguientes, se ha demostrado que muchos químicos transforman las células en el laboratorio y son cancerígenos en animales (recuadro 8-1). Estos agentes incluyen productos tanto naturales (p. ej., aflatoxina B_1) como artificiales (p. ej., cloruro de vinilo).

Los cancerígenos químicos se dividen en 2 grupos: (1) agentes que actúan en forma directa, que no requieren de activación en el cuerpo para volverse cancerígenos, y (2) los agentes de reacción indirecta, denominados *procancerígenos o iniciadores*, que se vuelven activos sólo después de conversión metabólica. Los iniciadores de acción directa o indirecta forman una especie altamente reactiva (es decir, electrófilos y radicales libres) que se fijan con los residuos nucleofílicos en el ADN, ARN o proteínas celulares. La acción de estas especies reactivas tiende a causar mutación celular o alteración en la síntesis de enzimas celulares y proteínas estructurales en una manera que altera la replicación celular e interfiere con los controles reguladores celulares. La capacidad de algunos químicos de producir cáncer, aumenta mediante los agentes denominados *promotores* que por sí mismos tienen poca o ninguna capacidad de causar cáncer. Se cree que los promotores ejercen su efecto mediante el cambio de expresión del material genético en una célula, aumentando la síntesis del ADN, mejorando la amplificación génica (es decir, el número de copias que se hacen del gen) y alterando la comunicación intercelular.

La exposición a muchos cancerígenos químicos está relacionada con factores de riesgo de estilo de vida como fumar, factores dietéticos y consumo de alcohol. El humo del cigarrillo contiene tanto procancerígenos como promotores. Está relacionado en forma directa con el cáncer pulmonar y laríngeo, y también se ha relacionado con muchos otros tipos de cáncer. Masticar tabaco o productos de tabaco aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad oral y el esófago. Se calcula que el 30% de todas las muertes por cáncer y el 87% de las muertes por cáncer pulmonar en Estados Unidos están relacionados con la utilización de tabaco[36]. No sólo está en riesgo el fumador, sino que otros expuestos en forma pasiva al humo del cigarrillo también están

en riesgo. Cada año, cerca de 3 400 adultos no fumadores mueren de cáncer pulmonar como resultado del humo de tabaco ambiental[36]. El humo del tabaco ambiental se clasifica como un cancerígeno del «grupo A» con base en el sistema de clasificación de cancerígenos de la U.S. Environmental Protection Agency.

RECUADRO 8-1 AGENTES QUÍMICOS Y AMBIENTALES CONOCIDOS POR SER CANCERÍGENOS EN HUMANOS

Hidrocarburos policíclicos

Hollín, alquitrán y aceites.
Humo del cigarrillo.

Agentes industriales

Anilina y tintas azo.
Compuestos de arsénico.
Asbestos.
β-naftilamina.
Benceno.
Benzopireno.
Tetracloruro de carbono. Insecticidas, fungicidas.
Compuestos de níquel y cromo. Bifeniles policlorinados.
Cloruro de vinilo.

Alimentos y fármacos

Alimentos ahumados.
Nitrosaminas.
Aflatoxina B_1.
Dietilestilbestrol.
Fármacos anticáncer (p. ej., agentes alquilantes, ciclofosfamida, clorambucil, nitrosourea).

Existe evidencia fuerte de que ciertos elementos en la dieta contienen

químicos que contribuyen al riesgo de cáncer. Muchos cancerígenos dietéticos ocurren ya sea de manera natural en las plantas (p. ej., aflatoxinas) o se utilizan para conservar los alimentos[37]. Por ejemplo, benzopireno y otros hidrocarburos policíclicos se convierten a cancerígenos cuando los alimentos se fríen en grasa que ya se ha usado varias veces. Entre los procancerígenos más potentes están los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Éstos son de particular interés porque se producen a partir de la grasa animal en el proceso de asar carne al carbón y están presentes en carne y pescados ahumados. Se producen también en la combustión del tabaco y están presentes en el humo del cigarrillo. El cáncer de colon se ha relacionado con una ingesta abundante de grasa y carnes rojas, así como una ingesta insuficiente de fibra dietética. Se piensa que una dieta alta en grasa es cancerígena debido a que aumenta el flujo de los ácidos biliares primarios que se convierten en ácidos biliares secundarios en presencia de bacterias anaeróbicas en el colon, lo que produce cancerígenos. En los estudios se ha identificado obesidad y poca actividad física con un aumento de riesgo de cáncer de colon[31].

El alcohol está relacionado con una variedad de cánceres; los mecanismos causales son muy complejos. El primer metabolito del alcohol, y el más tóxico, es el acetaldehído que causa puntos de mutación en algunas células[2]. Además, el etanol altera la metilación del ADN e interfiere con el metabolismo de los retinoides, el cual es importante en los mecanismos antioxidantes. El efecto cancerígeno del humo del cigarrillo aumenta con el consumo concurrente de alcohol; las personas que fuman o beben cantidades considerables de alcohol están en mayor riesgo de desarrollar cáncer de la cavidad oral, laringe y esófago.

Los efectos de los agentes cancerígenos suelen ser dependientes de la dosis, entre mayor la dosis o más larga la duración de la exposición, mayor el riesgo de desarrollar cáncer. Algunos cancerigenos químicos actúan en conjunto con otras influencias cancerígenas, como virus y radiación, para inducir neoplasia. Suele existir un retraso temporal de entre 5 a 30 años desde el momento de la exposición a un cancerígeno químico y el desarrollo de cáncer franco. Esto es desafortunado porque muchas personas se expusieron al agente y sus efectos cancerígenos antes de que se reconociera la relación. Esto ocurrió, por ejemplo, con la utilización de dietilestilbestrol, que se empleó ampliamente en Estados Unidos desde la mitad de la década de los 40 hasta los 70 para evitar abortos. Aunque no fue hasta finales de la década de los 60 que se encontró que muchos casos de adenosis vaginal y adenocarcinomas en mujeres jóvenes eran el resultado de su exposición *in utero* a

dietilestilbestrol[38].

Radiación

Los efectos de la *radiación ionizante* en la carcinogenia están bien documentados en los supervivientes de la bomba atómica, en personas expuestas por estudios diagnósticos y en trabajadores industriales, científicos y médicos que se expusieron durante su trabajo. Los epiteliomas malignos de la piel y la leucemia se elevaron de manera significativa en estas poblaciones. Entre 1950 y 1970, la tasa de muerte por leucemia sola en los grupos de población con mayor exposición de los supervivientes de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki fue de 147 por 100 000 habitantes, 30 veces la tasa esperada[39].

El tipo de cáncer desarrollado dependió de la dosis de radiación, el sexo de la persona y la edad a la cual ocurrió la exposición. Por ejemplo, aproximadamente 25 a 30 años después de irradiación total del cuerpo o del tronco, existió un aumento en la incidencia de leucemia y cánceres de mama, pulmón, estómago, tiroides, glándulas salivales, sistema gastrointestinal y tejidos linfoides. El lapso entre la exposición y el inicio de cáncer está relacionado con la edad de la persona. Por ejemplo, los niños expuestos a radiación ionizante *in utero* tienen un aumento de riesgo de desarrollar leucemias y tumores de la niñez, en particular, 2 a 3 años después del nacimiento. Este período de latencia para la leucemia se amplía a 5 y 10 años si el niño se expone después del nacimiento y a 20 años para ciertos tumores sólidos[40]. Como otro ejemplo, el período de latencia para el desarrollo de cáncer tiroideo en lactantes y niños pequeños que recibieron radiación a la cabeza y cuello para disminuir el tamaño de las amígdalas o el timo es hasta de 35 años después de la exposición.

Desde hace más de 100 años se ha informado sobre la relación entre la luz solar y el desarrollo de cáncer de piel. La *radiación ultravioleta* consiste de rayos de energía relativamente baja que no penetran muy profundo en la piel. La evidencia que apoya el papel de la radiación ultravioleta como causa del cáncer de piel incluye que el cáncer de piel se desarrolla sobre todo en áreas de la piel más expuestas a la luz solar (p. ej., la cabeza y cuello, brazos, manos y piernas), una mayor incidencia en personas de piel clara que carecen del pigmento de la piel que filtra la luz ultravioleta, la melanina, y el hecho de que la intensidad de la exposición a la luz ultravioleta está directamente relacionada con la incidencia del cáncer de piel, como lo muestran las tasas más altas que ocurren en Australia y el Sudoeste de Estados Unidos[40]. Algunos

estudios indican también que la exposición intensa, episódica a la luz solar, en particular durante la niñez, está más conectada al desarrollo de melanoma que la exposición prolongada de baja intensidad. Al igual que con otros cancerígenos, los efectos de la radiación ultravioleta suelen ser aditivos y, por lo general, existe un retraso prolongado entre el tiempo de exposición y la detección del cáncer.

Virus oncógenos

Un virus oncógeno es el que tiene la capacidad de inducir cáncer. Desde hace tiempo se tiene la sospecha de que los virus desempeñan un papel importante en el desarrollo de ciertas formas de cáncer, en particular la leucemia y linfoma. El interés en el campo de la oncología viral, en particular en las poblaciones humanas, floreció con el descubrimiento de la transcriptasa inversa y el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante y en fechas más recientes, con el descubrimiento de los oncogenes y los genes supresores de tumor.

Los virus, que son pequeñas partículas que contienen material genético (ADN o ARN), entran en una célula huésped y se incorporan a su ADN cromosómico, toman el control de la maquinaria de la célula con el propósito de producir proteínas virales. Un gran número de virus de ADN y ARN (p. ej., retrovirus) han mostrado ser oncógenos en animales. Sin embargo, sólo unos cuantos virus se han vinculado con cáncer en humanos. Se han identificado 4 virus de ADN en los cánceres humanos: el virus del papiloma humano (VPH), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus del herpes humano-8 (VHH-8)[2], el cual causa el Sarcoma de Kaposi en personas con sida. Existen más de 60 tipos genéticamente diferentes del VPH. Se ha mostrado que algunos tipos (p. ej., los tipos 1, 2, 4, 7) causan papilomas espinocelulares benignos (es decir, verrugas). Los VPH se han implicado también en el carcinoma espinocelular del cérvix y la región anogenital. Los VPH tipos 16 y 18, se consideran los que tienen mayor relación con el cáncer cervical y con menos frecuencia el VPH tipos 31, 33, 35 y 51 se encuentran en cerca del 85% de los carcinomas espinocelulares del cérvix y se presume que son precursores (es decir, displasia cervical grave y carcinoma *in situ*)[2]. Ahora se dispone de 2 vacunas para proteger contra tipos específicos de VPH para las mujeres y varones jóvenes.

El VEB es un miembro de la familia de virus del herpes. Se ha implicado en la patogénesis de 4 cánceres humanos: el linfoma de Burkitt; cáncer nasofaríngeo; linfomas de células B en personas inmunosuprimidas, como

quienes padecen sida; y en algunos casos de linfoma de Hodgkin. El linfoma de Burkitt, un tumor de linfocitos B, es endémico en algunas partes del este de África y ocurre de manera esporádica en otras áreas del mundo. En personas con función inmunitaria normal, la proliferación de células B conducida por el VEB se controla con facilidad y la persona se vuelve asintomática o presenta un episodio autolimitado de mononucleosis infecciosa. En regiones del mundo en donde el linfoma de Burkitt es endémico, el paludismo concurrente u otras infecciones causan un deterioro de la función inmunitaria, lo que permite una proliferación sostenida de linfocitos B. La incidencia de cáncer nasofaríngeo es alta en algunas áreas de China, en particular en el sur y en la población cantonesa de Singapur. Se observa un aumento de riesgo de linfomas de células B en personas con sistemas inumnitarios suprimidos por fármacos, como las personas con trasplante de órganos.

El VHB es el agente etiológico en el desarrollo de la hepatitis B, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se ha encontrado una correlación significativa entre las tasas elevadas del carcinoma hepatocelular en el mundo entero y la prevalencia de portadores de BHV[2]. Otros factores etiológicos contribuyen también al desarrollo del cáncer de hígado. No se ha determinado el mecanismo preciso por el cual el VHB induce el cáncer hepatocelular, aunque se ha indicado que es posible que sea el resultado de daño prolongado y regeneración hepáticas inducidos por VHB.

Aunque existen varios retrovirus (virus de ARN) que causan cáncer en animales, el virus de la leucemia de células T humano-1 (VLCTH-1) es el único retrovirus que se sabe causa cáncer en humanos. El VLCTH-1está relacionado con una forma de leucemia de células T que es endémica en partes de Japón y se encuentra en forma esporádica en otras áreas del mundo[41]. De manera similar al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) responsable del sida, el VLCTH-1 es atraído hacia las células $CD4^{+}$T y, por lo tanto, este subgrupo de células T es el principal blanco de la transformación cancerosa. El virus requiere de la transmisión de células T infectadas a través de relación sexual, sangre infectada o lecha materna.

EN RESUMEN

Las causas del cáncer son

muy complejas y se analizan desde 2 perspectivas: (1) los orígenes moleculares y celulares y los mecanismos, y (2) los factores causantes externos que incluyen edad, herencia y agentes ambientales que incluyen su inicio y crecimiento. En la mayoría de los casos, la patogénesis molecular del cáncer se cree que tiene su origen en daño o mutación génica que cambia la fisiología celular y transforma una célula de funcionamiento normal en una calcula cancerosa. Sin embargo, la complejidad de la causa y patogénesis del cáncer cada vez es más aparente conforme se aprende más acerca de los papeles de los mecanismos epigénicos, células troncales de cáncer y el microambiente en la tumorigenia.

Los tipos de genes implicados en el cáncer son numerosos y sus 2 categorías principales son los protooncogenes, los cuales controlan el crecimiento y replicación celular y los genes supresores de tumor, los cuales son genes

reguladores que inhiben el crecimiento. Los mecanismos genéticos y moleculares que aumentan la susceptibilidad al cáncer o lo facilitan incluyen defectos en los mecanismos de reparación del ADN, defectos en las vías de señalización del factor de crecimiento, evasión de la apoptosis, desarrollo de angiogénesis sostenida e invasión y metástasis. Debido a que el cáncer no es una enfermedad única, es probable que interactúen múltiples factores a nivel molecular y celular para transformar las células normales en células cancerosas. Es posible que el daño génico y epigénicos sean el resultado de interacciones entre múltiples factores de riesgo o exposición repetida a un cancerígeno único. Entre los factores de riesgo que se han vinculado con el cáncer están la herencia, factores hormonales, mecanismos inmunitarios y agentes ambientales como químicos, radiación y virus causantes de cáncer.



Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los mecanismos implicados en la anorexia y caquexia, fatiga y trastornos del sueño, anemia y trombosis venosa que presentan personas con cáncer.
- Definir el término *síndrome paraneoplásico* y explicar su patogénesis y manifestaciones.

Es probable que no exista una sola función que no esté afectada por la presencia del cáncer. Debido a que las células tumorales reemplazan el tejido parenquimatoso normalmente funcional, las manifestaciones iniciales del cáncer suelen reflejar el sitio de compromiso primario. Por ejemplo, el cáncer pulmonar en un principio produce deterioro de la función respiratoria; conforme el tumor crece y metastatiza, se afectan otras estructuras del cuerpo. El cáncer produce también manifestaciones generalizadas como fatiga, anorexia y caquexia, anemia, disminución de la resistencia a las infecciones y síntomas no relacionados con el sitio del tumor (síndromes paraneoplásicos). Muchas de estas manifestaciones están compuestas por los efectos secundarios de los métodos utilizados para tratar la enfermedad. En sus etapas tardías, el cáncer a menudo causa dolor. El dolor es el aspecto más temido del cáncer y su manejo es una de las principales inquietudes con respecto al tratamiento para las personas con cánceres incurables.

Integridad tisular

El cáncer destruye la integridad tisular. Conforme crece el cáncer, comprime y erosiona los vasos sanguíneos, y causa ulceración y necrosis junto con un sangrado franco y en ocasiones hemorragia. Una de las señales tempranas de advertencia del cáncer colorrectal es la sangre en las heces. Es posible que las células cancerosas produzcan enzimas y toxinas metabólicas que destruyen los tejidos circundantes. Por lo general, el tejido dañado por crecimiento canceroso no cicatriza en forma normal. Más bien, el área dañada persiste y a menudo continúa creciendo; una úlcera que no cicatriza es otra señal de advertencia de cáncer. El cáncer no respeta los límites anatómicos normales; conforme crece, invade y comprime las estructuras adyacentes. El cáncer abdominal, por ejemplo, comprime las vísceras y causa obstrucción intestinal.

A menudo, el signo de presentación de algunos tumores es el desarrollo

de derrames o líquido en los espacios pleurales, pericárdico y peritoneal[2]. El compromiso directo de la superficie serosa parece ser el factor causal más importante, aunque muchos otros mecanismos, como la obstrucción del flujo linfático, desempeñen cierto papel. Se ha informado que casi el 50% de los derrames no diagnosticados en personas que no se sabe que tienen cáncer resulta deberse a neoplasia maligna. Los cánceres pulmonares, cánceres de mama y linfomas provocan cerca del 75% de los derrames pleurales malignos[2, 42]. La mayoría de las personas con derrames pleurales malignos tienen síntomas en la presentación, con dolor torácico, disnea y tos. Más que ninguna otra neoplasia maligna, los cánceres ováricos están relacionados con la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. La molestia abdominal, tumefacción y sensación de pesantez y aumento en la circunferencia abdominal, lo que refleja la presencia de derrame peritoneal o ascitis, disnea y respiración difícil son síntomas de presentación frecuentes en el cáncer ovárico[42].

Manifestaciones sistémicas

Muchas de las manifestaciones clínicas del cáncer, que incluyen anorexia y caquexia, fatiga y trastornos del sueño, y anemia, no están relacionadas en forma directa con la presencia de una masa tumoral sino con las vías metabólicas alteradas la presencia de citocinas y otros mediadores circulantes. Aunque la investigación ha proporcionado conocimientos increíbles sobre las causas y las curas del cáncer, todavía se necesita mucho con respecto al manejo de los efectos secundarios relacionados con la enfermedad[2].

Anorexia y caquexia

Muchos cánceres están relacionados con adelgazamiento y consunción de la grasa corporal y el tejido muscular, acompañado de una debilidad profunda, anorexia y anemia. Este síndrome de consunción a menudo se denomina *síndrome de caquexia-anorexia del cáncer*[43]. Es una manifestación frecuente de la mayoría de los tumores sólidos, con excepción del cáncer de mama. Se ha calculado que es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el 80% de las personas con cáncer avanzado y es responsable de la muerte de hasta el 20% de los casos[44]. Este estado es más frecuente en niños y adultos mayores y se hace más pronunciado conforme la enfermedad progresa. Las personas con caquexia del cáncer además responden menos bien a la quimioterapia y tienen más propensión a los efectos secundarios tóxicos.

Aunque la anorexia, la disminución en la ingesta de alimentos y las anomalías en el sentido del gusto son frecuentes en personas con cáncer y a menudo se acentúan por los métodos de tratamiento, el grado de adelgazamiento y de consunción de proteínas no se explica sólo en términos de disminución de la ingesta de alimento. En contraste con la inanición debida a la falta de ingesta de alimento, con la que el peso se pierde de manera preferente a partir del compartimiento de grasa, en la caquexia se pierde el compartimiento tanto de grasa como de músculo esquelético[43]. Asimismo, la pérdida de proteína que ocurre con la inanición se divide igual entre las proteínas del músculo esquelético y las viscerales, mientras que en la caquexia las proteínas viscerales están relativamente bien conservadas. Es por ello que existe una pérdida de la masa hepática en la inanición, pero un aumento en las personas caquécticas debido al reciclado hepático de nutrientes y a la respuesta de fase aguda. Por último, y más importante, el adelgazamiento que ocurre en la inanición suele revertirse con la realimentación, mientras que la complementación nutricional oral o parenteral no revierte la caquexia.

Los mecanismos de la caquexia del cáncer parecen residir en el estado hipermetabólico y el metabolismo alterado de nutrientes que son específicos del estado con tumores. Los tumores tienden a consumir gran cantidad de glucosa, con un aumento resultante en la formación de lactato debido a que las concentraciones de oxígeno en el tumor son demasiado bajas para soportar el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa mitocondrial. El lactato que se produce circula hacia el hígado, donde se convierte de nuevo en glucosa. La producción de glucosa (gluconeogénesis) a partir del lactato utiliza trifosfato de adenosina (ATP) y es muy ineficiente en cuanto a energía, lo que contribuye al estado hipermetabólico de las personas con caquexia. Otro mecanismo para el aumento del gasto energético en las personas caquécticas es el aumento en la expresión mitocondrial de proteínas no acopladas que desacoplan el proceso de fosforilación oxidativa, de manera que se pierde energía en forma de calor. Se ha informado también de anomalías en el metabolismo de grasa y proteínas. Durante la inanición en las personas sin cáncer, las cetonas derivadas de la grasa reemplazan la glucosa que utiliza normalmente el encéfalo, lo que conduce a una disminución de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos con conservación de la masa muscular, mientras que en las personas con caquexia por cáncer, los aminoácidos no se respetan y existe una disminución de la masa corporal magra, un estado que se cree contribuye a la disminución del tiempo de supervivencia.

Aunque no se comprenden del todo los mecanismos del síndrome de la anorexia-caquexia del cáncer, es muy probable que sean multifactoriales,

provocados por una respuesta inflamatoria persistente en conjunción con la producción de citocinas específicas y factores metabólicos tumorales. El síndrome muestra similitudes a la respuesta de fase aguda observada con la lesión tisular, infección o inflamación, en la cual la síntesis hepática de proteínas cambia de la síntesis de albúmina a la de proteínas de fase aguda como proteína C reactiva, fibrinógeno y α_1-antitripsina. Se sabe que la respuesta de fase aguda se activa mediante citocinas como el factor de necrosis tumoral-α (FNT-α), IL-1 e IL-6, lo que indica que es posible que éstas también desempeñen un papel en la caquexia del cáncer.[45] En personas con cáncer se han observado concentraciones séricas altas de estas citocinas y sus concentraciones parecen correlacionarse con la progresión del tumor. El FNT-α secretado primordialmente por los macrófagos en respuesta al crecimiento de células tumorales o a infecciones por bacterias gramnegativas, fue la primera citocina que se identificó en relación con la caquexia y la consunción. Causa anorexia mediante la supresión de los centros de saciedad en el hipotálamo y el aumento de la síntesis de lipoproteína lipasa, una enzima que facilita la liberación de los ácidos grasos de las lipoproteínas de manera que las utilicen los tejidos. Las IL-1 e IL-6 comparten muchas de las características del TNF-α en términos de la capacidad de iniciar caquexia.

Fatiga y trastornos del sueño

La fatiga y los trastornos del sueño son 2 de los efectos secundarios más frecuentes que presentan las personas con cáncer[46]. La fatiga relacionada con el cáncer se caracteriza por sensación de cansancio, debilidad y falta de energía y es distinta del cansancio normal que siente la persona sana en cuanto a que no se alivia con el reposo o el sueño. Ocurre tanto como una consecuencia del cáncer mismo o como un efecto secundario del tratamiento para el cáncer. La fatiga relacionada con el cáncer en ocasiones es un síntoma temprano de la enfermedad maligna y más de una tercera parte de las personas lo refiere al momento del diagnóstico[46]. Además, el síntoma a menudo permanece durante meses o incluso años después del tratamiento.

Se desconoce la causa de la fatiga relacionada con el cáncer, pero es probable que sea multifactorial y comprenda la desregulación de varios sistemas fisiológicos, bioquímicos y psicológicos interrelacionados. Los mecanismos básicos de la fatiga se han catalogado en 2 componentes: periférico y central[47]. La fatiga periférica, la cual ocurre en las uniones neuromusculares y músculos, es el resultado de la incapacidad del aparato neuromuscular periférico de realizar una tarea en respuesta a una estimulación

central. Los mecanismos implicados en la fatiga periférica incluyen una falta de ATP y la acumulación de productos de desecho metabólico como el ácido láctico. La fatiga central surge en el sistema nervioso central (SNC) y a menudo se describe como dificultad para iniciar o mantener actividades voluntarias. Una hipótesis que se propone explicar la fatiga relacionada con el cáncer es que el cáncer y sus tratamientos provocan una desregulación de las concentraciones o la función de la serotonina cerebral (5-hidroxitriptamina [5-HT]). Existe evidencia de que las citocinas proinflamatorias, como el FNT-α influencian el metabolismo de la 5-HT[47].

A pesar de que la fatiga y los trastornos del sueño relacionados con el cáncer son padecimientos distintos, están estrechamente vinculados en términos de prevalencia y síntomas[48]. Las personas con cáncer presentan mala calidad del sueño, trastorno en el inicio y mantenimiento del sueño, sueño insuficiente, despertares nocturnos y sueño intranquilo. Como con la fatiga, los factores precipitantes incluyen el diagnóstico del cáncer, el tipo y etapa de éste, el dolor y los efectos secundarios del tratamiento (p. ej., náuseas, vómito). Una vez que inicia, el insomnio a menudo se autoperpetúa debido a la tendencia natural de compensar por la pérdida de sueño con siestas, acostarse temprano y levantarse tarde. Es posible también que la fatiga que ocurre con el cáncer y el tratamiento anticáncer provoque, que las personas amplíen su oportunidad de dormir y, por ello, se vuelve un factor contribuyente del insomnio. Se han observado también correlaciones entre la fatiga y los síntomas diurnos de problemas de sueño, como somnolencia y siestas diurnas.

Anemia

La anemia es frecuente en las personas con diversos tipos de cánceres. Es posible que se relacione con hemorragia, hemólisis, deterioro de la producción de eritrocitos o efectos del tratamiento[2]. Por ejemplo, los fármacos que se utilizan en el tratamiento son citotóxicos y disminuyen la producción de eritrocitos. Además, existen muchos mecanismos a través de los cuales se deteriora la producción de eritrocitos en personas con neoplasias malignas, que incluyen insuficiencias nutricionales, insuficiencia de médula ósea y una respuesta disminuida de la eritropoyetina a la hipoxia. Las citocinas inflamatorias generadas en la respuesta a los tumores disminuye la producción de eritropoyetina, lo que provoca una disminución de la producción de eritrocitos.

La anemia relacionada con el cáncer está asociada con una reducción de la efectividad del tratamiento, aumento en la mortalidad, aumento en los

requerimientos de transfusión y reducción en el desempeño y calidad de vida. La hipoxia, una característica típica de los tumores sólidos avanzados, se ha reconocido como un factor crucial en la promoción de la resistencia tumoral a la radioterapia y algunos agentes quimioterapéuticos. La anemia grave retrasa las intervenciones quirúrgicas cuando se requieren transfusiones preoperatorias. De manera similar, las concentraciones bajas de hemoglobina antes o durante la quimioterapia requieren disminuir la dosis o retrasar su administración, lo que provoca una disminución general de la efectividad del tratamiento. La anemia relacionada con el cáncer a menudo se trata con eritropoyetina human recombinante.

Síndromes paraneoplásicos

Además de los signos y síntomas en los sitios de enfermedad primaria y metastásica, el cáncer en ocasiones produce manifestaciones en sitios que no están afectados en forma directa por la enfermedad. Tales manifestaciones se denominan colectivamente *síndromes paraneoplásicos*[2]. Algunas de estas manifestaciones son causadas por la elaboración de hormonas en las células cancerosas y otras, por la producción de factores circulantes que producen síndromes hematopoyéticos, neurológicos y dermatológicos (tabla 8-4). Estos síndromes se relacionan con más frecuencia con las neoplasias malignas pulmonares, de mama y hematológicas[2].

Tanto los tumores benignos como malignos producen una variedad de hormonas peptídicas. Aunque no se expresan de manera normal, las vías bioquímicas para la síntesis de hormonas peptídicas (p. ej., las hormonas antidiurética [HAD], adrenocorticotrópica [ACTH] y paratiroidea [PTH]) se encuentran en la mayoría de las células[49]. Por ello, los 3 síndromes endocrinos más frecuentes relacionados con cáncer son el síndrome de secreción inadecuada de HAD, el síndrome de Cushing debido a la producción ectópica de ACTH e hipercalcemia[2]. La hipercalcemia de la neoplasia maligna no parece estar relacionada con la PTH sino a una proteína relacionada con PTH que comparte varias acciones biológicas con la PTH[2]. La hipercalcemia también es causada en ocasiones por cánceres como el mieloma múltiple o las metástasis óseas de otros cánceres.

Algunos síndromes paraneoplásicos están relacionados con la producción de mediadores circulantes que producen complicaciones hematológicas[2]. Por ejemplo, una variedad de cánceres producen factores procoagulación lo que contribuye a un aumento de riesgo de trombosis venosa y endocarditis

trombótica no bacteriana. En ocasiones, accidentes trombóticos inexplicables son la primera indicación de una neoplasia maligna no diagnosticada. Aún se desconoce la relación precisa entre los trastornos de coagulación y el cáncer. Varias neoplasias malignas, como los adenocarcinomas productores de mucina, liberan tromboplastina y otras sustancias que activan el sistema de coagulación.

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos sintomáticos son relativamente raros, con excepción del síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que afecta a cerca del 3% de las personas con cáncer pulmonar de células pequeñas y la miastenia grave que afecta al 15% de las personas con timoma[50]. El *síndrome Lambert-Eaton,* o miastenia grave inversa, se observa casi exclusivamente en el cáncer pulmonar de células pequeñas. Produce debilidad muscular en las extremidades, en lugar de la debilidad muscular ocular y bulbar inicial que reobserva en la miastenia grave. El origen de los trastornos neurológicos paraneoplásicos se cree que es mediado por inmunidad[50]. La respuesta inmunitaria alterada se inicia por la producción de antígenos onconeurales (p. ej., antígenos que normalmente se expresan en el sistema nervioso) por las células cancerosas. El sistema inmunitario, a su vez, reconoce los antígenos onconeurales como extraños y organiza una respuesta inmunitaria. En muchos casos, el ataque inmunitario controla el crecimiento del cáncer. Los anticuerpos y células T citotóxicas no son suficientes para causar enfermedad neurológica a menos que crucen la barrera hematoencefálica y reacciones con las neuronas que expresan el antígeno onconeural[50].

TABLA 8-4 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS FRECUENTES

TIPO DE SÍNDROME	TIPO DE TUMOR RELACIONADO	MECANISMO PROPUESTO
Endocrinológico		
Síndrome de ADH inadecuada	Cáncer pulmonar de células pequeñas, otros	Producción y liberación de ADH por el tumor
ACTH-síndrome de Cushing	Cáncer pulmonar de células pequeñas, cánceres carcinoides bronquiales	Producción y liberación de ACTH por el tumor
Hipercalcemia humoral	Cánceres espinocelulares del pulmón, cabeza, cuello, ovario	Producción y liberación de factor polipeptídico con relación cercana a la PTH
Hematológico		
Trombosis venosa	Cánceres pancreático, pulmonar, la mayoría de los tumores metastásicos sólidos	Producción de factores procoagulación
Endocarditis trombolítica no bacteriana y anemia de malignidad	Cánceres avanzados	
Neurológico		
Síndrome Eaton-Lambert	Cáncer pulmonar de células pequeñas	Producción de anticuerpos autoinmunitarios contra las estructuras de la placa motora terminal
Miastenia grave	Timoma	Autoinmunitaria que genera transmisión neuronal anómala
Dermatológico		
Síndromes cutáneos	Carcinoma gástrico y otro	Causado posiblemente por la producción de factores de crecimiento (epidérmico) por las células tumorales
Acantosis pigmentaria	Cánceres	En ocasiones ocurre antes del cáncer
Pénfigo		
Ictiosis		
Paget extramamaria		Daño al glomérulo renal
Renal		
Síndrome nefrótico	Cánceres renales	

Una amplia variedad de síndromes cutáneos está relacionada con las neoplasias malignas y es posible que precedan, sean concurrentes o sigan al descubrimiento del cáncer. Entre los trastornos dermatológicos paraneoplásicos está la *acantosis pigmentaria*, que se caracteriza por hiperqueratosis pigmentada que consiste de lesiones simétricas, verrugosas y papilares que ocurren en las áreas de flexión, en particular las axilas y las áreas perineales[2]. Las lesiones suelen ser simétricas y estar acompañadas de prurito. El padecimiento suele relacionarse con adenocarcinomas del tubo digestivo, en particular con carcinoma gástrico, aunque en ocasiones se relaciona con una variedad de adenocarcinomas, que incluyen cánceres pulmonares, de mama, ovario e incluso hematológicos. La patogénesis de estas lesiones es incierta.

Los síndromes paraneoplásicos en ocasiones son la primera indicación de que una persona tiene cáncer y debe considerarse como tal[51]. Es posible que también representen problemas clínicos significativos, ser potencialmente mortales en personas con cáncer e imitar enfermedad metastásica y confundir el tratamiento. Los métodos diagnósticos se enfocan tanto en la identificación de la causa del trastorno como en la localización de la neoplasia maligna responsable. El tratamiento de los síndromes paraneoplásicos comprende el

tratamiento concurrente del cáncer subyacente y la supresión del mediador que causa el síndrome.

EN RESUMEN

Es probable que no quede una sola función corporal que no sea afectada por la presencia del cáncer. Debido a que las células tumorales reemplazan a tejido parenquimatoso que funciona normalmente, las manifestaciones iniciales del cáncer suelen reflejar el sitio primario de afectación. El cáncer comprime los vasos sanguíneos, obstruye el flujo de la linfa, trastorna la integridad tisular, invade las cavidades serosas y comprime los órganos viscerales. En ocasiones provoca el desarrollo de derrame (es decir, líquido) en el espacio pleural, pericárdico o peritoneal y manifestaciones generalizadas como anorexia y caquexia, fatiga y trastornos del sueño, así como anemia. Es posible también que produzca síndromes paraneoplásicos que surgen por la

capacidad de las neoplasias de secretar hormonas y otros mediadores químicos para producir síndromes endocrinos, hematopoyéticos, neurológicos y dermatológicos. A muchas de estas manifestaciones se les agregan los efectos secundarios de los métodos utilizados para tratar la enfermedad.

DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar el mecanismo por el cual la radiación ejerce sus efectos beneficiosos en el tratamiento del cáncer.
- Diferenciar entre la acción de los agentes quimioterapéuticos de interacción directa con el ADN y los de interacción indirecta con el ADN y los fármacos específicos del ciclo celular y los independientes del ciclo celular.
- Describir los 3 mecanismos por medio de los cuales la bioterapia ejerce sus efectos.

Detección

Los estudios de detección representan una medida de prevención secundaria para el reconocimiento temprano del cáncer en una población que por lo demás está asintomática[2]. La detección se logra a través de la observación (p. ej., piel, boca, genitales externos), palpación (p. ej., mama, tiroides, recto y ano, próstata, ganglios linfáticos) y pruebas de laboratorio, y procedimientos (p. ej., estudio de Papanicolau, colonoscopia, mastografía). Requiere de una prueba que detecte específicamente los cánceres tempranos o preneoplasias

malignas, sea rentable y que lleven a mejores desenlaces clínicos y terapéuticos[2]. Para la mayoría de los cánceres, la etapa al momento de la presentación está relacionada con la durabilidad y se informa que las tasas más altas son cuando el tumor es pequeño y no existe evidencia de metástasis. Sin embargo, para algunos tumores la metástasis ocurre temprano, incluso proveniente de un tumor primario pequeño. Para otros cánceres, tales como el de páncreas, no existen en la actualidad métodos de detección. Para estas formas de cáncer están en etapa de desarrollo métodos de detección más sensibles como marcadores tumorales. El cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer; sin embargo, no existen directrices de detección estándar[52]. Los médicos necesitan determinar si es rentable, para personas específicas con ciertos factores de riesgo realizarse placas torácicas y estudios de CAT periódicos[52].

Los cánceres para los cuales los estudios de detección actuales o la detección temprana ha conducido a mejoría en los desenlaces clínicos incluyen cánceres de mama (mastografía), cérvix (Papanicolau), colon y recto (tacto rectal, prueba de sangre oculta en heces y colonoscopia), próstata (prueba de antígeno prostático específico [APE] y ultrasonografía transrectal) y el melanoma maligno (autoexamen). Aunque no está definido con claridad, se recomienda que los estudios de detección para otros tipos de cáncer como cáncer de tiroides, testículos, ovarios, ganglios linfáticos y cavidad oral se hagan al momento de las revisiones de salud periódicas.

Métodos diagnósticos

Los métodos utilizados en el diagnóstico y estadificación del cáncer se determinan en gran medida por la localización y el tipo de cáncer que se sospeche. Se utilizan varios procedimientos en el diagnóstico del cáncer, que incluyen pruebas en sangre, exploraciones endoscópicas, ecografía, radiografías, MRI, tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (TEP).

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son antígenos que se expresan en la superficie de las células tumorales o sustancias liberadas de las células normales en respuesta a la presencia de tumor[2, 49]. Algunas sustancias, como hormonas y enzimas, que se producen normalmente por el tejido afectado se expresan con exceso como resultado del cáncer. Otros marcadores tumorales, como las

proteínas oncofetales, se producen durante el desarrollo fetal y se inducen a reaparecer más tarde a lo largo de la vida como resultado de neoplasias benignas y malignas. Los marcadores tumorales se utilizan para detectar, establecer pronóstico, vigilar el tratamiento y detectar enfermedad recurrente. La tabla 8-5 identifica algunos de los marcadores tumorales que se usan con más frecuencia y resume su fuente y los cánceres relacionados con ellos.

Los marcadores séricos que han probado ser los más útiles en la práctica clínica son la gonadotropina coriónica humana (GCh), CA-125, PSA, α-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (ACE) y antígenos de células sanguíneas CD (conjunto de diferenciación)[2]. Una hormona que se produce normalmente en la placenta, GCh, se utiliza como marcador para el diagnóstico, prescripción de tratamiento y seguimiento del curso de la enfermedad en personas con alto riesgo de tumores del trofoblasto gestacionales. El PSA se utiliza como marcador en el cáncer de próstata y el CA-125 se utiliza como marcador en el cáncer de ovario. Los marcadores para leucemia y linfomas se agrupan en los llamados antígenos del *conjunto de diferenciación* (CD). Los antígenos CD ayudan a distinguir entre los linfocitos T y B, monocitos, granulocitos y células NK, así como las variantes inmaduras de estas células[2].

Algunos cánceres expresan antígenos fetales que normalmente están presentes sólo durante el desarrollo embrionario[2]. Los 2 que se ha comprobado que son útiles como marcadores fetales son AFP y ACE. La AFP se sintetiza en el hígado, saco vitelino y tubo digestivo fetales y es la proteína sérica principal en el feto. Se encuentran concentraciones elevadas en personas con cánceres primarios de hígado y también se ha observado en algunos cánceres testiculares, ováricos, pancreáticos y gástricos. El ACE se produce normalmente en el tejido embrionario del intestino, páncreas e hígado y lo elaboran varios cánceres diferentes. Dependiendo de la concentración sérica adoptada como elevación significativa, el ACE está elevado en un 60% a un 90% de los carcinomas colorrectales, un 50% a un 90% de los cánceres pancreáticos y un 25% a un 50% de los tumores gástricos y de mama[2]. Al igual que con la mayoría de los marcadores tumorales, se encuentran también las concentraciones elevadas del ACE y la AFP en otros padecimientos no cancerosos, y las concentraciones elevadas de ambos dependen del tamaño del tumor, de manera que ninguno es útil como una prueba de detección temprana del cáncer.

TABLA 8-5 MARCADORES TUMORALES

MARCADOR	FUENTE	CÁNCERES RELACIONADOS
Antígenos		
AFP	Saco vitelino fetal y estructuras gastrointestinales en etapa temprana de la vida fetal	Cánceres primarios de hígado; cáncer de células germinales del testículo
CA 15-3	Proteína de tejido mamario	Marcador tumoral para seguir al cáncer de mama; hígado, pulmón
CA 27.29	Proteína de tejido mamario	Recurrencia y metástasis de cáncer de mama
CEA	Tejidos embrionarios en intestino, páncreas, hígado y mama	Cáncer colorrectal y cánceres del páncreas, pulmón y estómago
Hormonas		
hCG	Hormona producida normalmente en la placenta	Tumores del trofoblasto gestacionales; cáncer de células germinales del testículo
Calcitonina	Hormona producida por las células parafoliculare de tiroides	Cáncer tiroideo
Catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) y metabolitos	Hormonas producidas por las células cromafines de la glándula suprarrenal	Feocromocitoma y tumores relacionados
Proteínas específicas		
Inmunoglobulina monoclonal	Inmunoglobulina anómala producida por células neoplásicas	Mieloma múltiple
PSA	Producido por las células epiteliales que revisten los acini y los conductos de la próstata	Cáncer de próstata
Mucinas y otras glicoproteínas		
CA-125	Producido por las células müllerianas del ovario	Cáncer de ovario
CA-19-9	Producido por el epitelio del tubo digestivo	Cáncer del páncreas, colon
Conjunto de diferenciación		
Antígenos CD	Presente en los leucocitos	Se utiliza para determinar el tipo y nivel de diferenciación de los leucocitos implicados en diferentes tipos de leucemia y linfoma

Como herramientas diagnósticas, los marcadores tumorales tienen limitaciones. Casi todos los marcadores se elevan en padecimientos benignos y la mayoría no se eleva en la etapa temprana de la neoplasia maligna. De ahí que los marcadores tumorales tengan un valor limitado como pruebas de detección. Además, no son en sí mismos lo suficientemente específicos para permitir un diagnóstico de neoplasia maligna, aunque una vez diagnosticada y que se demuestra que está relacionada con concentraciones elevadas de un marcador tumoral, es posible utilizarlo para valorar la respuesta al tratamiento. Entre los marcadores tumorales que ayudan en la evaluación de la respuesta de las personas al tratamiento y si ocurre una reaparición de cáncer de mama, se encuentran el CA 15-3 y el CA 27-29; ambos antígenos están en el tejido mamario[3]. Las concentraciones muy elevadas de un marcador tumoral indican un mal pronóstico o la necesidad de un tratamiento más agresivo. Tal vez el mayor valor de los marcadores tumorales está en la vigilancia del tratamiento en personas con cáncer diseminado. La concentración de la mayoría de los marcadores tumorales tiende a disminuir con el tratamiento exitoso y aumenta con la recurrencia o diseminación del tumor.

Métodos citológicos e histológicos

Los estudios histológicos y citológicos son métodos de laboratorio que se utilizan para examinar los tejidos y células. Se dispone de varias estrategias para la toma de muestra, que incluyen frotis citológicos, biopsias de tejido y aspiración con aguja[2].

Prueba de Papanicolau. La prueba de papanicolau es un método citológico que se utiliza para detectar células cancerosas. Consiste de un examen microscópico de una laminilla con una preparación adecuada realizada por un citotécnico o un patólogo con el propósito de detectar la presencia de células anómalas. La utilidad de la prueba de Papanicolau se basa en el hecho de que las células cancerosas carecen de propiedades de cohesión y uniones intercelulares que son características del tejido normal. Sin estas características, las células cancerosas tienden a exfoliarse y se mezclan con las secreciones que rodean al crecimiento tumoral. Aunque la prueba de Papanicolau se usa ampliamente como una prueba de detección de cáncer cervical, es posible realizarla en otras secreciones corporales, que incluyen secreción del pezón, lavados anales, líquido pleural o peritoneal y lavados gástricos.

Biopsia de tejido. La biopsia de tejido, la cual reviste una importancia crucial en el diagnóstico del cáncer correcto y su histología, comprende la extirpación de una muestra de tejido para estudio microscópico. Las biopsias se obtienen de varias maneras, que incluyen biopsia con aguja, métodos endoscópicos, como broncoscopia o citoscopia, las cuales implican el paso de un endoscopio a través de un orificio y dentro de la estructura afectada; o métodos laparoscópicos. En algunos casos, se hace una incisión quirúrgica de la cual se toman especímenes de biopsia. Las biopsias escisionales son aquellas en las que se extirpa el tumor completo. Los tumores suelen ser masas pequeñas, sólidas y palpables. Si el tumor es demasiado grande para extirparse completo, se toma una cuña de tejido de la masa para su examen. La conservación adecuada del espécimen incluye la inmersión pronta en una solución de fijación como formalina, pero se conserva una porción en un fijador especial para microscopía electrónica o la pronta refrigeración para permitir el análisis óptimo de hormonas, receptores y otros tipos de análisis moleculares. Es posible hacer un corte rápido congelado para determinar la naturaleza de la masa o evaluar los márgenes del tumor extirpado para asegurarse de que se ha extraído la neoplasia completa[2].

La aspiración con aguja fina es otra estrategia que se usa ampliamente. El

procedimiento comprende la aspiración de células y líquido acompañante con una aguja de calibre pequeño. El método se usa con más frecuencia para la evaluación de lesiones fácilmente palpables en sitios como tiroides, mama y ganglios linfáticos. Las técnicas modernas de imagenología han permitido también que el método se amplíe a estructuras más profundas como los ganglios linfáticos pélvicos y el páncreas.

Inmunohistoquímica. La inmunohistoquímica comprende la utilización de anticuerpos para facilitar la identificación de productos celulares o marcadores de superficie[2]. Por ejemplo, ciertos carcinomas anaplásicas, linfomas malignos, melanomas y sarcomas tienen un aspecto muy similar bajo el microscopio, pero deben identificarse con exactitud porque su tratamiento y pronóstico son bastante diferentes. Los anticuerpos en contra de los filamentos intermedios han probado ser útiles en tales casos porque las células tumorales a menudo contienen filamentos intermedios característicos de su tejido de origen[2]. Es posible también utilizar la inmunohistoquímica para determinar el sitio de origen de tumores metastásicos. Muchas personas con cáncer se presentan con metástasis. En los casos en los cuales es oscuro el origen de las metástasis, la detección inmunoquímica de antígenos específicos de tejido o específicos de un órgano ayudan a identificar el origen del tumor. La inmunohistoquímica se utiliza también para detectar moléculas que tienen importancia pronóstica o terapéutica. Por ejemplo, la detección de receptores de estrógenos en las células de cáncer mamario es de significancia pronóstica porque estos tumores responden al tratamiento antiestrógenos.

Tecnología de micromatrices. La tecnología de micromatrices utiliza las micromatrices multigénicas (genochips) con las que es posible realizar de manera simultánea ensayos miniatura para detectar y cuantificar la expresión de un gran número de genes[2]. La ventaja de la tecnologías de micromatrices es la capacidad de analizar un gran número de cambios en las células cancerosas para determinar los patrones generales de conducta que no se lograron evaluar mediante medios convencionales. Hoy en día se encuentran en el comercio las micromatrices de ADN para ayudar a tomar decisiones clínicas con respecto al tratamiento del cáncer de mama. Además de identificar los tipos de tumor, las micromatrices se han utilizado para determinar un pronóstico y la respuesta al tratamiento, examinar los cambios tumorales después del tratamiento y clasificar los tumores hereditarios[2].

Estadificación y calificación de grado de los tumores

Los 2 métodos básicos para clasificar los cánceres son la *determinación del grado* según las características histológicas o celulares del tumor y la *estadificación* según la diseminación clínica de la enfermedad. Ambos métodos se utilizan para determinar el curso de la enfermedad y ayudan en la selección del tratamiento adecuado o el plan de manejo. La determinación del grado de los tumores comprende el examen microscópico de las células cancerosas para determinar su nivel de diferenciación y el número de mitosis. Los cánceres se clasifican como grados I, II, III y IV según la creciente anaplasia o la falta de diferenciación. La estadificación de los cánceres utiliza métodos para determinar la extensión y diseminación de la enfermedad. Se utiliza la cirugía para determinar el tamaño del tumor y la invasión a ganglios linfáticos.

La estadificación clínica del cáncer tiene el propósito de agrupar a las personas según la extensión de su enfermedad. Es útil en la determinación de las opciones de tratamiento para la persona individual, calcular el pronóstico y comparar los resultados de los diferentes regímenes de tratamiento. En la mayoría de las instalaciones se utiliza el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)[53]. Este sistema, que se describe brevemente en el recuadro 8-2, clasifica la enfermedad en etapas utilizando 3 componentes tumorales:

- *T* se refiere al tamaño y diseminación local del tumor primario.
- *N* se refiere al compromiso de los ganglios linfáticos regionales.
- *M* describe el grado de compromiso metastásico.

El momento en que se hace la estadificación se indica como estadificación diagnóstica-clínica (cTNM), estadificación posquirúrgica patológica de la resección (pTNM), estadificación de evaluación quirúrgica (sRNM), estadificación de repetición de tratamiento (rTNM) y estadificación según autopsia (aTNM)[53].

RECUADRO 8-2 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TNM

T (tumor)

Tx	Tumor que no es posible valorar en forma adecuada.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma *in situ*.

T1–4 Aumento progresivo en el tamaño del tumor o el compromiso.

N (ganglios, *[nodes]*)

Nx No es posible evaluar los ganglios regionales.

N0 Sin evidencia de metástasis a ganglios regionales.

N1–3 Creciente compromiso de ganglios linfáticos regionales.

M (metástasis)

Mx No se evaluó.

M0 Sin metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia presentes, especificar sitios.

Tratamiento contra el cáncer

Los objetivos de los métodos de tratamiento del cáncer caen dentro de 3 categorías: curativo, de control y paliativo. Las modalidades más frecuentes son cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento hormonal y bioterapia. El tratamiento del cáncer comprende el empleo de un programa cuidadosamente planificado que combina los beneficios de múltiples modalidades de tratamiento y la experiencia de un equipo de especialistas multidisciplinario que incluye oncólogos médicos, quirúrgicos y de radiación; enfermeras clínicas especializadas; enfermeras practicantes; farmacéuticos; y una variedad de personal auxiliar.

Cirugía

La cirugía es el tratamiento más antiguo del cáncer y, hasta fechas recientes, el único tratamiento que podía curar a una persona con cáncer. La cirugía se utiliza hoy para el diagnóstico, estadificación del cáncer, extirpación del tumor y paliación (es decir, alivio de los síntomas) cuando no es posible lograr una cura. La extensión de la enfermedad, la localización y estructuras afectadas, la tasa de crecimiento tumoral la capacidad de invasión, el riesgo quirúrgico del paciente y la calidad de vida que tendrá el paciente después de la cirugía, determinan el tipo de cirugía que se utiliza. La cirugía es a menudo el primer tratamiento que se realiza con los tumores sólidos. Si el tumor es pequeño y tiene márgenes bien definidos, a menudo es posible extirpar el tumor completo. Sin embargo, si el tumor es grande o compromete tejidos vitales, se dificulta la extirpación quirúrgica o se imposibilita.

La cirugía proporciona varias estrategias para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, es posible que sea el tratamiento primario y curativo para los cánceres que están contenidos local o regionalmente, que no han dado metástasis o que no han invadido órganos importantes. Se usa también como un componente de tratamiento complementario en combinación con quimioterapia o radioterapia en otros tipos de cáncer. Las técnicas quirúrgicas se utilizan también para controlar urgencias oncológicas como hemorragias gastrointestinales. Otra estrategia incluye la utilización de las técnicas quirúrgicas para profilaxia de cáncer en familias que tienen un alto riesgo genéticamente confirmado de desarrollar cáncer. Por ejemplo, se recomienda una colectomía total con colostomía para una persona con poliposis adenomatosa en colon debido al aumento del riesgo de desarrollar cáncer a los 40 años de edad.

Las técnicas quirúrgicas se han ampliado para incluir criocirugía, quimiocirugía, cirugía láser y cirugía laparoscópica. La *criocirugía* comprende la instilación de nitrógeno líquido dentro de un tumor a través de una sonda. Se utiliza en el tratamiento de cánceres del hígado y próstata. La *quimiocirugía* se utiliza en los cánceres de piel. Implica el empleo de una pasta corrosiva en combinación con múltiples cortes congelados para asegurar la extirpación completa del tumor. La *cirugía láser* utiliza un rayo láser para resecar el tumor. Se ha utilizado efectivamente en la cirugía de retina y cuerdas vocales. La *cirugía laparoscópica* implica la realización de cirugía abdominal a través de 2 pequeñas incisiones, una para ver dentro de la cavidad y la otra para la inserción de los instrumentos para realizar la cirugía.

Los esfuerzos de cooperación entre centros especializados en cáncer en todo el mundo han ayudado a estandarizar y mejorar los procedimientos quirúrgicos, determinar cuáles cánceres se benefician con la intervención quirúrgica y establecer en qué orden se deben utilizar la cirugía y otras modalidades de tratamiento. Se ha puesto un mayor énfasis también en el desarrollo de técnicas quirúrgicas para conservar la imagen y forma corporal sin comprometer la función esencial. Si es posible las cirugías de conservación de nervios y tejidos son el método principal que se utiliza incluso si la extirpación del tumor es el objetivo.

Radioterapia

La radioterapia es uno de los métodos de tratamiento del cáncer que se usan con más frecuencia[2]. Se utiliza sólo como el método de tratamiento principal o como un tratamiento complementario con cirugía, quimioterapia o ambos. Es posible utilizarlo como tratamiento paliativo para reducir los síntomas como

el dolor óseo provocado por metástasis en personas con cánceres avanzados. La radiación se utiliza para tratar las urgencias oncológicas como un síndrome de vena cava superior, compresión de médula espinal u obstrucción bronquial.

La radioterapia utiliza partículas u ondas de alta energía para destruir o dañar las células cancerosas. La absorción de energía proveniente de la radiación en los tejidos conduce a la ionización de moléculas o la creación de radicales libres. La radiación produce también efectos indirectos al interactuar con el agua (la cual constituye cerca del 80% del volumen celular) para producir radicales libres, que dañan las estructuras celulares. La radiación interrumpe el proceso del ciclo celular, mata células o daña el ADN en las células[2]. La radiación debe producir rupturas de la cadena doble en el ADN para matar a la células debido a la alta capacidad celular de reparar las rupturas de una sola cadena.

Los efectos terapéuticos de la radioterapia derivan de que las células de un tumor canceroso proliferan con rapidez y que están mal diferenciadas tienen mayor probabilidad de lesionarse que las células de tejido normal que proliferan con más lentitud. Sin embargo, hasta cierto grado, la radiación es nociva para todas las células que proliferan con rapidez, que incluyen las de la médula ósea y el revestimiento mucoso del tubo digestivo. El tejido normal suele recuperarse con más facilidad del daño provocado por la radiación que el tejido canceroso. Además de sus efectos mortales, la radiación produce lesión subletal. La recuperación de las dosis subletales de radiación ocurre en el intervalo entre la primera dosis de radiación y las dosis posteriores[2, 54]. Ésta es la razón por la que es posible tolerar grandes dosis totales de radiación cuando se dividen en múltiples dosis más pequeñas fraccionadas[54].

La dosis que se elige para el tratamiento de un cáncer particular se determina por factores como la radiosensibilidad del tipo de tumor, su tamaño y lo más importante, la tolerancia de los tejidos circundantes[2, 54]. El término *radiosensibilidad* describe las propiedades inherentes de un tumor que determina su respuesta a la radiación. Varía ampliamente entre los diferentes tipos de cánceres y se piensa que varía como una función de su posición en el ciclo celular. Los cánceres que crecen con más rapidez tienen células que por lo general son más radiosensibles que los cánceres de crecimiento lento. La combinación de una selección de fármacos citotóxicos con radiación ha demostrado un efecto radiosensibilizante en las células tumorales al alterar la distribución del ciclo celular, aumentar el daño al ADN y disminuir la reparación del ADN. Los radiosensibilizantes incluyen el 5-fluorouracilo,

capecitabina, paclitaxel, gemcitabina y cisplatino[55].

La *capacidad de respuesta a la radiación* describe la manera en la cual un tumor radiosensible responde a la irradiación. Uno de los principales determinantes de la capacidad de respuesta a la radiación es la oxigenación tumoral, ya que el oxígeno es una fuente rica de radicales libres que se forman y destruyen componentes esenciales de la célula durante la irradiación[54]. Muchos tumores de rápido crecimiento superan su suministro sanguíneo y quedan privados de oxígeno, las células hipóxicas de estos rumores son más resistentes a la radiación que las células tumorales normales o bien oxigenadas. Es importante, por lo tanto, asegurarse que se tenga una oxigenación adecuada, como concentraciones apropiadas de hemoglobina.

Las curvas de dosis-respuesta, que expresan el grado de lesión tisular mortal en relación con la dosis de radiación, están determinadas por el número de células que sobreviven a las dosis graduales y fraccionadas de radiación. La utilización de dosis fraccionadas más frecuentes aumenta la probabilidad de que las células cancerosas estén dividiéndose y en el período vulnerable del ciclo celular durante la administración de la radiación. Este tipo de dosis permite también tiempo para que los tejidos normales se reparen del daño por la radiación. Un enfoque importante en la investigación ha sido la búsqueda de fármacos para reducir los efectos biológicos de la radiación sobre los tejidos normales. Estos fármacos, conocidos cono *radioprotectores*, protegerían de manera preferencial las células normales de los efectos citotóxicos de la radiación. Se consideró que era posible que la amifostina, un fármaco, disminuyera el efecto de la radiación e impactara la supervivencia, pero en un estudio en personas con cáncer pélvico, pulmonar y de cabeza y cuello, se encontró que no era cierto. Por lo tanto, aunque existen algunos desarrollos promisorios, se necesita más investigación con respecto a los radioprotectores.

Administración. La radiación terapéutica se aplica en 1 de 3 formas: haz externo o teleterapia, con rayos generados a una distancia y apuntados al tumor en una persona; braquiterapia, en la cual se coloca una fuente radioactiva sellada cerca o directamente en el sitio tumoral; y tratamiento sistémico, cuando se administran por vía oral radiosótopos o se inyectan dentro del sitio tumoral[2]. La radiación proveniente de cualquier fuente disminuye en intensidad como función del cuadrado de la distancia desde la fuente. La teleterapia, que se usa con más frecuencia para la radioterapia, mantiene la intensidad sobre un gran volumen de tejido al aumentar la distancia fuente a superficie. En la braquiterapia, la distancia fuente a

superficie es pequeña, por lo tanto, el volumen de tratamiento efectivo es pequeño.

La *radiación con haz externo* se utiliza con más frecuencia con un acelerador lineal o una máquina de cobalto 60^{2}. El acelerador lineal es la máquina preferida por su versatilidad y precisión de la distribución de la dosis, así como la velocidad a la cual se aplica el tratamiento. Los aceleradores lineales producen radiación ionizante mediante un proceso en el que los electrones se aceleran a muy alta velocidad, producen con rayos x de alta energía (fotones) y dan en el blanco. El acelerador lineal varía el nivel de energía de radiación que se aplica de manera que es posible dar tratamiento a diferentes profundidades. Se utilizan diversas estrategias modificadoras del haz con el fin de definir y darle forma, con lo que se aumenta el daño de la radiación al sitio tumoral al tiempo que se respetan los tejidos normales circundantes. A la persona se le ajusta un molde de plástico para mantener inmóvil el cuerpo mientras se administran los haces de radiación provenientes de varias direcciones. La radioterapia con modulación de intensidad (RMIT) y la radioterapia conformada en 3 dimensiones (RC3-DI) son formas avanzadas de radioterapia externa. Como en la RC3-DI, se utilizan técnicas de imagenología computarizada para calcular las dosis más eficientes y combinaciones de radioterapia. Este mapeo preciso del tumor permite la aplicación de los haces de radiación que se forman en los contornos del tumor, lo que reduce la dosis y, por lo tanto, la toxicidad al tejido normal adyacente. Debido a su precisión, es incluso más importante que la persona permanezca en el sitio correcto y perfectamente inmóvil durante el tratamiento. Esto suele requerir de la fabricación de un molde especial antes del tratamiento para mantener el cuerpo en su lugar.

La *braquiterapia* comprende la inserción de fuentes radioactivas selladas dentro de una cavidad corporal (intracavitaria) o directamente dentro de los tejidos corporales (intersticial). El término *braquiterapia* significa «terapia corta», lo que implica que el efecto de la radiación está limitado a las áreas cercanas a la fuente de radiación[56]. La braquiterapia se subdivide en radiación de dosis alta (RDA) y radiación de dosis baja (RDB) según la tasa a la cual se aplica la radiación. La RDA utiliza una sola fuente altamente radioactiva que se fija a un cable y se encuentra alojada en una máquina robótica que se denomina RDA de carga diferida remota. Cuando se va a aplicar el tratamiento, la fuente de radiación se empuja desde una carga diferida remota a través de un tubo hasta un sitio cercano al tumor. Las máquinas de carga diferida remota hacen posible la inserción del material radiactivo (p. ej., cesio 137, iridio 192) dentro

del área tumoral durante un tiempo específico y quitarla mientras el personal de oncología se encuentra fuera de la sala de tratamiento. Esto minimiza la exposición del personal a la radiación y disminuye los tiempos de tratamiento al permitir el empleo de fuentes radioactivas de dosis altas e intermedias[56]. En contraste, la fuente de radiación de la braquiterapia RDB se empaca dentro de dispositivos de catéter o fuentes de radiación selladas (p. ej., perlas, semillas) y se sitúan directamente en o cerca del área por tratar. El tratamiento RDB puede ser temporal o permanente. La braquiterapia RDB temporal se realiza como un procedimiento de paciente hospitalizado, con aplicadores y fuentes de radiación que permanecen en la persona durante unos cuantos días. Los materiales radioactivos tienen una vida media relativamente corta, como el yodo 125 o el paladio 103, con frecuencia están encapsulados y se usan en implantes permanentes (p. ej., los implantes de siembra que se utilizan para tratar el cáncer de próstata).

Las *fuentes de radiación interna no selladas* se inyectan por vía intravenosa o se administran por vía oral. El yodo 131, que se administra por vía oral, se utiliza para el tratamiento del cáncer tiroideo. La cirugía estereotáctica es un método de destrucción de los tumores cerebrales y metástasis cerebrales mediante la aplicación de una dosis única y grande de radiación a través de haces estrechos dirigidos mediante estereotáctica. La radiocirugía con bisturí γ permite la aplicación de radicación enfocada para metástasis cerebrales limitadas y está relacionada con un menor número de complicaciones a largo plazo, como disfunción cognitiva, en comparación con la radiación de todo el cerebro.

Efectos adversos. Por desgracia, la radioterapia afecta de forma negativa el tejido normal que es rápidamente proliferativo de manera similar a las células malignas. Durante el tratamiento con radiación, la lesión a células normales produce efectos adversos. Los tejidos dentro de los campos de tratamiento que se afectan con más frecuencia son la piel, el revestimiento mucoso del tubo digestivo y la médula ósea. Anorexia, náuseas, vómito y diarrea son frecuentes con la irradiación abdominal y pélvica. Estos síntomas suelen controlarse con medicamentos y medidas en la dieta. El efecto sistémico principal es la fatiga. La mayoría de estos efectos secundarios es temporal y reversible.

La radiación causa también supresión de médula ósea, en especial cuando se aplica en sus sitios esqueléticos. Como consecuencia se afecta la biometría hemática completa, lo que provoca una disminución inicial en el número de leucocitos, seguida de una disminución en las plaquetas y, por último, los eritrocitos. Esto predispone a la persona a infección, sangrado y anemia,

respectivamente. Se realizan biometrías hemáticas frecuentes durante la radioterapia para vigilar la función de la médula ósea.

La radiación con haz externo debe penetrar primero la piel, dependiendo de la dosis total y el tipo de radiación utilizada, es posible que se desarrollen reacciones cutáneas. Con las dosis moderadas de radiación, después del 10° al 14° día se cae el cabello en forma espontánea o cuando se peina. Con dosis más altas, se desarrolla eritema (como quemadura por sol) y en ocasiones se broncea y, con dosis mayores, se desarrollan placas de descamación seca o húmeda. Por fortuna, se produce reepitelización después de suspendido el tratamiento. Mucositis o descamación de las membranas mucosas oral y faríngea, que en ocasiones son intensas, ocurren como efectos secundarios predecibles en personas que reciben irradiación a cabeza y cuello. El dolor y la dificultad para comer y beber afectan de manera negativa el estado nutricional de la persona. Es posible que la radiación pélvica cause impotencia o disfunción eréctil en los varones e irritación vaginal, sequedad y flujo, dispareunia y, como un efecto tardío, estenosis vaginal en las mujeres.

Quimioterapia

La quimioterapia contra el cáncer ha evolucionado como una de las principales modalidades para su tratamiento sistémico. A diferencia de la cirugía y radiación, la quimioterapia es un tratamiento sistémico que permite que los fármacos lleguen al sitio del tumor así como a otros sitios distantes. En ocasiones, los fármacos quimioterapéuticos son la forma primaria de tratamiento, o es posible que se utilicen como parte de un plan de tratamiento multimodal. Es el tratamiento principal para la mayoría de los tumores hematológicos y algunos tumores sólidos, que incluyen coriocarcinoma, cáncer testicular, leucemia aguda y crónica, linfomas no Hodgkin y Hodgkin, y mieloma múltiple. En la actualidad, en las personas con enfermedad ampliamente diseminada, la quimioterapia proporciona sólo tratamiento paliativo en vez de curativo.

Los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer ejercen su efecto a través de varios mecanismos. En el nivel celular, ejercen su acción letal al hacer blanco en los procesos que evitan el crecimiento y replicación celular. La quimioterapia mata las células cancerosas al detener la síntesis del ADN, ARN y proteínas; al influenciar la producción de enzimas y mediante la prevención de la mitosis celular de manera general. Bajo condiciones ideales, los fármacos anticáncer pueden erradicar las células cancerosas sin dañar los tejidos normales. Aunque están en proceso de desarrollo, en este momento no se cuenta con agentes que hagan blanco en el cáncer sin otros efectos tóxicos.

En la mayoría de los fármacos quimioterapéuticos, la relación entre la supervivencia celular y la dosis es exponencial, siendo proporcional el número de células que sobreviven a la dosis del fármaco y el número de células en riesgo de exposición a la acción destructiva del fármaco. Los fármacos quimioterapéuticos son más efectivos en el tratamiento de tumores que tienen una fracción de crecimiento alta debido a su capacidad de matar a las células que se dividen con rapidez.

Un problema importante en la quimioterapia contra el cáncer es el desarrollo de resistencia celular. De manera experimental, la resistencia al fármaco llega a ser altamente específica a un agente único y suele basarse en cambios genéticos en una célula tumoral dada. En otros casos, ocurre un fenómeno de resistencia a fármacos múltiples que abarca medicamentos con estructuras diferentes. Este tipo de resistencia a menudo implica el aumento de expresión de los genes del transportador transmembrana que participa en el flujo de salida del fármaco.

Los fármacos para quimioterapia se clasifican según el sitio y el mecanismo de su acción. Los fármacos quimioterapéuticos que tienen estructuras y efectos similares sobre la función celular suelen agruparse juntos y estos medicamentos suelen tener perfiles de efectos secundarios similares. Agentes con interacción directa con el ADN e interacción indirecta son 2 principales categorías de los fármacos quimioterapéuticos[2]. Otros agentes sistémicos incluyen agentes hormonales y los molecularmente enfocados. Los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer también se clasifican como específicos o inespecíficos contra el ciclo celular. Los fármacos son específicos contra el ciclo celular si ejercen su acción durante una fase específica del ciclo. Por ejemplo, metotrexato, un antimetabolito, actúa al interferir con la síntesis del ADN y con ello interrumpe la fase S del ciclo celular. Los medicamentos que son inespecíficos contra el ciclo celular ejercen sus efectos en todas las fases del ciclo celular, los agentes alquilantes son inespecíficos contra el ciclo y actúan trastornando el ADN cuando las células están en un estado de reposo así como cuando se están dividiendo. Debido a que los fármacos quimioterapéuticos difieren en sus mecanismos de acción, a menudo se combinan los agentes específicos y los inespecíficos contra el ciclo celular para el tratamiento del cáncer.

Agentes de interacción directa con el ADN. Los agentes de interacción directa con el ADN incluyen los agentes alquilantes, los antibióticos tumorales y los inhibidores de la topoisomerasa. Como clase, los agentes alquilantes ejercen sus efecto citotóxico mediante el traslado de su grupo alquil a muchos

constituyentes celulares[57]. Es probable que la alquilación del ADN dentro del núcleo celular sea la principal interacción que causa la muerte celular. Los agentes alquilantes tienen efectos irritantes y dañan los tejidos en el sitio de la inyección así como producen toxicidad sistémica. La toxicidad, por lo general, está relacionada con la dosis y ocurre en particular en los tejidos de proliferación rápida como la médula ósea, el tubo digestivo y los tejidos reproductivos.

Los *antibióticos antitumorales* son sustancias producidas por bacterias que en la naturaleza parecen proporcionar protección contra microorganismos hostiles. Como clase, se fijan directamente al ADN y con frecuencia sufren reacciones de traslado de electrones para generar radicales libres en la cercanía del ADN, lo que provoca el daño del ADN en la forma de rupturas únicas o entrecruzamientos. Todos los antibióticos antitumorales en utilización clínica se aislaron originalmente del microbio del suelo *Streptomyces*[57]. Éstos incluyen las antraciclinas, dactinomicina, bleomicina y mitomicina. Los antibióticos antraciclina (p. ej., doxorrubicina y daunorrubicina) se encuentran entre los fármacos citotóxicos contra el cáncer más ampliamente utilizados[57]. La principal toxicidad limitante de la dosis de todas las antraciclinas es la cardiotoxicidad y la mielosupresión, por la que se observa neutropenia con más frecuencia que trombocitopenia. Es posible que ocurran 2 formas de cardiotoxicidad: la aguda y la crónica. La aguda ocurre dentro de los 2 a 3 primeros días de tratamiento y se presenta con arritmias, trastornos de conducción, otros cambios electrocardiográficos, pericarditis y miocarditis[57]. Esta forma suele ser transitoria y, en la mayoría de los casos, asintomática. La forma crónica de cardiotoxicidad es el resultado de una miocardiopatía dilatada dependiente de la dosis. Los esfuerzos para minimizar el perfil de toxicidad de los antibióticos antitumorales ha dado como resultado el desarrollo de compuestos análogos (p. ej., idarrubicina, epirrubicina). La tecnología liposómica se ha utilizado con los antibióticos antitumorales (es decir, doxorrubicina y daunorrubicina) para desarrollar fármacos quimioterapéuticos que estén encapsulados dentro de liposomas revestidos.

Los *inhibidores de la topoisomerasa* del ADN bloquean la división celular mediante la interferencia con la acción de las enzimas topoisomerasas que rompen y vuelven a unir los enlaces fosfodiéster en las cadenas del ADN para prevenir que se enreden durante la separación y el desenrollo de la doble hélice[57]. La topoisomerasa I produce rupturas de una sola cadena (cortes) y la topoisomerasa II rupturas de la cadena doble. Las epipodofilotoxinas (etopósido y tenipósido) son inhibidores de la topoisomerasa II que bloquean

la división celular en la fase S tardía a G2 del ciclo celular. Las campotecinas (topotecan, irinotecan) inhiben la acción de la topoisomerasa I, la enzima responsable de cortar y volver a unir la cadena única del ADN. La inhibición de esta enzima interfiere con el resellado de los cortes y el daño del ADN.

Agentes de interacción indirecta con el ADN. Los agentes de acción indirecta con el ADN incluyen los antimetabolitos e inhibidores del huso mitótico. Los antimetabolitos (antagonistas del ácido fólico y antagonistas de la purina y pirimidina) interrumpen las vías bioquímicas relacionadas con la síntesis de los nucleótidos y el ácido nucleico. Los antimetabolitos causan daño al ADN de manera indirecta a través de la incorporación incorrecta en el ADN, la síntesis del ADN en el momento inadecuado o al causar un funcionamiento anómalo de las enzimas biosintéticas purina y pirimidina[57]. Tienden a provocar su mayor efecto durante la fase S del ciclo celular. Debido a su especificidad en la fase S, los antimetabolitos han mostrado ser más efectivos si se administran como una infusión prolongada. Los efectos secundarios frecuentes incluyen estomatitis, diarrea y mielosupresión.

Los alcaloides vegetales, que incluyen los alcaloides de vinca y taxanos, son fármacos que afectan las estructuras de microtúbulos que se requieren para la formación del citoesqueleto y el huso mitótico[57]. Aunque todos los grupos de fármacos afectan a los microtúbulos, el mecanismo de acción en cada uno de ellos es diferente. Los alcaloides de vinca (p. ej., vinblastina y vincristina) inhiben la polimerización de la tubulina, lo que distorsiona el ensamblado de los microtúbulos. Este efecto inhibidor provoca un paro mitótico en la metafase, lo que pone un alto a la división celular que después lleva a la muerte celular. La vinblastina es un irritante potente y debe tenerse cuidado en su administración. Las toxicidades incluyen náuseas y vómito, supresión de médula ósea y alopecia. A pesar de las similitudes en sus mecanismos de acción, la vincristina tiene un espectro de acciones y toxicidades diferentes a la vinblastina. La principal toxicidad limitante de la dosis es la neurotoxicidad, que suele expresarse como una neuropatía sensitiva periférica, aunque se ha observado disfunción del sistema nervioso autónomo (p. ej., hipotensión ortostática, problemas de esfínteres e íleo paralítico), parálisis de pares craneales, ataxia, convulsiones y coma. Los taxanos (p. ej., paclitaxel docetaxel) difieren de los alcaloides de vinca en que estabilizan los microtúbulos en contra de la despolimerización. Los microtúbulos estabilizados son incapaces de llevar a cabo los cambios necesarios para completar el ciclo celular. Estos fármacos se administran por vía intravenosa y requieren del empleo de un vehículo que cause reacciones de

hipersensibilidad. Además de las reacciones de hipersensibilidad, su perfil de efectos secundarios incluye mielosupresión y neurotoxicidad periférica en la forma de entumecimiento y parestesia de guante y media.

Quimioterapia combinada. Se ha encontrado que la quimioterapia combinada es más efectiva que el tratamiento con un solo fármaco. La quimioterapia combinada crea un ambiente más hostil para el crecimiento de células tumorales a través de concentraciones de fármacos más altas y evita el desarrollo de clones resistentes de las células cancerosas. Con este método, se utilizan varios fármacos con diferentes, mecanismos de acción, vías metabólicas, tiempos de inicio de acción y recuperación, efectos secundarios y tiempos de inicio de los efectos secundarios. Los fármacos utilizados en combinación deben ser efectivos individualmente contra el tumor y sinérgicos unos con otros. Las vías de administración y horarios de dosificación se diseñan con cuidado para asegurar la aplicación óptima de las formas activas de los fármacos al tumor durante la fase sensible del ciclo celular.

Administración. Muchos de los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer se administran por vía intravenosa. A menudo se utilizan dispositivos de acceso venoso (DAV) para las personas con acceso venoso difícil y quienes requieren de tratamiento frecuente o continua. Los DAV se utilizan para la administración domiciliaria de los fármacos quimioterapéuticos, toma de muestras de sangre y la administración de componentes sanguíneos. Estos sistemas de acceso a la circulación venosa son a través de un catéter externo o un catéter implantado con puertos de acceso. En algunos casos, los fármacos se administran mediante infusión continua usando una bomba de infusión ambulatoria que permite a la persona permanecer en su hogar y mantener sus actividades.

Efectos adversos. La quimioterapia se aplica sobre la base de dosis-respuesta (es decir, entre más fármaco se administra, mayor el número de células cancerosas que mueren). Los fármacos quimioterapéuticos afectan las células neoplásicas y las células de proliferación rápida del tejido normal. El nadir (es decir el punto más bajo) es el punto de toxicidad máxima para un efecto adverso dado de un fármaco y se expresa en el tiempo que se lleva alcanzar ese punto. Debido a que muchos efectos tóxicos de los fármacos quimioterapéuticos persisten por algún tiempo después de suspendido, los tiempos del nadir y las tasas de recuperación son guías útiles en la evaluación de los efectos del tratamiento contra el cáncer. Algunos efectos secundarios aparecen de inmediato o después de unos cuantos días (agudos), en el

transcurso de unas cuantas semanas (intermedios) meses a años después de la administración de la quimioterapia (a largo plazo).

La mayoría de los fármacos quimioterapéuticos causa pancitopenia debido a supresión de la médula ósea, lo que provoca neutropenia (que causa infecciones), anemia (provoca fatiga) y trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado). La disponibilidad de los factores de crecimiento hematopoyético (p. ej., factor estimulante de la colonia de granulocitos [FEC-G] e IL-11, una citocina, que estimula la producción de plaquetas) ha acortado el período de mielosupresión, con lo que se reduce la necesidad de hospitalización debida a infección y sangrado. El factor de crecimiento epoetina alfa, una forma de la proteína eritropoyetina elaborada en los riñones para ayudar a producir eritrocitos se utiliza con una población selecta de personas. El fármaco se encuentra bajo escrutinio desde 2004, cuando se encontró que era posible que promoviera la progresión tumoral y acortara la supervivencia. Es necesario ponderar con cuidado el riesgobeneficio antes de que se administre el fármaco para la anemia inducida por al quimioterapia[58].

Anorexia, náuseas y vómito son problemas frecuentes relacionados con la quimioterapia contra el cáncer[2]. La gravedad del vómito está relacionada con el potencial emético de un fármaco particular. Estos síntomas ocurren en el transcurso de minutos a 1 h desde la administración del fármaco y se cree que se debe a la estimulación de la zona de disparo del quimorreceptor en el bulbo raquídeo que inicia el vómito. La zona de disparo del quimiorreceptor responde a las concentraciones de químicos circulantes en la sangre. Los síntomas agudos suelen ceder en el transcurso de 24 h a 48 h y a menudo se alivian con antieméticos. Las estrategias farmacológicas para evitar las náuseas y vómito inducidos por la quimioterapia han mejorado en gran medida en las últimas décadas. Los antagonistas del receptor de serotonina (5-HT) (p. ej., ondansetrón, granisetrón, dolasetrón y palonosetrón) fa-3 cilitan el consumo de fármacos quimioterapéuticos altamente eméticos al reducir de manera más efectiva las náuseas y vómito inducido por estos fármacos. Estos antieméticos son efectivos cuando se administran tanto por vía oral como intravenosa.

La alopecia o caída del cabello es el resultado del deterioro de la proliferación de los folículos pilosos y es un efecto secundario de varios fármacos contra el cáncer. Suele ser temporal, y el cabello tiende a volver a crecer cuando se suspende el tratamiento. Las estructuras de rápida proliferación del sistema reproductor son particularmente sensibles a la acción de los fármacos contra el cáncer. Las mujeres presentan cambios en el flujo

menstrual o tienen amenorrea. Los varones tienen una disminución del recuento de espermatozoides (es decir, oligospermia) o ausencia de espermatozoides (es decir, azoospermia). Es posible que también ocurran efectos teratogénicos o mutagénicos por la quimioterapia.

Los fármacos quimioterapéuticos son tóxicos para todas las células. El potencial mutagénico, carcinogénico y teratogénico de estos medicamentos se ha comprobado tanto en estudios en animales como en humanos. Debido a estos posibles riesgos, se requiere de cuidado especial cuando se manipulan o administran los fármacos. Los medicamentos, envases y el equipo de administración requieren desecharse de manera especial como residuos peligrosos. La Occupational Safety and Health Administration (OSHA), la Oncology Nursing Society (ONS) y la American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) han creado directrices de quimioterapia dedicadas a su administración segura.

Los estudios epidemiológicos han mostrado un aumento del riesgo de segundas neoplasias malignas como leucemia aguda después del empleo prolongado de agentes alquilantes. Se cree que estas segundas neoplasias malignas son el resultado de cambios celulares directos producidos por el medicamento o por supresión de la respuesta inmunitaria.

Tratamiento hormonal

El tratamiento hormonal consiste en la administración de fármacos diseñados para trastornar el ambiente hormonal de las células cancerosas. Las acciones de las hormonas y antihormonas dependen de la presencia de receptores específicos en el tumor. Los tumores que, se sabe, responden a la manipulación hormonal son los de mama, próstata y endometrio. Además, otros cánceres como el sarcoma de Kaposi y el cáncer renal, hepático, ovárico y pancreático se tratan con tratamiento hormonal. La teoría detrás de la mayoría de los tratamientos anticancerosos con base en hormonas es privar a las células cancerosas de las señales hormonales que de otra manera las estimularían a dividirse.

Las opciones terapéuticas para la alteración del ambiente hormonal en la mujer con cáncer de mama o el varón con cáncer de próstata incluyen medidas quirúrgicas y farmacológicas. La cirugía comprende la extirpación del órgano responsable de la producción hormonal que estimula el tejido blanco (p. ej., ooforectomía en las mujeres u orquidectomía en los varones). Los métodos farmacológicos se enfocan en gran medida a reducir las concentraciones circulantes de hormona o a cambiar los receptores de hormona de manera que ya no respondan a la hormona.

La supresión farmacológica de las concentraciones de hormonas circulantes se afecta a través de la desensibilización de la hipófisis, como con la administración de andrógenos o a través de la administración de análogos de la *hormona liberadora de gonadotropina* (HLGn) que actúan en el hipotálamo para inhibir la producción y liberación de gonadotropina. Otra clase de fármacos, los *inhibidores de la aromatasa*, se utilizan para tratar algunas formas de cáncer de mama en etapa temprana. Estos fármacos actúan al interrumpir el proceso bioquímico que convierte el andrógeno suprarrenal androstenediona en estrona[59]. En la grasa corporal ocurre la aromatización de un precursor androgénico a un estrógeno. Debido a que el estrógeno promueve el crecimiento del cáncer de mama, la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo es un factor importante en el crecimiento del cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas.

Es posible alterar la función del receptor de hormona mediante la administración de dosis farmacológicas de hormonas exógenas que actúan produciendo una disminución en los receptores de hormona o mediante fármacos antihormona (es decir antiestrógenos [tamoxifeno, fulvestrant] y antiandrógenos [flutamida, bicalutamida, nilutamida]) que se fijan a los receptores de hormona, lo que los hace inaccesibles a la estimulación hormonal. En un principio, las personas a menudo responden de manera favorable a los tratamientos hormonales, pero con el tiempo el cáncer se vuelve resistente a la manipulación hormonal y deben buscarse otras estrategias de control de la enfermedad.

Bioterapia

La bioterapia comprende la utilización de inmunoterapia y modificadores de la respuesta biológica como un medio de cambiar la respuesta inmunitaria de la propia persona al cáncer[57]. Los principales mecanismos por los cuales la bioterapia ejerce sus efectos son las modificaciones de las respuestas del huésped o la biología de la célula tumoral.

Inmunoterapia. Las técnicas de inmunoterapia incluyen inmunoterapia activa y pasiva o adoptiva. La *inmunoterapia activa* implica tratamientos inespecíficos como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La BCG es una cepa atenuada de la bacteria que causa la tuberculosis bovina. Actúa como estimulante inespecífico del sistema inmunitario y se instila en la vejiga como un medio de tratar el cáncer vesical superficial. La *inmunoterapia pasiva o adoptiva* implica el traslado de células inmunes cultivadas dentro del huésped que alberga un tumor. Los primeros esfuerzos de investigación con la

inmunoterapia adoptiva comprenden el traslado de células NK sensibilizadas o linfocitos T, combinados con citocinas, al huésped que alberga un tumor en un intento por aumentar la respuesta inmunitaria del huésped. Sin embargo, los estudios clínicos con asignación aleatoria no mostraron beneficio con la adición del componente celular más allá del beneficio de las citocinas solas. Otras investigaciones se han enfocado en la utilización de células dendríticas presentadoras de antígenos como vehículos de administración para los antígenos tumorales.

Modificadores de la respuesta biológica. Los modificadores de la respuesta biológica se agrupan en 3 tipos: citocinas, que incluyen interferones e IL; anticuerpos monoclonales (AcMo); y factores de crecimiento hematopoyético. Algunos agentes, como los interferones, tienen más de una función biológica, que incluye acciones antivirales, inmunomoduladores y antiproliferativas. Los *interferones* son polipéptidos endógenos que se sintetizan en varias células en respuesta a una variedad de estímulos celulares o virales. Los 3 tipos principales de interferones son alfa (α), beta (β) y gamma (γ); cada grupo difiere en términos de sus receptores de superficie celular[2, 57]. Los interferones parecen inhibir la replicación viral y también participan en la inhibición de la síntesis de proteína tumoral y la prolongación del ciclo celular, con lo que se aumenta el porcentaje de células en la fase G_0. Los interferones estimulan las células NK y los linfocitos T citotóxicos. El interferón γ se aprobó para el tratamiento de la tricoleucemia, el sarcoma de Kaposi relacionado con el sida y la CML, así como tratamiento complementario para las personas en alto riesgo de melanoma recurrente[57].

Las IL son citocinas que afectan la comunicación entre las células al fijarse a los sitios del receptor en las membranas de la superficie celular de las células blanco. De 18 IL conocidas, IL-2 es la que más se ha estudiado. La FDA aprobó una IL-2 humana recombinante (rIL-2, aldesleucina) y se utiliza para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales y melanoma[57].

Los MoAb son anticuerpos altamente específicos (p. ej., IgG, que es la inmunoglobulina de empleo más frecuente) derivados de células clonadas[2, 57]. Los científicos han desarrollado métodos de producción de grandes cantidades de AcMo que son específicos para células tumorales. Para que un AcMo sea terapéutico como modalidad de tratamiento contra el cáncer, debe estar presente un antígeno blanco específico sólo en las células cancerosas. Los AcMo actúan al interferir con los blancos unidos a la membrana celular mediante el bloqueo de los ligandosreceptores, modulación inmunitaria,

citotoxicidad mediada por complemento y la citotoxicidad celular relacionada con el anticuerpo[60].

Tratamiento dirigido

El tratamiento dirigido contra el cáncer utiliza fármacos que atacan de manera selectiva células malignas sin causar daño a las células normales[2, 57]. Se enfoca en las moléculas alteradas y las vías de señalización que permiten a las células cancerosas crecer y diseminarse de una manera descontrolada. Los primeros tratamientos dirigidos fueron los AcMo.

Otros tratamientos dirigidos incluyen pequeñas moléculas que bloquean enzimas específicas y factores de crecimiento implicados en el crecimiento de las células cancerosas. Las proteínas tirosina cinasas son componentes intrínsecos de las vías de señalización para los factores de crecimiento implicados en la proliferación de linfocitos y otros tipos celulares. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina cinasa indicado en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica. Desde hace tiempo se propuso la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico como blanco para un fármaco anticáncer. La angiogénesis se explora continuamente para un tratamiento dirigido anticáncer[57]. Un agente antiangiogénico, el bevacizumab, se enfoca y bloquea al factor de crecimiento endotelial vascular, que es liberado por muchos cánceres para estimular la proliferación de nuevos vasos sanguíneos. Se aprobó en 2004 para el cáncer metastásico del colon y el cáncer de células no pequeñas[3]. Se encontró que la combinación de bevacizumab y quimioterapia aumenta la respuesta objetiva, la mediana del tiempo hasta la progresión y el tiempo de supervivencia de personas con cáncer colorrectal metastásico en comparación con la quimioterapia sola[61].

Otra clase de medicamentos, los fármacos inductores de apoptosis, causa que las células cancerosas sufran apoptosis al interferir con las proteínas implicadas en el proceso. La FDA aprobó el bortezomib en 2008 como tratamiento de primera línea para el mieloma múltiple[62]. Causa que las células cancerosas mueran al bloquear las enzimas conocidas como proteosomas, las cuales ayudan a regular la función y crecimiento celular.



Los métodos utilizados en el diagnóstico del cáncer varían con el tipo de cáncer y su localización. Debido a que muchos cánceres son curables si se diagnostican temprano, son importantes las prácticas de atención médica diseñadas a promover la detección temprana. Se realizan estudios histológicos en el laboratorio utilizando células o especímenes de tejidos. Existen 2 métodos básicos de clasificación de los tumores: la determinación del grado según las características histológicas o del tejido y la estadificación clínica según la diseminación de la enfermedad. El sistema TNM para la estadificación clínica del cáncer toma en cuenta el tamaño del tumor, el compromiso de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis.

Los planes de tratamiento que utilizan más de un tipo de tratamiento, a menudo en combinación, proporcionan curación para varios cánceres que hace unas cuantas décadas tenían mal pronóstico y aumentan la esperanza de

vida en otros tipos de cáncer. Los procedimientos quirúrgicos son más precisos y menos invasivos, conservan la función del órgano y dan como resultado una mejor calidad de vida. Equipos más nuevos de radiación y técnicas novedosas de radiación permiten una mayor y más controlada destrucción de las células cancerosas al mismo tiempo que conservan los tejidos normales. La quimioterapia contra el cáncer ha evolucionado como una de las principales modalidades de tratamiento sistémico para el cáncer. A diferencia de la cirugía y la radiación, la quimioterapia es un tratamiento sistémico que permite que los fármacos lleguen al sitio del tumor así como a sitios distantes. Las principales clasificaciones de los fármacos quimioterapéuticos son los agentes de interacción directa con el ADN (agentes alquilantes, antibióticos tumorales e inhibidores de la topisomerasa) y los agentes de interacción

indirecta con el ADN (antimetabolitos e inhibidores del huso mitótico). Los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer también se clasifican como específicos del ciclo celular o inespecíficos del ciclo celular dependiendo si ejercen su acción durante una fase específica del ciclo celular. Otros agentes sistémicos incluyen los agentes hormonales y los dirigidos molecularmente que bloquean enzimas específicas y factores de crecimiento implicados en el crecimiento de las células cancerosas.

CÁNCERES DE LA INFANCIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar los tipos de cáncer más frecuentes que afectan a los lactantes, niños y adolescentes.
- Describir la forma en qué difieren los cánceres que afectan a los niños de los que afectan a los adultos.
- Discutir acerca de los posibles efectos a largo plazo de la radioterapia y quimioterapia en los sobrevivientes adultos de cáncer en la niñez.

El cáncer en los niños es relativamente raro, constituye cerca del 1% de todas las neoplasias malignas en Estados Unidos[63]. Aunque raro, el cáncer sigue siendo la segunda causa de muerte en los niños de 1 a 14 años de edad en

Estados Unidos[65]. En el 2001 en Estados Unidos, se diagnosticó cáncer en 11 210 niños y 1 320 niños murieron de cáncer[63]. Los cánceres frecuentes que ocurren en los niños incluyen leucemia, linfomas no Hodgkin y Hodgkin y cánceres de hueso (osteosarcoma y sarcoma de Ewing). La tasa de supervivencia general para los niños es del 80%[64].

Tipos e incidencia

El espectro de los cánceres que afectan a los niños difiere de manera importante de los que afectan a los adultos. Aunque la mayoría de los cánceres del adulto se originan en células epiteliales (p. ej., cáncer pulmonar, cáncer de mama y cánceres colorrectales), los cánceres de la niñez difieren en que por lo general afectan al sistema hematopoyético, sistema nervioso, tejidos blandos, hueso y riñones[64].

Durante el primer año de vida, los tumores embrionarios como el tumor de Wilms, RB y neuroblastoma son los tipos más frecuentes de tumores. Los tumores embrionarios junto con la leucemia aguda, linfoma no Hodgkin y los gliomas tienen una incidencia máxima en niños de 2 a 5 años de edad. Conforme crecen los niños, es especial después de la pubertad, las neoplasias malignas, linfoma Hodgkin, tumores de células germinales gonadales (carcinomas testicular y ovárico) y diversos carcinomas como el cáncer tiroideo y melanoma maligno aumentan en incidencia.

Tumores embrionarios

Varios tumores de la infancia y niñez temprana son de origen embrionario, lo que significa que presentan características de organogénesis similar a la del desarrollo embrionario. Debido a esta característica, estos tumores se designan con frecuencia con el sufijo «blastoma» (p. ej., neuroblastoma [tumor de Wilms] y RB, neuroblastoma)[2]. El tumor de Wilms y el neuroblastoma son particularmente ilustrativos de este tipo de tumor de la niñez.

Neuroblastoma. Los neuroblastomas surgen del tejido de la cresta neural primordial en el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal[65]. Es la segunda neoplasia maligna sólida más frecuente en la niñez, después de los tumores cerebrales. Cerca del 40% de los neuroblastomas se originan en la glándula suprarrenal y el resto ocurre en cualquier sitio a lo largo de la cadena simpática, con más frecuencia en la región paravertebral del abdomen y el mediastino posterior. Los tumores llegan a presentarse en muchos otros sitios

que incluyen la pelvis, cuello y dentro del cerebro. Las manifestaciones clínicas varían con el sitio primario y la función neuroendócrina del tumor. En los niños menores de 2 años de edad el neuroblastoma se presenta por lo general con grandes masas abdominales, fiebre y posiblemente adelgazamiento. El dolor óseo indica enfermedad metastásica. Cerca del 90% de los tumores, sin importar su localización, secreta catecolaminas, lo cual es una característica diagnóstica importante (es decir, concentraciones elevadas de catecolaminas en sangre y concentraciones elevadas de metabolitos de catecolaminas en orina)[65, 66].

Por desgracia, el neuroblastoma es también una neoplasia extremadamente maligna, en particular en niños con enfermedad avanzada[66, 67]. Aunque ha mejorado la supervivencia a 5 años, el neuroblastoma continúa provocando cerca del 15% de todas las muertes por cáncer de la niñez[64]. Casi todos los niños con neuroblastoma se diagnostican antes de los 5 años de edad y entre más pequeño se diagnostique más positivo es el pronóstico[68].

Biología de los cánceres de la infancia

Al igual que con los cánceres del adulto, es probable que no exista una causa única del cáncer de la niñez. Aunque un número de padecimientos genéticos están relacionados con el cáncer en la niñez, tales padecimientos son relativamente raros, lo que indica una interacción entre la susceptibilidad genética y las exposiciones ambientales. Existen algunas enfermedades hereditarias que aumentan la susceptibilidad al cáncer de la niñez e incluso del adulto. Un ejemplo es el síndrome de Down, el cual en realidad aumenta el riesgo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mielógena aguda (LMA)[2, 69].

Aunque constituyen sólo un pequeño porcentaje de los cánceres de la niñez, la biología de varios de estos tumores ilustra varios aspectos biológicos importantes de las neoplasias, como la teoría de los 2 golpes de los genes recesivos supresores de tumor (p. ej., la mutación del gen *RB* en el RB); defectos en la reparación del ADN; y las similitudes histológicas entre organogénesis y oncogénesis. Los síndromes relacionados con defectos en la reparación del ADN incluyen xerodermia pigmentaria, en la cual existe un aumento en el riesgo de cánceres de la piel debido a defectos en la reparación del ADN dañado por la luz ultravioleta. El desarrollo de los cánceres de la niñez se ha vinculado también a la impronta genómica. La desactivación se determina si el gen está heredado de la madre o del padre. Por ejemplo, el

alelo materno para el gen del factor de crecimiento semejante a la insulina-2 (FCSI-2) que normalmente está desactivado (impronta). En algunos tumores de Wilms, la pérdida de la impronta (reexpresión del alelo materno) se demuestra por la expresión excesiva de la proteína del IGF-2, la cual es un factor de crecimiento embrionario [70].

Diagnóstico y tratamiento

Debido a que la mayoría de los cánceres de la niñez es curable, es imperativa la detección temprana. Además existen varios tipos de cáncer para los cuales está indicado menos tratamiento que para la enfermedad más avanzada. De hecho, la detección temprana a menudo minimiza la cantidad y duración del tratamiento requerido para la curación y es posible que no sólo aumente la posibilidad de cura sino que le evite al niño el tratamiento intensivo o prolongado.

Por desgracia, no existen signos de advertencia temprana ni pruebas de detección de cáncer en niños. Fiebres prolongadas, linfadenopatía persistente, adelgazamiento inexplicable, masas crecientes (en especial, relacionadas con el adelgazamiento) y anomalías en la función del SNC deben verse como signos de advertencia de cáncer en los niños. Debido a que estos signos y síntomas de cáncer son a menudo similares a los de enfermedades frecuentes en la niñez, es fácil pasar por alto el diagnóstico de cáncer en las etapas tempranas.

El diagnóstico de cánceres de la niñez implica muchos de los mismos métodos utilizados en los adultos. El examen histológico suele ser una parte esencial del procedimiento diagnóstico. Es especialmente benéfica una estadificación precisa de la enfermedad en los cánceres de la niñez, en los cuales los posibles beneficios del tratamiento deben ponderarse con cuidado contra los posibles efectos a largo plazo.

El tratamiento de los cánceres de la niñez es complejo, intensivo, prolongado y evoluciona continuamente. Suele implicar tratamientos adecuados multidisciplinarios y multimodales, así como la evaluación de la enfermedad recurrente y los efectos tardíos de la enfermedad y las terapias utilizadas en su tratamiento.

En el tratamiento del cáncer de la niñez se utilizan con frecuencia 2 modalidades, siendo la quimioterapia la que se usa más, seguida, en orden de empleo, por la cirugía, radioterapia y tratamiento con agentes biológicos. La quimioterapia se usa más ampliamente en el tratamiento de los niños con

cáncer que en los adultos, porque los niños toleran mejor los efectos adversos agudos y, en general, los tumores pediátricos responden mejor a la quimioterapia que los cánceres de los adultos [70].

Con la mejoría en los métodos de tratamiento, el número de niños que sobrevive a un cáncer de la niñez continúa en aumento. Como resultado del tratamiento contra el cáncer, casi el 80% de los niños y adolescentes con diagnóstico de cáncer se convierte en sobrevivientes a largo plazo[63]. Por desgracia, el tratmiento en ocasiones produce secuelas tardías, como un crecimiento deteriorado, disfunción neurológica, disfunción hormonal, miocardiopatía, fibrosis pulmonar y riesgo de una segunda neoplasia maligna. Por ello, uno de los crecientes retos es proporcionar una atención médica adecuada a los sobrevivientes de los cánceres de la niñez y la adolescencia [71].

Radioterapia

La radioterapia supone un riesgo de efectos a largo plazo para los sobrevivientes del cáncer de la niñez. Los efectos tardíos de la radioterapia están influidos por los órganos y tejidos incluidos en el campo de tratamiento, el tipo de radiación administrada, la dosis diaria fraccionada de radiación y la acumulada, así como la edad al momento del tratamiento. Existe un aumento en el riesgo de melanoma, carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular. También son frecuentes los cambios musculoesqueléticos después de la radiación. Incluso con los métodos actuales, los sobrevivientes tienen cambios que les provocan dolor y alteración en la función musculoesquelética.

La radioterapia craneal (RTC) se ha utilizado para tratar tumores cerebrales, LLA, tumores de tejidos blandos de cabeza y cuello, y el RB. El efecto tardío más frecuente de la radiación moderada a alta del cerebro completo es disminución de la función intelectual. Los sobrevivientes de tumores cerebrales tratados a edades más tempranas son particularmente susceptibles. La radiación craneal está relacionada también con trastornos neuroendócrinos, en particular insuficiencia de la hormona del crecimiento. Por ello, los niños que llegan a la edad adulta después de RTC tienen una estatura baja. A menor edad y mayor dosis de radiación, mayor es la desviación del crecimiento normal. La insuficiencia de hormona de crecimiento en adultos está relacionada con un aumento en la prevalencia de dislipidemia, resistencia a la insulina y mortalidad cardiovascular. Las dosis moderadas de RTC también están relacionadas con obesidad, en particular en las pacientes del sexo femenino [72]. Durante muchos años, la radiación del cerebro completo o RTC fue el método principal para prevenir la recaída del

SNC en los niños con LLA. El reconocimiento de la disfunción cognitiva relacionada con RTC ha llevado al empleo de otros métodos de profilaxia del SNC [72].

La radiación torácica o el campo del manto (ganglios linfáticos de las áreas del cuello, subclavicular, axilar y mediastinal) se utiliza a menudo en el tratamiento de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y metástasis pulmonares. Este campo expone el tejido mamario en desarrollo, el corazón y los pulmones a la radiación ionizante. Las sobrevivientes del sexo femenino tratadas con este tipo de radiación enfrentan un riesgo importante de desarrollo de cáncer de mama [72]. Gran parte del corazón está expuesto en los campos de radiación torácica y el manto, lo que provoca una enfermedad de arteria coronaria prematura, valvular y pericárdica. La exposición de los pulmones a la radioterapia en ocasiones produce una reducción en la función pulmonar. La enfermedad tiroidea, en particular el hipotiroidismo, es frecuente después de radiación del manto o el cuello.

Los sobrevivientes del cáncer de la niñez tratados con radiación pélvica o abdominal están también en riesgo de una variedad de problemas de salud tardíos que afectan el tubo digestivo, hígado, bazo, riñones y estructuras genitourinarias, que incluyen las gónadas [72]. Las complicaciones gastrointestinales incluyen inflamación crónica de la mucosa que interfiere con la absorción y digestión de nutrientes. La lesión por radiación crónica de los riñones en ocasiones interfiere con la función glomerular y tubular y la fibrosis por la radiación pélvica afecta de manera adversa la capacidad y función vesical. Los efectos adversos de la radiación sobre la función gonadal varían según la edad, sexo y dosis acumulada. La maduración sexual retardada en los varones y niñas es producto de la irradiación de las gónadas. En los niños, la producción de espermatozoides se reduce de una manera dependiente de la dosis. En las niñas, la radiación al abdomen, pelvis y columna está relacionada con un aumento del riesgo de insuficiencia ová-rica, en especial si los ovarios están en el campo de tratamiento.

Quimioterapia

La quimioterapia también pone en riesgo de efectos a largo plazo a los sobrevivientes del cáncer de la niñez. Los posibles efectos tardíos de los agentes alquilantes incluyen lesión gonadal relacionada con la dosis (hipogonadismo, infertilidad y menopausia temprana) [72]. El tratamiento con fármacos alquilantes se ha vinculado con una leucemia mielógena aguda secundaria relacionada con la dosis, fibrosis pulmonar, nefropatía y trastornos

vesicales. Las antraciclina, que incluyen doxorrubicina y daunomicina, las cuales se usan ampliamente en el tratamiento de los cánceres de la niñez, en ocasiones provocan miocardiopatía y con el tiempo insuficiencia cardíaca congestiva [72]. Los efectos tardíos de cisplatino y carboplatino, los alquilantes no clásicos usados con más frecuencia, son neurotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad. Aunque la quimioterapia combinada aumenta la efectividad del tratamiento, es posible que se relacione con un aumento de riesgo de los efectos secundarios si los agentes tienen un espectro semejante de toxicidad. La quimioterapia combinada intratecal para prevenir la recaída de LLA en el SNC, el cual es un santuario para las células LLA, se sabe que causa deterioro persistente y significativo en muchos niños.

EN RESUMEN

Aunque la mayoría de los cánceres del adulto tiene origen en células epiteliales, la mayoría de los cánceres de la niñez suele afectar el sistema hematopoyético, el sistema nervioso o el tejido conectivo. Las formas hereditarias de cáncer tienden a tener una edad de inicio más temprana, una frecuencia más alta de lesiones multifocales en un solo órgano y el compromiso bilateral de órganos pares o tumores primarios múltiples. El diagnóstico temprano de los cánceres de la niñez a menudo se pasa por alto porque los signos y

síntomas imitan los de otras enfermedades de la niñez. Con la mejoría en los métodos de tratamiento, el número de niños que sobrevive el cáncer de la niñez continúa incrementándose.

Conforme estos niños se acercan a la edad adulta, existe una inquietud continua de que el tratamiento que les salvó la vida durante la niñez produzca efectos tardíos, como deterioro del crecimiento, disfunción cognitiva, disfunción hormonal, miocardiopatía, fibrosis pulmonar y riesgo de segundas neoplasias malignas.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 30 años de edad ha presentado sangrado menstrual abundante y le dijeron que tenía un tumor uterino denominado *leiomioma*. Está preocupada porque cree que tiene cáncer.
   A. ¿Cuál es la diferencia entre leiomioma y leiomiosarcoma?
   B. ¿Cómo le explicaría usted la diferencia a la paciente?
2. Entre las características de las células cancerosas están la falta de diferenciación celular, deterioro de la adhesión entre una célula y otra, y la pérdida de la dependencia del anclaje.
   A. Explique en qué forma cada una de estas características contribuyen a la utilidad del estudio de Papanicolau como prueba de detección de cáncer cervical.
   B. Un niño de 12 años de edad se atiende en la clínica de cáncer

pediátrico con un osteosarcoma. Su anamnesis revela que su padre fue tratado con éxito de RB cuando era lactante.

C. Relacione la genética del gen RB y la hipótesis de los «2 golpes» para el desarrollo del osteosarcoma en el hijo de un varón que tuvo RB.

3. Un varón de 48 años de edad se presenta a su clínica con molestias de debilidad en las piernas. Tiene tabaquismo importante y ha tenido tos productiva durante años. Las pruebas diagnósticas posteriores revelan que tiene un cáncer pulmonar de células pequeñas con metástasis cerebrales. Su plan de tratamiento propuesto incluye quimioterapia y radioterapia.

   A. ¿Cuál es la probable causa de la debilidad de sus piernas y está relacionada con su cáncer pulmonar?

   B. Relacione los antecedentes de tabaquismo de este varón con el desarrollo del cáncer pulmonar.

   C. Explique el mecanismo de las metástasis del cáncer.

   D. Explique los mecanismos por los cuales la quimioterapia y radioterapia son capaces de destruir las células cancerosas mientras tienen un menor o nulo efecto en las células normales.

4. Una mujer de 17 años es vista por un consejero en su preparatoria porque tiene problemas para estar al corriente con sus tareas en sus cursos de matemáticas y ciencias. Le dice al consejero que tuvo leucemia cuando tenia 2 años de edad y que le dieron radioterapia al cerebro, ella le confiesa que siempre ha tenido más problemas con el aprendizaje que sus compañeros de clase y piensa que tal vez se deba a la radiación. También le menciona que es menos alta que sus compañeros de clase y que esto le ha molestado.

   A. Explique la relación entre la RTC y la disminución en la función cognitiva y la estatura baja.

   B. ¿Cuales otros problemas neuroendócrinos pudiera tener esta joven como resultado de la radioterapia?

Referencias

1. American Cancer Society. (2011). Cancer facts and figures. [Online]. Available: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-029771.pdf. Retrieved December 28, 2011.
2. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

3. Yarbro C. H., Wujcik D., Gobel B. H. (Eds.). (2011). *Cancer nursing: Principles & practice* (7th ed.). Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers.
4. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Fraczek M., Wozniak Z., Ramsey D., et al. (2008). Clinicopathologic significance and prognostic role of cyclin E and cyclin A expression in laryngeal epithelial lesions. *Acta Oto-Laryngologica* 128(3), 329–334.
6. Shapiro G. I. (2006). Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology* 24(11), 1770–1783.
7. Leeper N. J., Hunter A. L., Cooke J. P. (2010). Stem cell treatment for vascular regeneration: Adult, embryonic, and induced pluripotent. *Circulation* 122(5), 517–526.
8. Pessina A., Gribaldo L. (2006). The key role of adult stem cells: Therapeutic perspectives. *Current Medical Research and Opinion* 22(11), 2287–2300.
9. Sueblinvong V., Weiss D. J. (2010). Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 156(3), 188–205.
10. Jeganathan V. S. E., Palanisamy M. (2010). Treatment viability of stem cells in ophthalmology. *Current Opinion in Ophthalmology* 21(3), 213–217.
11. Power C., Rasko J. E. (2011). Promises and challenges of stem cell research for regenerative medicine. *Annals of Internal Medicine* 155(10), 706–713.
12. Liu S., Wicha M. S. (2010). Targeting breast cancer stem cells. *Journal of Clinical Oncology* 28(25), 4006–4012.
13. Ma W. W., Adjei A. A. (2009). Novel agents on the horizon for cancer treatment. *CA: Cancer Journal for Clinicians* 59, 111–137.
14. Swat A., Dolado I., Rojas J. M., et al. (2009). Cell density-dependent inhibition of epidermal growth factor receptor signaling by p38a mitogen-activated protein kinase via sprouty2 downregulation. *Molecular and Cellular Biology* 29(12), 3332–3343.
15. Pani G., Colavitti R., Bedogni B., et al. (2000). A redox signaling mechanism for density-dependent inhibition of cell growth. *Journal of Biological Chemistry* 49, 38891–38899.
16. Zhang L., Bewick M., Lafrenie R. M. (2002). Role of Raf-1 and FAK in cell density-dependent regulation of integrin-dependent activation of MAP kinase. *Carcinogenesis* 23, 1251–1258.
17. Hayashida Y., Honda K., Idogawa M., et al. (2005). E-cadherin regulates the association between β-catenin and actinin-4. *Cancer Research* 65, 8836–8845.
18. Shen Y., Jia Z., Nagele R. G., et al. (2006). Src uses Cas to suppress Fhl1 in order to promote nonanchored growth and migration of tumor cells. *Cancer Research* 66, 1543–1552.
19. Carruba G., Webber M. M., Quader S. T. A., et al. (2002). Regulation of cell-to-cell communication in non-tumorigenic and malignant human prostate epithelial cells. *The Prostate* 50, 73–82.
20. Lee H. O., Mullins S. R., Franco-Baraza J., et al. (2011). FAPoverexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 11, 245.
21. Perez-Sayans M., Suarez-Penaranda J. M., Pilar G. D., et al. (2011). Myc proteins are oncogenes involved in cell proliferation, regulation, differentiation, and apoptosis. *Oral Oncology* 47(8), 688–692.
22. Duthie S. J. (2011). Epigenetic modifications and human pathologies: Cancer and cardiovascular disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 70(1), 47–56.
23. Olivier M., Taniere P. (2011). Somatic mutations in cancer prognosis and prediction: Lessons from TP53 and EGFR gene. *Current Opinion in Oncology* 23(1), 88–92.
24. Reiderman Y. I., Kiss S., Mukai S. (2007). Molecular genetics of RB1—the retinoblastoma gene. *Seminars in Ophthalmology* 22(4), 247–254.
25. Cuziak J., Dowsett M., Peneda S., et al. (2011). Prognostic value of a combined estrogen receptor,

progesterone receptor, Ki67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29(32), 4273–4278.
26. Schulze-Bergkamen H., Krammer P. H. (2004). Apoptosis in cancer: Implications for therapy. *Seminars in Oncology* 31, 90–119.
27. Feldser D. M., Grieder C. W. (2007). Short telomeres limit tumor progression in vivo by inducing senescence. *Cancer Cell* 11, 461–469.
28. Sedivy J. M. (2007). Telomeres limit cancer growth by inducing senescence: Long-sought in vivo evidence obtained. *Cancer Cell* 11, 389–391.
29. Boccaccio C., Comoglio P. M. (2006). Invasive growth: A MET-driven genetic programme for cancer and stem cells. *Nature Reviews Cancer* 6, 637–645.
30. Bierie B., Moses H. L. (2006). TGFβ: The molecular Jekyll and Hyde. *Nature Reviews Cancer* 6, 506–520.
31. Pendyala S., Neff L. M., Suarez-Farinas M., et al. (2011). Diet induced weight loss reduces colorectal inflammation: Implications for colorectal crcinogenesis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 93(2), 234–242.
32. Canty C. A. (2009). Retinoblastoma: An overview for advanced practice nurses. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 21(3), 149–155.
33. Nichols E., Walther S., Chao E., et al. (2009). Recent advances in retinoblastoma genetic research. *Current Opinion in Ophthalmology* 20(5), 351–355.
34. Chantada G. L., Quddoumi I., Cantruk S., et al. (2011). Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatric Blood & Cancer* 56(3), 341–348.
35. Church J. (2009). Familial adenomatous polyposis. *Surgical Oncology Clinics of North America* 18(4), 585–598.
36. American Cancer Society. (2011). Tobacco related cancers fact sheet. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/TobaccoCancer/tobacco-related-cancer-fact-sheet. Retrieved December 29, 2011.
37. Ferguson L. R., Philpoh M. (2008). Nutrition and mutagenesis. *Annual Review of Nutrition* 28, 313–329.
38. Poskanzer D. C., Herbst A. (1977). Epidemiology of vaginal adenosis and adenocarcinoma associated with exposure to stilbestrol in utero. *Cancer* 39, 1892–1895.
39. Jablon S., Kato H. (1972). Studies of the mortality of A-bomb survivors: Radiation dose and mortality, 1950–1970. *Radiation Research* 50, 649–698.
40. Ruddon R. W. (Ed.). (1995). *Cancer biology*. New York: Oxford University Press.
41. Matsumoto S., Yamasaki K., Tsuji K., et al. (2008). Human T lymphotropic virus type 1 infection and gastric cancer development in Japan. *Journal of Infectious Disease* 198(1), 10–15.
42. Pace E., DiSano C., Ferraro M., et al. (2008). Altered CD94/NKG2A and perforin expression reduce the cytotoxic activity in malignant pleural effusions. *European Journal of Cancer* 47(2), 296–304.
43. Walz D. A., Lyon D. E. (2010). Cancer related anorexia-cachexia syndrome. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 14(3), 283–287.
44. Hopkinson J. B., Wright D. N., Foster C. (2008). Management of weight loss and anorexia. *Annals of Oncology* 19(Suppl. 7), vii289–vii293.
45. Bauza G., Milla G., Kasije N., et al. (2011). The effects of injury magnitude on the kinetics of the acute phase response. *Journal of Trauma* 70(4), 948–953.
46. Reidy A. (2011). Cancer-related fatigue: Physical assessment is not enough. *British Journal of Nursing* 10, S32–S39.
47. Ryan J. L., Carroll J. K., Ryan E. P., et al. (2007). Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 12(Suppl. 1), 22–34.
48. Roscoe J. A., Kaufman M. E., Matteson-Rusby S. E., et al. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 12(Suppl. 1), 35–42.

49. Precht L. M., Lowe K. A., Atwood M., et al. (2010). Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: Tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival. *Breast Journal* 16(4), 362–368.
50. Prommer E. (2010). Neuromuscular paraneoplastic syndromes: The Lambert Eaton myasthenia syndrome. *Journal of Palliative Medicine* 13(9), 1159–1162.
51. Pelosof L. C., Gerber D. E. (2010). Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 85(9), 838–854.
52. Henderson S., DeGroff A., Richards T., et al. (2011). A qualitative analysis of lung cancer screening practice by primary care physicians. *Journal of Community Health* 36(6), 949–956.
53. American Joint Committee on Cancer. (2010). Cancer staging. [Online]. Available: http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html. Retrieved December 28, 2011.
54. Willers H., Held K. D. (2006). Introduction to clinical radiation biology. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 20, 1–24.
55. Thomas C. T., Ammar A., Farrell J. J., et al. (2006). Radiation modifiers: Treatment overview and future investigations. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 20, 119–139.
56. Bourhis J., Blanchard P., Mallard E., et al. (2011). Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: A meta analysis of individual patient data. *Journal of Clinical Oncology* 29(18), 1590–2597.
57. Lehne R. A. (2010). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
58. U. S. Food and Drug Administration. (2011). Oncologic drug advisory committee. [Online]. Available: http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisor Retrieved December 29, 2011.
59. Glack S., Goronki F. (2011). Clinical and economic benefits of aromatase inhibitor therapy in early-stage breast cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy* 68(18), 1699–1706.
60. Weiner G. J. (2007). Monoclonal antibody mechanisms of action in cancer. *Immunologic Research* 39, 271–278.
61. Sharkey R. M., Goldenberg D. M. (2006). Targeted therapy of cancer: New prospects for antibodies and immunoconjugates. *CA: Cancer Journal for Clinicians* 56, 226–243.
62. National Cancer Institute. (2010). FDA approval for bortezomid. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bortezomib. Retrieved December 29, 2011.
63. American Cancer Society. (2011). Cancer in children. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/CancerinChildren/DetailedGuide/cancer-in-children-key-statistics. Retrieved December 29, 2011.
64. Ball J., Bindle R., Cowen K. (2012). *Principles of pediatric nursing: Caring for children* (5th ed.). Boston, MA: Pearson.
65. Mazur K. A. (2010). Neuroblastoma: What the nurse practitioner should know. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 22(5), 236–245.
66. Kim S., Chung D. H. (2006). Pediatric malignancies: Neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surgical Clinics of North America* 86, 469–487.
67. Perivein T., Lackner H., Sovinz P., et al. (2011). Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer* 57(4), 629–635.
68. Park J. R., Eggert A., Caron H. (2006). Neuroblastoma: Biology, prognosis and treatment. *Pediatric Clinics of North America 55* (1), 97–120.
69. Zwann C. M., Reinhardt D., Hitzler J., et al. (2010). Acute leukemias in children with Down syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 24 (1), 19–34.
70. Sharon J., Liebman M. A., Williams B. R. (2005). Recombinant polyclonal antibodies for cancer treatment. *Journal of Cell Biochemistry* 96(2), 305–313.
71. National Cancer Institute. (2008). The childhood cancer survival study: An overview. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/ccss. Retrieved December 29, 2011.
72. Oeffinger K. C., Mertens A. C., Sklar C. A., et al. (2006). Chronic health conditions in adult survivors

of childhood cancer. *New England Journal of Medicine* 355, 1572–1582.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 3

Trastornos de la función integradora

La Sra. Iona Smith, de 38 años, se presenta con exantema malar (en mariposa), malestar articular generalizado, fatiga y fotosensibilidad intensa. Se le estudia para descartar lupus eritematoso sistémico (LES). La Sra. Smith indica que ha experimentado estos síntomas de manera intermitente alrededor de 9 meses y que se encuentra bajo estrés considerable. Su familia extensa (padres, hermana, 2 hermanos y abuela) murieron todos en un accidente automovilístico hace alrededor de 1 año, cuando viajaban hacia la casa de ella para Navidad. Ella y su esposo tienen un hijo con autismo de tipo Asperger, y su esposo perdió su empleo en fecha reciente. Al carecer de un seguro para atención de la salud, postergó su visita al médico. En el interrogatorio, niega tener antecedentes familiares de LES.

El proveedor de atención de la salud de la clínica realiza algunos análisis sanguíneos y programa una cita 3 semanas después. Sus estudios en sangre revelan elevación de los recuentos de leucocitos y linfocitos, disminución del recuento plaquetario y anemia hemolítica. Las pruebas serológicas identifican 3 anticuerpos en la muestra de sangre de la Sra. Smith que sugieren con intensidad la presencia de LES: anticuerpo anti-Smith, anticoagulante lúpico y anticuerpos antinucleares (ANN). También tiene cantidades significativas (+2) de proteínas en la orina, lo que revela que ya experimenta cierto grado de afectación renal. Sus síntomas y los resultados clínicos conducen al diagnóstico de LES. El caso de Iona se analiza con más detalle en los capítulos 9 y 11.

Estrés y adaptación

9

Sheila Grossman

HOMEOSTASIS
- Constancia del ambiente interno
- Sistemas de control
- Sistemas de retroalimentación

ESTRÉS Y ADAPTACIÓN
- Respuesta al estrés
  - *Respuestas neuroendocrinas*
  - *Respuestas inmunitarias*
- Enfrentamiento y adaptación al estrés
  - *Adaptación*
  - *Factores que afectan la capacidad de adaptación*

TRASTORNOS DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS
- Efectos del estrés agudo
- Efectos del estrés crónico
- Síndrome de estrés postraumático
- Tratamiento e investigación de los trastornos por estrés
  - *Tratamiento*
  - *Investigación*

El estrés es un tema cada vez más discutido en el mundo actual. El concepto se

analiza de forma extensa en los campos de la atención de la salud y se encuentra en la economía, la ciencia política, la actividad empresarial y la educación. En la prensa popular, la respuesta fisiológica al estrés suele implicarse como un factor que contribuye a diversos retos físicos y mentales individuales, así como a problemas sociales. Alrededor del 25% de los estadounidenses percibe su nivel de estrés como elevado, lo que corresponde a una calificación de 8 a 10 en una escala de 10 puntos. El 50% de los estadounidenses percibe que sus niveles de estrés son moderados, lo que corresponde a una calificación de 4 a 7 en esta escala de 10 puntos[1]. El restante 25% no se toma en consideración en cuanto a su percepción del estrés porque siente que no es elevado, moderado o bajo de manera continua. Los factores actuales que generan estrés incluyen el terrorismo, el pago de deudas, el mantenimiento de la salud personal, la conservación del empleo y la economía.



Iona ha experimentado sucesos en extremo estresantes, incluida la muerte de varios miembros de su familia, y quizá cierto grado de culpa porque ellos se dirigían a su hogar para pasar los días festivos, al tiempo que atiende a su hijo, quien padece autismo de tipo Asperger. Ahora también enfrenta un estrés adicional por la pérdida del empleo de su esposo. Iona deberá desarrollar capacidades para controlar el estrés y obtener recursos para que la ayuden con su hijo y con su propia salud. Deberá ser referida con un psicólogo y un trabajador social, quienes podrán darle asistencia para el control de su estrés. De lo contrario, estas tensiones adicionales en su vida le harán experimentar exacerbaciones múltiples de su enfermedad.

En 1910, cuando Sir William Osler entregó sus *Lumleian Lectures* sobre la *«angor pectoris»*, describió la relación entre el estrés y la tensión con la angina de pecho[2]. Alrededor de 15 años después, Walter Cannon, bien conocido por su trabajo en fisiología, comenzó a utilizar la palabra *estrés* en relación con sus experimentos de laboratorio sobre la respuesta de «lucha o huida». Parece posible que el término surgiera de su trabajo sobre las características homeostáticas de los organismos vivientes y su tendencia a «presentar rebote» y «resistirse a la disrupción» al enfrentar la acción de una «fuerza externa»[3]. Casi al mismo tiempo, Hans Selye, quien se hizo conocido por su investigación y sus publicaciones sobre el estrés, comenzó a utilizar el término *estrés* de un modo muy especial para referirse a una serie orquestada

de respuestas corporales a cualquier variante de estímulo nocivo[4].

El contenido de este capítulo se organiza en 3 secciones: homeostasis, respuesta y adaptación al estrés, y trastornos de la respuesta al estrés.

HOMEOSTASIS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el concepto de homeostasis.
- Describir los componentes de un sistema de control, incluida la función de un sistema de retroalimentación negativa.

Los conceptos de estrés y adaptación tienen su origen en la complejidad del cuerpo humano y las interacciones entre las células y sus muchos sistemas orgánicos. Estas interacciones hacen necesario un nivel de homeostasis o constancia, que ha de mantenerse durante los múltiples cambios que ocurren en los ambientes interno y externo. Para lograr un estado constante, la homeostasis requiere sistemas de control de retroalimentación que regulan la función celular e integran el desempeño de los diferentes sistemas corporales.

Constancia del ambiente interno

El ambiente en el que las células viven no es el ambiente externo que circunda el organismo, sino el ambiente líquido local que rodea cada célula. Claude Bernard, un fisiólogo del siglo xix, fue el primero en describir con claridad la importancia central de un ambiente interno estable, que él denominó *milieu intérieur*[5]. Bernard reconocía que los líquidos corporales que rodean las células (líquidos extracelulares) y los distintos sistemas orgánicos aportan los medios para el intercambio entre los ambientes externo e interno. A partir de este ambiente interno las células reciben su nutrición y es hacia este líquido que secretan sus desechos. Incluso los contenidos del sistema gastrointestinal y los pulmones no se vuelven parte del ambiente interno hasta que se absorben y pasan hacia el líquido extracelular. Un organismo multicelular es capaz de sobrevivir sólo en tanto la composición del ambiente interno es compatible con las necesidades de sobrevivencia de cada una de las células. Por ejemplo, aun un cambio discreto del pH de los líquidos corporales puede alterar los procesos metabólicos de cada una de las células.

El concepto de ambiente interno estable recibió respaldo de Walter B. Cannon, quien propuso que este tipo de estabilidad, que denominó *homeostasis*, se alcanzaba por medio de un sistema de procesos fisiológicos coordinados de forma cuidadosa que se oponían al cambio[6]. Cannon señaló que estos procesos eran en gran medida automáticos e hizo énfasis en torno a que la homeostasis implica la resistencia a las perturbaciones tanto internas como externas.

En su libro *Wisdom of the Body*, publicado en 1939, Cannon presentó 4 propuestas tentativas para describir las características generales de la homeostasis[6]. Con esta serie de propuestas, Cannon hacía énfasis en que cuando se sabe que un factor desplaza la homeostasis en una dirección, resulta razonable esperar la existencia de mecanismos que tengan el efecto opuesto. En la regulación homeostática de la glucemia, por ejemplo, se esperaría la participación de mecanismos que elevaran y redujeran la concentración de azúcar en la sangre. En tanto el mecanismo de respuesta a la alteración inicial sea capaz de restablecer la homeostasis, la integridad del cuerpo y la condición de normalidad se retienen.

Sistemas de control

La capacidad del organismo para funcionar y mantener la homeostasis bajo condiciones de cambio en los ambientes interno y externo depende de miles de *sistemas de control* fisiológico que regulan la función corporal. Un sistema de control homeostático consiste en una serie de componentes interconectados que actúan para mantener un parámetro corporal físico o químico en constancia relativa. Los sistemas de control orgánicos regulan la función celular, controlan los procesos de vida e integran las funciones de los distintos sistemas corporales.

Son de interés reciente los sistemas de control neuroendocrino que influyen sobre el comportamiento. Los mensajeros bioquímicos que existen en el cerebro sirven para controlar la actividad neural, regulan el flujo de información y, por último, influyen sobre la conducta[1]. Estos sistemas de control median las reacciones físicas, emocionales y conductuales ante los factores estresantes, todas las cuales, al considerarse en conjunto, se denominan *respuesta al estrés*.

Como cualquier sistema de control, cada respuesta al estrés implica la existencia de un *sensor* que detecta el cambio, un *integrador* que conjunta todos los datos que se reciben y los compara con lo «normal», y *efector (es)* que

trata (n) de revertir el cambio. Por ejemplo, los ojos (sensor) de una senderista ven una serpiente (factor de estrés). Su corteza cerebral (integrador) determina que la serpiente es una amenaza y activa el corazón, los músculos respiratorios y muchos otros órganos (efectores) para ayudarla a escapar.

Los factores estresantes más complejos invocan sistemas de control más complicados y, en ocasiones, la respuesta al estrés no puede restaurar el equilibrio y la homeostasis. Un caso es el de que las experiencias físicas y psicológicas negativas durante el período prenatal y la niñez pueden tener impacto sobre la salud durante la edad adulta[7]. El impacto puede aparecer décadas después, a manera de problemas de salud mental, cáncer e incluso debilitamiento óseo. Por ende, es importante identificar las experiencias negativas tempranas y tratarlas, no sólo para la salud actual del niño sino también para la salud futura del adulto[8].

Además, resulta prudente que las personas intenten generar una sensación de equilibrio interior, con el objetivo de mejorar la función de los circuitos neurales, por ejemplo, escribiendo un diario para reflexionar acerca de las interacciones personales con la gente que de modo ordinario pudieran generar ese estrés y describir cómo, mediante la aplicación de métodos nuevos de comunicación tanto para hablar con estas personas como para responder a sus preguntas, podría generar una imagen menos estresante de sus interacciones cotidianas con un grupo específico de gente. Esto debe promover algunos beneficios fisiológicos[9]. Al tratar de seguir este consejo, el cerebro intentará reorganizarse para el futuro mediante la modificación de la corteza prefrontal y la reestructuración de sus vías neurales[9]. Esta neuroplasticidad cerebral mayor mejorará el equilibrio emocional, la flexibilidad, la función inmunitaria y cardíaca, e incrementará la capacidad de empatía[8]. Los resultados de estudios también sugieren ayudar a las personas a recordar sus experiencias antiguas e invertir algún tiempo en imaginar posibles escenarios futuros, de tal forma que puedan tener una preparación mayor para enfrentar experiencias estresantes en el futuro[10].



Estos estudios validan la necesidad que Iona tiene de reunirse con un psicólogo y un trabajador social que sean capaces de auxiliarla para que controle su estrés y quizá ayudarla a identificar algunas experiencias pasadas que tal vez necesiten discutirse. El trabajo con estos profesionales puede ayudar a su cerebro a reorganizarse para atender de manera más efectiva a su hijo y su autismo, a la vez que para disponer de períodos de reposo apropiados para ella misma.

PUNTOS CLAVE

HOMEOSTASIS

- Homeostasis es el mantenimiento intencional de un ambiente interno estable por procesos fisiológicos coordinados que se oponen al cambio.
- Los sistemas de control fisiológico que se oponen al cambio operan por mecanismos de retroalimentación negativa que consisten en un sensor que detecta el cambio, un integrador/comparador que suma y compara los datos entrantes con un punto de ajuste y un sistema efector que devuelve la función detectada dentro del rango del punto de ajuste.

Sistemas de retroalimentación

La mayor parte de los sistemas corporales opera mediante *mecanismos de retroalimentación negativa*, que funcionan de modo similar al termostato de un sistema de calefacción. Cuando la función o el valor que se vigila caen por debajo del valor de referencia del sistema, el mecanismo de retroalimentación hace que la función o el valor se incrementen. Cuando la función o el valor se incrementan por encima de este punto de referencia, el mecanismo de retroalimentación genera su descenso (figura 9-1). Por ejemplo, en el mecanismo de retroalimentación negativo que controla la glucemia, el incremento de la concentración de glucosa en la sangre estimula el aumento de la insulina, que facilita la extracción de la glucosa del torrente sanguíneo. Cuando la glucosa es captada por las células y las concentraciones de azúcar en la sangre disminuyen, la secreción de insulina se inhibe y el glucagón y otros mecanismos contrarreguladores estimulan la liberación de glucosa del hígado, lo que hace que la glucemia recupere la normalidad. Lo mismo es válido para todas las hormonas de los órganos endocrinos que se conectan con la hipófisis para obtener su hormona estimuladora y con el hipotálamo para obtener su hormona liberadora. Por ejemplo, cuando la cantidad de tiroxina (T4) en la tiroides es escasa, esto impulsa a la hipófisis para aumentar la hormona estimulante de la tiroides (HET), que a su vez aumenta con el

objetivo de estimular la secreción de T4 a partir de la glándula.

La razón por la cual la mayor parte de los sistemas de control fisiológico funciona bajo el control de *mecanismos de retroalimentación negativos* más que de positivos es que un mecanismo de este último tipo induce inestabilidad más que estabilidad en un sistema. Genera un ciclo en el que el estímulo inicial produce más de lo mismo. Por ejemplo, en un sistema de retroalimentación positiva, la exposición a un incremento de la temperatura ambiental generaría mecanismos compensadores diseñados para aumentar, más que disminuir, la temperatura corporal.

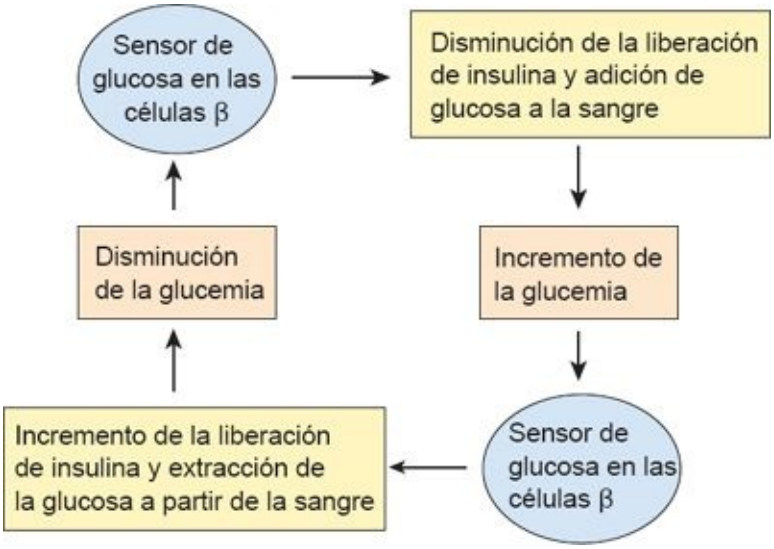


FIGURA 9-1 • Ilustración de los mecanismos de control mediante retroalimentación negativa en la que se utiliza la glucosa como ejemplo.

EN RESUMEN

La adaptación fisiológica y psicológica implica la capacidad para mantener la constancia del ambiente interno (homeostasis), así como el comportamiento ante una gran diversidad de cambios en los ambientes

interno y externo. Comprende sistemas de control y retroalimentación negativa que modulan la función celular, controlan los procesos de vida, regulan el comportamiento e integran la función de los distintos sistemas corporales.

ESTRÉS Y ADAPTACIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Indicar la definición de estrés de Selye.
- Explicar las interacciones entre los componentes del sistema nervioso en la mediación de la respuesta al estrés.
- Describir las respuestas al estrés del sistema nervioso autonómico, el sistema endocrino, el sistema inmunitario y el sistema musculoesquelético.

La concentración creciente en la promoción de la salud fomentó el interés en las funciones que el estrés y las respuestas bioconductuales al mismo desempeñan en el desarrollo de la enfermedad. El estrés puede contribuir de modo directo a la producción o exacerbación de una enfermedad o favorecer el desarrollo de conductas como el tabaquismo, el consumo alimentario excesivo y el abuso de drogas, que incrementan el riesgo de enfermedad[10].

Respuesta al estrés

Al inicio de la década de 1930, el endocrinólogo de renombre mundial Hans Selye fue el primero en describir un grupo de cambios anatómicos específicos que se presentaban en las ratas expuestas a distintos estímulos experimentales. Llegó a la conclusión de que esos cambios eran manifestaciones del esfuerzo del cuerpo para adaptarse a los estímulos. Selye describió el *estrés* como «un

estado que se manifiesta por un síndrome específico del organismo, desarrollado en respuesta a cualquier estímulo que imponga una demanda sistémica intensa sobre él»[11]. Como estudiante joven de medicina, Selye notó que los pacientes con distintas condiciones patológicas tenían muchos signos y síntomas comunes. Observó que «ya sea que un hombre sufra una pérdida de sangre, una enfermedad infecciosa o cáncer avanzado, pierde su apetito, su fuerza muscular y su ambición por lograr cualquier cosa. Suele ocurrir que el paciente también pierde peso e incluso su expresión facial delata que está enfermo»[12]. Selye se refirió a esto como «síndrome por estar enfermo».

En su carrera temprana como científico experimental, Selye detectó que la tríada de crecimiento suprarrenal, atrofia del timo y úlceras gástricas aparecía en las ratas que estaba utilizando para sus estudios. Estos mismos 3 cambios se desarrollaban en respuesta a muchos retos experimentales diferentes e inespecíficos. Asumió que el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenales (HHS) desempeñaba un papel pivote en el desarrollo de esta respuesta. Para Selye, la respuesta a los factores de estrés era un proceso que permitía a las ratas resistir el reto experimental mediante la aplicación de la función del sistema que tenía mayor capacidad para responder al mismo. Denominó la respuesta *síndrome general de adaptación* (SGA): *síndrome* porque las manifestaciones físicas eran coordinadas y dependían una de la otra, *general* debido a que el efecto era una reacción sistémica generalizada y *de adaptación* porque la respuesta ocurría en reacción a un factor estresante[11].

De acuerdo con Selye, el SGA implica 3 fases: la fase de alarma, la fase de resistencia y la fase de agotamiento. La *fase de alarma* se caracteriza por una estimulación generalizada del sistema nervioso simpático y el eje HHS, lo que da origen a la liberación de catecolaminas y cortisol. Durante la *fase de resistencia*, el organismo selecciona los canales más efectivos y económicos de defensa. Durante esta fase, las concentraciones elevadas de cortisol, presentes durante la primera fase, caen, toda vez que ya no se requieren. Si el factor de estrés persiste o excede la capacidad del cuerpo para defenderse, tiene lugar la *fase de agotamiento*, durante la cual se acaban los recursos y aparecen signos de «desgaste y degradación» o daño sistémico[13].

Selye sostenía que muchas dolencias, como distintos trastornos emocionales, cefaleas poco molestas, insomnio, anomalías digestivas, úlceras gástricas y duodenales, ciertos tipos de enfermedades reumáticas y afecciones cardiovasculares y renales, parecían ser desencadenadas o impulsadas por «el cuerpo mismo, debido a sus reacciones de adaptación inapropiadas ante agentes con potencial lesivo»[12].



Con su diagnóstico reciente de LES, Iona está manifestando la última fase de la respuesta al estrés. Sin duda ha agotado muchos de sus recursos corporales y experimenta «desgaste y degradación» y daños sistémicos, como la nefropatía y algún tipo de trastorno articular inflamatorio.

Los sucesos o agentes ambientales responsables de iniciar la respuesta al estrés se denominaron *factores estresantes*. De acuerdo con Selye, los factores que generan estrés pueden ser endógenos, que derivan del interior del organismo o exógenos, que se generan fuera de él[12]. Al explicar la respuesta al estrés, Selye propuso que 2 factores determinaban la naturaleza de la respuesta: las propiedades del factor estresante y el condicionamiento de la persona que sufre el trastorno. Selye indicó que no todo el estrés generaba daño; de ahí que acuñara los términos *eustrés* y *distrés*[13]. Sugirió que los períodos leves, breves y controlables de estrés podían percibirse como estímulos positivos para el crecimiento y desarrollo emocional e intelectual. Son las situaciones graves, prolongadas y no controladas de distrés psicológico y físico las que afectan la salud[12]. Por ejemplo, la alegría de convertirse en nuevo padre y el sufrimiento por perder un progenitor son experiencias del todo distintas, pero el efecto de estrés que generan—la demanda inespecífica de ajuste a la nueva situación—puede ser similar.

Cada vez está más claro que la respuesta fisiológica al estrés es mucho más compleja que lo que puede explicarse a partir de un mecanismo clásico estímulo-respuesta. Los factores de estrés tienden a generar respuestas diversas en personas diferentes o en una misma persona en ocasiones distintas, lo que revela la influencia de la capacidad de adaptación del individuo o lo que Selye denominaba *factores condicionantes*. Estos factores condicionantes pueden ser internos (p. ej., predisposición genética, edad, sexo) o externos (p. ej., exposición a agentes ambientales, experiencias de vida, factores dietéticos, nivel de apoyo social)[12]. El riesgo relativo de desarrollar un proceso patológico relacionado con el estrés parece, por lo menos en parte, depender de estos factores.

Richard Lazarus, un psicólogo respetable que dedicó su carrera al estudio del estrés y las emociones, consideraba que «los significados y los valores se encuentran en el centro de la vida humana y representan la esencia del estrés, la emoción y la adaptación»[14]. Existe evidencia de que el eje HHS, el sistema hormonal de la médula suprarrenal y el sistema nervioso simpático muestran

activación diferencial de acuerdo con el tipo y la intensidad del factor estresante[15].

 Iona tiene 2 factores condicionantes internos para padecer LES, como su sexo y encontrarse en la cuarta década de la vida. También tiene factores de condicionamiento externos, como las experiencias de vida y el nivel de apoyo social. Con tantos factores de estrés en su vida, se encuentra muy vulnerable a que la respuesta al estrés vaya mal.

Respuestas neuroendocrinas

Las manifestaciones de la respuesta al estrés reciben influencia intensa tanto del sistema nervioso como del endocrino. Los sistemas neuroendocrinos integran las señales que reciben por medio de vías neurosensitivas y a partir de mediadores circulantes que son llevados por la sangre. Además, el sistema inmunitario afecta y a la vez es afectado por esta respuesta al estrés. La tabla 9-1 resume la acción de las hormonas que participan en las respuestas neuroendocrinas al estrés. Los resultados de la liberación coordinada de estas neurohormonas incluyen movilización de energía, agudización de la concentración y la conciencia, incremento del flujo sanguíneo cerebral y la utilización de la glucosa, intensificación de las funciones cardiovascular y respiratoria, redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro y los músculos, modulación de la respuesta inmunitaria, inhibición de la función reproductiva y disminución del apetito[15].

TABLA 9-1 HORMONAS QUE PARTICIPAN EN LAS RESPUESTAS NEUROENDOCRINAS AL ESTRÉS

HORMONAS RELACIONADAS CON LA RESPUESTA AL ESTRÉS	ORIGEN DE LA HORMONA	EFECTOS FISIOLÓGICOS
Catecolaminas (noradrenalina, adrenalina)	Locus coeruleos (LC), médula suprarrenal	Produce disminución de la liberación de insulina e incremento de la liberación de glucagón, lo que aumenta la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la proteólisis, y disminuye la captación de glucosa en los tejidos periféricos; incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la contracción del músculo liso vascular; y relajación del músculo liso bronquial
Factor liberador de corticotropina (FLC)	Hipotálamo	Estimula la liberación de HACT a partir de la hipófisis anterior e incrementa la actividad de las neuronas del LC
Hormona adrenocorticotrópica (HACT)	Hipófisis anterior	Estimula la síntesis y liberación de cortisol
Hormonas glucocorticoides (p. ej., cortisol)	Corteza suprarrenal	Potencian las acciones de la adrenalina y el glucagón; inhiben la liberación, la actividad o ambas, de las hormonas reproductivas y de la hormona estimulante de la tiroides; y producen una disminución de las células inmunitarias y los mediadores inflamatorios
Hormonas mineralocorticoides (p. ej., aldosterona)	Corteza suprarrenal	Incrementan la absorción de sodio en el riñón
Hormona antidiurética (HADV, vasopresina)	Hipotálamo, hipófisis posterior	Incrementa la absorción de agua en el riñón; genera vasoconstricción; y estimula la liberación de HACT

La respuesta al estrés es un sistema fisiológico coordinado normal cuya función es incrementar la probabilidad de sobrevivencia, pero también diseñado para ser una respuesta aguda: se enciende cuando es necesaria para retornar el organismo a un estado estable y se apaga cuando el reto a la homeostasis cede. Por ende, bajo circunstancias normales las respuestas neurales y las hormonas que se liberan durante la respuesta no persisten lo suficiente para generar daño a los tejidos vitales. Desde los primeros años de la década de 1980, algunos investigadores utilizan el término *alostasis* para describir los cambios fisiológicos en los sistemas neuroendocrino, autonómico e inmunitario que ocurren en respuesta a retos reales o percibidos a la homeostasis. La persistencia o acumulación de estos cambios alostáticos (p. ej., inmunodepresión, activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona) se denomina *carga alostática* y este concepto se ha utilizado para medir los efectos acumulados del estrés en el humano[16].

La integración de los componentes de la respuesta al estrés, que tiene lugar en el sistema nervioso central (SNC), es compleja y no se conoce del todo. Depende de la comunicación entre las vías neuronales de la corteza cerebral, el sistema límbico, el tálamo, el hipotálamo, la glándula hipófisis y el sistema reticular activador (SRA; figura 9-2). La corteza cerebral participa en la vigilancia, la cognición y la atención dirigida, en tanto que el sistema límbico atiende los componentes emocionales (p. ej., miedo, excitación, furia, ira) de la respuesta al estrés. El tálamo funge como centro de retransmisión y tiene relevancia para la recepción, clasificación y distribución de los estímulos

sensitivos que se reciben. El hipotálamo coordina las respuestas del sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo (SNA). El SRA modula la alerta mental, la actividad del SNA y el tono del músculo esquelético mediante el empleo de los estímulos que provienen de otras estructuras neurales. La tensión musculoesquelética que se genera durante la respuesta al estrés refleja un aumento de la actividad del SRA y su influencia sobre los circuitos reflejos que controlan el tono muscular. Agregado a la complejidad de este sistema se encuentra el hecho de que los circuitos cerebrales individuales que participan en la mediación de la respuesta al estrés interactúan entre sí y regulan su actividad. Por ejemplo, existen conexiones recíprocas entre las neuronas del hipotálamo que dan origen a la liberación del factor liberador de corticotropina (FLC) y las neuronas del locus coerules que se relacionan con la liberación de noradrenalina (NA). De esta manera, la NA estimula la secreción de FLC y éste estimula la liberación de NA[16].

Locus coeruleus. Central al componente neural de la respuesta neuroendocrina al estrés se encuentra un área del tallo cerebral que se denomina *locus coerulos* (LC)[16]. El LC tiene una población densa de neuronas que sintetizan NA y se piensa que es el sitio de integración central de la respuesta del SNA a los estímulos estresantes (figura 9-3). El sistema LC-NA cuenta con vías aferentes hacia el hipotálamo, el sistema límbico, el hipocampo y la corteza cerebral.

El sistema LC-NA confiere una ventaja adaptativa durante una situación estresante. La manifestación del sistema nervioso simpático de reacción al estrés se ha denominado *respuesta de lucha o huida*. Se trata de la respuesta al estrés más rápida y representa la respuesta de supervivencia básica de los ancestros primitivos del humano al confrontarse a los peligros de la vida salvaje y sus habitantes. El incremento de la actividad simpática en el cerebro aumenta la atención y el estado de vigilia, y quizá así agudice la memoria. Las frecuencias cardíaca y respiratoria se incrementan, las manos y los pies se humedecen, las pupilas se dilatan, la boca se seca y la actividad del sistema gastrointestinal disminuye.

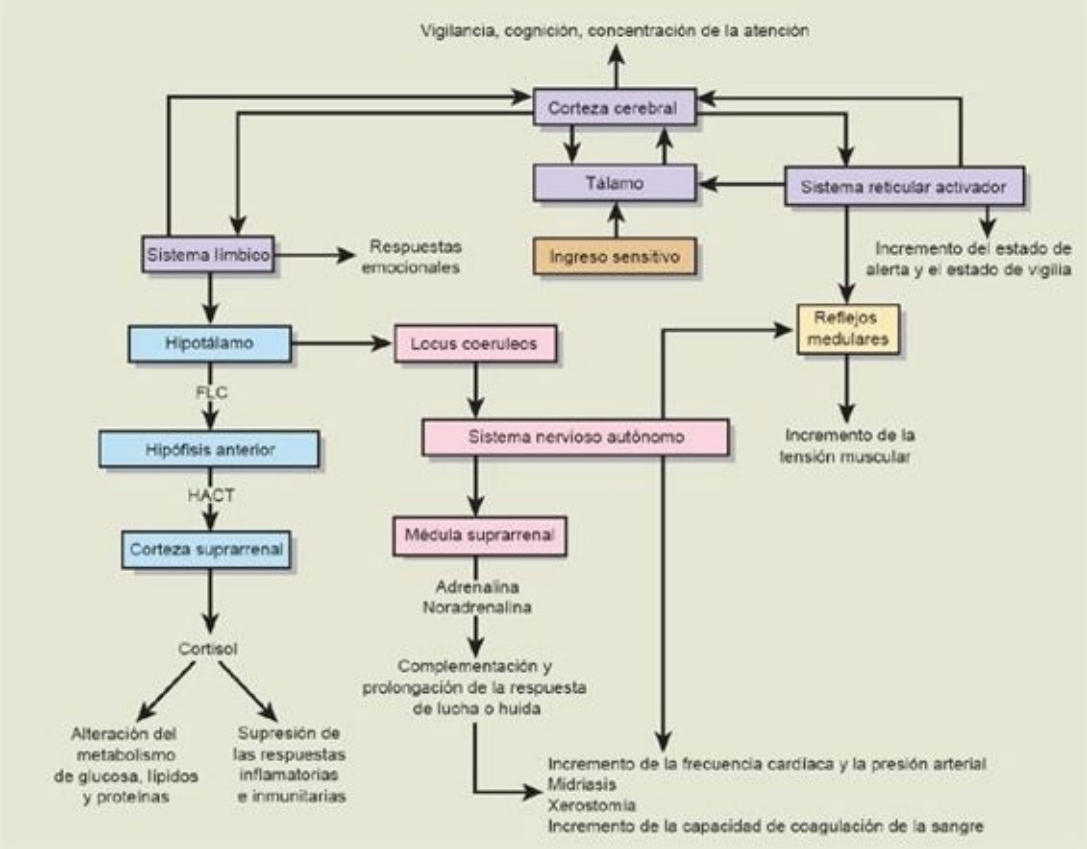


FIGURA 9-2 • Vías neuroendocrinas y respuestas fisiológicas al estrés (HACT, hormona adrenocorticotrópica; FLC, factor liberador de corticotropina).

Factor liberador de corticotropina. El FLC es un elemento central del componente endocrino de la respuesta neuroendocrina al estrés (figura 9-3). El FLC es una hormona peptídica pequeña que se encuentra tanto en el hipotálamo como en otras estructuras fuera del mismo, como el sistema límbico y el tallo cerebral. Es tanto un regulador endocrino importante de la actividad hipofisaria y suprarrenal como un neurotransmisor involucrado en la actividad del SNA, el metabolismo y el comportamiento[16]. Los receptores del FLC se distribuyen en todo el cerebro y también en muchos puntos periféricos. El FLC del hipotálamo induce la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (HACT) a partir de la hipófisis anterior. A su vez, la HACT estimula la glándula suprarrenal para sintetizar y secretar hormonas glucocorticoides (p. ej., cortisol).

Las hormonas glucocorticoides tienen distintos efectos fisiológicos directos e indirectos que median la respuesta al estrés, intensifican la acción de otras hormonas de estrés o suprimen otros componentes del sistema de estrés. En este sentido, el cortisol actúa no sólo como mediador de la respuesta al

estrés, sino como inhibidor, de tal manera que no exista una activación excesiva de la respuesta al estrés[16]. El cortisol mantiene las concentraciones de glucosa en sangre al antagonizar los efectos de la insulina y acentúa el efecto de las catecolaminas sobre el sistema cardiovascular. También suprime la actividad de los osteoblastos, la hematopoyesis, la síntesis de proteínas y colágeno, y las respuestas inmunitarias. Todas estas funciones intentan proteger el organismo contra los efectos de un factor estresante y concentrar la energía en la recuperación del equilibrio en presencia de una amenaza aguda a la homeostasis.

Angiotensina II. La estimulación del sistema nervioso simpático también activa el sistema periférico renina-angiotensina-aldosterona (RAA), que media el incremento periférico del tono vascular y la retención renal de sodio y agua. Estos cambios contribuyen a las modificaciones fisiológicas que se presentan con la respuesta al estrés y, si son prolongados, pueden contribuir a los cambios patológicos. La angiotensina II, cuya producción deriva de la periferia u ocurre en el sitio, también tiene efecto sobre el SNC; los receptores tipo 1 de la angiotensina II (T1A) tienen distribución amplia en el hipotálamo y el LC. Por medio de estos receptores, la angiotensina II potencia la síntesis y liberación del FLC, contribuye a la liberación de HACT a partir de la hipófisis, incrementa la liberación inducida por estrés de la vasopresina a partir de la hipófisis posterior y estimula la liberación de la NA a partir del LC[16].

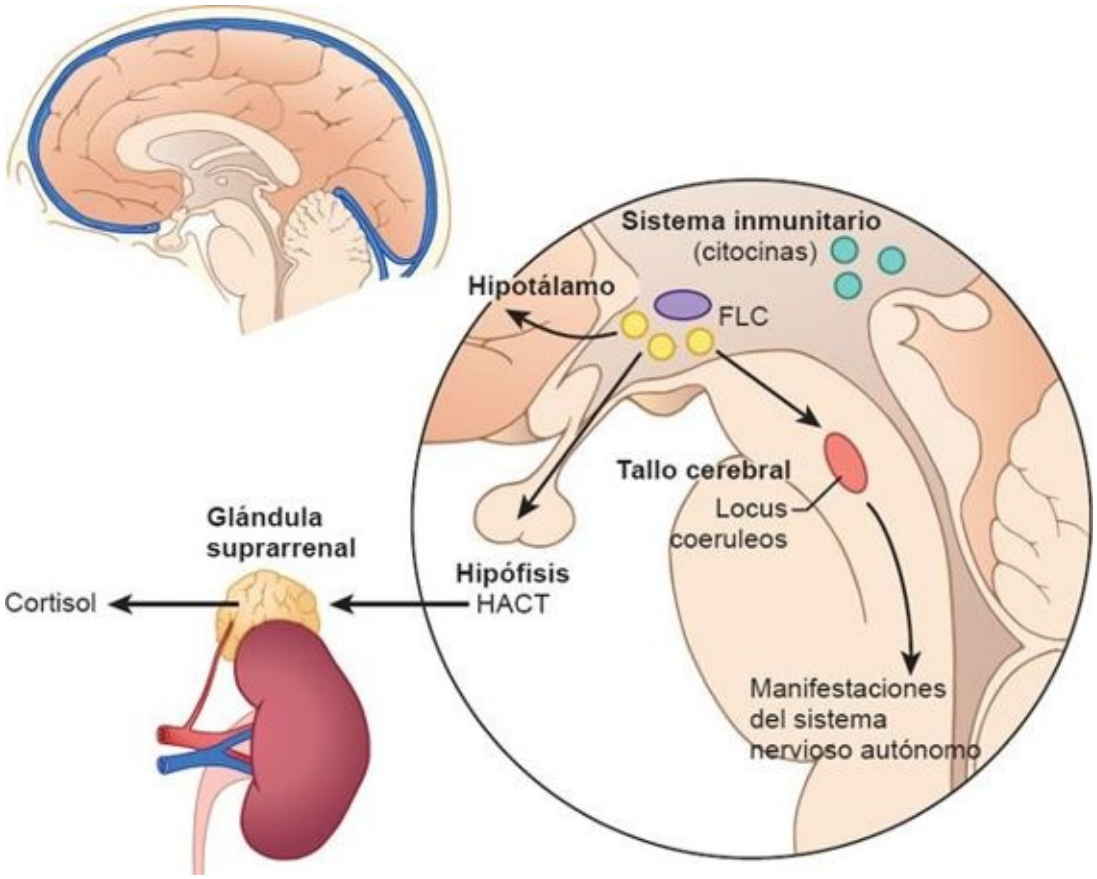


FIGURA 9-3 • Regulación de la respuesta al estrés mediada por el sistema neuroendocrinoinmunitario (HACT, hormona adrenocorticotrópica; FLC, factor liberador de corticotropina).

Otras hormonas. Muchas otras hormonas, como la hormona del crecimiento, las hormonas tiroideas y las hormonas reproductivas, también muestran una respuesta ante las situaciones de estrés. Los sistemas responsables de la reproducción, el crecimiento y la inmunidad tienen un vínculo directo con el sistema de estrés, y los efectos hormonales de la respuesta al estrés ejercen una influencia profunda sobre estos sistemas.

Si bien la hormona del crecimiento experimenta un aumento inicial al comienzo del estrés, la presencia prolongada de cortisol induce la supresión de la hormona del crecimiento, el factor similar a la insulina tipo 1 (FIT-1) y otros factores de crecimiento, para ejercer un efecto de inhibición crónica sobre el crecimiento. Además, el FLC incrementa por medios directos la somatostatina, que a su vez inhibe la secreción de hormona del crecimiento. Aunque la conexión se especula, los efectos del estrés sobre la hormona del crecimiento podrían ser uno de los vínculos vitales para comprender la falta de crecimiento y desarrollo en los niños.

La secreción de cortisol inducida por el estrés también se vincula con

disminución de las concentraciones de la hormona estimulante de la tiroides e inhibición de la conversión de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) con mayor actividad biológica en los tejidos periféricos. Los 2 cambios pueden ser un medio para conservar la energía durante los períodos de estrés.

La liberación de hormona antidiurética (HAD) a partir de la hipófisis posterior también participa en la respuesta al estrés, en particular cuando existe estrés por hipotensión o estrés por pérdida del volumen hídrico. La HAD, que también se conoce como *vasopresina*, incrementa la retención de agua en los riñones y genera constricción de los vasos sanguíneos. Además, la vasopresina que se sintetiza en las neuronas del núcleo parvocelular del hipotálamo y se transporta hacia la hipófisis anterior parece tener un efecto sinérgico al del FLC para estimular la liberación de HACT.

El neurotransmisor serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) también participa en la respuesta al estrés por medio de las neuronas que inervan el hipotálamo, la amígdala y otras estructuras del sistema límbico. La administración de agonistas de los receptores de 5-HT a animales de laboratorio incrementa la secreción de varias hormonas de estrés. Otras hormonas que pudieran participar en la respuesta al estrés incluyen péptido intestinal vasoactivo (PIV), neuropéptido Y, colecistocinina (FLC) y sustancia P. El CCC también influye en la liberación o falta de liberación de las hormonas reproductivas. La septisemia y el traumatismo grave pueden inducir anovulación y amenorrea en la mujer, y disminución de la espermatogénesis y las concentraciones de testosterona en el varón.

Respuestas inmunitarias

La marca de referencia de la respuesta al estrés, como lo describió por vez primera Selye, son las interacciones endocrinas-inmunitarias (es decir, incremento de la síntesis de corticoesteroides y atrofia del timo) que se sabe suprimen la respuesta inmunitaria. En concierto, estos 2 componentes del sistema de estrés, por medio de vías endocrinas y neurotransmisoras, producen los cambios físicos y conductuales diseñados para la adaptación al estrés agudo. Gran parte de la bibliografía relativa al estrés y la respuesta inmunitaria se concentra en el papel causal que el estrés juega en las enfermedades relacionadas con la inmunidad. También se ha sugerido que quizá ocurra lo contrario. Esto es, que las manifestaciones emocionales y psicológicas de la respuesta al estrés podrían ser un reflejo de las alteraciones que tienen lugar en el SNC como consecuencia de la respuesta inmunitaria (figura 9-3). Las células inmunitarias, como los monocitos y linfocitos, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y quedarse a residir en el

cerebro, donde secretan mensajeros químicos que se conocen como *citocinas* e influyen sobre la respuesta al estrés.

El mecanismo preciso por el cual el estrés produce su efecto sobre la respuesta inmunitaria se desconoce y es probable que varíe de una persona a otra, lo que depende de factores genéticos y ambientales. Los argumentos más significativos en cuanto a la interacción entre los sistemas neuroendocrino e inmunitario se derivan de la evidencia de que estos 2 sistemas comparten vías de señalización (es decir, moléculas mensajeras y receptoras), de que las hormonas y los neuropéptidos tienen capacidad para modificar la función de las células inmunitarias y de que el sistema inmunitario y sus mediadores pueden modular la función neuroendocrina[16]. Se refiere que en los linfocitos se han encontrado receptores para distintas hormonas y neuromediadores controlados por el SNC. Entre éstos se encuentran receptores de glucocorticoides, insulina, testosterona, prolactina, catecolaminas, estrógenos, acetilcolina y hormona del crecimiento, lo que sugiere que estas hormonas y neuromediadores influyen sobre la función linfocitaria. Por ejemplo, se sabe que el cortisol suprime la función inmunitaria y en el medio clínico se utilizan dosis farmacológicas de cortisol para suprimir la respuesta inmunitaria. Se ha observado que el eje HHS se activa por efecto de citocinas como la interleucina 1, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral, que se liberan de células inmunitarias.



En el LES se observa un incremento de los linfocitos, que pueden migrar hacia el cerebro y secretar ahí citocinas, que desencadenan inflamación. De igual manera, el sistema inmunitario puede ser modulado para reconocer las células propias como antígenos y destruirlas. Esto se observa en el trastorno autoinmunitario LES (el diagnóstico de Iona).

Una segunda vía posible para la regulación neuroendocrina de la función inmunitaria la constituyen el sistema nervioso simpático y la liberación de catecolaminas. Los ganglios linfáticos, el timo y el bazo están inervados por fibras del SNA. El FLC de acción central activa el SNA por medio de vías multisinápticas descendentes y la adrenalina circulante actúa de forma sinérgica con el FLC y el cortisol para inhibir la función del sistema inmunitario.

No sólo el grado de expresión inmunitaria se modifica por efecto del estrés, también lo hace la calidad de la respuesta. Las hormonas del estrés estimulan de manera diferencial la proliferación de subtipos de linfocitos T

cooperadores. Puesto que estos subtipos de células T cooperadores secretan distintas citocinas, estimulan diferentes aspectos de la respuesta inmunitaria. Un subtipo tiende a estimular los linfocitos T y la respuesta inmunitaria mediada por células, en tanto que un segundo subtipo tiende a activar los linfocitos B y las respuestas inmunitarias de mediación humoral[16].

Enfrentamiento y adaptación al estrés

La capacidad para adaptarse a una variedad amplia de ambientes y factores estresantes no es exclusiva de los humanos. De acuerdo con René Dubos (un microbiólogo que destaca por su estudio de las respuestas humanas al ambiente en su totalidad), «la adaptabilidad se encuentra en todo lo viviente y es quizá el atributo que distingue con más claridad el mundo de la vida del mundo de la materia inanimada»[17]. Los organismos vivientes, sin importar qué tan primitivos son, no se someten con pasividad al impacto de las fuerzas ambientales. Intentan responder de forma adaptativa, cada uno con su única y más apropiada manera. Mientras más alto es el sitio que el organismo ocupa en la escala evolutiva, mayor es su repertorio de mecanismos de adaptación así como su capacidad para seleccionar y limitar los aspectos del ambiente a los que responde. Los mecanismos con evolución más compleja son las respuestas sociales por las que las personas o los grupos modifican sus ambientes, sus hábitos o ambos, con el objetivo de alcanzar una forma de vida que sea más apropiada para cubrir sus necesidades.

PUNTOS CLAVE

ESTRÉS Y ADAPTACIÓN

- El estrés es un estado que se manifiesta por síntomas que surgen de la activación coordinada de los sistemas neuroendocrino e inmunitario, que Seyle denominó síndrome general de adaptación.
- Las hormonas y los neurotransmisores (catecolaminas y cortisol) que se liberan durante la respuesta al estrés sirven para alertar al individuo respecto a una amenaza o reto a la homeostasis, para intensificar la actividad cardiovascular y metabólica con el objetivo de controlar el factor que genera estrés y para concentrar la energía del organismo al suprimir la actividad de otros sistemas que no se

requieren de manera inmediata.

- La capacidad para adaptarse está influida por el aprendizaje previo, la reserva fisiológica, el tiempo, las peculiaridades genéticas, la edad, el estado de salud y nutrición, los ciclos sueño-vigilia y los factores psicosociales.

Adaptación

Los seres humanos, por efecto de su sistema nervioso e intelecto tan desarrollados, suelen tener mecanismos alternativos para la adaptación y cuentan con la capacidad para controlar muchos aspectos de su ambiente. El empleo de aire acondicionado y calefacción central limitan su necesidad de adaptarse a los cambios extremos de la temperatura ambiental. La disponibilidad de agentes antisépticos, vacunas y antibióticos elimina la necesidad de responder a los agentes infecciosos comunes. Al mismo tiempo, la tecnología moderna crea nuevos retos de adaptación y aporta fuentes de estrés nuevas, como el ruido y la contaminación ambiental, el aumento de la exposición a los químicos nocivos y los cambios de los ritmos biológicos impuestos por los turnos laborales y los viajes por el mundo.

Son de particular interés las diferencias en la respuesta corporal a los acontecimientos que amenazan la integridad del ambiente fisiológico del cuerpo y los que amenazan la integridad del ambiente psicosocial de la persona. Muchas de las respuestas del organismo a las alteraciones fisiológicas se controlan a cada momento mediante mecanismos de retroalimentación que limitan su aplicación y su duración de acción. Por ejemplo, el incremento barorreflejo de la frecuencia cardíaca que se presenta cuando una persona pasa de la posición en decúbito a la erecta es casi instantáneo y cede en pocos segundos. Por otra parte, la respuesta a los disturbios fisiológicos que amenazan la integridad del ambiente interno resulta específica para la amenaza; el cuerpo no suele elevar la temperatura corporal cuando se requiere un aumento de la frecuencia cardíaca. En contraste, la respuesta a los cambios psicológicos no está regulada con el mismo grado de especificidad y control por retroalimentación. En vez de ello, el efecto puede ser inapropiado y sostenido.

Factores que afectan la capacidad de adaptación

La adaptación implica que un individuo ha generado de forma exitosa un equilibrio nuevo entre el factor estresante y la capacidad para enfrentarlo. Los medios que se usan para lograr este equilibrio se denominan *estrategias de*

afrontamiento o *mecanismos de afrontamiento*. Los mecanismos de afrontamiento son respuestas emocionales y conductuales que se utilizan para controlar las amenazas a la homeostasis fisiológica y psicológica del humano. De acuerdo con Lazarus, la forma en que el humano afronta los sucesos estresantes depende del modo en que los percibe e interpreta[18]. ¿Se percibe el suceso como una amenaza de daño o pérdida? ¿Se percibe como un reto, más que una amenaza? La reserva fisiológica, el tiempo, la genética, la edad, el estado de salud, la nutrición, los ciclos sueño-vigilia, la fortaleza y los factores psicosociales influyen sobre la apreciación que tiene una persona de un factor de estrés y los mecanismos de afrontamiento que emplea para adaptarse a la nueva situación (figura 9-4).

Reserva fisiológica y anatómica. Un atleta entrenado es capaz de incrementar su gasto cardíaco entre 6 y 7 veces mientras realiza ejercicio. El margen de seguridad para la adaptación de la mayor parte de los sistemas corporales es bastante superior al que se requiere para las actividades normales. Los eritrocitos portan una cantidad mayor de oxígeno que la que los tejidos pueden usar, el hígado y los adipocitos almacenan un excedente de nutrimentos, y las reservas de calcio en el tejido óseo exceden la cantidad necesaria para lograr una función neuromuscular normal. La capacidad de los sistemas corporales para incrementar su función dada la necesidad de adaptarse se conoce como *reserva fisiológica*. Muchos de los órganos corporales, como los pulmones, los riñones y las glándulas suprarrenales, existen en pares para proveer también una reserva anatómica. No se requieren los 2 órganos para asegurar la continuidad de la existencia y el mantenimiento del ambiente interno. Muchas personas tienen un desempeño normal con sólo un pulmón o un riñón. En el caso de la nefropatía, por ejemplo, los signos de insuficiencia renal no se presentan hasta que alrededor de 80% de las nefronas funcionales se destruye.

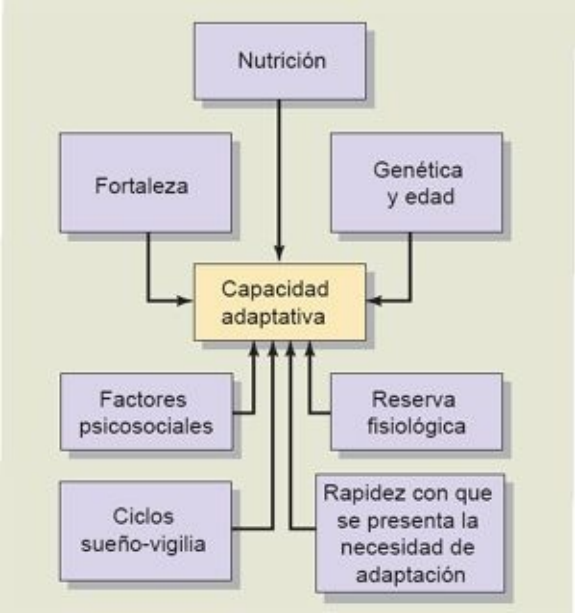


FIGURA 9-4 • Factores que afectan la adaptación.

Tiempo. La adaptación es más eficiente cuando los cambios ocurren de manera gradual y no de forma súbita. Por ejemplo, es posible perder 1 l o más de sangre por una hemorragia gastrointestinal crónica en el transcurso de 1 semana sin que se manifiestan signos de *shock*. Sin embargo, una hemorragia súbita que causa la pérdida rápida de un volumen de sangre idéntico tiene probabilidad de producir hipotensión y *shock*.

Genética. La adaptación también está afectada por la disponibilidad de respuestas adaptativas y la flexibilidad para seleccionar la respuesta más apropiada y económica. A mayor número de respuestas disponibles, más efectiva es la capacidad para adaptarse.

La genética puede asegurar que los sistemas que son esenciales para la adaptación funcionen de modo adecuado. Incluso un gen con efectos deletéreos puede permitir la adaptación en algunos ambientes. En África, el gen de la anemia de células falciformes persiste en algunas poblaciones porque determina cierta resistencia a la infección con el parásito que causa el paludismo.

Edad. La capacidad para adaptarse disminuye en los extremos de la edad. Dicha capacidad está comprometida por la inmadurez de un neonato o lactante, en igual grado que lo está ante el descenso de la reserva funcional secundaria a la edad. Por ejemplo, los neonatos y los lactantes tienen dificultad para concentrar la orina por efecto de la inmadurez de sus estructuras renales y por

ende, son menos capaces que un adulto para adaptarse a la disminución del consumo de agua o la pérdida excesiva de la misma. Una situación similar se observa en el adulto mayor como consecuencia de los cambios de la función renal relacionados con la edad.

Sexo. En la última década, sobre todo por la inclusión de las mujeres en la ciencia básica y las investigaciones clínicas, se han identificado diferencias entre los sexos en cuanto a las funciones cardiovascular, respiratoria, endocrina, renal y neurofisiológica, y se integró la hipótesis de que las hormonas sexuales son la base de estas diferencias biológicas. Sin embargo, los avances tecnológicos en biología celular y molecular han aclarado que existen diferencias fundamentales en la ubicación y regulación de genes específicos en el genoma del varón y la mujer. Estas diferencias tienen implicaciones generales para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, así como implicaciones específicas para la comprensión de las diferencias de la respuesta por sexos a los factores de estrés de la vida.

Dada la naturaleza de las diferencias que dependen del sexo, no resulta sorprendente que existan otras correspondientes en la respuesta fisiológica al estrés tanto en el eje HHS como en el SNA. Las mujeres premenopáusicas tienden a desarrollar una activación menor del sistema nervioso simpático que los varones en respuesta a los factores estresantes. Las diferencias basadas en el sexo en la activación de la respuesta al estrés pueden explicar en parte las diferencias en cuanto a la susceptibilidad a las enfermedades en las que la respuesta al estrés podría desempeñar un papel etiológico. Estos resultados de investigación no son definitivos, pero resultan intrigantes y pueden servir de trampolín a la investigación posterior.

Estado de salud. El estado de salud física y mental determina las reservas fisiológicas y psicológicas, y constituye un determinante sólido de la capacidad para adaptarse. Por ejemplo, las personas con cardiopatía tienen menos capacidad para ajustarse a las tensiones que requieren el reclutamiento de las respuestas cardiovasculares. El estrés emocional intenso con frecuencia produce disrupción fisiológica y limita la capacidad para hacer elecciones apropiadas relacionadas con las necesidades de adaptación a largo plazo. Quienes han trabajado con personas con una enfermedad aguda saben que el deseo de vivir muchas veces tiene influencia profunda en la sobrevivencia.

Nutrición. Existen entre 50 y 60 nutrimentos esenciales, incluidos minerales, lípidos, ciertos ácidos grasos, vitaminas y aminoácidos específicos. La insuficiencia o los excesos de cualquiera de estos nutrimentos pueden alterar el

estado de salud de la persona y comprometer su capacidad para adaptarse. La importancia de la nutrición para la función enzimática, la respuesta inmunitaria y la cicatrización de las heridas se conoce bien. En todo el mundo, la desnutrición puede ser una de las causas más comunes de inmunodeficiencia.

Entre los problemas que se relacionan con el exceso dietético se encuentran la obesidad y el consumo excesivo de alcohol. La obesidad es un problema frecuente. Predispone a la persona a distintos problemas de salud, como aterosclerosis e hipertensión. A menudo el alcohol se consume en exceso. Afecta de forma aguda la función cerebral y, con su consumo a largo plazo, puede alterar con intensidad la función del hígado, el cerebro y otras estructuras vitales.

Ciclos sueño-vigilia. El sueño se considera una función de recuperación en la que la energía se restaura y los tejidos se regeneran[19]. El sueño se verifica de manera cíclica y alterna con períodos de alerta y aumento del consumo de energía. Los ritmos biológicos desempeñan una función importante en la adaptación al estrés, el desarrollo de enfermedad y la respuesta al tratamiento médico. Muchos ritmos, como el reposo y la actividad, el trabajo y el tiempo de ocio, y el consumo de alimentos y bebidas, oscilan con una frecuencia similar a la de un día solar de 24 h, con luz y oscuridad. El término circadiano, que deriva del latín *circa* («alrededor») y *dies* («vías»), se utiliza para describir estos ritmos diurnos de 24 h.

Está demostrado que los trastornos del sueño y las alteraciones del ciclo sueño-vigilia alteran la función inmunitaria, el patrón circadiano normal de secreción hormonal y el desempeño físico y psicológico[19, 20]. Las 2 manifestaciones más frecuentes de una alteración del ciclo sueño-vigilia son el insomnio y la privación de sueño o incremento de la somnolencia. En algunas personas el estrés puede generar trastornos del sueño y en otras los trastornos del sueño pueden conducir al estrés. El estrés agudo y las anomalías ambientales, la pérdida de un ser querido, la recuperación tras una intervención quirúrgica y el dolor son causas frecuentes de insomnio transitorio y a corto plazo. Los viajes por aire y el desequilibrio por cambio de huso horario (*jet lag*) constituyen causas adicionales de alteración de los ciclos sueñovigilia, lo mismo que los empleos con cambios de turno.

Fortaleza. Los estudios realizados por los psicólogos se han concentrado en las reacciones emocionales de los individuos ante las situaciones que generan estrés y sus mecanismos de afrontamiento para determinar las características

que ayudan a algunos a permanecer saludables a pesar de enfrentarse a niveles elevados de factores estresantes. Por ejemplo, el concepto de fortaleza describe una característica personal que incluye una sensación de tener control sobre el ambiente, una sensación de tener propósito en la vida y la capacidad para conceptualizar los factores estresantes como un reto más que como una amenaza[21]. Muchos estudios realizados por enfermeras y psicólogos sociales sugieren que la fortaleza se correlaciona con resultados de salud positivos[22].

Factores psicosociales. Varios estudios relacionan los factores sociales y los acontecimientos de vida con la enfermedad. El interés científico en el ambiente social como causa de estrés se ha ampliado de manera gradual para incluir el ambiente social como fuente que modula la relación entre el estrés y la salud. Puede presumirse que las personas capaces de movilizar fuentes de apoyo sólidas a partir de sus relaciones sociales tienen más capacidad para soportar los efectos negativos del estrés sobre su salud.

Las relaciones cercanas con otras personas pueden implicar efectos positivos y también tener el potencial de generar conflicto, y en algunas situaciones pueden hacer a la persona menos hábil para afrontar los factores estresantes de la vida.

EN RESUMEN

La respuesta al estrés implica la activación de varios sistemas fisiológicos (sistema nervioso simpático, eje HHS y sistema inmunitario) que actúan de manera coordinada para proteger el organismo contra el daño que deriva de las demandas intensas que se le imponen. Selye denominó esta respuesta *síndrome general de*

adaptación. La respuesta al estrés se divide en 3 fases: *fase de alarma,* con activación del sistema nervioso simpático y el eje HHS; *fase de resistencia,* durante la cual el cuerpo selecciona las defensas más efectivas; y *fase de agotamiento*, durante la cual los recursos fisiológicos se agotan y aparecen signos de daño sistémico.

La activación y el control de la respuesta al estrés están mediados por los esfuerzos combinados de los sistemas nervioso y endocrino. Los sistemas neuroendocrinos integran señales que reciben a través de vías neurosensitivas y mediadores circulantes que son llevados por el torrente sanguíneo. Además, el sistema inmunitario afecta y se ve afectado por la respuesta al estrés.

La adaptación recibe influencia de distintos factores, entre los que se encuentran la experiencia y el aprendizaje previo, la rapidez con la que se presenta la necesidad de adaptarse, la provisión genética y la edad, el estado de salud, la

nutrición, los ciclos sueño-vigilia, la fortaleza y los factores psicosociales.

TRASTORNOS DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los efectos fisiológicos y psicológicos de la respuesta crónica al estrés.
- Describir las características del trastorno de estrés postraumático.
- Listar 4 alternativas no farmacológicas para el tratamiento del estrés.

Efectos del estrés agudo

En su mayor parte, la respuesta al estrés pretende ser aguda y limitada en tiempo. La naturaleza limitada en tiempo del proceso convierte los efectos metabólicos e inmunosupresores acompañantes en una ventaja. Es la cronicidad de la respuesta la que, se piensa, genera daño a la salud física y mental.

Los factores estresantes asumen distintos patrones en relación con el tiempo. Pueden clasificarse como agudos con límite temporal, crónicos intermitentes o crónicos sostenidos. Un factor de estrés agudo limitado en el tiempo es aquel que se verifica en un período corto y no reincide. Un factor de estrés crónico intermitente es uno al que una persona se expone de modo crónico. La frecuencia o la cronicidad de las circunstancias a las que el cuerpo debe responder a menudo determinan la disponibilidad y eficiencia de las respuestas al estrés. La respuesta del sistema inmunitario, por ejemplo, es más rápida y eficiente en una segunda exposición a un patógeno que en la primera. A pesar de esto, la exposición crónica a un factor que genera estrés puede inducir fatiga del sistema y comprometer su efectividad.

Las reacciones al estrés agudo son aquellas que se relacionan con el SNA, la respuesta de lucha o huida. Las manifestaciones de la respuesta al estrés—cefalea pulsátil, piel fría y húmeda, y cuello rígido—son, todas, parte de la respuesta aguda al estrés. En el nivel central existe facilitación de las vías neurales que median el despertar, el estado de alerta, la vigilancia, la cognición

y la atención dirigida, así como una agresividad apropiada. La respuesta aguda al estrés puede derivar de acontecimientos amenazantes ya sean psicológicos o fisiológicos. En situaciones de traumatismo que pone en riesgo la vida, estas respuestas agudas pueden salvar la vida en el sentido de que derivan la sangre de las funciones menos esenciales a las funciones esenciales del organismo. Un incremento del estado de alerta y del desempeño cognitivo permite un procesamiento rápido de la información y el surgimiento de una solución más apropiada a la situación amenazante.

Sin embargo, para las personas con habilidades de afrontamiento limitadas, como consecuencia de su salud física o mental, la respuesta aguda al estrés puede ser dañina (tabla 9-2). Esto es válido para los individuos con cardiopatía preexistente, en quienes las conductas simpáticas avasallantes que se relacionan con la respuesta al estrés pueden inducir arritmias. En las personas con otros problemas crónicos de salud, como cefalea, el estrés agudo puede precipitar una recurrencia. En personas saludables, la respuesta aguda al estrés puede redirigir la atención de los comportamientos que promueven la salud, como la atención a la ingesta de alimentos apropiados y la obtención de una cantidad suficiente de sueño. Para quienes presentan problemas de salud, puede interferir con el apego a los regímenes farmacológicos y los programas de ejercicio. En algunas situaciones, la condición de alerta aguda en realidad puede amenazar la vida al inmovilizar físicamente a la persona en condiciones en las que el movimiento pudiera evitar la catástrofe (p. ej., quitarse de la trayectoria de un automóvil que se acerca con rapidez).

Efectos del estrés crónico

La respuesta al estrés está diseñada para ser una respuesta aguda autolimitada en la que la activación del SNA y el eje HHS se encuentra controlada por mecanismos de retroalimentación negativa. Como ocurre con todos los sistemas de retroalimentación negativa, es posible que se presenten cambios fisiopatológicos en el sistema de respuesta al estrés. La función puede modificarse de distintas maneras, lo que incluye el momento del fallo en uno de los componentes del sistema, el momento en que las conexiones neurales y hormonales entre los componentes del sistema presentan disfunción, y el momento en que el estímulo original para la activación del sistema se prolonga o alcanza tal magnitud que sobrepasa la capacidad del sistema para responder de manera apropiada. En estos casos, el sistema puede desarrollar actividad excesiva o insuficiente.

TABLA 9-2 PROBLEMAS DE SALUD QUE PODRÍAN SER INDUCIDOS POR EL ESTRÉS

- Trastornos del estado de ánimo.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Síndrome de estrés postraumático.
- Trastornos de la alimentación.
- Trastornos del sueño.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Hipertensión arterial.
- Infección.
- Exacerbación de los trastornos autoinmunitarios.
- Problemas gastrointestinales.
- Dolor.
- Obesidad.
- Eccema.
- Cáncer.
- Ateroesclerosis.
- Migraña.

La cronicidad y la activación excesiva de la respuesta al estrés pueden derivar de enfermedades crónicas y también contribuyen al desarrollo de problemas de salud a largo plazo. La activación crónica de la respuesta al estrés es un problema importante de salud pública tanto desde la perspectiva de la salud como de sus costos. El estrés se vincula con una miríada de trastornos de salud, como las enfermedades de los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, inmunitario y neurológico, así como con la depresión, el alcoholismo crónico y el consumo excesivo de drogas, los trastornos de la alimentación, los accidentes y el suicidio.

Síndrome de estrés postraumático

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) se identifica con frecuencia. Se caracteriza por una respuesta intensa al estrés secundario a la experimentación de un trauma previo. La persona puede recordar el suceso traumático o bien el TEPT ocurre sin que se recuerde una experiencia estresante temprana. El TEPT que se manifiesta más de 6 meses después del suceso traumático se denomina TEPT de inicio tardío[22]. Al principio el TEPT se denominó fatiga de batalla o *shock* de coraza porque se describió primero en soldados que regresaban del combate. Si bien la guerra aún es una causa relevante de TEPT,

otros acontecimientos catastróficos mayores, como los desastres relacionados con los fenómenos ambientales (huracanes, terremotos e inundaciones), los accidentes aéreos, los bombardeos terroristas y la violación o el maltrato infantil, también pueden dar lugar al desarrollo del trastorno. Las personas expuestas a sucesos traumáticos también están en riesgo de desarrollar depresión mayor, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y abuso de sustancias[22]. Asimismo, es posible que presenten síntomas físicos y enfermedades (p. ej., hipertensión, asma y síndromes de dolor crónico).

El TEPT se caracteriza por una constelación de síntomas que se experimentan como estados de intrusión, evitación y alerta excesiva. *Intrusión* se refiere a la ocurrencia de «recuerdos» durante las horas de vigilia o pesadillas en las que se vuelve a vivir el suceso traumático pasado, muchas veces con detalles vívidos y alarmantes. *Evitación* designa el embotamiento emocional que acompaña a este trastorno e interrumpe las relaciones interpersonales importantes. Puesto que una persona con TEPT no ha sido capaz de resolver los sentimientos dolorosos que se asocian con el trauma, es frecuente que la depresión forme parte del cuadro clínico. La culpa del sobreviviente también puede ser producto de situaciones traumáticas en las que el individuo sobrevive al desastre, pero sus personas amadas no lo hacen. *Alerta excesiva* hace referencia a la presencia de aumento de la irritabilidad, dificultad para concentrarse y exageración del reflejo de sobresalto, así como aumento de la vigilancia e inquietud acerca de la seguridad. Además, las personas con TEPT a menudo experimentan problemas de memoria, trastornos del sueño y ansiedad excesiva.

Para establecer el diagnóstico de TEPT, la persona debe haber sufrido, atestiguado o confrontado un suceso traumático que produce una respuesta individual que incluye horror y miedo. Los 3 síntomas de intrusión, evitación y alerta excesiva que caracterizan el TEPT deben ocurrir en coincidencia durante por lo menos 1 mes y el trastorno debe haber generado una tensión clínica significativa[22]. Si bien la fisiopatología del TEPT no se conoce en su totalidad, la revelación de los cambios fisiológicos relacionados con el trastorno aclaró la razón por la cual algunas personas se recuperan del mismo, en tanto que otras no lo hacen. Se integró la hipótesis de que los síntomas de intrusión del TEPT pueden derivar de una activación exagerada del sistema nervioso simpático en respuesta al suceso traumático. Las personas con TEPT crónico muestran concentraciones altas de NA y aumento de la actividad de los receptores adrenérgicos α_2.

Estudios neuroanatómicos identificaron alteraciones en 2 estructuras

cerebrales (amígdala e hipocampo). La tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional revelan un aumento de la reactividad de la amígdala y el hipocampo, así como disminución de la reactividad del giro anterior del cíngulo y las áreas orbitofrontales. Estas áreas del cerebro participan en las respuestas de miedo. El hipocampo también participa en los procesos de la memoria. Las diferencias de la función del hipocampo y los procesos de memoria sugieren una base neuroanatómica para los problemas intensos que sufren las personas con diagnóstico de TEPT. Los pacientes con TEPT muestran disminución de las concentraciones de cortisol, aumento de la sensibilidad de los receptores de cortisol e incremento de la inhibición de la retroalimentación negativa de la liberación de cortisol en la prueba de supresión con dexametasona. La dexametasona es un glucocorticoide sintético que imita los efectos del cortisol e inhibe de manera directa la acción del FLC y la HACT. La supresión excesiva del cortisol que se observa en la prueba de dexametasona sugiere que los individuos con TEPT no muestran una respuesta de estrés clásica según lo descrito por Seyle. Puesto que esta supresión excesiva no se ha identificado en otros trastornos psiquiátricos, pudiera fungir como un marcador en cierto grado específico del TEPT.

Se sabe poco acerca de los factores de riesgo que predisponen a las personas al desarrollo de TEPT. Las estadísticas indican que es necesario realizar estudios para determinar los factores de riesgo para el TEPT como medio para atender a aquellas que pudieran requerir medidas terapéuticas intensivas después de sufrir un suceso que pone en riesgo la vida. La investigación también es necesaria para determinar los mecanismos por los cuales el trastorno se desarrolla, de tal manera que pueda prevenirse o, si esto no es posible, para desarrollar estrategias terapéuticas que disminuyan los efectos devastadores del trastorno sobre los afectados y sus familias[23].

Los profesionales de la atención de la salud necesitan ser conscientes de que las personas que se presentan con síntomas de depresión, ansiedad y consumo excesivo de alcohol o drogas pueden estar sufriendo TEPT. El interrogatorio al paciente debe incluir preguntas relativas a la ocurrencia de violencia, pérdidas mayores o sucesos traumáticos en la vida de la persona.

El proceso de desahogo o la práctica de hablar del suceso traumático en el momento en que ocurre, a menudo es un instrumento terapéutico efectivo. Quienes participan en equipos de atención en crisis muchas veces se encuentran entre las primeras personas que atienden las necesidades emocionales de los individuos atrapados en accidentes catastróficos. Algunas personas pueden necesitar tratamiento continuo, individual o grupal. Con frecuencia resulta útil la administración concurrente de tratamiento

farmacológico con agentes antidepresivos y ansiolíticos, que ayudan al individuo a participar de manera más integral en el tratamiento.

Más importante aún, no debe hacerse que el individuo con TEPT se sienta responsable del trastorno o que éste se considere como una debilidad del carácter. No es raro que se diga a la gente que padece este trastorno que «lo supere» o «siga adelante a pesar de él, ya que otros lo han hecho». Existe evidencia amplia que sugiere que existe una base biológica que explica las diferencias de las respuestas individuales ante los sucesos traumáticos y que estas diferencias tienen que tomarse en consideración.

Tratamiento e investigación de los trastornos por estrés

El cambio que ocurre en el sistema bioquímico de respuesta al estrés en las personas que experimentaron algún tipo de maltrato durante la niñez y no son capaces de responder de modo efectivo a los factores estresantes posteriores se denomina respuesta traumática al estrés[24]. Existe evidencia que respalda el hecho de que la intervención temprana puede ayudar a la persona a adoptar mecanismos de adaptación nuevos y efectivos para controlar de mejor forma el estrés en el futuro[24]. Además, un estudio conducido con cuidadores de algún cónyuge o miembro de la familia demostró que las personas que refirieron niveles más altos de estrés por el papel de cuidador también tenían una salud percibida más deficiente. Cuando las intervenciones tempranas para el manejo del estrés se aplicaron a estos cuidadores, existieron menos conductas identificadas como negativas por los propios individuos[25]. Varios estudios respaldan el empleo de intervenciones tempranas para dar asistencia para el manejo del estrés. De hecho, uno de ellos describe la forma en que se condujo el desarrollo de resiliencia entre enfermeras de servicios de oncología para disminuir su desgaste. Los hallazgos del estudio revelan que el programa tuvo éxito y recomiendan que se implemente para todas las enfermeras[26].

Tratamiento

El tratamiento del estrés debe dirigirse a ayudar a las personas para que eviten comportamientos de adaptación que les imponen un riesgo para la salud y a proveerles estrategias alternativas para la reducción del estrés. Las personas que se sienten rebasadas por el número de factores estresantes a los que se han expuesto pueden recurrir al establecimiento intencional de prioridades y a la resolución de problemas. Otras estrategias no farmacológicas que se utilizan

para reducir el estrés son las técnicas de relajación, la formación guiada de imágenes, la terapia con música, el masaje y la biorretroalimentación.

Relajación. Las prácticas para evocar una respuesta de relajación son numerosas. Se encuentran en casi todas las culturas y se les da crédito por la inducción de una disminución generalizada de la actividad del sistema nervioso simpático y la tensión musculoesquelética.

La relajación muscular progresiva es una técnica para aliviar la tensión. La tensión puede definirse desde la perspectiva fisiológica como una contracción inapropiada de las fibras musculares. La relajación muscular progresiva, que ha sido modificada por distintos terapeutas, consiste en la contracción y relajación sistemáticas de grupos musculares importantes[2]. Conforme la persona aprende a relajarse, se combinan los distintos grupos musculares. Por último, el individuo aprende a relajar grupos musculares específicos sin contraerlos antes.

Formación guiada de imágenes. Es otra técnica que puede aplicarse para lograr la relajación. Un método es la visualización de escenas, en el que se solicita a la persona que se siente recargada hacia atrás, cierre los ojos y se concentre en una escena que describe el terapeuta. Siempre que es posible, se hacen participar los 5 sentidos. La persona trata de observar, sentir, oír, oler y probar distintos elementos de la experiencia visual. Otros tipos de formación de imágenes incluyen imaginar la aparición de cada uno de los grupos musculares importantes y la forma en que se perciben durante la tensión y la relajación.

Terapia musical. Se utiliza tanto por sus efectos tanto fisiológicos como psicológicos. Implica el empleo de piezas específicas de música como medio para aliviar la ansiedad o el estrés, reducir el dolor, disminuir los sentimientos de soledad y aislamiento, amortiguar el ruido y facilitar la expresión de la emoción. La música suele seleccionarse con base en la preferencia del individuo y sus experiencias previas con la música. De acuerdo con el espacio, pueden utilizarse audífonos para eliminar otros ruidos distractores. La música de la radio y la televisión resulta inapropiada para la terapia musical porque no es posible controlar la selección de las piezas que se reproducen, por las interrupciones que se presentan (p. ej., comerciales y anuncios) y por la calidad de la recepción.

Biorretroalimentación. Es una técnica en la que una persona aprende a controlar su desempeño fisiológico. Implica el monitoreo electrónico de una o

más respuestas fisiológicas al estrés, con la retroalimentación inmediata de la respuesta específica a la persona que se está sometiendo al tratamiento.

Investigación

La investigación en torno al estrés se ha concentrado en las referencias personales de la situación de estrés y las respuestas fisiológicas al mismo. Se dispone de diversas guías para la entrevista e instrumentos escritos para cuantificar las respuestas personales al estrés y el afrontamiento en los adultos.

La medición de signos vitales, HACT, glucocorticoides (cortisol) y concentraciones de glucosa, así como de parámetros inmunitarios, forma parte de los estudios de investigación actuales relacionados con el estrés.

Personas con enfermedad crítica y que estaban conectadas a ventiladores, que fueron asignadas para escuchar música o mantenerse como controles, se estudiaron en relación con sus signos vitales y sus niveles de sedación (Escala de sedación de Ramsay). Todas estaban medicadas con un mismo sedante y con la misma dosis basada en el peso. El grupo experimental (los individuos que escucharon música) tuvo niveles más altos de sedación según lo revelado por calificaciones de Ramsay más altas que el grupo control, aunque no se observó diferencia en cuanto a los signos vitales[27]. Se consideró que el mantenimiento de mayores niveles de sedación de acuerdo con la Escala de sedación de Ramsay constituía un resultado positivo para la prevención del estrés[27]. Un estudio conducido en mujeres de Puerto Rico que vivían en Estados Unidos demostró que muchas experimentaban estrés, que se evidenciaba por el incremento de la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la presión arterial[28]. Estas mujeres tuvieron una posibilidad estadística significativamente más alta de desarrollar enfermedad cardiovascular, artritis, obesidad de tipo abdominal, hipertensión y diabetes mellitus de forma posterior[28]. La evidencia de otro estudio ilustra que las mujeres ecuatorianas con estrés intenso están desarrollando LES, que es un trastorno autoinmunitario que genera inflamación sistémica[29].

La investigación que intenta establecer un vínculo entre la respuesta al estrés y la enfermedad debe interpretarse con cautela a causa de la influencia que las diferencias individuales tienen sobre el modo en que la gente responde al estrés. No todas las personas que experimentan sucesos estresantes en la vida desarrollan alguna enfermedad. La evidencia de la existencia de un vínculo entre el sistema de respuesta al estrés y el desarrollo de un trastorno en individuos susceptibles es sugestiva, pero no concluyente. No existe algún estudio que haya definido una relación causa-efecto directa entre la respuesta

al estrés y el desarrollo de enfermedad. Por ejemplo, la enfermedad depresiva muchas veces se vincula con aumento tanto de las concentraciones de cortisol en plasma como de FLC en el líquido cefalorraquídeo. La pregunta que deriva de esto es si este aumento del cortisol plasmático es causa o efecto en relación con el estado depresivo. Si bien los profesionales de atención de la salud aún cuestionan la función de los factores estresantes y las habilidades de afrontamiento en la patogénesis de las condiciones patológicas, es necesario resistirse a la tentación de sugerir que cualquier enfermedad se debe al estrés excesivo o a la existencia de habilidades de afrontamiento deficientes.

EN RESUMEN

El estrés por sí mismo no es negativo o deletéreo para la salud. La respuesta al estrés está diseñada para tener un límite temporal y ser protectora, pero en situaciones en que la activación de la respuesta es prolongada como consecuencia de la presencia de factores de estrés excesivos o crónicos, podría ocasionar daño a la salud. El TEPT es un ejemplo de activación crónica de la respuesta al estrés, que se deriva de la experimentación de un trauma intenso. En este trastorno, la memoria del suceso traumático parece intensificarse. Los recuerdos del suceso se acompañan de una

activación intensa del sistema neuroendocrino.

El tratamiento del estrés debe dirigirse a ayudar a las personas a evitar comportamientos de afrontamiento que afecten en sentido adverso su salud y proveerlas con otras estrategias para reducir el estrés. Las técnicas no farmacológicas usadas para el manejo del estrés incluyen las que producen relajación, la formación guiada de imágenes, la terapia con música, las técnicas de masaje y la biorretroalimentación.

La investigación en torno al estrés se ha concentrado en las referencias personales de la situación de estrés y las respuestas fisiológicas al mismo. Se dispone de distintas guías para entrevista e instrumentos escritos para cuantificar las respuestas personales a los factores estresantes agudos y crónicos. Entre los métodos que se utilizan para el estudio de las manifestaciones fisiológicas de la respuesta al estrés se encuentran el registro electrocardiográfico de la

frecuencia cardíaca, la cuantificación de la presión arterial, la medición de la resistencia eléctrica de la piel relacionada con la sudoración y los análisis bioquímicos para medir las concentraciones hormonales.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una estudiante universitaria de 21 años observa que desarrolla «fuegos» con frecuencia durante la estresante semana de exámenes finales.
   A. ¿Qué asociación existe entre el estrés y el sistema inmunitario?
   B. Una de sus compañeras de grupo le sugiere que escuche música o trate de realizar ejercicios de relajación como medio para aliviar el estrés. Explique la forma en que estas intervenciones podrían actuar para aliviar el estrés.
2. Una mujer de 75 años de edad con insuficiencia cardíaca congestiva refiere que su condición empeora cuando se preocupa y se encuentra bajo estrés.
   A. Relacione los efectos del estrés sobre el control neuroendocrino de la función cardiovascular y su relación potencial con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva de la mujer.
   B. La mujer indica que enfrentó tensiones mucho más intensas durante su juventud y nunca había tenido problemas. ¿Cómo explicaría esto?
3. Una mujer de 30 años de edad rescatada de un edificio derrumbado ha estado teniendo pesadillas en las que recuerda el suceso, tiene ansiedad excesiva y pérdida del apetito, y teme salir de su casa por temor a que algo pase.
   A. Dados sus antecedentes y síntomas, ¿cuál es el diagnóstico más probable?

B. ¿Cómo podría tratársele?

Referencias

1. Harvard College President & Fellows. (2011). Understanding the stress response. *Harvard Mental Health Letter* 3, 4–6.
2. Osler W. (1910). The Lumleian lectures in angina pectoris. *Lancet* 1, 696–700, 839–844, 974–977.
3. Cannon W. B. (1935). Stresses and strains of homeostasis. *American Journal of Medical Science* 189, 1–5.
4. Selye H. (1946). The general adaptation syndrome and diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology* 6, 117–124.
5. Millard R. W., Wang Y. (2009). Milieu interieur: The search for myocardial arteriogenic signals. *Journal of the American College of Cardiology* 53(23), 2148–2149.
6. Cannon W. B. (1939). *The wisdom of the body* (pp. 299–300). New York: WW Norton.
7. Shonkoff J. P., Boyce T., McEwen B. S. (2009). Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities. *Journal of The American Medical Association* 301(21), 2252–2259.
8. Finkelhor D., Shattuck A., Turner H., et al. (2013). Improving the adverse childhood experiences study scale. *Journal of The American Medical Association Pediatrics* 167(1), 70–75.
9. Siegel D. J. (2007). *The mindful brain: Reflection and attunement in the cultivation of well-being*. New York: WW Norton.
10. Schacter D. L., Addis D. R. (2009). Remembering the past to imagining the future: A cognitive neuroscience perspective. *Military Psychiatry* 21(Suppl. 1), A108–S112.
11. Selye H. (1976). *The stress of life* (rev. ed.). New York: McGraw-Hill.
12. Selye H. (1973). The evolution of the stress concept. *American Scientist* 61, 692–699.
13. Selye H. (1974). *Stress without distress* (p. 6). New York: New American Library.
14. Lazarus R. (1999). *Stress and emotion: A new synthesis* (p. 6). New York: Springer.
15. McEwen B. S., Gianaros P. J. (2011). Stress and allostasis—induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine* 62, 431–445.
16. Hall J. E. (2011). *Guyten and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
17. Dubos R. (1965). *Man adapting* (pp. 256, 258, 261, 264). New Haven, CT: Yale University.
18. Lazarus R. (2000). Evolution of a model of stress, coping, and discrete emotions. In Rice V. H. (Ed.), *Handbook of stress, coping, and health* (pp. 195–222). Thousand Oaks, CA: Sage.
19. Kanathur N., Harrington J., Lee-Chiong T. (2010). Circadian rhythm sleep disorders. *Clinics in Chest Medicine* 31(2), 319–325.
20. Vander Zee E. A., Boersma G. I., Hut R. A. (2009). The neurobiology of circadian rhythms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 15(6), 534–539.
21. Hague A., Leggat S. G. (2010). Enhancing hardiness among health care workers: The perceptions of senior managers. *Health Services Management Research* 23(2), 54–59.
22. Gorroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed., pp. 128–1439). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Gros D. F., Simms L. J., Acierno R. (2010). Specificity of PTSD symptoms. *Journal of Nervous & Mental Disease* 198(12), 885–890.
24. Wilson K. R., Hansen D. J., Li M. (2011). The traumatic stress response in child maltreatment and resultant neuropsychological effects. *Aggression & Violent Behavior* 16(2), 87–97.
25. Lu Y. Y., Wykle M. (2007). Relationships between caregiver stress and selfcar behaviors in response to symptoms. *Clinical Nursing Research* 16(1), 29–43.
26. Grafton E., Gillespie B., Henderson S. (2010). Resilience: The power within. *Oncology Nursing Forum* 37(6), 698–705.

27. Dijkstra B. M., Gamel C., van der Bijl J. J., et al. (2010). The effects of music on physiological responses and sedation scores in sedated, mechanically ventilated patients. *Journal of Clinical Nursing* 19, 1030–1039.
28. Mattei J., Demissie S., Falcon L. M., et al. (2010). Allostatic load is associated with chronic conditions in the Boston Puerto Rican Health. *Social Science & Medicine* 70(12), 1988–1996.
29. Miles A. (2011). Emerging chronic illness: Women and lupus erythematosus in Ecuador. *Health Care for Women International* 32(8), 651–668.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Alteraciones en la regulación de la temperatura

10

Sheila Grossman

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL
Mecanismos de producción de calor
Mecanismos de pérdida de calor
Radiación
Conducción
Convección
Evaporación
TEMPERATURA CORPORAL ELEVADA
Fiebre
Mecanismos
Propósito
Patrones
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Fiebre en niños
Fiebre en adultos mayores
Hipertermia
Calambres por calor

Agotamiento por calor
Golpe de calor
Fiebre por fármacos
Hipertermia maligna
Síndrome neuroléptico maligno
TEMPERATURA CORPORAL BAJA
Hipotermia
Hipotermia neonatal
Hipotermia perioperatoria
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Hipotermia terapéutica

La temperatura corporal, en cualquier momento, representa un equilibrio entre la ganancia y la pérdida de calor. El calor corporal se genera en los tejidos centrales del organismo, se transfiere hacia la superficie cutánea por medio de la sangre y se libera hacia el ambiente que circunda el cuerpo. La temperatura corporal se eleva cuando existe fiebre, por efecto de los cambios del valor de referencia del centro de regulación de la temperatura ubicado en el hipotálamo, que son mediados por citocinas y receptores tipo *Toll*. La temperatura corporal se incrementa en la hipertermia debido a producción excesiva de calor, su disipación inadecuada o un fallo de los mecanismos reguladores. La temperatura corporal cae durante la hipotermia como consecuencia de la exposición al frío. Este capítulo se organiza en 3 secciones: regulación de la temperatura corporal, incremento de la temperatura corporal (fiebre e hipertermia) y disminución de la temperatura corporal (hipotermia).

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar la temperatura corporal central y la temperatura cutánea.
- Identificar las diferencias entre los métodos utilizados para medir la temperatura corporal.
- Definir los términos conducción, radiación, convección y evaporación, y relacionarlos con los mecanismos para ganancia y pérdida del calor

del cuerpo.

La mayor parte de los procesos bioquímicos en el organismo recibe influencia de los cambios de la temperatura. Los procesos metabólicos se aceleran o ralentizan según se incrementa o baja la temperatura corporal. La *temperatura corporal central* (es decir, intracraneal, intratorácica e intraabdominal) de ordinario se mantiene en un intervalo de 36 °C a 37,5 °C[1]. Dentro de este rango existen diferencias individuales. Por ejemplo, la temperatura central en la mayor parte de las mujeres se eleva alrededor de 0,5 °C a 1 °C durante la fase del ciclo menstrual que sigue a la ovulación[1]. También existen variaciones diurnas. Las temperaturas centrales internas alcanzan su punto máximo a horas avanzadas de la tarde y durante la noche, y su punto más bajo en las primeras horas de la mañana (figura 10-1). De hecho, la temperatura corporal central suele llegar a su valor mínimo entre las 3:00 a. m., y la 6:00 a. m., y al más alto a una hora avanzada de la tarde, entre las 3:00 a. m., y la 6:00 p. m[1].



FIGURA 10-1 • Variaciones diurnas normales de la temperatura corporal.

La temperatura corporal refleja la diferencia entre la producción y la pérdida de calor, y varía con el ejercicio y los extremos de la temperatura ambiental. Por ejemplo, el ejercicio puede aumentar hasta 10 veces la producción de calor metabólico[1]. Por suerte, respuestas termorreguladoras, como la diaforesis, incrementan de manera simultánea la pérdida de calor y así evitan que la temperatura corporal se eleve hasta niveles peligrosos. Por otra parte, el estremecimiento incrementa la producción de calor metabólico. Esta respuesta termorreguladora puede oponerse al aumento de la pérdida de calor secundaria a las condiciones de un ambiente frío. En tanto esté bien protegido e hidratado, el cuerpo puede ejecutar sus funciones en condiciones ambientales que se encuentran en un intervalo de –50 °C hasta +50 °C. La incapacidad para

controlar de forma apropiada la producción del calor o su pérdida da origen a consecuencias devastadoras. Por ejemplo, es posible que se formen cristales de hielo en los tejidos expuestos a temperaturas ambientales muy frías y húmedas. En el otro extremo, las temperaturas muy altas (+45 °C) pueden hacer que las proteínas se coagulen o se agreguen. Como se analiza más adelante en este capítulo, cambios sistémicos mucho menores de la temperatura corporal pueden ser devastadores en igual medida y provocar daño tisular, insuficiencia orgánica, coma e incluso la muerte[2].

PUNTOS CLAVE

TERMORREGULACIÓN

- La temperatura corporal central es un reflejo del equilibrio entre la ganancia y la pérdida de calor que ocurren en el organismo. Los procesos meta-bólicos producen calor, que debe disiparse.
- El hipotálamo es el centro de control térmico del cuerpo, recibe información de los termorreceptores periféricos y centrales, y la compara con su valor de referencia de temperatura.
- El incremento de la temperatura central es efecto de la vasoconstricción y el estremecimiento, en tanto que su disminución es resultado de la vasodilatación y sudoración.

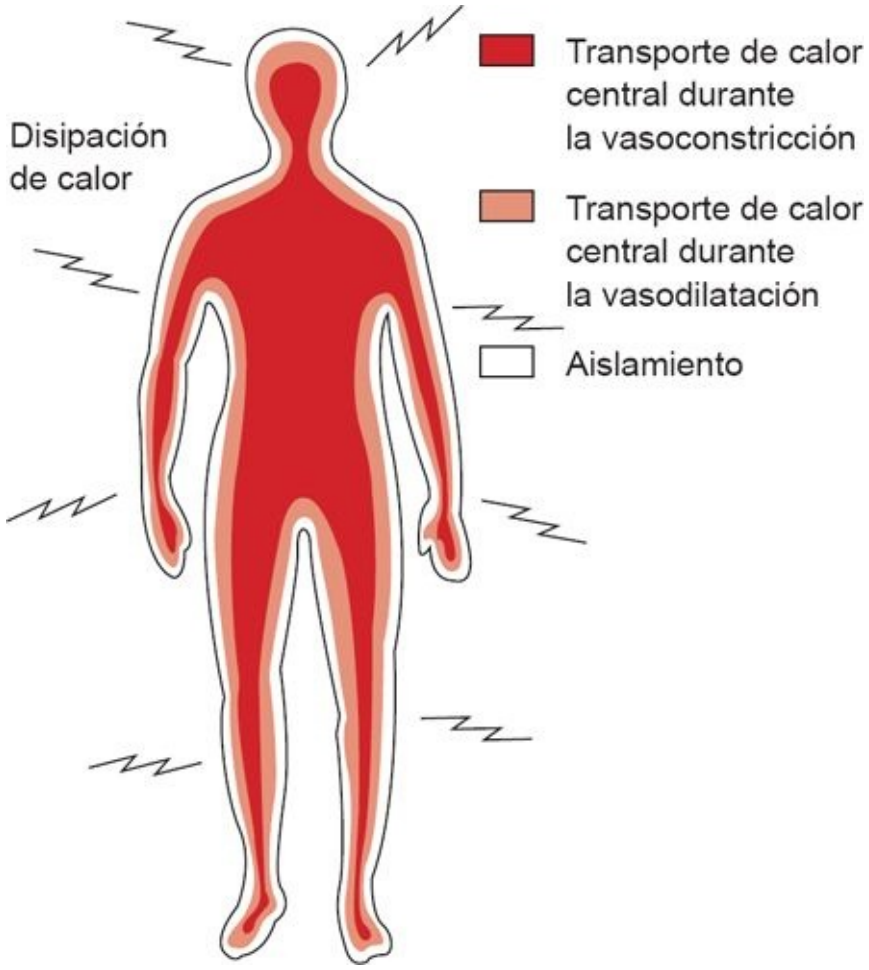


FIGURA 10-2 • Control de la pérdida de calor. El calor corporal se produce en los tejidos centrales más profundos del organismo, que se encuentra aislado por los tejidos subcutáneos y la piel para protegerlo de la pérdida de calor. Al existir vasodilatación, la sangre circulante transporta el calor hacia la superficie cutánea, donde lo disipa hacia el circundante. La vasoconstricción disminuye el transporte del calor central hacia la superficie cutánea y la vasodilatación lo incrementa.

La mayor parte del calor corporal se genera en los tejidos centrales más profundos (es decir, músculos y vísceras), que se encuentran aislados del ambiente y protegidos contra la pérdida de calor por una cubierta exterior de tejidos subcutáneos y piel (figura 10-2). El grosor de la cubierta depende del flujo sanguíneo. En un ambiente cálido, el flujo sanguíneo se incrementa y el grosor de la cubierta exterior disminuye, lo que permite una mayor disipación de calor. En un ambiente frío, los vasos sanguíneos que aportan el flujo sanguíneo a la piel y los tejidos subyacentes, incluidos los de las extremidades y los músculos más superficiales del cuello y el tronco, se constriñen. Esto in crementa el grosor de la cubierta y ayuda a reducir la pérdida de calor central del organismo. La capa de grasa subcutánea contribuye al valor de aislamiento de la cubierta exterior porque su grosor y su capacidad de conducción del

calor tienen apenas una tercera parte de la eficiencia de otros tejidos.

Las temperaturas difieren en distintas partes del cuerpo; las temperaturas centrales superiores se identifican en la superficie cutánea. En general, la temperatura rectal se utiliza para medir la temperatura central y se considera el parámetro más preciso[3]. Las temperaturas rectales suelen variar entre 37,3 °C y 37,6 °C. Las temperaturas centrales también pueden cuantificarse en el esófago con un termómetro flexible, a partir de un catéter arterial pulmonar que se usa para la medición por termodilución del gasto cardíaco o con una sonda urinaria con un sensor que cuantifica la temperatura de la orina en la vejiga. Por su ubicación, las temperaturas en la arteria pulmonar y el esófago reflejan de forma más cercana las temperaturas del corazón y los órganos torácicos. El catéter arterial pulmonar es la técnica de medición preferida cuando las temperaturas corporales cambian con rapidez y necesitan seguimiento preciso en una persona con enfermedad aguda en un ámbito de cuidados intensivos.

La temperatura oral, que se toma por vía sublingual, suele ser de 0,2 °C a 0,51 °C menor que la rectal. Sin embargo, suele seguir de manera estrecha los cambios de la temperatura central. La temperatura axilar también puede emplearse como un estimado de la temperatura central. No obstante, las paredes de la fosa axilar deben comprimirse para entrar en contacto estrecho durante un período prolongado (entre 5 min y 10 min para un termómetro de vidrio) porque este método requiere que se acumule una cantidad considerable de calor antes de que la temperatura definitiva se alcance.

La cuantificación de la temperatura en el oído recurre a un sensor infrarrojo para medir el flujo de calor de la membrana timpánica y el canal auditivo[4]. Es popular en todos los ámbitos de la atención de la salud debido a su facilidad y velocidad, por ser aceptable para todas las personas y por ahorrar gastos derivados del tiempo de atención del personal que se requiere para tomar la temperatura. Sin embargo, aún se debate la precisión de este método[5, 6]. Existe evidencia que sugiere que la cuantificación de la temperatura auricular puede predecir las temperaturas rectales en adultos mayores con normotermia y fiebre[4]. Además, estudios realizados en niños revelan poca evidencia que sugiera que la edad y el sexo del niño, así como la temperatura o la humedad ambientales, tengan impacto sobre la confiabilidad de la temperatura timpánica[5].

Los termómetros de chupón y las tiras para medir la temperatura cutánea en niños también han generado inquietudes en cuanto a la precisión, y encuentran su mejor aplicación en la vigilancia de tendencias y no en las

mediciones absolutas.

Las temperaturas corporales central y cutánea son identificadas e integradas en regiones termorreguladoras del hipotálamo (en particular, el área preóptica en la zona anterior del hipotálamo) y otras estructuras cerebrales (es decir, tálamo y corteza cerebral). Los canales iónicos sensibles a la temperatura, identificados como un subgrupo de la familia de los canales de potencial transitorio de receptor, presentes en las neuronas sensitivas periféricas y centrales se activan ante los estímulos inocuos (tibio y fresco) y nocivos (calor y frío)[6]. Las señales periféricas relativas a la temperatura se inician por medio de cambios en los potenciales de membrana locales, que se transmiten hasta el cerebro por los ganglios de las raíces dorsales[6]. El *valor de referencia* del centro termorregulador hipotalámico se encuentra establecido de tal manera que la temperatura central del organismo se regula dentro del intervalo normal de 36 °C a 37,5 °C. Cuando la temperatura corporal comienza a elevarse por encima de ese valor de referencia, el hipotálamo envía señales a los sistemas nerviosos central y periférico para que inicien conductas para disipar el calor. De igual forma, cuando la temperatura cae por debajo de ese valor de referencia, las señales del hipotálamo inducen comportamientos fisiológicos que incrementan la conservación y producción de calor. Las temperaturas centrales superiores a 41 °C o inferiores a 34 °C suelen implicar que la capacidad del cuerpo para la termorregulación está comprometida. Las respuestas corporales que producen, conservan y disipan el calor se describen en la tabla 10-1. Las lesiones de la médula espinal que producen una sección medular en el segmento T6 o por encima del mismo pueden comprometer de modo intenso la regulación de la temperatura, toda vez que los centros termorreguladores del hipotálamo ya no pueden controlar el flujo sanguíneo hacia la piel y la dia foresis.

Además de los mecanismos reflejos y automáticos de termorregulación, los humanos adoptan conductas voluntarias para ayudar a regular la temperatura corporal con base en su sensación consciente de tener demasiado calor o frío. Estos comportamientos incluyen la selección de ropa adecuada y la regulación de la temperatura ambiental con sistemas de calentamiento y aire acondicionado. Las posiciones del cuerpo que permiten mantener las extremidades en cercanía al tronco impiden la pérdida de calor y a menudo se asumen en el ambiente frío.

TABLA 10-1 RESPUESTAS DE GANANCIA Y PÉRDIDA DE CALOR QUE SE UTILIZAN EN LA REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL

GANANCIA		PÉRDIDA	
RESPUESTA CORPORAL	*MECANISMO DE ACCIÓN*	*RESPUESTA CORPORAL*	*MECANISMO DE ACCIÓN*
Constricción de los vasos sanguíneos superficiales	Confina el flujo sanguíneo a la región central del organismo, en tanto la piel y los tejidos subcutáneos actúan como aislamiento para prevenir la pérdida del calor central	Dilatación de los vasos sanguíneos superficiales	Permite la llegada de sangre que se calienta en la región central del cuerpo a la periferia, donde el calor se disipa por radiación, conducción y convección
Contracción de los músculos pilomotores que circundan los vellos de la piel	Reduce la superficie de pérdida de calor en la piel	Diaforesis	Incrementa la pérdida de calor por evaporación
Adopción de la posición en cuclillas al tiempo que las extremidades se mantienen cerca del tronco	Reduce el área disponible para la pérdida de calor		
Estremecimiento	Incrementa la producción de calor por los músculos		
Incremento de la síntesis de adrenalina	Aumenta la producción de calor relacionada con el metabolismo		
Incremento de la síntesis de hormona tiroidea	Se trata de un mecanismo a largo plazo que incrementa el metabolismo y la producción de calor		

Mecanismos de producción de calor

El metabolismo es la fuente principal del organismo para la producción de calor o termogénesis. Muchos factores tienen impacto sobre la tasa metabólica, entre otros:

- La tasa metabólica de cada célula.
- Cualquier factor que incremente la tasa de metabolismo basal (TMB), como la actividad muscular.
- El metabolismo adicional generado por hormonas, como la tiroxina, la hormona del crecimiento o la testosterona.
- Cualquier metabolismo adicional consecuencia de la estimulación celular que el sistema nervioso simpático ejerce.
- El metabolismo adicional que deriva del incremento de la actividad química celular.
- El efecto termógeno de la digestión, absorción o almacenamiento de los alimentos[3].

Ocurre una elevación de 0,55 °C de la temperatura corporal por cada incremento del 7% del metabolismo. Los neurotransmisores simpáticos, adrenalina y noradrenalina, que se liberan cuando se requiere un aumento de la temperatura corporal, actúan en el nivel celular para desplazar el metabolismo corporal hacia la producción de calor en vez de permitir la producción de

energía. Ésta puede ser una de las razones por las que la fiebre tiende a generar sensaciones de debilidad y fatiga. La hormona tiroidea incrementa el metabolismo celular, pero esta respuesta suele requerir varias semanas para alcanzar una efectividad máxima.

Las acciones involuntarias finas, como el estremecimiento y el chasquido de los dientes, pueden elevar de 3 a 5 veces la temperatura corporal. El *estremecimiento* es iniciado por impulsos que provienen del hipotálamo. Si bien es un intento para disminuir la temperatura corporal, en realidad la eleva y aumenta el consumo de oxígeno alrededor del 40%[7].

El primer cambio muscular que se presenta con el estremecimiento es un incremento general del tono muscular, al que sigue un temblor rítmico oscilatorio que implica un reflejo medular que controla el tono de los músculos[8]. El ejercicio físico incrementa la temperatura corporal. Los músculos convierten la mayor parte de la energía en combustibles que consumen para producir calor y no trabajo mecánico. Con el ejercicio extenuante, más de 3 cuartas partes del aumento del metabolismo secundario a la actividad muscular aparecen como calor en el organismo y el resto se manifiesta como trabajo mecánico.

Mecanismos de pérdida de calor

La mayor parte de las pérdidas corporales de calor tiene lugar en la superficie cutánea como calor proveniente de la sangre que se desplaza hacia la piel y desde ahí hacia el ambiente circundante. Existen anastomosis arteriovenosas (AV) numerosas bajo la superficie cutánea que permiten que la sangre pase de modo directo del sistema arterial al venoso[3]. Estas anastomosis AV son en gran medida como los radiadores de un sistema de calentamiento. Cuando los cortocircuitos puente se abren, el calor corporal se disipa con libertad hacia la piel y el ambiente circundante; cuando se cierran, el calor se retiene en el cuerpo. El flujo sanguíneo de las anastomosis AV está controlado casi de manera exclusiva por el sistema nervioso simpático en respuesta a cambios de la temperatura central y la ambiental. La contracción de los *músculos pilomotores* de la piel, que levantan el vello cutáneo y generan la llamada piel de gallina, también ayuda a conservar calor al reducir el área de superficie disponible para su pérdida.

El calor se pierde del organismo por radiación, conducción y convección en la superficie cutánea; por la evaporación del sudor y la transpiración insensible; por la exhalación del aire que se ha calentado y humidificado; y por

la pérdida de calor en la orina y las heces. De estos mecanismos, sólo las pérdidas de calor que se presentan en la superficie cutánea están bajo el control directo del hipotálamo.

Radiación

La radiación es la transferencia de calor por el aire o un vacío. El calor del sol se transmite por radiación. La pérdida de calor por radiación varía con la temperatura ambiental. La temperatura ambiental debe ser menor que la del cuerpo para que se presente una pérdida de calor. En una persona desnuda sentada dentro de una habitación con temperatura normal, alrededor del 60% del calor corporal se disipa de forma característica por radiación[3].

Conducción

La conducción es la transferencia directa de calor de una molécula a otra. La sangre porta, o conduce, el calor desde el núcleo interno del organismo hasta la superficie cutánea. En condiciones normales, sólo una cantidad pequeña de calor corporal se pierde por conducción hacia una superficie más fría. Los cobertores o colchones de enfriamiento que se utilizan para disminuir la fiebre dependen de la conducción del calor desde la piel hasta la superficie fría del colchón. El calor también puede conducirse en la dirección opuesta: del ambiente exterior hacia la superficie corporal. Por ejemplo, la temperatura corporal puede aumentar un poco después de un baño caliente.

El agua tiene un calor específico varias veces superior al del aire, de tal manera que la primera absorbe cantidades mucho mayores de calor que el segundo. La pérdida de calor corporal puede ser excesiva y poner en riesgo la vida en situaciones de inmersión en agua fría o exposición al frío mientras se viste ropa empapada o húmeda.

La conducción del calor hacia la superficie corporal recibe influencia del volumen sanguíneo. En el clima cálido, el cuerpo compensa con un aumento del volumen sanguíneo como medio para disipar el calor. Un edema leve de los tobillos cuando hay clima caliente constituye evidencia de la expansión del volumen sanguíneo. La exposición al frío genera diuresis por frío y reducción del volumen sanguíneo como medio para controlar la transferencia de calor hacia la superficie corporal[9].

Convección

Convección se refiere a la transferencia del calor a través de la circulación de corrientes de aire. En condiciones normales, una capa de aire tibio tiende a

permanecer cerca de la superficie corporal. La convección produce la remoción continua de la capa tibia y su sustitución con aire proveniente del ambiente circundante. El factor de sensación térmica que a menudo se incluye en el informe del estado del tiempo combina el efecto de la convección por el viento con la temperatura del aire estático.

Evaporación

La evaporación implica el empleo del calor corporal para convertir el agua de la piel en vapor de agua. El agua difundida a través de la piel independientemente a la diaforesis se denomina *transpiración insensible*. Las pérdidas por transpiración insensible alcanzan su máximo en un ambiente seco. La sudoración ocurre a través de las glándulas sudoríparas y está bajo el control del sistema nervioso simpático. La diaforesis está mediada por la acetilcolina. Esto difiere de otras funciones de mediación simpática en que las catecolaminas fungen como neuromediadores. El impacto de esto es que los medicamentos anticolinérgicos, como la atropina, pueden interferir con la pérdida de calor al interrumpir la sudoración.

Las pérdidas de calor por evaporación incluyen la transpiración insensible y la diaforesis, y se pierden 0,58 calorías por cada gramo de agua evaporada[3]. En tanto la temperatura corporal es mayor que la temperatura atmosférica, el calor se pierde por radiación. Sin embargo, cuando la temperatura del ambiente circundante excede la de la piel, la evaporación es la única alternativa del organismo para liberarse de calor. Cualquier alteración que impida la pérdida de calor por evaporación induce un incremento de la temperatura corporal.

EN RESUMEN

La temperatura corporal central suele mantenerse en un intervalo de 36 °C a 37,5 °C. Las temperaturas central y cutánea se detectan e integran en regiones

termorreguladoras en el hipotálamo y otras estructuras cerebrales cuyas funciones modifican la producción de calor y su pérdida como medio para regular la temperatura del organismo. Los procesos metabólicos que se presentan al interior de las estructuras centrales más profundas (es decir, músculos y vísceras) del cuerpo producen la mayor parte del calor corporal. Los neurotransmisores simpáticos (adrenalina y noradrenalina) y la hormona tiroidea actúan en el nivel celular para desplazar el metabolismo orgánico hacia la producción de calor, en tanto que el estremecimiento y el chasquido de los dientes utilizan el calor liberado por los movimientos musculares involuntarios para aumentar la temperatura corporal. La mayor parte de las pérdidas de calor en el organismo tiene lugar en la superficie cutánea y el calor que deriva de la sangre se desplaza por la piel y desde ahí hacia el ambiente circundante. El calor se

pierde de la piel por medio de radiación, conducción, convección y evaporación de la transpiración y el sudor. La contracción de los *músculos pilomotores* de la piel facilita la conservación del calor al reducir el área de superficie disponible para su pérdida.

TEMPERATURA CORPORAL ELEVADA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la fisiología de la fiebre.
- Diferencia entre los mecanismos fisiológicos implicados en la fiebre y la hipertermia.
- Comparar los mecanismos de la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno.

Tanto la fiebre como la hipertermia describen condiciones en las que la temperatura corporal se encuentra por encima del intervalo normal. La fiebre se debe a un desplazamiento del punto de referencia térmico del centro termorregulador en el hipotálamo hacia valores superiores. Esto contrasta con la hipertermia, en la que el valor de referencia no se modifica, pero los mecanismos que controlan la temperatura corporal son ineficaces para mantener la temperatura del organismo dentro de un intervalo normal en situaciones en las que la producción de calor excede la capacidad del cuerpo para disiparlo.

Fiebre

La *fiebre*, o *pirexia*, describe la elevación de la temperatura corporal que se debe a un desplazamiento del punto de referencia térmico del centro

termorregulador del hipotálamo hacia valores superiores. La modificación de la temperatura es una de las respuestas fisiológicas más frecuentes que deben vigilarse durante la enfermedad.

PUNTOS CLAVE

FIEBRE

- La fiebre representa un incremento de la temperatura corporal secundario a una elevación del valor de referencia del centro termostático del hipotálamo inducida por las citocinas.
- La fiebre es una respuesta inespecífica mediada por pirógenos endógenos liberados de las células del hospedero en respuesta a trastornos infecciosos o de otros tipos.

Mecanismos

Muchas proteínas, productos de degradación de proteínas y ciertas sustancias distintas liberadas de las membranas celulares de las bacterias pueden ocasionar un cambio en el valor de referencia térmico y elevarlo. La fiebre se resuelve cuando la alteración que generó el incremento del valor de referencia se elimina. Las fiebres que son reguladas por el hipotálamo no suelen ser superiores a 41 °C, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de seguridad termostático. Las temperaturas que superan ese nivel suelen ser resultado de una actividad sobrepuesta, como convulsiones, estados hipertérmicos o disfunción directa del centro de control de la temperatura.

Los *pirógenos* son sustancias exógenas o endógenas que causan fiebre. Los *pirógenos exógenos* provienen del exterior del organismo e incluyen sustancias como productos bacterianos, toxinas bacterianas o microorganismos completos. Los pirógenos exógenos inducen a las células del hospedero a producir mediadores generadores de fiebre, que se conocen como *pirógenos endógenos*. Cuando las bacterias o los productos de su degradación se encuentran en la sangre o los tejidos, las células fagocíticas del sistema inmunitario las ingieren. Estas células fagocíticas digieren los productos bacterianos y luego liberan citocinas pirógenas, en particular interleucina-1 (IL-1), interleucina -6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (FNT-α), hacia la sangre para transportarlas hacia el hipotálamo, donde ejercen su acción[3]. Estas citocinas inducen la prostaglandina E_2 (PGE_2 del

ácido araquidónico (un ácido graso de la membrana). Existe la), que es un metabolito hipótesis de que cuando la interleucina (IL-1B) interactúa con las células endoteliales de la barrera hematoencefálica en los capilares del órgano vasculoso de la lámina terminal, que se ubica en el tercer ventrículo por arriba del quiasma óptico, se libera PGE_2 en el interior del hipotálamo[1].

En este punto, la PGE_2 se une a los receptores en el hipotála mo para inducir una elevación del valor de referencia termostá tico mediante la acción del segundo mensajero monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). En respuesta al incremento del valor de referencia termostático, el hipotálamo inicia el estremecimiento y la vasoconstricción que aumentan la temperatura corporal central hasta alcanzar un valor de referencia nuevo, y la fiebre se establece.

Si bien el papel central de la PGE_2 en la elevación del valor de referencia del centro termorregulador del hipotálamo y la generación de fiebre no se cuestiona, la investigación sugiere que la respuesta febril a las bacterias gramnegativas invasoras y sus productos (en particular, lipopolisacáridos endotóxicos) está mediada por PGE_2[1].

Además de sus acciones generadoras de fiebre, los pirógenos endógenos median distintas respuestas adicionales. Por ejemplo, IL-1 y FNT-α son mediadores inflamatorios que producen otros signos de inflamación, como leucocitosis, anorexia y malestar general. Muchos trastornos que no son infecciosos, como el infarto de miocardio, la embolia pulmonar y las neoplasias, inducen fiebre. En estos trastornos, las células lesionadas o anómalas incitan la producción de pirógenos endógenos. Por ejemplo, el traumatismo y la cirugía pueden relacionarse con hasta 3 días de fiebre. Algunas células malignas, como las de la leucemia y la enfermedad de Hodgkin, secretan mediadores químicos que fungen como pirógenos endógenos.

Una fiebre con origen en el sistema nervioso central en ocasiones se denomina *fiebre neurógena*. Suele derivar de daño al hipotálamo por traumatismo al sistema nervioso central, hemorragia intracerebral o aumento de la presión intracraneal. La fiebre neurógena se caracteriza por una temperatura elevada refractaria al tratamiento antipirético y no se relaciona con diaforesis.

Propósito

El propósito de la fiebre no se conoce en su totalidad. Sin embargo, desde un punto de vista puramente práctico, la fiebre es un índice valioso del estado de

salud. Para muchos, la fiebre señala la presencia de una infección y puede legitimar la necesidad de implementar tratamiento médico. Existe poca investigación que respalde la creencia de que la fiebre es dañina, a menos que la temperatura exceda los 40 °C. No obstante, estudios en animales demostraron una ventaja clara de sobrevivencia en los miembros infectados que presentaban fiebre en comparación con animales que no eran capaces de generarla. También se ha demostrado que las elevaciones discretas de la temperatura como las que se verifican en la fiebre intensifican la función inmunitaria mediante la proliferación de los linfocitos T[3]. Muchos de los agentes microbianos que causan infección crecen mejor a las temperaturas corporales normales y su crecimiento se inhibe ante las temperaturas ubicadas en el intervalo de la fiebre.

Aun así, la fiebre es negativa en muchas situaciones, como en los adultos mayores que padecen enfermedad cardíaca o pulmonar porque induce una demanda mayor de oxígeno. Por cada elevación de 1 °C de la temperatura, la TMB se incrementa el 7% y el trabajo cardíaco aumenta. La fiebre también puede causar confusión, taquicardia y taquipnea. Es posible que se presente daño celular cuando las temperaturas se elevan por encima de 42,2 °C, y por último, esto puede ocasionar acidosis, hipoxia e hiperpotasemia que ponen en riesgo la vida[9].

Patrones

Los patrones de cambio de temperatura en las personas con fiebre son variables. Además, la variación diurna promedio de la temperatura determina un pico máximo a horas avanzadas de la tarde o en las primeras horas de la noche[2]. Estos patrones pueden describirse como intermitentes, remitentes, sostenidos o recurrentes (figura 10-3). Una *fiebre intermitente* es aquella en la que la temperatura recupera la normalidad por lo menos una vez cada 24 h. En la *fiebre remitente*, la temperatura no regresa a la normalidad y varía unos cuantos grados en cualquier dirección. En la *fiebre sostenida* o *continua*, la temperatura permanece por encima del valor normal con variaciones mínimas (por lo general menores de 0,55 °C). La *fiebre recurrente* es aquella en la que se presentan uno o más episodios de fiebre, cada uno con duración hasta de varios días, con períodos de uno o más días con temperatura normal entre los episodios.

Un elemento crítico para el análisis del patrón febril es la relación entre la frecuencia cardíaca y el grado de elevación de la temperatura. La mayor parte de las personas responde a un aumento de la temperatura con un

incremento apropiado de la frecuencia cardíaca. La observación de que una elevación de la temperatura no se acompaña del cambio anticipado de la frecuencia cardíaca puede aportar información útil acerca de la causa de la fiebre. Por ejemplo, en la enfermedad del legionario y la fiebre medicamentosa puede identificarse una frecuencia cardíaca más lenta que la que pudiera esperarse, en tanto que una frecuencia cardíaca superior a la anticipada tal vez sea una manifestación de hipertiroidismo y embolia pulmonar.

Manifestaciones clínicas

Los comportamientos fisiológicos que se presentan durante el desarrollo de la fiebre pueden dividirse en 4 fases sucesivas (figura 10-4):

1. Una fase prodrómica.
2. Una fase de escalofríos, durante la cual se incrementa la temperatura.
3. Una fase de rubicundez.
4. Una fase de defervescencia.

Durante la *primera fase,* o *prodrómica,* hay molestias inespecíficas, como cefalea leve y fatiga, malestar general y dolorimientos fugaces y dolores. Durante la *segunda fase* o de *escalofríos,* existe una sensación incómoda de tener frío e inicia un temblor generalizado (estremecimiento), aunque la temperatura va en incremento. La vasoconstricción y la piloerección suelen preceder al inicio del estremecimiento. En este punto, la piel se observa pálida y tiene aspecto de piel de gallina. Hay una sensación de frío y una urgencia de ponerse más ropa o cubrirse, así como de acurrucarse en una posición que permita mantener el calor corporal. Cuando el estremecimiento hace que la temperatura corporal alcance el nuevo valor de referencia del centro de control de la temperatura, el temblor cesa y se desarrolla una sensación de calidez. En ese momento comienza la *tercera fase* o de *rubicundez*, durante la cual se presenta vasodilatación cutánea y la piel se mantiene caliente y rubicunda. La *cuarta fase* o *defervescencia* de la respuesta febril está señalada por el inicio de la diaforesis. No todas las personas pasan por las 4 fases del desarrollo de la fiebre. Es posible que no se presente diaforesis y la fiebre puede desarrollarse de manera gradual sin evidencia de escalofríos o temblor.

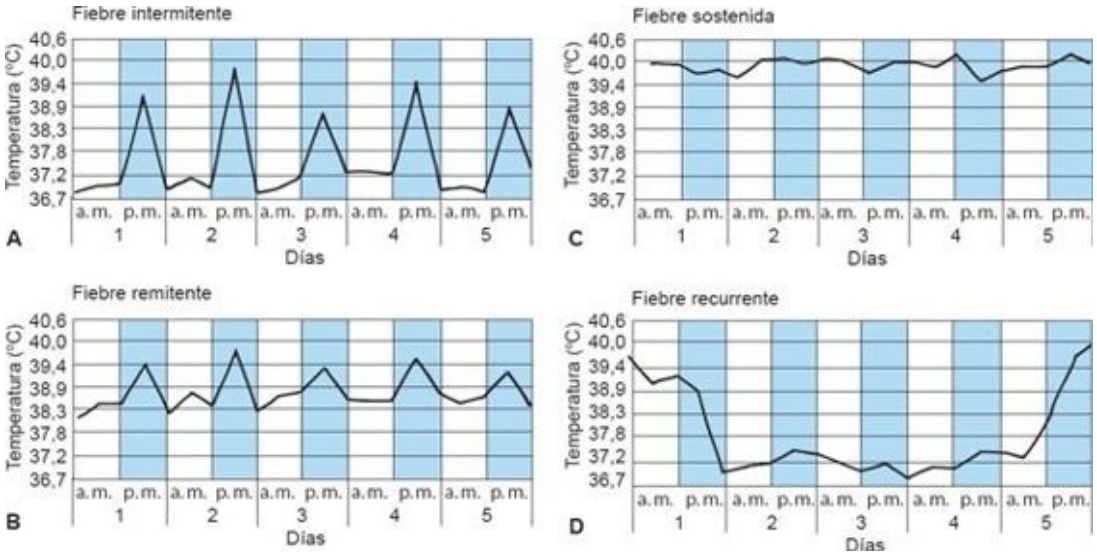


FIGURA 10-3 • Representación esquemática de los patrones febriles: (**A**) intermitente, (**B**) remitente, (**C**) sostenida y (**D**) recurrente.

Algunas manifestaciones clínicas frecuentes de la fiebre son anorexia, mialgias, artralgias y fatiga. Estos malestares se intensifican cuando la temperatura se eleva con rapidez o excede los 39,5 °C. La respiración aumenta y la frecuencia cardíaca suele elevarse. Se presenta deshidratación por efecto de la sudoración y el incremento de la pérdida de vapor secundario a la frecuencia respiratoria rápida. Muchas de las manifestaciones de la fiebre se relacionan con incrementos de la tasa metabólica, aumento de las demandas de oxígeno y consumo de proteínas corporales como fuente de energía. En la fiebre prolongada aumenta la degradación de las reservas endógenas de lípidos. Si la degradación lipídica es rápida, puede producirse acidosis metabólica.

A menudo, la cefalea acompaña a la fiebre y se piensa que es resultado de la vasodilatación cerebral que se presenta con la fiebre. El delirio es posible cuando la temperatura excede los 40 °C. Sin embargo, en adultos mayores la confusión y el delírium pueden tener lugar tras elevaciones moderadas de la temperatura. Por efecto de la captación cada vez más deficiente de oxígeno en el pulmón en envejecimiento, la función pulmonar puede convertirse en un factor limitante del hipermetabolismo que acompaña a la fiebre en las personas mayores. Con frecuencia la confusion, la falta de coordinación y la agitación revelan hipoxemia cerebral. Las lesiones herpéticas, o fuegos, que se desarrollan en algunas personas durante la fiebre derivan de una infección independiente por el virus del herpes simple tipo 1, establecido en estado de latencia en los ganglios regionales y que se reactiva ante la elevación de la

temperatura corporal.

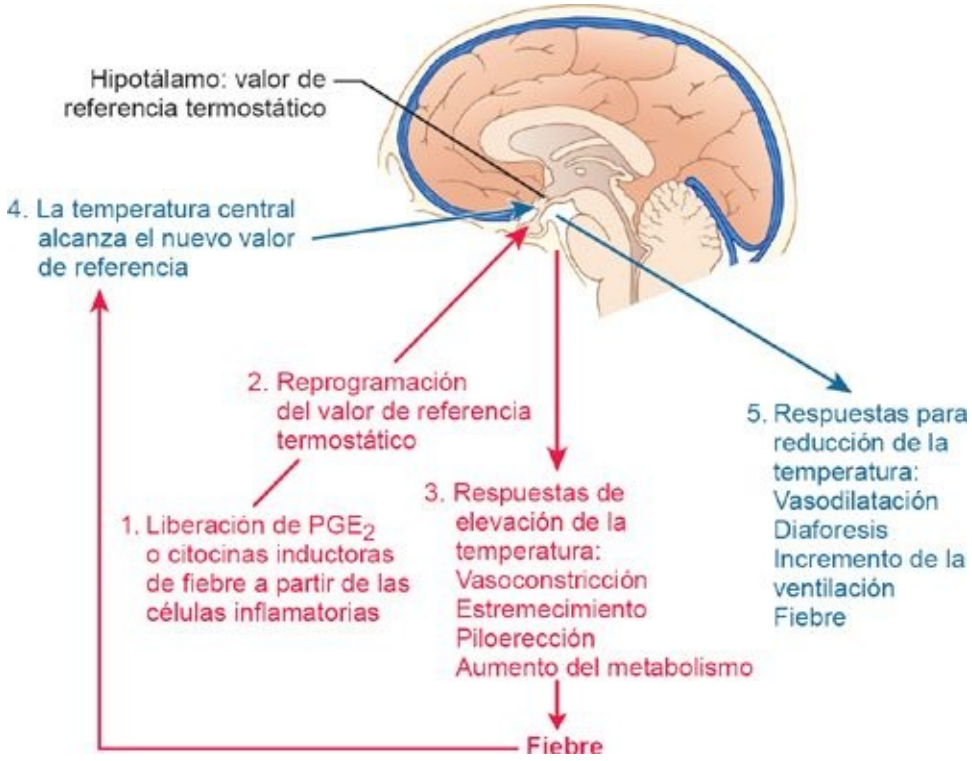


FIGURA 10-4 • Mecanismos de la fiebre. ***(1)*** Liberación de prostaglandina E_2 (PGE_2 o citocinas inductoras de fiebre a partir de las células inflamatorias;) ***(2)*** reprogramación del valor de referencia termostático en el hipotálamo en un nivel más alto (pródromo); ***(3)*** generación de respuestas mediadas por el hipotálamo que incrementan la temperatura corporal (escalofríos); ***(4)*** desarrollo de fiebre con elevación de la temperatura corporal hasta el valor de referencia termostático nuevo; y ***(5)*** producción de respuestas para disminuir la temperatura (rubicundez y defervescencia) y recuperar la temperatura corporal a un nivel más bajo.

Diagnóstico

La mayor parte de las enfermedades febriles se debe a infecciones frecuentes y es relativamente fácil de diagnosticar. A pesar de esto, en ciertos casos resulta difícil identificar la causa de la fiebre. Una fiebre prolongada cuya causa es difícil de confirmar suele denominarse *fiebre de origen desconocido* (FOD) o fiebre persistente inexplicable. La FOD se define como una elevación de la temperatura de 38,3 °C o más, que se presenta durante 3 semanas o más e incluye una semana de pruebas diagnósticas integrales que no permiten establecer un diagnóstico[10]. Entre las causas de la FOD se encuentran las enfermedades malignas (p. ej., linfomas, metástasis hepáticas y al sistema nervioso central); infecciones como la generada por el virus del inmunodeficiencia humana, tuberculosis o infecciones con abscesos; y la

fiebre de origen medicamentoso. Las enfermedades malignas, en particular el linfoma no Hodgkin, son causas importantes de FOD en los adultos mayores. La cirrosis hepática es otra causa de FOD.

Las fiebres recurrentes o periódicas pueden presentarse en intervalos predecibles o sin un patrón temporal discernible. Es posible que se relacionen con alguna causa identificable o que sean el síntoma de presentación de distintas enfermedades graves, y suelen preceder por semanas o meses a otras manifestaciones propias de la enfermedad. Entre las afecciones en las que se presentan fiebres recurrentes, pero que no siguen un patrón periódico estricto, se encuentran los trastornos genéticos como la fiebre familiar del Mediterráneo[10]. La fiebre familiar del Mediterráneo, un trastorno autosómico recesivo, se caracteriza por el esta blecimiento a edad temprana (<20 años) de brotes episódicos agudos de peritonitis y fiebre elevada, con una duración promedio menor de 2 días. En algunos casos se observa pleuritis, pericarditis y artritis. La complicación crónica principal es la presencia de anticuerpos séricos que ocasionan insuficiencia renal o cardíaca. Otras alteraciones que se presentan con fiebres recurrentes que ocurren en intervalos irregulares son las infecciones virales o bacterianas de repetición, las infecciones parasitarias o micóticas, y algunos trastornos inflamatorios, como el lupus eritematoso o la enfermedad de Crohn. El reto clínico se ubica en el diagnóstico diferencial de la fiebre periódica o recurrente. El trabajo diagnóstico inicial suele requerir la integración de una historia clínica detallada diseñada para descartar las condiciones médicas más graves cuya manifestación inicial es la fiebre.

Tratamiento

Las estrategias para el manejo de la fiebre se concentran en modificaciones del ambiente exterior con el objetivo de incrementar la transferencia del calor del ambiente interno al externo, dar respaldo al estado hipermetabólico que acompaña a la fiebre, proteger los órganos y sistemas corporales vulnerables, y tratar la infección o la afección que causa la fiebre. Puesto que la fiebre es un síntoma de enfermedad, su manifestación sugiere que se necesita diagnosticar y tratar la causa primaria.

La modificación del ambiente asegura que la temperatura ambiental facilite la transferencia del calor para alejarlo del organismo. Los baños de esponja con agua fría o una solución de alcohol pueden utilizarse para incrementar las pérdidas de calor por evaporación, pero se requiere cautela para que la persona no se enfríe con demasiada rapidez. Es mejor llevar a la persona a una institución de atención de la salud para obtener asesoría sobre si podría requerirse alguna vía intravenosa para la hidratación o algún otro tipo

de atención médica. Un enfriamiento más profundo puede lograrse con el empleo de sábanas de aire forzado o un colchón de enfriamiento, que facilitan la conducción del calor desde el organismo hasta la solución enfriadora que circula por el colchón. Debe tenerse cuidado para que la estrategia de enfriamiento no produzca vasoconstricción y estremecimiento que disminuyan la pérdida de calor e incrementen su producción.

Se requiere una cantidad adecuada de líquidos y volúmenes suficientes de carbohidratos simples para respaldar la condición hipermetabólica y prevenir la degradación tisular que caracteriza la fiebre. Es necesaria la restitución adicional de líquidos para reponer las pérdidas por sudoración y equilibrar las pérdidas insensibles de agua a través de los pulmones que acompañan al incremento de la frecuencia respiratoria. Los líquidos también son necesarios para mantener un volumen vascular suficiente que permita el transporte de calor hacia la superficie cutánea.

Los medicamentos antipiréticos, como el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno y el acetaminofén, se utilizan con frecuencia para aliviar los malestares de la fiebre y proteger órganos vulnerables, como el cerebro, de las elevaciones extremas de la temperatura corporal. Se piensa que estos medicamentos actúan al restablecer el valor de referencia del centro regulador de la temperatura en el hipotálamo hasta un nivel más bajo, quizá al bloquear la actividad de la ciclooxigenasa, una enzima necesaria para la conversión de ácido araquidónico en PGE. Sin embargo, la evidencia sugiere que la administración sistemática de antipiréticos no dis-2 minuye la duración de la fiebre o la enfermedad[7, 11]. Debido a la existencia de riesgo de síndrome de Reye, los Centers for Disease Control and Prevention, la U.S. Food and Drug Administration y el Committee on Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics recomiendan evitar el consumo de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos en niños con gripe o varicela.

Fiebre en niños

La fiebre se presenta con frecuencia en lactantes y niños pequeños y es una causa común de consultas de urgencia. Los lactantes y los niños pequeños tienen una función inmunitaria limitada y también se infectan más a menudo con microorganismos virulentos. Asimismo, el mecanismo para el control de la temperatura no está tan bien desarrollado en los lactantes como en los niños mayores y los adultos. Incluso si los lactantes con fiebre no parecen enfermos, no debe suponerse la ausencia de enfermedad bacteriana. En lactantes menores de 3 meses de edad, una elevación leve de la temperatura (p. ej., temperatura rectal de 38 °C) puede indicar una infección grave.

Si bien el diagnóstico diferencial de la fiebre es bastante amplio e incluye causas tanto infecciosas como no infecciosas, casi todos los niños con fiebre presentan alguna infección subyacente. Las causas más frecuentes son infecciones menores o más graves del sistema respiratorio, el tubo digestivo, las vías urinarias o el sistema nervioso central. La epidemiología de la enfermedad bacteriana grave se ha modificado de manera notable con la introducción de las vacunas contra *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en los países desarrollados. *H. influenzae* tipo b casi se ha eliminado y la incidencia de la enfermedad neumocócica causada por los serotipos vacunales y los de reacción cruzada con los vacunales ha disminuido en grado sustancial. La fiebre en lactantes y niños puede clasificarse como de bajo riesgo o de alto riesgo, lo que depende de la probabilidad de que la infección avance hacia bacteriemia o meningitis, y tenga manifestaciones de toxicidad. Debe considerarse que los neonatos de 1 a 28 días de edad que presentan fiebre cursan con una infección bacteriana que causa bacteriemia o meningitis. Los signos de toxicidad incluyen letargo, rechazo de la alimentación, hipoventilación, oxigenación tisular deficiente y cianosis. Para determinar la causa de fiebre, suelen realizarse recuento leucocitario con diferencial y hemocultivos en lactantes y niños con riesgo elevado. Debe obtenerse una radiografía torácica en lactantes febriles menores de 3 meses de edad con por lo menos un signo de enfermedad respiratoria (p. ej., taquipnea, estertores, disminución de los ruidos respiratorios, sibilancias, tos)[10]. Los niños febriles menores de un año de edad y las niñas de entre 1 y 2 años de edad deben considerarse en riesgo de infección de vías urinarias[10].

La estrategia terapéutica para el niño pequeño con fiebre sin origen determinado varía de acuerdo con la edad del niño. Los lactantes de alto riesgo y los neonatos suelen hospitalizarse para evaluación y tratamiento de la fiebre[10].

Fiebre en adultos mayores

En los adultos mayores, incluso elevaciones ligeras de la temperatura pueden indicar una infección o una enfermedad grave, la mayoría de las veces producidas por alguna bacteria. Esto se debe a que los adultos mayores a menudo tienen una temperatura basal inferior y, aunque su temperatura se incrementa durante un proceso infeccioso, es posible que no alcance un nivel equivalente a la fiebre relevante[10, 12]. La temperatura corporal normal y el patrón circadiano de variación de la temperatura muchas veces se alteran en el adulto mayor. La fiebre en el paciente mayor sí incrementa su respuesta

inmunitaria, pero, por lo general, se trata de una respuesta mucho más débil en comparación con la de personas más jóvenes[2].

Se sugiere que entre el 20% y el 30% de los adultos mayores con infecciones graves acude con una respuesta febril débil o sin ella[3]. Los mecanismos probables de la respuesta febril limitada incluyen una anomalía para la detección de la temperatura en el centro termorregulador del hipotálamo, anomalías en la liberación de pirógenos endógenos e incapacidad para inducir respuestas como la vasoconstricción cutánea, el incremento de la producción de calor y el estremecimiento, que elevan la temperatura corporal durante la respuesta febril.

La ausencia de fiebre puede retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento antimicrobiano. Por ende, es importante llevar a cabo un interrogatorio y una exploración física detallados que se concentren en los signos de infección y septicemia en los adultos mayores. Los signos de infección en adultos mayores cuando no existe fiebre incluyen cambios inexplicables de la capacidad funcional, empeoramiento del estado mental, debilidad y fatiga, y pérdida ponderal.

Otro factor que puede retrasar el reconocimiento de la fiebre en adultos mayores es el método para medir la temperatura. Se sugiere que los métodos de medición rectal y timpánico son más efectivos para la detección de la fiebre en el adulto mayor. Esto se debe a que alteraciones como la respiración oral, los temblores linguales y la agitación muchas veces dificultan la obtención de lecturas sublinguales precisas en adultos mayores.

Hipertermia

La hipertermia describe un incremento de la temperatura corporal que ocurre sin que exista un cambio en el valor de referencia del centro termorregulador del hipotálamo. Ocurre cuando los mecanismos termorreguladores son excedidos por la producción de calor, el calor ambiental excesivo o una disipación ineficaz del calor[2]. Incluye (en orden ascendente de gravedad) calambres por calor, agotamiento por calor y golpe de calor. La hipertermia maligna se refiere a un trastorno genético raro de hipertermia relacionada con la anestesia. La hipertermia también puede presentarse como consecuencia de una reacción medicamen tosa.

Distintos factores predisponen a la hipertermia. Si se practica ejercicio muscular durante períodos prolongados en un ambiente cálido, como con frecuencia sucede entre atletas, reclutas militares y jornaleros, se generan

cargas de calor excesivas. Puesto que una función circulatoria adecuada resulta esencial para que el calor se disipe, las personas mayores y quienes padecen enfermedad cardiovascular se encuentran en un riesgo más alto de desarrollar hipertermia. Los medicamentos que incrementan el tono muscular y el metabolismo, o reducen la pérdida de calor (p. ej., diuréticos, neurolépticos, fármacos anticolinérgicos) pueden comprometer la termorregulación. Los lactantes y los niños pequeños que se quedan en un coche cerrado durante un día caluroso, aun por períodos cortos, son víctimas potenciales de la hipertermia.

La mejor estrategia para el manejo de los trastornos relacionados con el calor es la prevención, sobre todo al evitar la actividad en ambientes calientes, con el incremento del consumo de líquidos y utilización de ropa apropiada para el clima y la actividad. La capacidad para tolerar un ambiente caliente depende tanto de la temperatura como de la humedad. Una humedad relativa alta retrasa la pérdida de calor por diaforesis y evaporación, y disminuye la capacidad de enfriamiento del organismo. El *índice de calor* es la temperatura que el cuerpo detecta cuando se combina la temperatura con la humedad.

PUNTOS CLAVE

HIPERTERMIA

- La hipertermia es un incremento patológico de la temperatura corporal central sin que el valor de referencia hipotalámico se modifique. El centro termorregulador es rebasado ya sea por el exceso de producción de calor, la pérdida anómala del calor o el calor ambiental excesivo.
- La hipertermia maligna es un trastorno autosómico dominante en el que una liberación anómala de las reservas intracelulares de calcio produce contracciones musculoesqueléticas descontroladas, cuyo resultado es un incremento rápido de la temperatura central. Esto suele ocurrir en respuesta a un anestésico.

Calambres por calor

Los calambres por calor son calambres lentos y dolorosos que coinciden con espasmos, suelen afectar los músculos que se utilizan con más intensidad, y duran entre 1 y 3 min. La generación de calambres deriva de la disminución de

sal que se presenta cuando las pérdidas hídricas por sudoración intensa se restituyen con agua simple. Los músculos desarrollan hipersensibilidad y la piel suele encontrarse húmeda. La temperatura corporal puede ser normal o presentar elevación discreta. Casi siempre existe antecedente de actividad vigorosa, que precede al inicio de los síntomas.

Agotamiento por calor

El agotamiento por calor se relaciona con una pérdida gradual de sal y agua, por lo general, después de ejercicio prolongado e intenso en un ambiente cálido. Los síntomas incluyen sed, fatiga, náuseas, oliguria, aturdimiento y, por último, delirio. Es frecuente el desarrollo de síntomas gastrointestinales similares a los de la gripe. La hiperventilación relacionada con el agotamiento por calor puede contribuir a los calambres por calor y a la tetania mediante la inducción de alcalosis respiratoria. La piel se encuentra húmeda, la temperatura rectal suele ser superior a 37,8 °C, pero inferior a 40 °C, y la frecuencia cardíaca se eleva. Los signos de calambres por calor pueden acompañar al agotamiento por calor.

Golpe de calor

El golpe de calor es una insuficiencia grave de los mecanismos termorreguladores que pone en riesgo la vida y deriva de un incremento excesivo de la temperatura corporal –una temperatura central superior a 40 °C–, se acompaña de piel caliente y seca, ausencia de sudoración y posibles anomalías del sistema nervioso central, como delirio, convulsiones y pérdida del estado de conciencia[14]. Se presentan alrededor de 240 muertes/año por golpe de calor relacionado con el ejercicio tan solo en Estados Unidos[15]. El riesgo de desarrollar golpe de calor en respuesta a la tensión que el calor produce se incrementa cuando existen ciertas afecciones (p. ej., alcoholismo, obesidad, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca, renal o mental crónicas) y con el consumo de fármacos (p. ej., alcohol, anticolinérgicos, β-bloqueadores o antidepresivos tricíclicos) que comprometen la vasodilatación y la diaforesis[14].

Se piensa que la fisiopatología del golpe de calor es resultado de un efecto directo del calor sobre las células corporales y la liberación de citocinas (p. ej., interleucinas, FNT-α e interferón) a partir de células endoteliales, leucocitos y células epiteliales que sufren estrés derivado del calor y que protegen contra la lesión tisular. El resultado neto es una combinación de respuestas inflamatorias locales y sistémicas que pueden

inducir síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y trastornos multiorgánicos.

Los síntomas del golpe de calor incluyen taquicardia, hiperventilación, mareo, debilidad, labilidad emocional, náuseas y vómito, confusión, delirio, visión borrosa, convulsiones, colapso y coma. La piel se encuentra caliente y suele estar seca, y, por lo general, el pulso es intenso al inicio. La presión arterial puede encontrarse elevada en primer lugar, pero se desarrolla hipotensión conforme el padecimiento evoluciona. Al tiempo que se presenta el colapso vascular, la piel se vuelve fría. Las anomalías relacionadas comprenden cambios electrocardiográficos congruentes con daño cardíaco, trastornos de la coagulación sanguínea, disminución de potasio y sodio, y signos de daño hepático.

El tratamiento consiste en medidas de apoyo a la función de los órganos vitales mientras se instituyen procedimientos de enfriamiento que intentan producir una reducción rápida de la temperatura central. Debe tenerse cuidado de que los métodos de enfriamiento empleados no causen vasoconstricción o estremecimiento y, por tanto, disminuyan la velocidad de enfriamiento o induzcan la producción de calor.

Fiebre por fármacos

La fiebre por fármacos se ha definido como aquella que coincide con la administración de un medicamento o desaparece una vez que éste se suspende[2]. Los medicamentos pueden inducir fiebre por varios mecanismos. Pueden interferir con la disipación del calor, alterar la regulación térmica por los centros hipotalámicos, actuar de forma directa como pirógenos, generar lesión directa a los tejidos o inducir una respuesta inmunitaria.

La hormona tiroidea de origen exógeno incrementa la tasa metabólica y puede aumentar la producción de calor y la temperatura corporal. La investigación demuestra que el propiltiouracilo (PTU) tiene varios efectos colaterales que incluyen fiebre, y que el consumo de esta sustancia puede inducir fiebre y causar neumonía intersticial[16]. La disipación periférica del calor puede comprometerse con el consumo de atropina y anticolinérgicos, antihistamínicos, antipsicóticos del tipo de las fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, que reducen la diaforesis, o bien con anfetaminas (en particular, éxtasis), cocaína y fármacos simpaticomiméticos, que producen vasoconstricción periférica[2]. Los fármacos intravenosos pueden conducir a flebitis por infusión con generación de pirógenos celulares que producen fiebre. El tratamiento con fármacos antineoplásicos puede desencadenar la

liberación de pirógenos endógeno a partir de las células cancerosas que se destruyen. La sobredosis de inhibidores de la recaptación de serotonina o su administración a personas que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) puede desencadenar agitación, hiperactividad e hipertermia (síndrome serotoninérgico)[2].

La causa más frecuente de fiebre medicamentosa es la *reacción por hipersensibilidad*. Las fiebres por hipersensibilidad farmacológica se desarrollan tras varias semanas de exposición a un medicamento, no pueden explicarse desde la perspectiva de la acción farmacológica de la sustancia, no guardan relación con la dosis del fármaco, desaparecen cuando éste se suspende y reapare cen cuando se administra de nuevo. El patrón febril casi siempre se manifiesta en picos y exhibe un ritmo diurno normal. Las personas con fiebre medicamentosa suelen experimentar otros signos de reacción de hipersensibilidad, como artral gias, urticaria, mialgias, malestar gastrointestinal y exantemas.

Las temperaturas de 38,9 °C a 40 °C son frecuentes en la fiebre medicamentosa. La persona puede no estar consciente de la fiebre y aparentar estar bien para la intensidad de fiebre que exis te. La ausencia de un incremento apropiado de la frecuencia cardíaca en relación con el grado de elevación de la temperatura es una clave importante para el diagnóstico de fiebre por fármacos. Es frecuente que una fiebre preceda a otros efectos más graves de una reacción medicamentosa. Por esta razón, el reconocimiento temprano de la fiebre medicamentosa es importante. La fiebre medicamentosa debe sospecharse siempre que la elevación térmica sea inesperada y ocurra a pesar del mejoramiento de la enfermedad para la cual se prescribe el fármaco.

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna es un trastorno metabólico autosómico dominante en el que el calor generado por la contracción descontrolada del musculoesquelético puede inducir hipertermia intensa y con potencial mortal[2]. Por lo general, la mutación afecta el gen *RYR1* en la región cromosómica 19q13.1[2]. La contracción muscu lar es secundaria a liberación anómala del calcio intracelular del retículo sarcoplásmico a través de los canales de liberación para ese ion. La liberación del calcio a una velocidad alta anómala también conduce al desarrollo de una tasa metabóli ca alta sostenida y a la pérdida subsecuente de la integridad celular. El hipermetabolismo persistente conduce a producción excesiva de lactato, consumo elevado de trifosfato de adenosina (ATP), aumento del consumo de oxígeno y de la producción de

dióxido de carbono, y elevación de la producción de calor.

En las personas afectadas, un episodio de hipertermia maligna se desencadena ante la exposición a ciertas tensiones o agentes anestésicos generales, que pueden causar síntomas agudos o de inicio insidioso[17]. El síndrome se relaciona, la mayoría de las veces, con los agentes anestésicos halogenados (halotano) y el relajante muscular despolarizante succinilcolina. También existen distintos factores precipitantes no quirúrgicos diversos, como traumatismos, ejercicio, estrés por calor ambiental e infección. El padecimiento es en particular peligroso en una persona joven con masa muscular abundante para generar calor.

Además de la elevación constante de las concentraciones de dióxido de carbono al final del volumen corriente, un signo inicial del trastorno cuando ocurre durante la anestesia es la rigidez del músculo esquelético. Arritmias cardíacas y un estado hipermetabólico siguen en secuencia rápida, a menos que el suceso desencadenante se suspenda de inmediato. Además de retirar los agentes desencadenantes, el tratamiento incluye medidas para enfriar el cuerpo, apoyo cardiopulmonar y administración de dantroleno, un relajante muscular que actúa bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se relaciona con el consumo de medicamentos neurolépticos (psicofármacos) y puede presentarse hasta en el 0,02% al 3,23% de las personas que los reciben[2]. La mayor parte de estos fármacos bloquea los receptores de dopamina en los núcleos basales y el hipotálamo. Se piensa que la hipertermia se debe a alteraciones de la función del centro termorregulador hipotalámico. Puesto que muchos de los medicamentos neurolépticos producen un incremento de la contracción muscular similar al que se observa en la hipertermia maligna, se sugiere que el trastorno podría derivar de un espectro de defectos hereditarios que afectan los genes responsables de distintos mecanismos reguladores del calcio en las neuronas simpáticas (p. ej., neuronas dopaminérgicas). El síndrome suele tener un inicio explosivo y se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, alteraciones del estado de conciencia y disfunción del sistema nervioso autónomo. La hipertermia se acompaña de taquicardia, arritmias cardíacas, labilidad de la presión arterial, disnea y taquipnea[2].

El tratamiento del síndrome neuroléptico maligno incluye suspensión inmediata del fármaco neuroléptico, medidas para disminuir la temperatura

corporal y medidas terapéuticas para controlar las arritmias y otras complicaciones. Es posible utilizar bromocriptina (un agonista de la dopamina) y dantroleno (un relajante muscular) como parte del régimen terapéutico.

EN RESUMEN

Fiebre e hipertermia hacen referencia a un incremento de la temperatura corporal fuera del intervalo normal. La fiebre verdadera es un trastorno de la termorregulación en el que el valor de referencia para el control de la temperatura se eleva. En la hipertermia, el valor de referencia no se modifica, pero el reto a la regulación térmica excede la capacidad del centro termorregulador para controlar la temperatura corporal. La fiebre puede ser causada por distintos factores, incluidos microorganismos, traumatismos y fármacos o químicos, y todos incitan la liberación de pirógenos endógenos. Las reacciones que se presentan durante la fiebre se verifican en 4 fases: prodrómica, de escalofríos, de rubicundez y de defervescencia. La

fiebre puede seguir un patrón intermitente, remitente, sostenido o recurrente. Las manifestaciones de la fiebre se relacionan en gran medida con deshidratación e incremento de la tasa metabólica. Incluso la febrícula en lactantes de riesgo alto o en adultos mayores puede revelar una infección grave.

El tratamiento de la fiebre se enfoca en la modificación del ambiente externo como medio para incrementar la transferencia de calor hacia él, dar apoyo al estado hipermetabólico que acompaña a la fiebre, proteger los tejidos corporales vulnerables y tratar la infección o enfermedad que genera la fiebre.

La hipertermia, que varía en gravedad con base en el nivel de elevación de la temperatura central y la intensidad de la afectación cardiovascular y del sistema nervioso, incluye calambres por calor, agotamiento por calor y golpe de calor. Los factores que contribuyen al

desarrollo de la hipertermia incluyen la ejercitación muscular prolongada en un ambiente caliente, los trastornos que comprometen la disipación del calor y las reacciones medicamentosas por hipersensibilidad. La hipertermia maligna es un trastorno autosómico dominante que puede producir un incremento intenso y con potencial mortal de la temperatura central. El trastorno suele ser desencadenado por agentes anestésicos generales y relajantes musculares que se utilizan durante la cirugía. El síndrome neuroléptico maligno se vincula con el tratamiento con fármacos neurolépticos y se piensa que es resultado de alteraciones en la función del centro termorregulador o de una contracción muscular descontrolada.

TEMPERATURA CORPORAL BAJA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir la *hipotermia*.
- Comparar las manifestaciones de la hipotermia leve, moderada e

intensa, y relacionarlas con los cambios en el desempeño fisiológico que acompañan al descenso de la temperatura corporal.
- Describir las causas de la pérdida de calor y la hipotermia en el neonato y la persona que se somete a cirugía.

Hipotermia

La hipotermia se define como una temperatura central (es decir, rectal, esofágica o timpánica) menor de 35 °C[18]. La hipotermia accidental puede definirse como una disminución espontánea de la temperatura central, por lo general, en un ambiente frío y en asociación con algún problema agudo, pero sin un trastorno primario del centro regulador de la temperatura. En los niños, el proceso rápido de enfriamiento, en adición al reflejo de inmersión que desencadena apnea y derivación circulatoria para establecer una circulación cardiocerebral, puede explicar la tasa alta sorprendente de sobrevivencia tras la sumersión. El reflejo de inmersión se encuentra en gran medida disminuido en el adulto.

La hipotermia sistémica puede ser resultado de exposición prolongada al frío (atmosférico o por inmersión). Es posible que se desarrolle en personas saludables en otros sentidos en el curso de una exposición accidental. Ya que el agua conduce el calor con más facilidad que el aire, la temperatura corporal cae con rapidez cuando el organismo se sumerge en agua fría o cuando la ropa se moja. En personas con anomalías de la homeostasis secundarias al debilitamiento o enfermedad, la hipotermia puede ocurrir tras la exposición a reducciones relativamente pequeñas de la temperatura atmosférica.

Muchos trastornos subyacentes pueden contribuir al desarrollo de hipotermia. La desnutrición disminuye el combustible disponible para la generación de calor y la pérdida de la grasa corporal reduce el aislamiento tisular. El alcohol y los fármacos sedantes embotan la conciencia mental ante el frío y comprometen el juicio que obliga a buscar abrigo o ponerse ropa adicional. El alcohol también inhibe el estremecimiento. Los individuos con enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, lesión medular e hipotiroidismo también están predispuestos a la hipotermia.

Hipotermia neonatal

Los neonatos se encuentran en un riesgo particular de desarrollar hipotermia debido a su índice elevado de superficie corporal respecto de la masa

corporal. En relación con el peso corporal, el área de superficie corporal de un neonato es 3 veces la de un adulto y la capa aislante de grasa subcutánea es más delgada en los neonatos con peso bajo al nacer. El recién nacido presenta un riesgo particular, pero el neonato prematuro tiene el riesgo más alto de pérdida de calor e hipotermia[1]. En las condiciones usuales de la sala de partos (20 °C a 25 °C), la temperatura de la piel del neonato cae alrededor de 0,3 °C/min y la temperatura en la profundidad del organismo, alrededor de 0,1 °C/min. El calor se pierde por convección hacia el aire circundante más frío, por conducción hacia los materiales más fríos en los que el neonato reposa, por radiación hacia los objetos sólidos cercanos más fríos y por evaporación a partir de la piel húmeda. La temperatura corporal inestable de un neonato prematuro puede caer de forma precipitada tras el nacimiento y esta hipotermia se vincula con un incremento de la morbilidad y la mortalidad.

El neonato cuenta con un proceso importante para enfrentarse a la hipotermia. Este proceso se denomina termogénesis sin estremecimiento y tiene lugar sobre todo en el hígado, la grasa parda y el cerebro[1]. La grasa parda difiere del tejido adiposo ordinario porque cuenta con muy abundantes mitocondrias. Los neonatos poseen este tipo de grasa parda en el cuello y la región superior de la espalda. La grasa parda tiene una proteína de desacoplamiento denominada UCP1 (termogenina), que permite la oxidación de los ácidos grasos para producir calor. La temperatura en extremo fría estimula la liberación de adrenalina y hormona estimulante de la tiroides (HET), que causa la liberación de T_3 y T_4. La adrenalina activa la monodesyodinasa 5'/3', que facilita la conversión de T_4 en T_3, de acción más rápida. Esta última hormona actúa en la grasa parda para liberar la oxidación mitocondrial de la fosforilación. Esto, a su vez, origina una mayor producción de calor[1].

Hipotermia perioperatoria

Los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos también están en riesgo de sufrir hipotermia. Es en particular importante prevenir la hipotermia en personas delgadas, debilitadas, intoxicadas y de mayor edad que se someten a una intervención quirúrgica mediante terapias de recalentamiento y otras intervenciones de enfermería como disminución de la exposición cutánea y calentamiento preoperatorio[19]. La hipotermia perioperatoria deriva del ambiente frío y el compromiso de los mecanismos termorreguladores que los anestésicos y otros fármacos provocan. Es importante tener conciencia de que por cada grado de temperatura que se pierde, las demandas metabólicas del

organismo disminuyen un 7%[20]. Los agentes anestésicos tanto generales como regionales interfieren con muchos de los mecanismos termorreguladores del cuerpo. Los agentes anestésicos generales reducen la tasa meta-bólica y disminuyen los umbrales de vasoconstricción y estremecimiento. El temblor postanestésico es una complicación frecuente de la anestesia moderna. Además de malestar, el temblor postanestésico se relaciona con distintas complicaciones que pueden ser peligrosas, incluidos aumento del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, incremento del esfuerzo cardiorrespiratorio y efectos del aumento de la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Estos efectos pueden imponer un problema para la recuperación en poblaciones vulnerables, como los adultos mayores y las personas con reservas cardiopulmonares marginales, compromiso de la capacidad del transporte de oxígeno (anemia) y otros problemas de salud.

Se recurre a distintas estrategias para prevenir la pérdida de calor durante la cirugía. La vigilancia de la temperatura central, acompañada de métodos pasivos y activos para mantener la temperatura corporal dentro de la normalidad, debe formar parte de la vigilancia transoperatoria sistemática. En muchos casos se requiere alguna variante de recalentamiento activo. En el preoperatorio se valora de forma cuidadosa a los pacientes para detectar cualquier tipo de infección y, si se identifica alguna, se pospone el procedimiento.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la hipotermia incluyen coordinación deficiente, tropiezos al caminar, habla farfullante, irracionalidad y juicio deficiente, amnesia, alucinaciones, cianosis y tumefacción cutáneas, dilatación pupilar, disminución de la frecuencia respiratoria, debilitamiento e irregularidad del pulso, y estupor. En caso de hipotermia leve, el estremecimiento intenso genera calor y la actividad del sistema nervioso se incrementa para resistir la disminución de la temperatura. La vasoconstricción puede ser intensa, la frecuencia cardíaca se acelera y el volumen latido se incrementa. La presión arterial aumenta un poco y la hiperventilación es frecuente. La exposición al frío incrementa el flujo urinario (es decir, diuresis por frío) antes de una caída de la temperatura. La deshidratación y el incremento del hematocrito pueden desarrollarse en pocas horas incluso en la hipotermia leve, intensificados por un desplazamiento del agua del medio extracelular al intracelular.

En la hipotermia moderada, el estremecimiento disminuye de manera gradual y los músculos se tornan rígidos. La frecuencia cardíaca y el volumen latido se reducen, la presión arterial cae, así como la tasa metabólica. Este

descenso de la tasa meta-bólica se vincula con una reducción del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono. Se presenta una disminución cercana al 7% del consumo de oxígeno por cada grado centígrado que la temperatura desciende. La producción reducida de dióxido de carbono induce una disminución de la frecuencia respiratoria. La respiración disminuye conforme la temperatura cae por debajo de 32,2 °C. La limitación de la función mental, el reflejo de la tos y la presencia de secreciones en las vías respiratorias pueden conducir a dificultad para la eliminación de tales secreciones y su aspiración. En términos de la función cardiovascular, se verifica un deterioro gradual de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco conforme la hipotermia avanza. La presión arterial aumenta al inicio y luego cae de modo gradual. El riesgo de que se desarrollen arritmias se incrementa, quizá por la hipoxia del miocardio y el desequilibrio del sistema nervioso autónomo. La fibrilación ventricular es una causa importante de muerte en la hipotermia.

El metabolismo de carbohidratos y la actividad de la insulina disminuyen, lo que da origen a una hiperglucemia que es proporcional al grado de enfriamiento. La pérdida de la integridad de la membrana celular inducida por frío permite que los líquidos intravasculares se desplacen hacia la piel, lo que les confiere su aspecto tumefacto. Los trastornos acidobásicos ocurren con frecuencia creciente a temperaturas menores de 25 °C, a menos que se mantenga una ventilación adecuada. Las concentraciones extracelulares de sodio y potasio disminuyen, y las de cloruro aumentan. Existe una pérdida temporal del plasma de la circulación junto con reducción de la velocidad de desplazamiento de los eritrocitos y aumento de la viscosidad de la sangre como consecuencia de su atrapamiento en los vasos sanguíneos pequeños y la piel.

Diagnóstico y tratamiento

Las temperaturas orales son muy imprecisas durante un cuadro de hipotermia por efecto de la vasoconstricción intensa y el flujo sanguíneo lento. Se dispone de termómetros electrónicos con sondas flexibles para medir las temperaturas rectal, vesical y esofágica. La mayor parte de los termómetros clínicos mide la temperatura sólo en el intervalo de 35 °C a 42 °C; se requiere un termómetro especial que registre temperaturas hasta de 25 °C o una sonda eléctrica con termistor para vigilar la temperatura en las personas con hipotermia. El tratamiento de la hipotermia consiste en recalentamiento, apoyo de las funciones vitales y prevención y tratamiento de las complicaciones.

Hipotermia terapéutica

La hipotermia controlada puede utilizarse tras una lesión cerebral y en ciertos tipos de cirugía para disminuir la inflamación y el metabolismo cerebral. Esta hipotermia terapéutica controlada se ha encontrado útil en personas que presentan paro cardíaco por fibrilación ventricular en cuanto a que mejora la evolución neurológica de la persona[19]. En el intraoperatorio, sobre todo en la cirugía cardiotorácica, se mantiene a los pacientes en hipotermia de 28 °C a 32 °C para disminuir sus demandas metabólicas y prevenir lesión isquémica[20]. La isquemia de miocardio se previene mediante la inyección de una solución fría para cardioplejía a una temperatura de 4 °C en el interior de la raíz aórtica bajo presión[20].

Esta solución contiene concentraciones altas de potasio y produce asistolia e hipotermia para proteger el miocardio durante la operación[20]. Además, para mantener la hipotermia del miocardio, se administra por vía tópica solución salina normal semicongelada. Sin embargo, existen algunas complicaciones potenciales de la cardioplejía con frío, como arritmias ventriculares, disminución del flujo sanguíneo cerebral y depresión posquirúrgica del miocardio. Por ende, algunos cirujanos recurren a una cardioplejía con sangre normotérmica[20]. Después de terminar la intervención quirúrgica, la sangre calentada se infunde a los pacientes que se mantuvieron hipotérmicos durante el procedimiento. Se requiere algún tiempo para recalentar a la persona hasta alcanzar una temperatura corporal central de 37 °C y el recalentamiento debe ser lento. Se hacen esfuerzos para prevenir los escalofríos y la vasoconstricción intensa[20]. A pesar de esto, si hay algún problema de sangrado tras la cirugía, la persona necesita que la temperatura corporal se restaure con tanta rapidez y seguridad como sea posible. En la actualidad, existe gran controversia en cuanto al empleo de la hipotermia en situaciones como lesión cerebral traumática, paro cardíaco, lesión medular, accidente cerebrovascular, incremento de la presión intracraneal y encefalopatía hepática[21].

EN RESUMEN

La hipotermia es un trastorno que puede poner

en riesgo la vida en el que la temperatura central del organismo cae por debajo de 35 °C. La hipotermia accidental puede desarrollarse en personas saludables en otros sentidos durante alguna exposición accidental y en adultos mayores o personas discapacitadas con anomalías de la percepción o la respuesta al frío. El alcoholismo, las enfermedades cardiovasculares, la desnutrición y el hipotiroidismo contribuyen al riesgo de hipotermia. La hipotermia también es un fenómeno frecuente en neonatos, en particular los que nacen de manera prematura, y en personas que se someten a intervenciones quirúrgicas. El efecto más intenso de la hipotermia es la reducción de la tasa metabólica, que conduce a disminución de la producción de dióxido de carbono y la frecuencia respiratoria. Las manifestaciones clínicas de la hipotermia incluyen coordinación deficiente, tropiezos al caminar, marcha farfullante, irracionalidad, juicio

deficiente, amnesia, alucinaciones, cianosis y tumefacción cutáneas, dilatación pupilar, disminución de la frecuencia respiratoria, pulso débil e irregular, estupor y coma. El tratamiento de la hipotermia consiste en recalentamiento pasivo o activo, apoyo a las funciones vitales y prevención y tratamiento de las complicaciones.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Se atiende a una niña de 3 años de edad, con temperatura de 39 °C. Su piel se aprecia caliente y eritematosa, su frecuencia cardíaca es de 120 lpm y su respiración es superficial y rápida, con frecuencia de 32 respiraciones/min. Su madre indica que la niña refirió irritación faríngea y que se ha rehusado a beber o tomar los medicamentos para disminuir la temperatura.
   A. Explique los mecanismos fisiológicos de la generación de la fiebre.
   B. ¿Coinciden los hallazgos de calor y rubicundez cutáneos, la frecuencia cardíaca rápida y el incremento de la respiración con este grado de fiebre?
   C. Después de recibir una dosis apropiada de acetaminofén, la niña comienza a sudar y su temperatura cae hasta 37,2 °C. Explique los mecanismos fisiológicos responsables de la disminución de la temperatura.
2. Un varón de 25 años de edad es llevado al servicio de urgencias después de habérsele encontrado inconsciente en un banco de nieve. La temperatura exterior en el momento en que fue descubierto era de –23,3 °C. Su auto, que estaba atascado a poca distancia, contenía botellas de licor, lo que sugería que había estado bebiendo. Su

temperatura en el momento del ingreso era de 29,8 °C. Su frecuencia cardíaca era de 40 lpm y su respiración tenía una frecuencia de 18 respiraciones/min y era superficial. Su piel estaba fría, sus músculos estaban rígidos y mostraba cianosis digital.

A. ¿Qué factores podrían haber contribuido al estado de hipotermia de este individuo?

B. ¿Es este hombre capaz de recurrir a comportamientos fisiológicos para controlar la pérdida del calor corporal?

C. Si se dispone de 2 métodos (sublingual o rectal) para medir la temperatura de esta persona, ¿cuál permitiría lecturas más precisas? Explique su respuesta.

D. ¿Qué precauciones deben considerarse al optar para el recalentamiento de este hombre?

Referencias

1. Boron Q. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 1237–1248). Philadelphia, PA: Saunders.
2. Andreoli T. E., Benjamin I. J., Griggs R. C., et al. (2010). *Andreoli and Carpenter's cecil essentials of medicine* (8th ed., pp. 1083–1085). Philadelphia, PA: Saunders.
3. Hall J. E. (2011). *Guyten and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., 867–877). Philadelphia, PA: Saunders.
4. Smitz S., Van de Winckle A., Smitz M. F. (2009). Reliability of infrared ear thermometry in the prediction of rectal temperature in older patients. *Journal of Clinical Nursing* 18, 451–456.
5. Purssell E., While A., Coomber B. (2009). Tympanic thermometry: Normal temperature and reliability. *Pediatric Nursing* 21(6), 49–43.
6. Dhaka A., Viswanath V., Patapoutian A. (2006). TRP ion channels and temperature sensation. *Annual Review of Neuroscience* 29, 135–161.
7. Henkler R., Carlson K. (2007). Fever: Applying research to bedside practice. *AACN Advanced Critical Care* 18, 76–87.
8. Gilbert G. J. (2008). Thermoregulation: Recent concerns and remaining questions. *Neurology* 70(21), 216.
9. Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2008). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine*. (5th ed., pp. 269–272). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Walsh A. (2011). Available evidence does not support routine administration of antipyretic to reduce duration of fever. *Evidence Based Nursing* 14(2), 58–59.
12. Outzen M. (2009). Management of fever in older adults. *Journal of Gerontological Nursing* 35(5), 17–23.
13. Auwaencr P. G. (2007). Approach to the patient with fever. In Fiebach N.H., Kern D.E., Thomas P.A., et al. (Eds.). *Barkder, Burton, and Zieve's Principles of ambulatory medicine* (7th ed., pp. 457–465). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
14. Miners A. L. (2010). The diagnosis and emerging care of heat related illness and sunburn in athletes: A retrospective case series. *Journal of Canadian Chiropractice Association* 54(2), 107–117.

15. Glazer J. L. (2005). Management of heatstroke and heat exhaustion. *American Family Physician* 71(11), 2133–2140.
16. Lee J., Chung J. H., Lee Y. J., et al. (2011). Propylthiouracil induced nonspecific interstitial pneumonia. *Chest* 139(3), 687–690.
17. Webster S. (2009). Preparing for malignant hyperthermia. *Technic: The Journal of Operating Department Practice* 5(6), 12–16.
18. Lee R., Asare K. (2010). Therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. *American Journal of Health System Pharmacists* 67(8), 1229–1237.
19. Bulger L., Fitzpatrick J. (2009). Prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *British Journal of Nursing* 18(18), 1114, 1116–1119.
20. Morton M. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Marion D., Bullock M. R. (2009). Current and future role of therapeutic hypothermia. *Journal of Neurotrauma* 29(3), 455–467.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontra rá animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Tolerancia a la actividad y fatiga

11

Sheila Grossman

EJERCICIO Y TOLERANCIA A LA ACTIVIDAD
- Tipos de ejercicio
  - *Ejercicio aeróbico*
  - *Ejercicio isométrico*
  - *Ejercicio de flexibilidad*
- Respuestas fisiológicas y psicológicas al ejercicio
  - *Respuestas cardiopulmonares*
  - *Respuestas neuromusculares*
  - *Respuestas metabólicas y térmicas*
  - *Respuestas gastrointestinales*
  - *Hemostasia y función inmunitaria*
  - *Respuestas psicológicas*
- Valoración de la tolerancia a la actividad y el ejercicio
  - *Tolerancia a la actividad y fatiga*
  - *Acondicionamiento aeróbico*
- Tolerancia al ejercicio y la actividad en adultos mayores

INTOLERANCIA A LA ACTIVIDAD Y FATIGA
- Mecanismos de la fatiga
- Fatiga física aguda
- Fatiga crónica
  - *Manejo de la fatiga crónica*

Síndrome de fatiga crónica
REPOSO EN CAMA E INMOVILIZACIÓN
Efectos fisiológicos del reposo en cama
Respuestas cardiovasculares
Respuestas pulmonares
Respuestas de las vías urinarias
Respuestas musculoesqueléticas
Respuestas metabólica, endocrina e inmunitaria
Respuestas gastrointestinales
Respuestas sensitivas
Respuestas cutáneas
Evolución temporal de las respuestas fisiológicas
Respuestas psicosociales
Manejo de las personas inmovilizadas o en reposo en cama

El ejercicio, o actividad física, es un estado fisiológico tan frecuente en sus diversas formas que el reposo fisiológico verdadero rara vez se alcanza. Definido en fecha reciente en términos de la contracción del músculo esquelético, el ejercicio implica respuestas coordinadas de cada sistema orgánico para aportar la energía necesaria para la actividad muscular. La fatiga represen ta la carencia percibida de energía suficiente para tener una participación completa en las actividades físicas. La fatiga puede ser aguda, como la secundaria al incremento de la actividad física, o crónica, como en el síndrome de fatiga crónica (SFC). Las condiciones que restringen la actividad física, como el reposo en cama y la inmovilización, pueden comprometer la reserva para la ejercitación de la persona y su capacidad para llevar a cabo sus labores y otras actividades.

Este capítulo se enfoca en la tolerancia a la actividad y el ejercicio, la intolerancia a la actividad y la fatiga, y las respuestas fisiológicas y psicosociales a la inmovilización y el reposo en cama.

EJERCICIO Y TOLERANCIA A LA ACTIVIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las respuestas fisiológicas y psicológicas al ejercicio.

- Definir el término *consumo de oxígeno máximo* e indicar cómo se mide.
- Describir los efectos fisiológicos del ejercicio en la población de adultos mayores.

La *actividad física* se define como el proceso de gasto energético que tiene el propósito de alcanzar un efecto. Los humanos interactúan con el ambiente con un patrón cíclico que implica períodos de actividad y reposo, ambos con elementos físicos y psicológicos. La actividad física y el ejercicio denotan el proceso de movilización y gasto energético del músculo esquelético, en tanto que el reposo se caracteriza por la inactividad y el gasto energético mínimo.

Existe un interés creciente en los efectos tanto preventivos como terapéuticos de la actividad física y el ejercicio. Un programa regular de ejercitación se recomienda como medio para mantener el control del peso y el acondicionamiento cardiovascular[1]. El ejercicio aunado al control en la dieta también se reconoce cada vez más como una parte integral del régimen terapéutico de muchos trastornos. Se recomienda como medio para disminuir la velocidad de avance, o incluso detener, la cardiopatía coronaria aterosclerótica (CCA); disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incrementar las de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en personas con hiperlipidemia; proveer una regulación más adecuada de la glucemia en personas con diabetes; y mejorar la tolerancia a la actividad en individuos con enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Quienes padecen síndrome metabólico, que incluye obesidad central, hipertensión, lipidemia y resistencia a la insulina, pueden lograr un impacto intenso sobre su salud al mejorar su dieta y su programa de ejercicio[2].

Si bien hay un consenso creciente en relación con la importancia de la actividad física y el ejercicio, existen preguntas en cuanto a su tipo, intensidad, frecuencia y duración. Un solo suceso de ejercitación aguda puede inducir respuestas muy distintas a las adaptaciones que se observan cuando se practica ejercicio con regularidad.

PUNTOS CLAVE

TOLERANCIA A LA ACTIVIDAD

- La actividad es el proceso de utilizar la energía con un propósito. El ejercicio, una variante de la actividad que permite el

acondicionamiento general del organismo, puede ser aeróbico o isométrico.

- El ejercicio depende de la disponibilidad de sustratos energéticos, del acondicionamiento cardiovascular, de la fuerza y flexibilidad del músculo, y de la motivación.

Tipos de ejercicio

Existen 2 tipos principales de ejercicio para el músculo esquelético: aeróbico e isométrico. Otro tipo—el ejercicio de flexibilidad o estiramiento—favorece la flexibilidad y mejora el rango de movimiento articular. La evidencia respalda el empleo de las 3 variedades en el programa personal de ejercitación[3].

Ejercicio aeróbico

El *ejercicio aeróbico* o *de resistencia* implica la capacidad del organismo para mejorar su empleo de oxígeno a fin de obtener energía durante la ejercitación extenuante prolongada. Comprende cambios rítmicos de la longitud muscular (contracción y elongación) mientras se efectúan actividades como caminar, correr, andar en bicicleta o nadar[4]. Durante el ejercicio aeróbico que recurre a grupos musculares grandes (p. ej., correr), cada persona tiene una captación máxima de oxígeno que no puede excederse, aunque es posible mejorarla con entrenamiento apropiado[4]. Si bien el entrenamiento para el ejercicio aeróbico permite que los músculos utilicen el oxígeno de manera más eficiente de forma que el organismo sea capaz de realizar más trabajo con menos esfuerzo cardíaco y respiratorio, no promueve un incremento relevante de la ma sa muscular aun si se practica durante varias horas[4]. La evidencia re vela que obtienen ventajas múltiples las personas que llevan a cabo ejercicios aeróbicos sostenidos, incluida la reducción del estrés oxidativo[5]. Sin embargo, los estudios no muestran un mejoramiento efectivo de la función cognitiva en individuos con trastornos neurológicos tras la participación en ejercicios aeróbicos[6].

Cualquiera que sea el tipo de ejercicio que una persona elija, el American College of Sports Medicine (ACSM) recomienda que los adultos intenten realizar por lo menos 20 min a 60 min de actividad física de intensidad moderada (en la que se alcanza entre el 55% y el 65% de la frecuencia cardíaca máxima) 3 a 5 veces por semana, o 20 min de una actividad más vigorosa (del 70% al 85% de la frecuencia cardíaca máxima) 3 o más días a la

semana[7]. Los Centers for Disease Control and Prevention (2008) recomiendan que todos los adultos realicen actividad física moderada a diario, durante alrededor de 60 min. Los CDC especifican además que parte de este tiempo debe incluir ejercicio para fortalecimiento muscular y óseo[8]. Si bien estas 2 agencias recomiendan una cantidad un tanto distinta de ejercicio, el mensaje general claro es que se recomienda a todos los individuos ejercitarse de manera constante y frecuente, previa consulta con el proveedor personal de la salud.

Ejercicio isométrico

En el *ejercicio isométrico* o *de fuerza* se genera una contracción muscular sostenida contra una carga estable sin cambios en la longitud del grupo muscular o el movimiento articular implicado. Comprende actividades, como el levantamiento de peso y el movimiento repetido contra una resistencia baja o moderada, que mejoran la fuerza y el tono musculares en general, y permiten el desarrollo de masa muscular. Si bien el entrenamiento isométrico se ha aceptado durante mucho tiempo como un medio para desarrollar fuerza y masa musculares, una fracción mayor de sus ventajas se vinculó en fecha reciente con factores de salud benéficiosos para las personas con enfermedades crónicas[9].

A pesar del hecho de que los mecanismos pueden diferir, tanto el ejercicio aeróbico como el isométrico tienen efectos similares sobre la densidad ósea, la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Para el control del peso, se considera que el ejercicio aeróbico es un consumidor de calorías. El entrenamiento isométrico ayuda al organismo a invertir las calorías mediante un incremento de la masa corporal magra y el metabolismo basal. Muchas tareas de ocio y laborales requieren esfuerzos musculares isométricos que a menudo involucran los brazos más que las piernas. Puesto que la respuesta de la presión arterial al ejercicio de fuerza es proporcional a la contracción voluntaria máxima y la masa muscular implicada, la fuerza creciente del músculo produce una frecuencia cardíaca y una respuesta de presión arterial atenuadas ante una carga determinada.

Ejercicio de flexibilidad

En contraste con los ejercicios aeróbico e isométrico, el estiramiento es una actividad aislada que no incrementa la fuerza o resistencia pero debe incluirse en un régimen de acondicionamiento general. Evidencia considerable sugiere que los ejercicios de estiramiento aumentan la flexibilidad de los tendones,

mejoran el rango de movimiento articular y potencian el desempeño muscular[10]. Cuando se realizan de forma apropiada, estos ejercicios favorecen el desempeño general. Así, se recomienda que el entrenamiento aeróbico e isométrico se acompañe de un programa de estiramiento que ejercite los grupos musculares o tendinosos principales por lo menos 2 a 3 días por semana[10].

Respuestas fisiológicas y psicológicas al ejercicio

Los beneficios fisiológicos y psicológicos del ejercicio comprenden 4 componentes principales:

1. Acondicionamiento cardiopulmonar.
2. Incremento de la fuerza muscular, la flexibilidad y la resistencia.
3. Disponibilidad de sustratos energéticos para cubrir las demandas energéticas mayores impuestas por el aumento de la actividad física.
4. Motivación y resistencia mental.

Estos beneficios incorporan respuestas cardiopulmonares, neuromusculares, metabólicas y térmicas, así como gastrointestinales; cambios en la hemostasia y la función inmunitaria; y conductas psicológicas que acompañan a la actividad física y el ejercicio.



¿Recuerda a la Sra. Iona Smith, quien se presentó en el caso de estudio con que comienza la unidad? A Iona se le diagnosticó lupus eritematoso sistémico (LES) tras presentarse con malestar articular generalizado, fatiga y exantema malar. Experimentó pérdidas múltiples y otros factores de estrés agregados el año previo. Su participación en un programa de ejercicio desarrollado de modo específico para ella podría ayudarle a atender muchos problemas físicos frecuentes en personas que padecen LES, incluidos enfermedad cardiovascular, debilitamiento óseo y muscular, disminución de la capacidad para el ejercicio aeróbico y fatiga en general. De hecho, un ejercicio consistente podría mejorar en grado significativo la salud mental de Iona y su calidad general de vida.

Respuestas cardiopulmonares

Las respuestas cardiopulmonares al ejercicio comprenden las funciones circulatorias del corazón y los vasos sanguíneos, y las funciones de

intercambio de gases del sistema respiratorio. En conjunto, actúan para aportar oxígeno y sustratos energéticos a los músculos que trabajan, y para intercambiar oxígeno y dióxido de carbono con la atmósfera. El ejercicio cardiopulmonar o aeróbico consiste en movimientos repetitivos y rítmicos, y utilización de grupos musculares grandes, y prepara a la persona para incrementar la duración del ejercicio más vigoroso.

El factor principal que determina el tiempo y la efectividad con que la persona será capaz de ejercitarse es la capacidad del corazón, los pulmones y la circulación para aportar oxígeno a los músculos que trabajan. El término *consumo de oxígeno máximo* ($VO_{2máx}$) representa este principio. El $VO_{2máx}$ se determina mediante la velocidad a la que se provee oxígeno a los músculos que trabajan, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y la cantidad de oxígeno que los músculos en trabajo extraen de la sangre. Se mide como el volumen de oxígeno consumido, por lo general, en litros o mililitros, por unidad de tiempo (es decir, l/min). El $VO_{2máx}$ es un determinante importante de la capacidad de una persona para llevar a cabo un trabajo y puede incrementarse hasta 20 veces con el ejercicio extenuante[11]. Un programa de entrenamiento para la ejercitación puede acelerar la velocidad con que se incrementa el $VO_{2máx}$ de forma que el atleta entrenado tiene un incremento más rápido del gasto cardíaco y el flujo sanguíneo en el músculo esquelético durante la fase de arranque del ejercicio[11].

Las respuestas cardiovasculares al ejercicio están reguladas por señales que se generan en el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo, y se dirigen al corazón y los vasos sanguíneos en paralelo con mecanismos locales que permiten regular con más precisión el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo muscular[4]. Investigación reciente en la que se utilizó mapeo cerebral reveló áreas específicas del cerebro, entre otras la corteza de la ínsula y la corteza anterior del cíngulo, que se comunican con los centros hipotalámicos responsables de coordinar un patrón de flujo de salida simpático creciente y parasimpático reducido (vagal) hacia los centros cardiovasculares medulares (figura 11-1)[12]. Esto conduce a un incremento del gasto cardíaco y el control de la presión arterial mediado por barorreceptores. El control local deriva de la liberación de productos metabólicos terminales (p. ej., ácido láctico) y factores vasoactivos locales que dilatan los vasos sanguíneos. Factores locales en los vasos sanguíneos coronarios median la vasodilatación, en tanto que el incremento de la actividad simpática produce vasoconstricción en los lechos renal y gastrointestinal, lo que reduce el flujo hacia esos órganos[2].

Gasto cardíaco. El ejercicio produce un incremento de la frecuencia cardíaca y el volumen latido (cantidad de sangre que el corazón bombea con cada latido), que a su vez eleva el gasto cardíaco. Durante el ejercicio, el gasto cardíaco puede aumentar desde un nivel en reposo de 4 l/min a 8 l/min hasta 15 l/min en mujeres y 22 l/min en varones. El incremento de la frecuencia cardíaca está mediado por mecanismos neurales, hormonales y cardiovasculares intrínsecos. Con la anticipación del ejercicio, los centros cardiovasculares en el tallo cerebral se estimulan para iniciar un aumento de la actividad simpática concurrente con la inhibición de los mecanismos parasimpáticos. La estimulación del sistema nervioso simpático induce una elevación de la frecuencia y la contractilidad cardíacas. Al inicio del ejercicio, la frecuencia cardíaca aumenta de inmediato y sigue incrementándose hasta que alcanza una meseta. Esta meseta, o frecuencia cardíaca de estado estable, persiste hasta que el ejercicio termina. La liberación de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, facilita el mantenimiento de la frecuencia cardíaca.

Al incremento de la frecuencia cardíaca también contribuyen mecanismos cardíacos intrínsecos. La intensificación del retorno venoso estimula los receptores de estiramiento de la aurícula derecha que desencadenan un aumento de la frecuencia cardíaca y el incremento del llenado ventricular distiende las fibras miocárdicas, lo que determina una contracción más fuerte y un vaciamiento más completo de los ventrículos en cada latido por efecto del *mecanismo de Frank-Starling*[4].

Presión arterial y flujo sanguíneo. La presión arterial y el flujo sanguíneo también se modifican con el ejercicio. El incremento de la actividad simpática constriñe los vasos de resistencia, lo que determina una elevación de la presión arterial, y dilata los vasos de capacitancia en la circulación visceral lo que genera aumento del retorno venoso hacia el corazón y el mantenimiento del gasto cardíaco. Es importante señalar que la vasoconstricción que la actividad simpática y las catecolaminas circulantes (p. ej., adrenalina) producen no se presenta en los músculos esqueléticos activos, la circulación coronaria o el cerebro.

Al iniciar el ejercicio aeróbico, la presión arterial sistólica aumenta en gran medida por efecto de la elevación del gasto cardíaco, en tanto que la presión diastólica permanece en su mayoría sin cambios debido a la vasodilatación y el incremento del flujo sanguíneo hacia los músculos activos. La coincidencia de una presión sistólica elevada con una presión arterial diastólica casi constante genera un aumento de la presión arterial media. Con el ejercicio isométrico, el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión

arterial es proporcional a la contracción voluntaria máxima y es más pronunciado cuando trabaja una masa muscular intermedia, como la de los brazos[13]. Levantar la nieve con una pala, que es un buen ejemplo de ejercicio de tipo isométrico en el que se emplean sobre todo los brazos, puede elevar de modo sustancial la presión arterial sistémica y aumentar el riesgo de infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en personas con enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular, respectivamente.

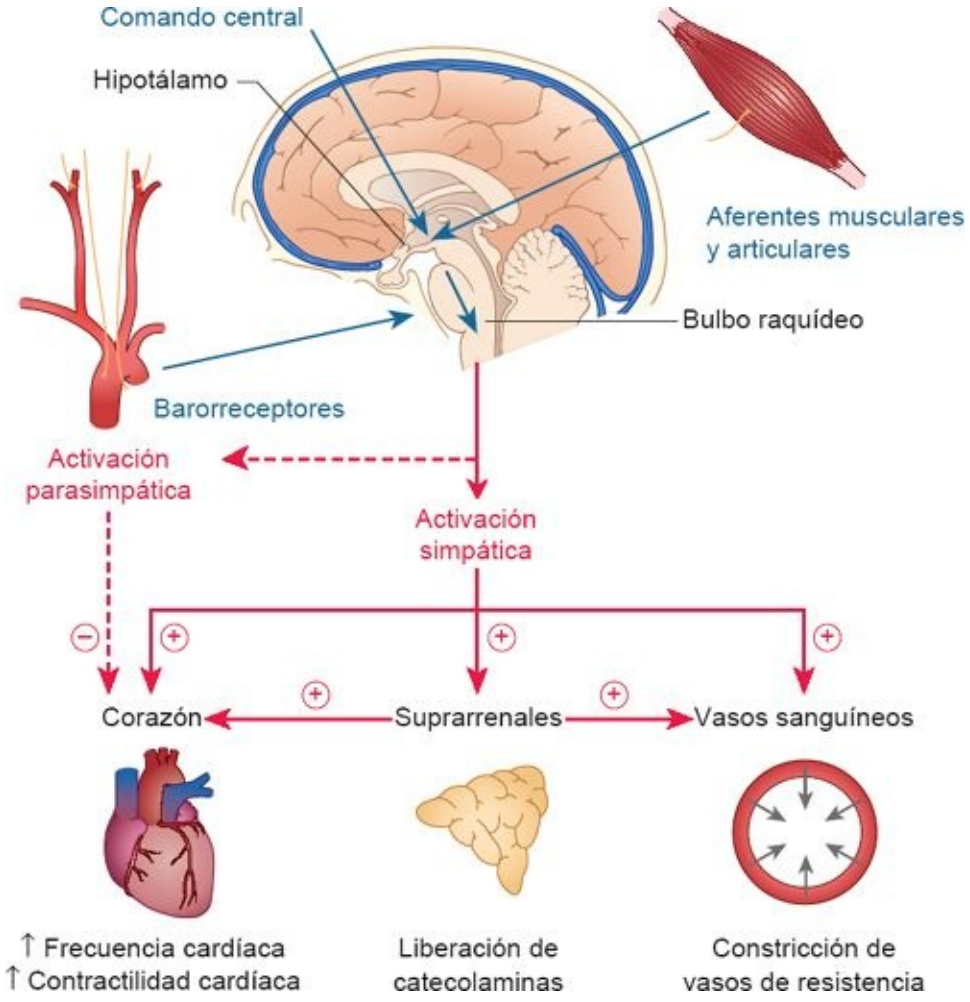


FIGURA 11-1 • Mecanismos neurales de control cardiovascular durante el ejercicio.

El ejercicio también provoca un aumento del flujo sanguíneo que determina un incremento de la tensión de cizalla en las paredes de los vasos sanguíneos. El incremento de la tensión de cizalla da origen a varias funciones benéficas, como la síntesis de vasodilatadores, antioxidantes y anticoagulantes. Esto contribuye al mejoramiento de la función de las células endoteliales, cuyo resultado es vasodilatación, inhibición de la activación plaquetaria e

incremento de la fibrinólisis, que permiten un mejoramiento de la permeabilidad de la vasculatura y el mantenimiento del flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular[14]. La adaptación al ejercicio también induce angiogénesis con aumento del crecimiento de los vasos sanguíneos para respaldar el flujo de sangre hacia el músculo en ejercitación[15]. Debido a los efectos del ejercicio de entrenamiento sobre la función vascular y la angiogénesis, se propone como mecanismo para mejorar el flujo sanguíneo y disminuir el dolor en las piernas relacionado con la ejercitación (claudicación) en personas con vasculopatía periférica[15].

Respuestas respiratorias. La función del sistema respiratorio durante el ejercicio es aumentar la velocidad de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. Esto ocurre por medio de una serie de respuestas fisiológicas. Con el ejercicio, la frecuencia respiratoria se incrementa entre 4 y 5 veces, el volumen corriente aumenta de 5 a 7 veces y la ventilación minuto (frecuencia respiratoria × volumen corriente) se eleva hasta 20 o 30 veces respecto de su valor en reposo[16]. Ante el aumento del gasto cardíaco se aporta un volumen mayor de sangre bajo una presión con incremento discreto a los vasos sanguíneos pulmonares. El resultado es la apertura de un número mayor de lechos capilares pulmonares, lo que produce una perfusión alveolar más adecuada y un intercambio de oxígeno y dióxido de carbono más eficiente. Además del mejoramiento de la perfusión pulmonar durante el ejercicio, la ventilación pulmonar aumenta, lo que optimiza el índice ventilación-perfusión. Esta respuesta está bajo el control de quimiorreceptores—ubicados en el tallo cerebral, la aorta y las arterias carótidas—que vigilan los gases y el pH de la sangre. Durante el ejercicio, la disminución del oxígeno y el pH de la sangre y la elevación del dióxido de carbono estimulan estos receptores y generan un incremento tanto de la frecuencia como de la profundidad de la respiración[16].

Respuestas neuromusculares

La integración de los sistemas neurológico y musculoesquelético resulta esencial para el movimiento corporal y la participación en la actividad. Para iniciar y sostener un aumento de actividad, se requieren fuerza muscular, flexibilidad y resistencia. La *fuerza muscular* se define como la capacidad de los grupos musculares para producir fuerza contra resistencia. La *flexibilidad* implica el rango de movimiento de las articulaciones y *resistencia muscular* se refiere a la capacidad del cuerpo y los grupos musculares para tener una mayor actividad durante un período prolongado.

Tipos de músculo. El músculo esquelético está conformado por 2 tipos diferentes de fibras musculares según las diferencias en su tamaño, velocidad, propiedades contráctiles, resistencia y características metabólicas: las fibras musculares rojas (oscuras) de contracción lenta (tipo i) y las blancas (claras) de contracción rápida (tipo II)[13]. Tanto la herencia como la actividad influyen sobre la distribución de las fibras de contracción rápida y de contracción lenta. La herencia parece contribuir a las diferencias en la composición de fibras musculares, de modo que algunas personas tienen una cantidad mucho mayor de fibras de contracción rápida que de contracción lenta y en otras ocurre lo contrario. Esto podría determinar, en cierto grado, el área de atletismo para la que una persona es más apta.

Las cifras de contracción lenta, que son más pequeñas que las de contracción rápida, tienden a generar una fuerza general menor, pero hacen una utilización más eficiente de la energía que las fibras de contracción rápida. Tienen una adaptación bioquímica más apropiada para llevar a cabo un trabajo de menor intensidad durante períodos prolongados. Estas fibras tienen una capacidad oxidativa elevada como consecuencia de sus concentraciones altas de mitocondrias y mioglobina. Las fibras de contracción lenta son muy resistentes a la fatiga y están preparadas de forma idónea para el ejercicio o la actividad aeróbica prolongada. Algunos ejemplos de ejercicios que usan las fibras de contracción lenta son la carrera a distancia, la natación y el ciclismo, en los que se desea resistencia. Las fibras de contracción lenta predominan en los grupos musculares grandes como los de las piernas. Por ende, pueden desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la actividad durante el ejercicio prolongado o las actividades de resistencia. Los períodos de inactividad sostenida, como la inmovilidad prolongada o el reposo en cama, afectan de manera primordial las fibras de contracción lenta, que pierden su acondicionamiento con rapidez[13].



Iona podría beneficiarse en gran medida con un programa de ejercicio aeróbico constante, como la natación o la caminata. También debería participar en algún tipo de entrenamiento isométrico, como el le van ta miento de pesos ligeros, para incrementar su fuerza muscular. Sin embargo, el régimen de ejercitación de Iona debe tener supervisión estrecha porque su enfermedad afecta su capacidad para realizar tanto ejercicio aeróbico como isométrico. La supervisión estrecha y, quizá, el entrenamiento grupal, podrían ayudarla a mantener el apego a un programa de ejercitación.

En contraste con las fibras de contracción lenta, las de contracción rápida son más grandes y apropiadas para el trabajo de gran intensidad, pero se fatigan con más facilidad. Estas fibras tienen una actividad elevada de trifosfato de adenosina (ATP) de miosina, pocas mitocondrias, una concentración baja de mioglobina y una gran capacidad glucolítica, lo que origina su dependencia del metabolismo anaeróbico para proveer trifosfato de adenosina (ATP) para la obtención de energía. Las fibras de contracción rápida predominan en las actividades en que se requieren brotes cortos de energía intensa, como en las carreras de velocidad o el levantamiento de peso. Los esteroides anabólicos pueden intensificar la actividad de las fibras de contracción rápida[13].

Las personas con insuficiencia cardíaca (IC) suelen experimentar síntomas de disnea, fatiga e intolerancia durante el empleo al mismo que derivan en atrofia de los músculos esqueléticos. Cuando realizan ejercicio, tiene lugar un cambio que determina el empleo de las fibras musculares de contracción rápida. Esto induce una dependencia temprana del metabolismo anaeróbico y una acidificación intramuscular excesiva que conduce a una mayor tendencia a la fatiga[17]. El aumento de la dependencia del metabolismo anaeróbico y la respuesta vasoconstrictora subsecuente también pueden provocar un aumento de la poscarga para el ventrículo izquierdo, que ya presenta compromiso. Así, resulta imperativo que las personas con IC mantengan sus regímenes de ejercitación bajo vigilancia estrecha.

Flujo sanguíneo muscular. Durante la actividad aeróbica, los músculos que trabajan utilizan entre 10% y 20% más oxígeno que los que están en reposo. Esta mayor demanda de oxígeno se cubre mediante el incremento del gasto cardíaco y el flujo sanguíneo muscu lar. Los músculos esqueléticos reciben entre el 85% y el 95% del gasto cardíaco durante las actividades aeróbicas, y sólo del 15% al 20% del mismo durante el reposo. El incremento del flujo sanguíneo se logra por 2 mecanismos: dilatación de los vasos sanguíneos en los músculos que trabajan y vasoconstricción en los órganos con prioridad baja[18].

El incremento del flujo sanguíneo hacia los músculos que se ejercitan se consigue mediante la relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares. Cambios químicos, como disminución del oxígeno y el pH, e incremento de las concentraciones de potasio, adenosina, dióxido de carbono y fosfato contribuyen a la vasodilatación durante el ejercicio prolongado y en el período de recuperación[18]. El incremento del flujo sanguíneo venoso y la presión venosa central son apoyados por la contracción y relajación

alternantes de los músculos en actividad.

Otro mecanismo que incrementa el flujo sanguíneo hacia los músculos que trabajan es la derivación de la sangre desde órganos como los riñones y las estructuras gastrointestinales que tienen menos actividad que los músculos activos[18]. El volumen sanguíneo que se desvía desde los órganos viscerales es proporcional a la intensidad de la ejercitación y, conforme el ejercicio aumenta, una mayor cantidad de sangre se dirige hacia los músculos que trabajan.

Respuestas metabólicas y térmicas

Los músculos esqueléticos se hipertrofian y sufren cambios anatómicos en respuesta al entrenamiento con ejercicio. Los «músculos entrenados» tienen un número mayor de capilares alrededor de cada fibra muscular que facilitan la provisión de oxígeno a los miocitos activos durante el ejercicio. Son capaces de utilizar el oxígeno con mayor eficiencia, tal vez debido al aumento de la actividad enzimática que incrementa su capacidad oxidativa. Las mitocondrias parecen adaptarse al transporte creciente de oxígeno y otros sustratos hacia las regiones internas de la fibra muscular[13].

A diferencia de otros tejidos corporales, los músculos esqueléticos pasan de una inactividad virtual mientras se encuentran relajados y del empleo de sólo cantidades mínimas de ATP a extremos de actividad física durante los que consumen ATP a gran velocidad. Sin embargo, sólo cuentan con una cantidad suficiente de ATP para proveer energía para la contracción durante pocos segundos. Si el ejercicio extenuante continúa, deben generarse fuentes adicionales de ATP. El ATP que se emplea a fin de proveer energía para la contracción muscular se obtiene de 3 fuentes: fosfato de creatina, glucógeno y ácidos grasos. De manera muy similar a lo que ocurre con el ATP, el *fosfato de creatina* (en ocasiones denominado *fosfocreatina*) contiene enlaces de fosfato de alta energía. Es exclusivo de las fibras musculares y es entre 8 y 10 veces más abundante que el ATP. La creatina es una molécula pequeña similar a los aminoácidos que se sintetiza en el organismo y también se obtiene de los alimentos (figura 11-2). La enzima cinasa de creatina (CK) cataliza la traslación de grupos fosfato de alta energía del ATP a la creatina, para formar fosfato de creatina y difosfato de adenosina (ADP). Cuando la contracción muscular inicia y las concentraciones de ADP comienzan a elevarse, la CK cataliza la traslación de un grupo de fosfato de alta energía de nuevo al ADP, con lo que forma moléculas nuevas de ATP que el músculo puede emplear para obtener energía.

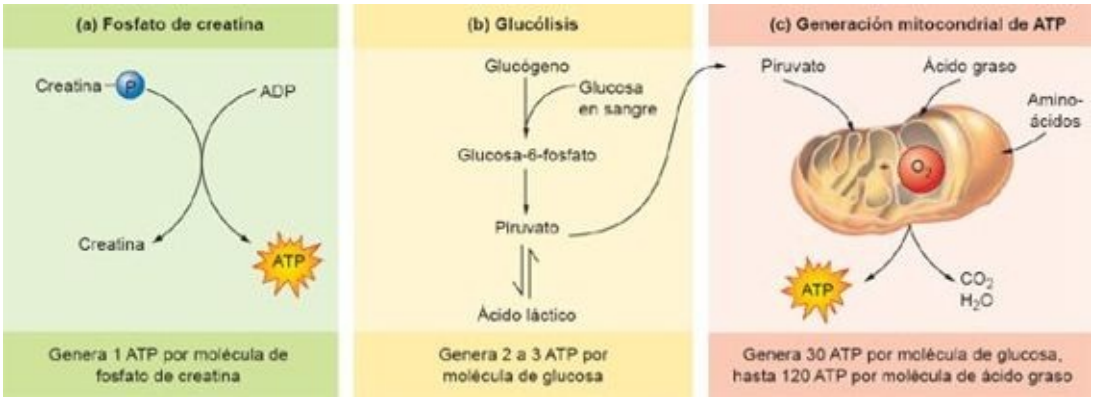


FIGURA 11-2 • Reacción de la fosfocinasa de creatina (CK). (A) El fosfato de creatina traslada su grupo fosfato al ADP para generar ATP. Cuando el ATP es abundante, esta reacción ocurre en sentido inverso para regenerar las moléculas de fosfato de creatina a expensas del ATP. (B) El piruvato se genera a partir de la glucosa que se obtiene de la degradación del glucógeno. El piruvato puede convertirse entonces en ácido láctico. (C) Las mitocondrias también son responsables de la síntesis de ATP a partir de piruvato, aminoácidos o ácidos grasos (de McConnell T. H., Hull K.L. (2011) *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 244). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Durante el ejercicio, en particular el de tipo aeróbico, el cuerpo utiliza sus suministros de energía con un patrón característico. Las primeras fuentes de energía se almacenan en el ATP, el fosfato de creatina y el glucógeno muscular. Los períodos intensos y cortos de actividad que duran entre 1 min y 2 min explotan estas fuentes de energía por medio del metabolismo anaeróbico. Si la actividad debe realizarse durante un período de 3 min a 40 min, el glucógeno y el fosfato de creatina del músculo se utilizan para cubrir los requerimientos energéticos a través del metabolismo tanto anaeróbico como aeróbico. El metabolismo aeróbico y el consumo de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos se vuelven esenciales para los períodos de actividad intensa y prolongada que duran más de 40 min[13].

Estado nutricional y de hidratación. Para contar con la energía necesaria para incrementar la actividad una persona debe consumir una dieta balanceada y tener una hidratación adecuada. Si bien las proteínas no se utilizan como fuentes de energía durante la mayor actividad, tienen un papel esencial en la construcción y reconstrucción de los tejidos y órganos. Durante el incremento de la actividad y el ejercicio, resulta esencial que una persona mantenga una hidratación adecuada. El aumento de la actividad puede generar pérdida de líquidos del compartimiento vascular. Si se permite que esto avance, el individuo puede experimentar una deshidratación intensa capaz de conducir al colapso vascular. Antes y durante una actividad vigorosa, una persona debe reponer sus líquidos corporales con agua y soluciones electrolíticas[13].

Regulación de la temperatura. Casi toda la energía que se libera a partir de los procesos metabólicos implicados en la contracción muscular se convierte en calor. En condiciones de reposo normales, el cuerpo es capaz de mantener su temperatura dentro de un intervalo establecido. Lo hace mediante 2 mecanismos. El primer mecanismo al que recurre el organismo para regular la temperatura es la modificación del flujo sanguíneo hacia la piel. Cuando los vasos sanguíneos de la piel se dilatan, la sangre caliente se dirige desde los tejidos y órganos profundos hacia la superficie cutánea, donde el calor se pierde con más facilidad hacia el ambiente circundante. El segundo mecanismo depende de la sudoración: la evaporación del sudor de la superficie cutánea contribuye a la pérdida del calor corporal. Según el nivel de entrenamiento y las condiciones ambientales, el organismo puede tener dificultad para regular su temperatura durante el ejercicio vigoroso[13]. Con un entrenamiento suficiente, el cuerpo se adapta incrementando la velocidad de producción de sudor. Conforme la regulación de la temperatura mejora con el entrenamiento, la persona entrenada comienza a sudar más rápido, a menudo en el transcurso de 1 min a 2 min del inicio del ejercicio. La producción de sudor comienza incluso antes de que la temperatura central se eleve y el efecto de enfriamiento empieza poco después de iniciado el ejercicio; el sudor que se produce es más diluido que el que genera una persona no entrenada. En condiciones normales el sudor contiene grandes cantidades de cloruro de sodio; la producción de sudor diluido permite el enfriamiento por evaporación al tiempo que se conserva cloruro de sodio[13].

Durante el ejercicio, las proteínas plasmáticas se desplazan del compartimiento intersticial al intravascular de forma que las proteínas en la sangre aumentan. Estas proteínas ejercen una fuerza osmótica que atrae el líquido desde el espacio intersticial hasta el compartimiento vascular. Esto contribuye al aumento del volumen intravascular, que a su vez llega a los músculos en actividad y también posibilita una disipación más eficiente del calor[13].

Respuestas gastrointestinales

El sistema gastrointestinal recibe influencia de la actividad física intensa. Durante la actividad física intensa, el flujo sanguíneo se desvía del tubo gastrointestinal hacia los músculos esqueléticos activos. La consecuencia es que la motilidad gastrointestinal, la actividad secretoria y la capacidad de absorción disminuyen. Esto puede producir pirosis o reflujo, vómito, distensión, dolor gástrico y hemorragia gastrointestinal. También puede

causar dolor cólico, urgencia para defecar y diarrea. Si bien los atletas pueden ex perimentar estos síntomas, suelen ser transitorios y no tienen efecto alguno sobre su salud a largo plazo. El ejercicio ligero y moderado puede beneficiar a los individuos con enfermedad intestinal inflamatoria y hepatopatía. La evidencia sugiere que la actividad física mejora el vaciamiento gástrico y disminuye el riesgo de cáncer de colon, así como los riesgos de diverticulosis, hemorragia gastrointestinal y enfermedad intestinal inflamatoria[13, 19].

Hemostasia y función inmunitaria

Una mayor actividad física afecta tanto la hemostasia como el sistema inmunitario. El incremento de las concentraciones de adrenalina estimula una mayor actividad fibrinolítica (es decir, la degradación de las bandas de fibrina en un coágulo sanguíneo). Así, el ejercicio extenuante que se practica de manera regular puede generar aumento de la actividad fibrinolítica y enlentecimiento de la actividad de coagulación[13].

La respuesta del sistema inmunitario al ejercicio es variable y depende de la frecuencia, intensidad y duración con que se efectúe. El sistema inmunitario es estimulado por el ejercicio moderado que se practica con regularidad y se compromete ante el ejercicio intenso, repetitivo y de práctica regular. Se ha encontrado que un período de ejercicio de intensidad moderada refuerza el sistema inmunitario durante varias horas al producir un aumento de los leucocitos circulantes, incluidos neutrófilos y linfocitos. Debe señalarse de manera especial el incremento de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales. El ejercicio crónico, intenso y agotador produce distintos efectos sobre el sistema inmunitario. La elevación de la temperatura corporal, la liberación de citocinas y el aumento de las concentraciones de distintas hormonas relacionadas con el estrés (p. ej., adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol) pueden ocasionar una depresión temporal de las defensas inmunitarias innatas. El ejercicio extenuante altera la inmunidad de la mucosa de la vía respiratoria superior. Esto podría explicar por qué los atletas de élite son susceptibles a padecer enfermedades, en particular infecciones de la vía respiratoria superior. El ejercicio extenuante también reduce la disponibilidad del aminoácido no esencial glutamina, que funge como una fuente de energía para los linfocitos y macrófagos, y participa en la inmunocompetencia general[20].



Esta información relativa al sistema inmunitario es muy importante para Iona. Necesita, como ya se mencionó, practicar ejercicio

moderado con regularidad para lograr un aumento de sus leucocitos e incrementar la actividad de sus linfocitos citolíticos naturales. Debido al lupus eritematoso, dicha células no están funcionando en su nivel máximo.

Respuestas psicológicas

El desempeño de una mayor cantidad de actividad y ejercicio tiene un componente mental. El aspecto mental comprende la motivación para iniciar una actividad o programa de ejercicio y ladedicación para incorporar el régimen al estilo de vida. Los efectos positivos del ejercicio que se practica con regularidad incluyen incremento de la energía y motivación, autoimagen y autoestima positivas, disminución de la ansiedad y mejor control del estrés.

Valoración de la tolerancia a la actividad y el ejercicio

La capacidad de un individuo para tolerar el ejercicio y realizar un trabajo puede valorarse de distintas maneras. Una de ellas consiste en hacer que la persona refiera su respuesta percibida a los distintos tipos de actividad física o ejercicio. Este método es en particular útil para la valoración de personas con intolerancia a la actividad y fatiga. Otra estrategia, la realización de pruebas de esfuerzo con ejercicio, se utiliza para detrminar el acondicionamiento aeróbico.

Tolerancia a la actividad y fatiga

Una técnica para valorar la tolerancia a la actividad implica la aplicación de un instrumento de detección en el que los participantes describen sus actividades ordinarias, su nivel percibido de tolerancia a la actividad o su grado de fatiga. Un ejemplo de instrumento de este tipo es el Human Activity Profile (HAP)[21]. El HAP originalmente se desarrolló para determinar la calidad de vida de las personas que participaban en un programa de rehabilitación por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Después de investigar numerosos parámetros fisiológicos y psicológicos, se observó que el aspecto más importante para la calidad de vida era la cantidad de actividad diaria que la persona era capaz de llevar a cabo. El HAP está conformado por 94 reactivos que representan actividades diarias que requieren un gasto energético promedio conocido. La persona marca cada uno de los reactivos con base en si aún es capaz de llevar a cabo la actividad o ha dejado de realizarla.

Otra prueba por escrito es la Fatigue Severity Scale[22]. Este instrumento consiste en 9 enunciados que describen síntomas de fatiga (p. ej., el ejercicio me genera fatiga; la fatiga me produce problemas frecuentes; la fatiga interfiere con mi vida laboral, familiar y social). Las personas reciben la instrucción de elegir un número entre 1 y 7 que describa con más precisión su grado de coincidencia con cada enunciado. El instrumento es breve, fácil de aplicar y se interpreta con facilidad.

Acondicionamiento aeróbico

Existen distintas pruebas para medir el acondicionamiento aeróbico, incluida la prueba con escalón y la ergometría con banda sin fin (caminadora) o bicicleta. A menudo se emplea la frecuencia cardíaca para calcular el $VO_{2máx}$ sin cuantificar el consumo de oxígeno

La *ergometría* es un procedimiento para determinar la capacidad de desempeño físico. El ergómetro es un instrumento específico que impone un nivel constante de trabajo. Se aplica una carga de trabajo determinada, que se expresa en vatios o julios por segundo, mientras la persona efectúa la tarea. Dos ejemplos de ergómetros son el ergómetro de bicicleta y el ergómetro de banda sin fin. Un ergómetro de bicicleta está integrado por una bicicleta estacionaria que tiene una cadena de fricción. La llanta delantera de la bicicleta rota y la fuerza de frenado de la cadena puede ajustarse para modificar la carga de trabajo. El ergómetro de banda sin fin se utiliza con más frecuencia para determinar el desempeño ante una carga de trabajo, en particular la función cardíaca. Durante una prueba de esfuerzo con banda sin fin, la persona camina o corre sobre una banda en movimiento. El ajuste de la velocidad y la inclinación de la banda modifican la carga de trabajo. Este cambio suele realizarse en fases predefinidas. Durante la prueba de banda sin fin se vigilan de manera continua la frecuencia cardíaca y el electrocardiografía, y se hacen determinaciones intermitentes de la presión arterial. Por lo general, la persona que se somete a la prueba sigue ejercitándose, para completar fases sucesivas de la misma, hasta que el agotamiento lo impide o se alcanza una frecuencia cardíaca predefinida o máxima.

La frecuencia cardíaca máxima se determina con base en la edad. Se dispone de tablas de frecuencia cardíaca máxima para la edad, pero como regla general la frecuencia cardíaca máxima predicha puede calcularse al sustraer la edad de 220 (p. ej., una frecuencia cardíaca objetivo para un individuo de 40 años sería de 180 lpm). La persona puede continuar ejercitándose hasta alcanzar la frecuencia cardíaca máxima predicha o hasta el

85% o el 90% de la frecuencia máxima predicha.

Equivalentes metabólicos. Los equivalentes metabólicos (MET), que son múltiplos de la tasa metabólica basal, se usan con frecuencia para expresar la carga de trabajo en distintas fases del trabajo. La energía que se invierte en una posición en reposo equivale a 1 MET y se modifica conforme cambia el tipo de actividad que se realiza (como caminar o correr). Por ejemplo, caminar a 6,4 km/h, andar en bicicleta a 17,7 km/h, jugar tenis (*individual*) o hacer carpintería requieren entre 5 y 6 MET. Correr a 9,6 km/h requiere 10 MET y hacerlo a 16 km/h, 17 MET. Las personas sedentarias saludables rara vez son capaces de ejercitarse más allá de 10 u 11 MET, en tanto que aquellas con entrenamiento intenso pueden alcanzar cargas de trabajo de 16 MET o más. En personas con CCA, las cargas de trabajo de 8 MET a menudo causan angina.

Durante las pruebas de esfuerzo con ejercicio, se solicita a los individuos que califiquen sus respuestas subjetivas a la experiencia de ejercitación. Un instrumento de empleo común para que la persona mida su percepción de la intensidad de trabajo que está realizando es la escala de esfuerzo percibido (EEP) de Borg, que se basa en la investigación que correlaciona la frecuencia cardíaca con los sentimientos generados por la ejercitación percibida[23]. La escala tiene valores que van de 6 hasta 20 (p. ej., 7 representa en extremo leve; 9, muy leve; 13, un poco fuerte; 15, fuerte; y 19, en extremo fuerte). Los valores numéricos de la escala CEP se incrementan de forma lineal con la carga de trabajo y la escala completa refleja un incremento de 10 veces para la frecuencia cardíaca. Conforme la persona realiza la prueba de esfuerzo con ejercicio, se le solicita que seleccione una cifra que corresponda con mayor precisión a sus sentimientos acerca de la ejercitación por el trabajo que está realizando. El número que se elige debe corresponder de manera aproximada a la frecuencia cardíaca dividida por 10 (p. ej., si la persona califica la experiencia de ejercitación con el número 7, la frecuencia cardíaca debe ser de 70 lpm). Se desarrolló una categoría de escala más reciente con propiedades proporcionales. Los números que se utilizan en esta escala van del 0 al 10, en donde 0 representa nada; 0,5, en extremo débil; y 10, en extremo fuerte. Con este método, las expresiones y los números que representan se colocan en la posición correcta para la escala proporcional. Cuando se utiliza esta escala en un programa de rehabilitación cardíaco de fase II suele recomendarse que las personas no excedan 30 lpm su frecuencia cardíaca en reposo. La evidencia muestra que la EEP puede predecir de modo positivo las demandas fisiológicas de un ejercicio y el desempeño personal durante una actividad de ejercitación específica[24].

Tolerancia al ejercicio y la actividad en adultos mayores

A medida que la población de adultos mayores en las sociedades occidentales aumenta, lo hace también la inquietud relativa a la tolerancia al ejercicio y la actividad. Se espera que para el año 2020 el número de personas de 60 años o más se incremente de 56 900 000 a 75 800 000 en Estados Unidos[25]. El ejercicio que se practica con regularidad beneficia a los adultos mayores me diante distintos componentes físicos y psicosociales. Estos beneficios físicos incluyen salud general y acondicionamiento físico más apropiados, mayor capacidad aeróbica máxima, prevención del descenso de la tasa de metabolismo basal, ganancias en la función cerebral y mejoramiento del equilibrio y la coordinación. Desde la perspectiva psicológica, el adulto mayor puede experimentar un mayor sentido de bienestar, un número más alto de oportunidades para tener interacción social, tasas más bajas de mortalidad y menos años con discapacidad[26].

La capacidad de los adultos mayores para realizar actividades aeróbicas, como caminar y correr, se afecta de forma adversa al avanzar la edad. La evidencia actual respalda un descenso del 5% al 15% en el $VO_{2máx}$ en varones y mujeres por década a partir de los 25 años de edad. El descenso del $VO_{2máx}$ parece deberse a adaptaciones tanto centrales como periféricas. Las reducciones en la frecuencia cardíaca mínima, el volumen latido y la masa corporal magra contribuyen a la disminución del $VO_{2máx}$.

En términos de la función del músculo esquelético, se observa disminución de la masa y la fuerza musculares, la flexibilidad y el rango de movimiento articular, y la resistencia muscu lar. El tamaño de cada uno de los músculos disminuye con el envejecimiento, sobre todo a partir de los 60 años de edad. Se refiere que la fuerza y la masa musculares disminuyen 30% a 50% entre los 30 y los 80 años de edad.

El factor más importante para la atrofia muscular en adultos mayores es la reducción de las fibras tipo II y el tamaño de las áreas de fibra muscular. La pérdida de masa muscular es secundaria a la desnervación relacionada con la edad en las fibras tipo II, que elimina su efecto trófico sobre las fibras y conduce a atrofia. Las colaterales de las fibras tipo I se extienden hacia algunas de las áreas de fibras tipo II que muestran desnervación en un intento por limitar la pérdida de fibras musculares. Esto conduce a un incremento de las unidades neuromotoras tipo I a expensas de las fibras tipo II, situación que genera una disminución de la masa muscular y su fuerza. También se reducen

la velocidad de la contracción muscular y la tasa de desarrollo de la fuerza, y la capacidad para acelerar el movimiento de la extremidad disminuye. Los cambios en las fibras elásticas y de colágeno de los tendones y ligamentos conducen a disminución de la flexibilidad y pérdida de la movilidad y estabilidad de las articulaciones[27].

Como los programas de ejercicio para adultos más jóvenes, los programas de ejercicio para adultos mayores deben incluir un énfasis en las actividades aeróbicas, el entrenamiento isométrico, ejercicios de flexibilidad o estiramiento y cambios en el estilo de vida[28]. El ejercicio isométrico, que incrementa la fuerza muscular, es en particular importante para los adultos mayores. La mayor parte de la variación de la velocidad de marcha en las personas mayores se relaciona con la fuerza de la pierna y se ha demostrado que el aumento de la misma mejora la resistencia para la caminata y el ascenso de escaleras. El entrenamiento para flexibilidad también es importante a causa del rango de movimiento limitado de la cadera, la rodilla y el tobillo que incrementa el riesgo de caídas y contribuye a los cambios en la marcha relacionados con la edad. La modificación del estilo de vida implica identificar oportunidades en la rutina de la persona para incrementar su actividad física (p. ej., bajar por las escaleras en vez de utilizar el ascensor, estacionarse más lejos de las entradas).

EN RESUMEN

La actividad física y el ejercicio denotan el proceso de movimiento del músculo esquelético y de gasto de energía. Existen 2 tipos principales de ejercicio: el aeróbico y el isométrico. El *ejercicio aeróbico* o *de resistencia* implica cambios rítmicos de la longitud muscular e incrementa la capacidad

muscular para utilizar el oxígeno de manera más eficiente a fin de que el cuerpo pueda realizar más trabajo con menos esfuerzo cardíaco y respiratorio. El *ejercicio isométrico* o *de fuerza* implica la generación de fuerza contra una resistencia baja o moderada, mejora la fuerza y el tono musculares en general, y posibilita el desarrollo de masa muscular. El ejercicio de flexibilidad, o estiramiento, promueve la flexibilidad y mejora el rango de movimiento de las articulaciones.

El cuerpo reacciona al ejercicio mediante una serie de respuestas fisiológicas que incrementan su nivel de desempeño. La frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y el volumen latido se elevan para aportar más sangre a los músculos en actividad; la ventilación minuto y la difusión de oxígeno y dióxido de carbono se incrementan para proveer oxígeno con más eficiencia con objeto de cubrir las demandas metabólicas crecientes; los

cambios locales en las arteriolas y los capilares contribuyen al incremento de la perfusión de los músculos en actividad. El *consumo de oxígeno máximo* ($VO_{2máx}$), que corresponde al volumen de oxígeno que se consume (es decir, litros por minuto), es un determinante relevante de la capacidad que la persona tiene para realizar un trabajo. La tolerancia a la actividad y el ejercicio puede valorarse de distintas maneras, incluida la utilización de pruebas escritas que cuantifican las respuestas subjetivas, o mediante pruebas como la ergometría con bicicleta o banda sin fin que miden la frecuencia cardíaca, el $VO_{2máx}$ y otras respuestas durante el ejercicio.

La capacidad de los adultos mayores para realizar actividades aeróbicas, como caminar y correr, se afecta de forma adversa por la reducción de la frecuencia cardíaca máxima, el volumen latido y la $VO_{2máx}$, junto con una disminución de la masa y la fuerza musculares, la

flexibilidad y el rango de movimiento articular, y la resistencia muscular. Los programas de ejercitación para adultos mayores deben incluir un énfasis en las actividades aeróbicas, el entrenamiento isométrico, los ejercicios de flexibilidad o estiramiento y los cambios del estilo de vida.

INTOLERANCIA A LA ACTIVIDAD Y FATIGA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir la fatiga y describir sus manifestaciones.
- Diferenciar la fatiga aguda de la crónica.
- Definir el *síndrome de fatiga crónica* y describir los hallazgos de la valoración, sus síntomas de presentación y los valores de laboratorio que se relacionan con el trastorno.

La *intolerancia a la actividad* puede verse como la carencia de una reserva de energía física o psicológica suficiente para soportar o completar las actividades diarias requeridas o deseadas. La fatiga es la sensación que se tiene cuando esas reservas energéticas se agotan. Es un estado que experimentan todas las personas en algún momento de su vida. La fatiga puede ser una respuesta física normal, como la que experimentan personas saludables después de realizar ejercicio extremo, o constituir un síntoma que presentan los individuos con una reserva limitada para la ejercitación, como quienes padecen algún trastorno cardíaco o respiratorio, anemia o desnutrición, o que reciben ciertos tipos de tratamiento farmacológico. La fatiga también puede relacionarse con falta de sueño o estrés mental.

Como la disnea y el dolor, la fatiga es un síntoma subjetivo. A menudo se describe como una sensación de no encontrarse bien y carecer de energía y

motivación para hacer algo. La fatiga difiere de la sensación de cansancio normal que la gente siente al final del día. El cansancio se alivia con un buen sueño nocturno, en tanto que la fatiga persiste no obstante se obtenga sueño suficiente o adecuado. Aunque la fatiga es uno de los síntomas más frecuentes referidos a los profesionales de la atención de la salud, es uno de los problemas de salud menos comprendidos. La fatiga no puede explicarse a partir de la aplicación de alguna medida, como la cantidad de actividad o ejercicio[29].

La base fisiológica de la fatiga incluye factores como los mecanismos diafragmáticos, motores y neurológicos. La fatiga diafragmática se presenta en enfermedades respiratorias tanto agudas como crónicas en las que la fuerza y duración del trabajo muscular exceden las reservas energéticas del músculo. La fatiga neuromuscular implica la pérdida de la capacidad máxima para generar fuerza durante el ejercicio.

PUNTOS CLAVE

INTOLERANCIA A LA ACTIVIDAD Y FATIGA

- La fatiga aguda es una fatiga muscular de inicio rápido y duración limitada al período de ejercitación. El tiempo que debe transcurrir para el desarrollo de fatiga aguda con cualquier nivel de ejercicio depende del acondicionamiento.
- El síndrome de fatiga crónica (SFC) se caracteriza por una fatiga discapacitante y muchos síntomas inespecíficos, como disfunción cognitiva, alteraciones del sueño y dolor musculoesquelético. La etiología del SFC se desconoce, pero se relaciona con distintas enfermedades crónicas como fibromialgia, depresión y síndrome de intestino irritable.

Mecanismos de la fatiga

El origen o causa de la fatiga puede ser fisiológico, psicológico, patológico o desconocido (p. ej., SFC o encefalomielitis miálgica). Pueden ocasionarla factores ambientales (p. ej., ruido excesivo, extremos de temperatura, cambios de clima); incidentes relacionados con fármacos (p. ej., consumo de tranquilizantes, alcohol, exposición a químicos tóxicos); causas relacionadas

con algún tratamiento (p. ej., quimioterapia, radioterapia, cirugía, anestesia, estudios diagnósticos); esfuerzo físico (p. ej., ejercicio); y factores psicológicos (p. ej., estrés, monotonía).

Desde la perspectiva clínica, la fatiga puede describirse en relación con la manera en que comienza, lo que parece desencadenarla y la forma en que se controla. Esta información en ocasiones ayuda a determinar la etiología de la fatiga. Se piensa que tanto la fatiga aguda como la crónica pueden existir en una misma persona, de modo similar al dolor agudo y crónico.

Fatiga física aguda

La fatiga aguda tiene inicio rápido y a menudo se define como una fatiga muscular relacionada con el incremento de la actividad, o el ejercicio, que se realiza hasta el punto del agotamiento. Con frecuencia también se vincula con una infección viral o bacteriana y puede presentarse con otros síntomas sistémicos como fiebre o malestar general[29]. Si se relaciona con fatiga muscular, se alivia poco después de cesar la actividad y sirve como mecanismo protector. El acondicionamiento físico puede influir en el inicio de la fatiga aguda. Las personas que se ejercitan con regularidad son capaces de realizar alguna actividad durante períodos más largos antes de desarrollar fatiga aguda, en comparación con los individuos sedentarios. Es probable que sean capaces de hacerlo porque sus músculos utilizan el oxígeno y los nutrimentos de manera más eficiente, y sus sistemas circulatorio y respiratorio son más capaces de aportar oxígeno y nutrimentos a los músculos en actividad.

La fatiga física aguda se presenta más rápido en el músculo que carece de condición física. Por ejemplo, la fatiga aguda a menudo se observa en individuos que se han mantenido en reposo en cama por un procedimiento quirúrgico o en quienes la actividad se limitó por efecto de alguna enfermedad crónica, como un padecimiento cardíaco o respiratorio. En estos casos, la fatiga aguda muchas veces se muestra fuera de proporción con la actividad que se realiza (p. ej., bajar los pies por el lado de la cama, sentarse en la silla por vez primera). Al reiniciar la actividad después de un período prolongado de reposo en cama o inactividad, la persona puede experimentar taquicardia e hipotensión. A menos que estos parámetros se modifiquen mediante el consumo de medicamentos como los bloqueadores β-adrenérgicos, la frecuencia cardíaca y la presión arterial son indicadores particularmente sensibles de la tolerancia o intolerancia a la actividad.

Otro ejemplo de fatiga aguda es la que presentan personas que necesitan

utilizan dispositivos de asistencia, como sillas de ruedas, caminadoras o muletas. Los músculos de la región superior del brazo están menos bien adaptados para el ejercicio prolongado que los de las piernas. Esto se debe a que los músculos del brazo se encuentran ante todo compuestos por fibras musculares tipo II. Las fibras musculares tipo II, que se emplean cuando el organismo requiere impulsos cortos de energía, se fatigan con facilidad. Como consecuencia, los individuos que utilizan sillas de ruedas o muletas pueden experimentar fatiga con rapidez hasta que sus brazos adquieren condición para sostener el aumento de la actividad.

Fatiga crónica

La fatiga crónica difiere de la fatiga aguda en términos de su inicio, intensidad, percepción, duración y alivio. La fatiga crónica es mucho más compleja y difícil de diagnosticar. Existen varias causas potenciales, como hipotiroidismo, anemia, cardiopatía, enfermedad de Lyme, fibromialgia, neumopatía, anomalías electrolíticas, tuberculosis, hepatitis y cáncer[29]. Es uno de los problemas más frecuentes que la gente con problemas crónicos de salud experimenta (tabla 11-1). En el primer nivel de atención muchas personas refieren fatiga crónica. La fatiga crónica con IC o enfisema se acepta dada la fisiopatología de estas afecciones. Otros cuadros se acompañan de fatiga transitoria, que puede controlarse con vitaminas u otros complementos farmacológicos. El resto puede cubrir los criterios para el diagnóstico de SFC o permanecer sin diagnosticarse.

TABLA 11-1 ENFERMEDADES CRÓNICAS Y CAUSAS DE FATIGA CRÓNICA

ENFERMEDAD CRÓNICA	CAUSA DE FATIGA
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Anomalías de la función inmunitaria, anorexia, debilidad muscular y factores psicológicos relacionados con la enfermedad
Anemia	Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre
Artritis	El dolor y la disfunción articulares conduce a compromiso de la movilidad, pérdida del sueño y factores emocionales
Cáncer	Presencia de productos químicos y procesos catabólicos relacionados con el crecimiento del tumor; anorexia y dificultad para alimentarse; efectos de la quimioterapia y radioterapia; y factores psicosociales, como depresión, duelo, desesperanza y miedo
Cardiopatía	
Infarto de miocardio	La muerte del tejido miocárdico genera disminución del gasto cardíaco, perfusión tisular insuficiente y compromiso de la provisión de oxígeno y nutrimentos a los órganos vitales
Insuficiencia cardíaca congestiva	El compromiso de la capacidad de bombeo del corazón da lugar a perfusión insuficiente del tejido muscular y los órganos vitales
Trastornos neurológicos	
Esclerosis múltiple	Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por reducción de la velocidad de conducción nerviosa, que produce debilidad y fatiga
Miastenia grave	Trastorno que afecta los receptores postsinápticos de acetilcolina en la unión mioneural y produce debilidad y fatiga musculares
Neumopatía crónica	Incremento del trabajo para la respiración y deterioro del intercambio de gases
Insuficiencia renal crónica	Acumulación de desechos metabólicos; trastornos de líquidos, electrolitos y acidobásico; disminución del recuento eritrocitario y de la capacidad de transporte de oxígeno por la producción insuficiente de eritropoyetina
Trastornos metabólicos	
Hipotiroidismo	Disminución de la tasa metabólica basal que se manifiesta por fatiga
Diabetes mellitus	Compromiso de la utilización de glucosa en las células musculares
Obesidad	Desequilibrio entre el consumo nutricional y el gasto energético; incremento de la carga de trabajo por exceso de peso
Miopatía por esteroides	Los glucocorticoides interfieren con la síntesis de proteínas y glucógeno, lo que conduce al desgaste muscular

Si bien la fatiga aguda con frecuencia tiene una función protectora, la fatiga crónica no. Limita la cantidad de actividad que una persona puede efectuar y puede interferir con el empleo, el desempeño de las actividades cotidianas y la calidad de vida en general. Aunque la fatiga a menudo se identifica como un síntoma de ansiedad y depresión, es importante reconocer que estas manifestaciones psicológicas pueden ser síntomas de la fatiga. Por ejemplo, los individuos con fatiga persistente por alguna enfermedad crónica pueden haber limitado sus horarios laborales, disminuido sus actividades sociales y restringido sus responsabilidades familiares habituales. Es posible que estos cambios del estilo de vida sean las razones de la depresión y no que la depresión sea la causa de la fatiga.

La fatiga crónica se presenta en un gran número de estados patológicos. Es un malestar común en personas con cáncer, cardiopatía, nefropatía en fase terminal, neumopatía crónica, hepatitis C, artritis, infección por el virus del inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), así como en trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, síndrome pospolio y enfermedad de Parkinson.

La fatiga crónica es un fenómeno casi universal en personas con cáncer. Entre el 19% y el 96% de los individuos que se someten a tratamiento por cáncer experimenta fatiga[30]. Además, después del tratamiento, del 19% al 86% de los enfermos sufre fatiga[30]. La fatiga relacionada con el cáncer puede deberse a la enfermedad misma o al tratamiento. La fatiga relacionada con el

cáncer comprende distintas dimensiones fisiológicas, sensitivas, afectivas y cognitivas. Son frecuentes una sensación de cansancio inusual con debilitamiento generalizado y una mayor necesidad de reposo. También puede haber una falta inquietante de motivación, ansiedad y tristeza, así como incapacidad para concentrarse o dificultad para pensar.

Existen varios tipos de factores relacionados con el cáncer que pueden causar fatiga; los más prominentes son los relacionados con el desequilibrio energético, como los siguientes: anemia, caquexia, estrés, dolor, infección, consumo de medicamentos y trastornos metabólicos. La teoría de las citocinas en la fatiga relacionada con el cáncer se basa, por lo menos en parte, en la observación de que los enfermos que reciben fármacos como el interferón-α como parte de su plan terapéutico experimentan una fatiga devastadora que parece estar limitada por la dosis. El interferón-α y otros fármacos que se utilizan para el manejo del cáncer también influyen sobre la liberación de otras citocinas que se vinculan con la fatiga. Al parecer las células cancerosas y el sistema inmunitario sintetizan o expresan distintas citocinas con el potencial de producir muchos de los factores que contribuyen a la fatiga, en especial interleucina (IL) 1 β y factor de necrosis tumoral α (TNF-α)[31]. Se sospecha que una de estas citocinas, el TNF-α, se relaciona con la fatiga matutina y los trastornos del sueño[32]. Otro estudio demuestra que hacer que las personas que padecen cáncer realicen un ejercicio esquelético específico genera la liberación de IL-6, que puede disminuir las concentraciones de TNF-α e IL-1 β[31].

Manejo de la fatiga crónica

Muchos de los factores patológicos que se asocian con la fatiga, como insomnio, anemia, estrés psicológico y debilidad, responden a medidas terapéuticas apropiadas. La anemia, que es frecuente entre personas con VIH/sida, individuos con nefropatía en fase terminal y personas con cáncer que reciben quimioterapia, induce fatiga al interferir con la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. En ocasiones se tratan con variantes recombinantes de eritropoyetina (epoyetina α), una hormona endógena que de ordinario sintetizan los riñones. El insomnio, que ocurre por razones diversas, como ansiedad y depresión, bochornos, nicturia y dolor, suele ser sensible a estrategias terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas. Los trastornos psicológicos, como la ansiedad y la depresión, que con frecuencia se vinculan con la fatiga, pueden tratarse con farmacos específicos. Otra causa de fatiga es la pérdida de masa muscular, fuerza muscular y resistencia. Es posible que la

persona necesite someterse a una exploración física completa y estudios de laboratorio para determinar si existen hallazgos musculoesqueléticos o neurológicos que pudieran tener impacto sobre el vigor, como miositis, síndrome de Guillain-Barré o polimialgia. O quizá deba ejercitarse a diario y de manera constante.

Síndrome de fatiga crónica

El SFC es un padecimiento que se caracteriza por fatiga discapacitante de por lo menos 6 meses de duración, que suele acompañarse de distintos síntomas inespecíficos referidos por el enfermo, como disfunción cognitiva, trastornos del sueño y dolor musculoesquelético. Al final del siglo xx y ahora en el siglo xxi, el trastorno aún es un problema relativamente común.

Definición. Puesto que la etiología del SFC se desconoce, no existen marcadores biológicos para su diagnóstico y se carece de tratamientos definitivos. Además, la sobreposición de los síntomas del SFC con otros trastornos funcionales como fibromialgia, sensibilidades químicas múltiples, depresión y síndrome de intestino irritable, que también se distinguen por fatiga, complica la capacidad para definir el síndrome con algún grado de certidumbre. De hecho, el SFC puede describir un grupo de síntomas similares que se desarrollan con trastornos fisiopatológicos distintos.

Por la necesidad de contar con criterios diagnósticos, en 1988 los CDC establecieron la definición de caso para el SFC, que fue revisada por su International Chronic Fatigue Syndrome Study Group en 1994[33]. Para clasificarse como SFC, la fatiga debe evaluarse por medios clínicos, causar agotamiento mental y físico intenso, y producir una reducción significativa del nivel de actividad del individuo respecto del premórbido. Además, debe haber evidencia de la presencia concurrente de 4 de los 8 síntomas siguientes: irritación faríngea, ganglios linfáticos cervicales o axilares hipersensibles, dolor muscular, dolor poliarticular sin aumento de volumen o eritema, cefalea, sueño no reparador y malestar general posterior al ejercicio que persiste por más de 24 h. La fatiga y los síntomas concurrentes deben tener una duración de 6 meses o más. La tabla 11-2 ilustra ejemplos de las alteraciones que pueden imitar el SFC. Los recuadros 11-1 y 11-2 delinean los síntomas definidos por los CDC para el SFC y los criterios para el diagnóstico del síndrome[33].

Fisiopatología. Las teorías de la patogénesis del SFC incluyen la expresión genética, las infecciones, el estrés y los trastornos psicológicos previos, una

disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, las insuficiencias nutricionales o el incremento del estrés oxidativo y nitrosativo[34]. A pesar de la gran cantidad de investigación y el desarrollo de varias teorías, la fisiopatología subyacente al SFC sigue sin identificarse. Muchas personas con SFC atribuyen el inicio de su enfermedad a una infección semejante a la gripe. Así, el vínculo entre agentes infecciosos como el virus Epstein-Barr, el herpesvirus humano 6, la levadura *Candida*, la bacteria *Borrelia* y otros se ha estudiado de forma extensa. No obstante, hasta la fecha ninguno de estos agentes se ha asociado de manera concluyente en una relación causa-efecto con el desarrollo del SFC[34]. Se propone que el sistema inmunitario podría reaccionar de modo excesivo a un agente ambiental (probablemente un agente infeccioso) o a estímulos internos y que sea incapaz de autorregularse una vez que la agresión infecciosa termina.

TABLA 11-2 EJEMPLOS DE ALTERACIONES QUE PUEDEN PRESENTARSE COMO FATIGA CRÓNICA

Psicológicas	Depresión	Infecciosas	Endocarditis
	Ansiedad		Tuberculosis
	Trastorno de somatización		Mononucleosis
Farmacológicas	Hipnóticos		Hepatitis
	Antihipertensivos		Enfermedad parasitaria
	Tranquilizantes		Infección por VIH
	Abuso y abstinencia de drogas		Infección por citomegalovirus
Endocrinas y metabólicas	Hipotiroidismo	Cardiopulmonares	Insuficiencia cardíaca congestiva crónica
	Diabetes mellitus		Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Hipertiroidismo apático del adulto mayor	Enfermedad del tejido conectivo-inmune	Enfermedad reumatoide
	Insuficiencia hipofisaria	Hiperreactividad	Síndrome de fatiga crónica
	Hiperparatiroidismo por hipercalcemia de cualquier origen	Trastornos del sueño	Apnea del sueño
	Enfermedad de Addison		Reflujo gastroesofágico
	Insuficiencia renal crónica		Rinitis alérgica
	Insuficiencia hepatocelular		Causas psicológicas (véase arriba)
Neoplásicas-hematológicas	Enfermedad maligna oculta (p. ej., cáncer pancreático)		
	Anemia intensa		

De Goroll, A. H., Mulley, A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient.* (6ª ed., p. 56) Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

RECUADRO 11-1 SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA SEGÚN LOS CDC

La fatiga del SFC se acompaña de síntomas característicos que duran por

lo menos 6 meses. Incluyen:

- Problemas de la memoria y la concentración.
- Problemas del sueño.
- Dolor muscular persistente.
- Dolor articular (sin eritema o aumento de volumen).
- Cefaleas.
- Hipersensibilidad en ganglios linfáticos.
- Aumento del malestar general (fatiga y sensación de enfermedad) tras el ejercicio.
- Irritación faríngea.

Otros síntomas

Los síntomas que se listan antes son los que se utilizan para establecer el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, muchas personas con SFC pueden experimentar otros síntomas, entre otros:

- Síndrome de intestino irritable.
- Depresión o problemas psicológicos (irritabilidad, cambios del estado de ánimo, ansiedad, ataques de pánico).
- Escalofríos y sudoración nocturna.
- Trastornos visuales (visión borrosa, sensibilidad a la luz, dolor ocular).
- Alergias o sensibilidad a alimentos, olores, químicos, medicamentos o ruido.
- Niebla cerebral (sensación similar a la de estar en una nebulosa mental).
- Dificultad para mantener la posición erecta, mareo, problemas del equilibrio o sensación de desmayo.

Es importante informar al profesional de atención de la salud si se experimenta cualquiera de estos síntomas. Pueden presentarse de manera concurrente al SFC o indicar que se padece algún otro trastorno tratable.

De CDC. (2010). Chronic fatigue syndrome. [En línea]. Disponible en: http://www.cdc.gov/cfs/general/symptoms/. Consultado el 23 de septiembre de 2011.

RECUADRO 11-2 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

El médico debe considerar un diagnóstico de SFC si se cubren estos 2 criterios:

- Fatiga inexplicable persistente que no se debe al ejercicio sostenido, no se alivia en grado sustancial con el reposo, es de inicio reciente (no se ha padecido durante toda la vida) y tiene como consecuencia una reducción significativa de los niveles previos de actividad.
- Presencia de 4 o más de los síntomas siguientes durante 6 meses o más:
  - Trastorno de la memoria o la concentración.
  - Malestar general posterior al ejercicio (agotamiento extremo prolongado y sensación de enfermedad tras la actividad física o mental).
  - Sueño no reparador.
  - Dolor muscular.
  - Dolor en articulaciones múltiples sin tumefacción o eritema.
  - Cefaleas de un tipo o intensidad nuevos.
  - Irritación faríngea frecuente o recurrente.
  - Hipersensibilidad a la palpación de los ganglios linfáticos cervicales o axilares.

De: CDC. (2011). Criteria for diagnosis of chronic fatigue syndrome. [En línea]. Disponible en: http://www.cdc.gov/cfs/general/diagnosis/index.html. Consultado el 22 de septiembre de 2011.

Los trastornos psicológicos con frecuencia se relacionan con el SFC, en especial ansiedad y depresión, pero esto es difícil de evaluar. Las personas con SFC tienen más probabilidad que la población general de haber experimentado algún trastorno psicológico como depresión mayor o trastorno de pánico antes del desarrollo del SFC. Sin embargo, también es cierto que una proporción significativa de esas personas con SFC no ha cursado con episodios de este tipo, ya sea antes o después del desarrollo del síndrome[34].

Se han documentado anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, como atenuación de la actividad de la hormona liberadora de corticotropina y cambios en el ritmo circadiano de la secreción de cortisol. Aunque se han identificado concentraciones bajas de hormonas tiroideas, dehidroepiandrosterona (DHEA) y cortisol en personas con SFC, estos parámetros no están disminuidos en todos los pacientes con el síndrome[34].

Los vínculos genéticos con el SFC incluyen un gen relacionado con la proteína neurodegenerativa de la enfermedad de Huntington, anomalías en la

forma en que los genes afectan la producción de energía mitocondrial-celular y conexiones con la depresión y ansiedad[34]. Además, está determinada la existencia de vínculos entre pacientes con SFC y un estado inflamatorio persistente[35].

Manifestaciones clínicas. Uno de los hallazgos más importantes en las personas con SFC es la referencia de fatiga. A menudo, el síntoma de fatiga es precedido por un resfriado o una enfermedad semejante a la gripe. Con frecuencia, el individuo describe la enfermedad como recurrente, con períodos de exacerbación y remisión. Con cada episodio subsecuente de enfermedad, la fatiga se intensifica.

Entre los hallazgos físicos se encuentra la febrícula. La fiebre es intermitente y sólo se presenta cuando la enfermedad reincide. Otros hallazgos comprenden faringitis no exudativa, ganglios linfáticos cervicales palpables e hipersensibles, crecimiento discreto de la glándula tiroides, sibilancias, esplenomegalia, mialgias, artralgias y detección de grupos hemo en heces con sigmoidoscopia subsecuente negativa.

Los problemas psicológicos incluyen compromiso de la cognición, que la persona describe como incapacidad para concentrarse y realizar tareas que antes resultaban simples. Existen referencias de trastornos del estado de ánimo y el sueño, problemas de equilibrio, alteraciones visuales y distintos grados de ansiedad y depresión.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico del SFC se basa en la integración del cuadro clínico completo de los síntomas, los hallazgos de la valoración física y los resultados de las pruebas diagnósticas. Los estudios de laboratorio se utilizan para detectar otros trastornos. Por lo general, el diagnóstico final se basa en la definición del SFC provista por los CDC (recuadro 11-1)[33]. Existe cierto grado de discusión en torno a que las personas con menos síntomas de SFC asociados pudieran recibir un diagnóstico preciso de SFC en una fase más temprana[36].

Puesto que no existe una causa conocida para el SFC, el tratamiento actual tiende a ser sintomático, enfocando en el control más que en la curación. Se centra en la instrucción, el apoyo emocional, el tratamiento de los síntomas y el control general de la salud. El manejo sintomático incluye el desarrollo de un programa de ejercicio que ayude a la persona a recuperar la fuerza. Junto con un programa de actividad estructurado, las personas deben ser alentadas a tener tanta actividad como les sea posible, al tiempo que retoman sus actividades de la vida cotidiana.

Una aproximación holística para el tratamiento del SFC resulta esencial. Con tratamiento y apoyo apropiados, la mayor parte de los pacientes con SFC muestra mejoría. Sin embargo, pueden presentarse recaídas. Las personas con diagnóstico de SFC deben seguir recibiendo cuidados de seguimiento y tratamiento con regularidad. Se dispone de grupos de apoyo locales y nacionales para las personas que padecen SFC.

EN RESUMEN

La fatiga es un estado inespecífico de cansancio físico y psicológico que cada persona reconoce. Hace que el individuo sea incapaz de llevar a cabo actividades de rutina y no se alivia con el sueño o el reposo. La fatiga aguda es resultado del desgaste excesivo del cuerpo o de grupos musculares específicos y a menudo se relaciona con la disminución de las fuentes de energía. La fatiga crónica en muchas ocasiones se asocia con un trastorno específico o una enfermedad crónica y puede aliviarse cuando los efectos de la enfermedad se corrigen. El SFC es una enfermedad compleja que tiene manifestaciones fisiológicas y psicológicas. Se caracteriza por una

fatiga debilitante. Muchas veces su diagnóstico se establece mediante un proceso de diagnóstico diferencial y su tratamiento requiere una estrategia holística.

REPOSO EN CAMA E INMOVILIZACIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los efectos de la inmovilidad y el reposo en cama prolongado sobre la función cardiovascular, pulmonar, renal, metabólica, musculoesquelética, gastrointestinal y sensitiva.
- Describir la evolución temporal de los cambios fisiológicos que se relacionan con la inmovilidad y el reposo en cama prolongado.

El reposo en cama es una de las medidas más antiguas y de utilización más común para el tratamiento de distintos trastornos médicos. Desde la perspectiva histórica, se consideraba que el reposo en cama era imperativo para las personas que convalecían de casi cualquier enfermedad. Por ejemplo, antes de 1940, el reposo en cama se prescribía durante 2 semanas después del parto, 3 semanas tras una herniorrafia y de 4 a 6 semanas luego de un infarto de miocardio. Se creía que las demandas bioquímicas y físicas complejas de la actividad física desviaban la energía de los procesos de restauración y reparación propios de la recuperación. Sin embargo, se identificaron las manifestaciones cardiovasculares, musculoesqueléticas, tegumentarias y pulmonares del reposo en cama, y éste se eliminó con rapidez de los procedimientos de atención estandarizados. Ahora se sabe que el reposo en cama es la antítesis del ejercicio y la movilidad, y que los efectos de la inmovilización por el reposo en cama causan problemas sistémicos graves[37]. La inmovilidad o el reposo en cama prolongados desafían el empleo activo de los músculos esqueléticos, el movimiento contra la gravedad, la conservación de los líquidos corporales, la distribución normal del flujo sanguíneo y el mantenimiento de las reservas cardiopulmonares. La inmovilidad puede ser

determinada por una lesión que demanda estabilización para facilitar el proceso de cicatrización o ser el resultado de trastornos que limitan la reserva física. Los efectos de la inmovilidad pueden limitarse a una sola extremidad cubierta por un aparato de yeso; afectar las piernas, como en el individuo confinado a una silla de ruedas; o comprometer todo el organismo, como en un enfermo confinado al reposo en cama.

El reposo en cama y la inmovilidad se vinculan con múltiples resultados adversos, como debilitamiento general, intolerancia a los cambios ortostáticos, atelectasias, neumonía, tromboembolias, retención urinaria, estreñimiento, atrofia muscular, osteoporosis y anomalías de la percepción sensitiva[37]. Esta sección del capítulo se concentra en los cambios fisiológicos secundarios al reposo en cama y la inmovilidad, y en las intervenciones para contrarrestar sus efectos.

PUNTOS CLAVE

REPOSO EN CAMA E INMOVILIDAD

- Las respuestas cardiovasculares al reposo en cama incluyen redistribución del volumen sanguíneo desde la región inferior del cuerpo hasta la circulación central, pérdida del acondicionamiento del corazón y reducción del agua corporal total. Puede desarrollarse intolerancia ortostática.
- La masa muscular se reduce por efecto de la atrofia por desuso y la masa ósea disminuye debido a un desequilibrio de la actividad entre los osteoclastos (resorción ósea) y los osteoblastos (síntesis ósea).

Efectos fisiológicos del reposo en cama

La posición supina que con frecuencia acompaña a la inmovilización y el reposo en cama interfiere con los efectos de la grave-dad y los estímulos para la ejercitación (figura 11-3). Mientras el cuerpo se mantiene en una posición erecta, compensa los efectos de la gravedad de distintas formas. Los músculos esqueléticos se contraen y ejercen presión contra las venas y los vasos linfáticos, y contrarrestan los efectos hidrostáticos de la gravedad que hacen que la sangre y los líquidos se acumulen en las extremidades inferiores. El movimiento contra la fuerza de gravedad mantiene el tono muscular y los

huesos se conservan más fuertes porque el sostén longitudinal del peso hace que se retengan los minerales esenciales, como el calcio, dentro de la estructura ósea.

Respuestas cardiovasculares

Después de un período de reposo en cama y de asumir la posición supina, el sistema cardiovascular muestra cambios que reflejan la pérdida de los estímulos gravitacionales y del ejercicio. Estos cambios incluyen:

1. Redistribución y cambio del volumen sanguíneo.
2. Incremento de la carga de trabajo cardíaca.
3. Hipotensión ortostática.
4. Estasis venosa con potencial de desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP).

Redistribución y cambio del volumen sanguíneo. Una de las respuestas más llamativas de la permanencia en posición supina durante el reposo en cama es la redistribución y cambio del volumen sanguíneo. En la posición supina, alrededor de 500 ml de sangre se redistribuyen de las extremidades inferiores hacia la circulación central. La mayor parte de esta sangre se desvía ha cia la cavidad torácica; una porción menor se dirige hacia los brazos y la cabeza.

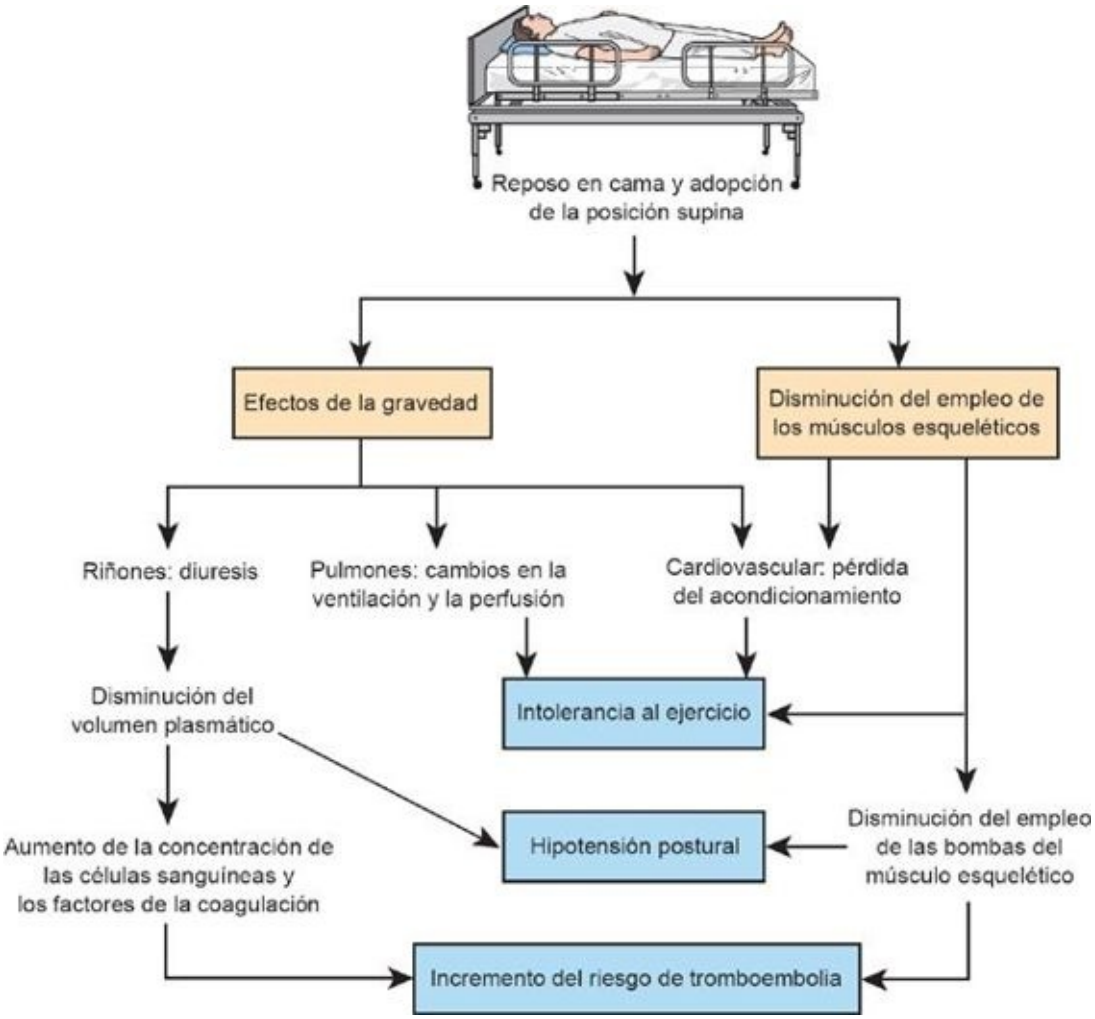


FIGURA 11-3 • Efectos de la gravedad y la disminución del empleo de los músculos esqueléticos durante el reposo en cama y al asumir la posición supina sobre las funciones cardiovascular, respiratoria y renal, y su impacto sobre la tolerancia al ejercicio y el riesgo de complicaciones, como tromboembolia e hipotensión postural.

Incremento de la carga de trabajo cardíaca. Una manifestación cardiovascular importante del reposo en cama es el aumento del trabajo que se impone al corazón. El incremento del volumen sanguíneo torácico que ocurre al asumir la posición supina da origen a un aumento de la presión venosa central y el volumen diastólico final en el ventrículo izquierdo, así como a un incremento del volumen latido y el gasto cardíaco por efecto del mecanismo de Frank-Starling. En la posición supina, el gasto cardíaco normal es de 7 l/min a 8 l/min, en comparación con un gasto cardíaco de 5 l/min a 6 l/min para una persona en posición erecta. Al inicio, el aumento del gasto cardíaco se acompaña de una ligera disminución de la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica, y del mantenimiento de la presión arterial.

Con los períodos prolongados de reposo en cama, la distensión venosa se incrementa. La distensión venosa conduce a disminución del retorno venoso hacia el corazón, junto con estabilización del volumen latido y el gasto cardíaco. Sin embargo, la frecuencia cardíaca sigue aumentando. Durante los períodos de taquicardia, el tiempo de llenado diastólico disminuye; como resultado, el corazón tiene que gastar más energía y utilizar más oxígeno para perfundir los órganos vitales y cubrir las demandas metabólicas del cuerpo. Esta respuesta se exagera cuando una persona tiene que asumir una posición erecta y comenzar la actividad después de un período prolongado de reposo en cama. Cuando un individuo comienza a realizar un ejercicio superior al máximo después del reposo en cama prolongado, la frecuencia cardíaca se incrementa mientras el volumen latido y el gasto cardíaco disminuyen. Se requieren entre 5 y 10 semanas de ejercicio de reacondicionamiento para recuperar la frecuencia cardíaca, el volumen latido y el gasto cardíaco hasta sus niveles previos al reposo en cama[38].

El reposo en cama también afecta el equilibrio hídrico. El aumento del volumen sanguíneo central inhibe la hormona antidiurética y la aldosterona, cuya consecuencia es la diuresis de agua y sodio. En la posición supina, la diuresis inicia el primer día, cuando el desplazamiento de la sangre desde las extremidades inferiores hasta la cavidad torácica tiene lugar. La pérdida de agua y sodio produce una pérdida del volumen plasmático. Después de alrededor de 4 días de reposo en cama, las pérdidas hídricas alcanzan un equilibrio. Una explicación potencial de este fenómeno es que se pierde líquido intravascular, con desplazamiento subsecuente del líquido del compartimiento intersticial hacia el vascular.

Hipotensión ortostática. Durante el reposo en cama, las fuerzas de la gravedad y la presión hidrostática sobre el sistema cardiovascular se eliminan. Después de 3 a 4 días de reposo en cama, la adopción de la posición erecta ocasiona intolerancia ortostática o postural. La permanencia de pie después del reposo en cama prolongado reduce el volumen sanguíneo central. Se presentan disminuciones del volumen latido y el gasto cardíaco junto con incrementos de la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica. Los signos y síntomas de intolerancia postural incluyen taquicardia, náuseas, diaforesis y, en ocasiones, síncope o sensación de desmayo.

El mecanismo de la intolerancia ortostática tras el reposo en cama implica factores múltiples, como disminución del volumen intravascular, descenso de la función de bomba del músculo esquelético, reducción de la inervación simpática de los vasos de resistencia y reestablecimiento del nivel

de sensibilidad de los barorreceptores que controlan la presión arterial. Puesto que los cambios en el volumen plasmático no explican del todo la intolerancia ortostática que se presenta con el reposo en cama, se piensa que el sistema nervioso simpático puede influir en esta respuesta. También se ha sugerido que la disminución del volumen latido que tiene lugar al asumir la posición erecta después de reposo en cama puede deberse a reducción del tamaño y la distensibilidad del ventrículo izquierdo que ocurren en respuesta a la disminución de las condiciones de carga del corazón[39].

Estasis venosa. La estasis venosa en las piernas deriva de la falta de función de bomba del músculo esquelético que facilita el retorno venoso hacia el corazón. La función de bomba del músculo esquelético disminuye después de que se asume la posición supina y existe una compresión mecánica de las venas por efecto de la posición de las extremidades inferiores contra la cama. Este aumento de la presión puede ocasionar daño a la íntima de los vasos y predisponer a agregación plaquetaria y formación de coágulos.

La TVP es una complicación importante del reposo en cama. Se piensa que 3 factores (a menudo denominados *tríada de Virchow*) se combinan para predisponer a la persona al desarrollo de TVP. Estos factores son:

1. Estasis del flujo venoso secundario a inactividad de las bombas de músculo esquelético.
2. Estado de hipercoagulabilidad causado por disminución del volumen intravascular y aumento de la viscosidad sanguínea y la concentración de los factores de coagulación en la sangre.
3. Lesión vascular al endotelio por la presión externa contra las venas.

El desarrollo de TVP también predispone a la formación de émbolos pulmonares. Al retomarse la actividad, existe riesgo de que trombos grandes se desprendan, avancen por el sistema circulatorio y se alojen en un vaso pulmonar.

Respuestas pulmonares

La adopción de la posición supina produce cambios en los volúmenes pulmonares y las mecánicas de la respiración. Complicaciones respiratorias como atelectasias, acumulación de secreciones, hipoxemia y neumonía son evoluciones potenciales si una persona se mantiene recostada en posición supina y en reposo en cama durante más de 24 h. En la posición supina, la respiración depende en buena parte de los músculos abdominales, más que del

movimiento de la caja torácica. El diafragma se desplaza hacia arriba más que hacia abajo, lo que disminuye el tamaño del compartimiento torácico y la resistencia de la cama limita la expansión torácica y de los pulmones. Como resultado, el volumen corriente y la capacidad residual funcional disminuyen, y la eficiencia y eficacia de la ventilación se comprometen. Así, las personas que se encuentran en reposo en cama necesitan hacer un esfuerzo mayor para respirar y en consecuencia efectúan menos respiraciones profundas. Si la persona debe mantenerse en reposo en cama, sería mejor situarla en posición prona si le es tolerable.

Una disminución de la capacidad residual funcional predispone a colapso de la vía respiratoria, desequilibrios entre la ventilación y perfusión, y compromiso del transporte de oxígeno. Los alvéolos tienden a colapsarse, lo que genera regiones de atelectasia y disminución del área de superficie para el intercambio de gases. Esto puede dar origen a cortocircuitos arteriovenosos con disminución concurrente de la oxigenación arterial. De igual forma, el consumo insuficiente de líquidos y la deshidratación pueden hacer que las secreciones se vuelvan espesas y adherentes. La estasis de las secreciones constituye un medio idóneo para el crecimiento bacteriano e incrementa el riesgo de desarrollar neumonía. La disminución de la actividad y la posición en decúbito inhiben la tos, favorecen la retención de secreciones e influyen de manera adversa sobre la distribución de las secreciones en las vías respiratorias. La tos y la respiración profunda son necesarias para prevenir la acumulación de secreciones y el colapso de las vías respiratorias.

Respuestas de las vías urinarias

Los riñones están diseñados para funcionar de manera óptima con el cuerpo en la posición erecta (figura 11-4). La anatomía del riñón es tal que la orina fluye desde la pelvis renal gracias a la gravedad, en tanto la acción de la peristalsis la desplaza por los uréteres hasta la vejiga. El reposo en cama prolongado afecta el sistema renal al modificar la composición de los líquidos corporales y predisponer al desarrollo de cálculos renales. En la posición supina, la orina no se drena con facilidad de la pelvis renal. El reposo en cama también puede predisponer a infecciones de vías urinarias, incontinencia urinaria y formación de cálculos renales por la falta prolongada de movilidad.

Una complicación importante del reposo prolongado en cama es el aumento del riesgo de desarrollar cálculos renales. El reposo prolongado en la cama causa atrofia muscular, degradación de proteínas y descalcificación ósea con desarrollo de hipercalcemia e hiperfosfatemia. La saturación de la orina con sales de calcio (es decir, oxalato de calcio y fosfato de calcio)

aunada a la estasis urinaria aumentan el riesgo de formación de cálculos renales que contienen calcio. La deshidratación incrementa todavía más la concentración de los elementos formadores de cálculos en la orina y el riesgo de litiasis.

También pueden presentarse infecciones de vías urinarias e incontinencia. La causa de la incontinencia es el vaciamiento inadecuado de la vejiga mientras la persona se encuentra en la posición supina. Esta posición contribuye al estancamiento de la orina en la vejiga y puede predisponer a la persona a infecciones vesicales y de vías urinarias.

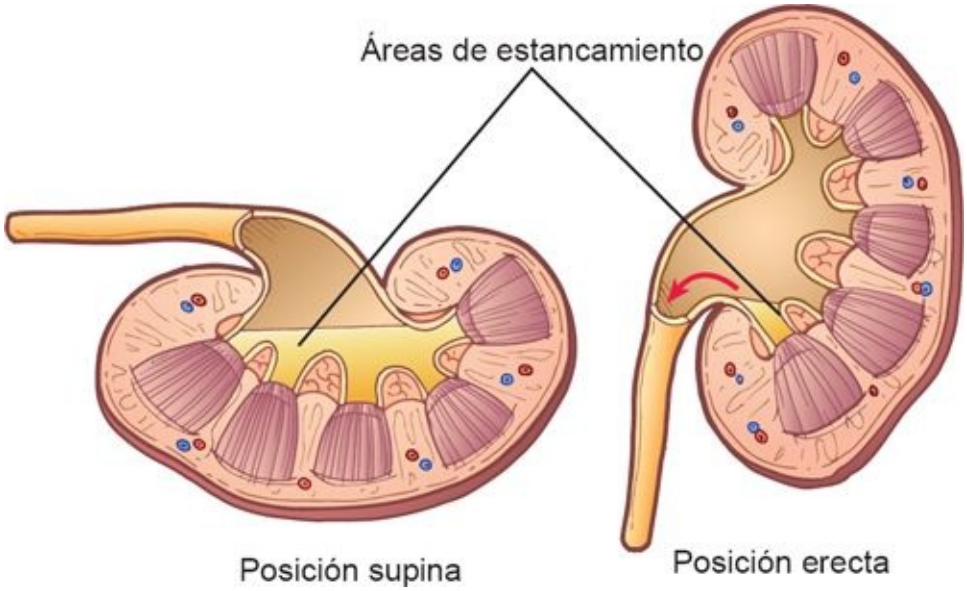


FIGURA 11-4 • Efecto de la posición del cuerpo sobre el flujo de orina en el riñón.

Respuestas musculoesqueléticas

Las respuestas musculoesqueléticas al reposo en cama y la inmovilidad reflejan los cambios asociados con la pérdida tanto del estrés gravitacional como del generado por el ejercicio. Aunado a la pérdida de fuerza, los músculos se atrofian, cambian de forma y aspecto, y se acortan cuando se inmovilizan. La atrofia por desuso puede conducir a la pérdida de casi una octava parte de la fuerza muscular por cada semana de desuso[40]. Estos cambios afectan tanto fibras musculares específicas como la masa muscular en su totalidad.

La inmovilización también reduce la capacidad para generar fuerza y aumenta la tendencia a la fatiga, la cual se debe principalmente a disminución de la masa muscular y el área de corte transversal de la fibra muscular[40]. También la capacidad oxidativa de las mitocondrias musculares se reduce.

Debido a la disminución de la capacidad oxidativa de las mitocondrias, los músculos se fatigan con más facilidad[40]. Mientras más grande y mejor entrenado esté el músculo, más rápida es la pérdida de fuerza muscular y acondicionamiento. Los músculos de la pierna tienden a perder fuerza con más rapidez que los de los brazos, pero no está claro si esto se debe a que las piernas tienen un entrenamiento relativamente mejor que los brazos, a que las piernas tienen una masa muscular mayor o a que el reposo en cama produce una disminución mayor de la actividad de las piernas que de los brazos.

Junto con el músculo, los tejidos conectivos de soporte sufren cambios al someterse a la inmovilidad o el reposo en cama. El tejido conectivo periarticular, los ligamentos, los tendones y el cartílago articular necesitan movimiento para mantenerse sanos. Los cambios de la estructura y la función del tejido conectivo se hacen evidentes entre 4 y 6 días después de la inmovilización y persisten incluso después de reiniciar la actividad normal.

La atrofia y el desuso del músculo no sólo contribuyen al desgaste y debilitamiento del tejido muscular, participan en el desarrollo de contracturas articulares. Una contractura es el acortamiento anómalo de los tejidos muscular y conectivo que hace que el músculo muestre gran resistencia al estiramiento. Las contracturas se presentan cuando los músculos no tienen la fuerza necesaria para mantener su integridad (es decir, su función apropiada y su rango de movimiento completo). Las contracturas se desarrollan de manera primordial en torno a articulaciones en las que existe un desequilibrio de la fuerza muscular entre grupos musculares antagonistas. Si se permite que avance, la contractura afecta los grupos musculares, los tendones, los ligamentos y la cápsula articular. La articulación queda limitada en su desempeño y rango de movimiento, y es más propensa a desarrollar una contractura.

Otra consecuencia de la inmovilidad prolongada y el reposo en cama para el sistema musculoesquelético es la pérdida de la mineralización ósea. El hueso es un tejido dinámico en el que tienen lugar un depósito continuo y una sustitución de minerales en respuesta al estimulo dual del soporte del peso y la tracción muscular. De acuerdo con la ley de Wolff, la densidad del hueso guarda una proporción directa con el estrés que se aplica sobre él.

El mantenimiento de la función ósea normal depende de 2 tipos de células: osteoblastos y osteoclastos. Los osteoblastos actúan en la construcción de la matriz del hueso, en tanto que los osteoclastos se encargan de la degradación de la matriz ósea. Los osteoblastos dependen del estrés que producen la movilidad y el soporte del peso para llevar a cabo su función. Durante la inmovilización y el reposo en cama, la formación de hueso nuevo

se detiene, pero los osteoclastos siguen realizando su función. Cuando el hueso experimenta una carencia de estrés, como con el reposo en cama o la inmovilización, existe un grado mayor de resorción que de formación ósea cuyo resultado es la pérdida de mineralización del hueso u osteoporosis por desuso[41]. El grado al que la desmineralización del hueso puede revertirse se desconoce; sin embargo, la pérdida permanente de masa ósea y la osteoporosis son complicaciones potenciales de la inmovilización a largo plazo.

La osteoporosis representa un aumento de la porosidad del esqueleto por reducción de la masa ósea. Los huesos pueden comprimirse con facilidad y deformarse. Por efecto de la falta de firmeza estructural, los huesos pueden fracturarse con facilidad. La mejor medida para prevenir la osteoporosis es comenzar los ejercicios con soporte de peso tan pronto como sea posible. El tipo de ejercicio que se realiza es en particular importante porque la magnitud de la carga influye sobre la densidad ósea más que el número de ciclos de carga.

Respuestas metabólica, endocrina e inmunitaria

Respuestas metabólicas. Los cambios metabólicos y endocrinos reflejan la ausencia de la estimulación tanto gravitacional como por ejercicio durante el reposo en cama y la inmovilización. La tasa metabólica basal cae en respuesta a la disminución de los requerimientos corporales de energía. Los procesos anabólicos se tornan lentos y los procesos catabólicos se aceleran, lo que conduce a un desequilibrio nutricional con balance nitrogenado negativo. Las personas con un balance nitrogenado negativo experimentan náuseas y anorexia, lo cual contribuye a su estado catabólico.

Respuestas endocrinas. En general, el reposo en cama produce un desacoplamiento de la estimulación hormonal y una falta de respuesta en el órgano blanco. Las concentraciones de hormona tiroidea tienden a fluctuar y los niveles de otras hormonas, como insulina y cortisol, tienden a reducirse. Un cambio hormonal importante que se presenta con los períodos prolongados de inmovilidad es el aumento de la concentración sérica de hormona paratiroidea (PTH) como consecuencia de la hipercalcemia secundaria al reposo en cama.

Las personas que se someten a períodos prolongados de reposo en cama con frecuencia muestran cambios en la liberación circadiana de distintas hormonas. En condiciones normales, la insulina y la hormona del crecimiento presentan 2 picos cada día. En individuos que permanecieron 30 días en

reposo en cama, se detectó un solo pico diario de estas hormonas. Otros cambios hormonales incluyen un pico vespertino de adrenalina en vez del normal que se presenta temprano en la mañana y un pico temprano de aldosterona en lugar del usual que ocurre al mediodía y se observa en personas con actividad normal.

El individuo que se encuentra en reposo en cama también experimenta una capacidad de respuesta anómala a las acciones de la insulina. La razón de esta intolerancia no obedece a la carencia de insulina, sino más bien a un incremento de la resistencia a la acción de la hormona que produce un estado de hiperglucemia e hiperinsulinemia. Las causas potenciales de la falta de respuesta de la glucosa a la hiperinsulinemia incluyen defectos en la supresión de la síntesis hepática de glucosa, defectos en la estimulación de la captación de glucosa que genera la insulina en los tejidos periféricos, o ambas. Esta resistencia inducida a la insulina podría explicar el equilibrio nitrogenado negativo que se identifica en pacientes que se someten a reposo en cama prolongado.

Respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario también sufre cambios fisiológicos relacionados con el reposo en cama, incluido un incremento de la producción de IL-1, IL-6 y TNF-α. El aumento de estos mediadores se relaciona con reacciones inflamatorias exageradas y lesión tisular[42]. La síntesis elevada de IL-1 contribuye a la pérdida ósea y de minerales que acompaña al reposo en cama.

Respuestas gastrointestinales

Las respuestas gastrointestinales al reposo en cama varían. Pérdida de apetito, disminución de la velocidad de absorción y desagrado por los alimentos se combinan para contribuir a la hipoproteinemia nutricional. La velocidad del tránsito de los alimentos por el tubo gastrointestinal se reduce cuando la persona se coloca en posición supina. La velocidad de la peristalsis disminuye 60% en dicha posición. Asimismo, la pérdida de volumen plasmático y la deshidratación se combinan para exacerbar los problemas gastrointestinales. Por tanto, el estreñimiento y la impacción fecal son complicaciones frecuentes cuando las personas experimentan períodos prolongados de inmovilización y reposo en cama. Con la inactividad, el desplazamiento de las heces por el colon se vuelve lento. El acto de la defecación requiere la acción coordinada de los músculos abdominales, el diafragma y el elevador del ano. La persona inmovilizada sufre atrofia y pérdida del tono musculares, lo que interfiere con el acto de defecación normal.

Respuestas sensitivas

El reposo en cama y la inmovilidad reducen la calidad y cantidad de información sensorial disponible para la sensibilidad cinestésica, visual, auditiva y táctil. También limitan la capacidad de la persona para interactuar con el ambiente y contribuyen al compromiso de las respuestas sensitivas. Fenómenos comunes incluyen alteraciones de la sensación de movimiento del cuerpo y las extremidades, alucinaciones visuales y auditivas, sueños vívidos, procesos de pensamiento ineficientes, pérdida de contacto con la realidad y alteración de la estimulación táctil.

Además de la privación sensorial relacionada con el reposo en cama y la inmovilización prolongada, las personas pueden experimentar una monotonía sensorial que depende del ambiente hospitalario. Los ruidos repetitivos y sin significado de los monitores cardíacos, los ventiladores y el personal hospitalario, junto con un ambiente que podría carecer de un ciclo día-noche normal, también contribuyen a las anomalías de la percepción sensorial.

Respuestas cutáneas

Excepto por las plantas de los pies, la piel no está diseñada para soportar peso. Sin embargo, durante el reposo en cama una gran área de superficie de la piel sostiene el peso y se encuentra en contacto constante con la superficie de la cama. La presión constante se transmite hacia la piel, el tejido subcutáneo y el músculo, en particular a los tejidos que cubren las prominencias óseas. Este contacto persistente causa una mayor compresión y compromete el flujo sanguíneo capilar normal, lo que interfiere con el intercambio de nutrimentos y productos de desecho. El resultado puede ser isquemia y necrosis tisulares, y desarrollo de úlceras por presión.

Evolución temporal de las respuestas fisiológicas

Las respuestas de pérdida del acondicionamiento ante la inactividad por la inmovilización y el reposo en cama afectan todos los sistemas corporales. Uno de los factores importantes que deben tenerse en mente es la rapidez con la que los cambios ocurren y el período que se requiere para sobreponerse a ellos. El cuerpo responde con un patrón característico a los efectos de la posición supina y el reposo en cama. Durante los primeros 3 días de reposo en cama, uno de los primeros cambios que se observa es una diuresis masiva. La diuresis se acompaña de aumentos de la osmolalidad sérica, el hematocrito, la distensibilidad venosa y la excreción urinaria de sodio y cloruro. Las pérdidas

hídricas se estabilizan alrededor del cuarto día. Para los días 4 a 7, se observan cambios en el sistema hemolítico. El fibrinógeno y la actividad fibrinolítica se incrementan, y el tiempo de coagulación se prolonga. El sistema cardiovascular responde con una reducción del gasto cardíaco y el volumen latido. La tasa metabólica disminuye mientras mayor sea el tiempo que se permanece en reposo en cama.

Entre los días 8 y 14 se observan efectos adicionales sobre el sistema hemolítico. El número de eritrocitos desciende y la capacidad fagocítica de los leucocitos se reduce. La masa corporal magra disminuye y después de 15 días de reposo en cama se desarrollan osteoporosis e hipercalciuria.

Respuestas psicosociales

A menudo la inmovilidad define el escenario para los cambios de la respuesta individual a la enfermedad. La gente se adapta al reposo prolongado en cama y la inmovilidad mediante distintas respuestas fisiológicas y cambios del afecto, la percepción y la cognición. Los cambios afectivos incluyen incremento de la ansiedad, temor, depresión, hostilidad, cambios rápidos del estado de ánimo y alteraciones de los patrones normales de sueño. Estos cambios del estado de ánimo se presentan en las personas hospitalizadas que se sujetan a períodos prolongados de reposo en cama e inmovilización, y en individuos que se encuentran confinados, como los astronautas y los prisioneros. La investigación sobre personas inmovilizadas o aisladas demostró que la motivación para el aprendizaje disminuye con los períodos de inmovilización prolongada, lo mismo que la capacidad para aprender y retener el aprendizaje nuevo, y transferir el aprendizaje reciente a una situación distinta.

Manejo de las personas inmovilizadas o en reposo en cama

Debe utilizarse una estrategia holística al cuidar de personas que se encuentran inmovilizadas o requieren períodos prolongados de reposo en cama. Las intervenciones y el tratamiento han de incluir acciones dirigidas a cubrir las necesidades físicas y psicosociales del individuo. Las metas de los cuidados de la persona inmovilizada comprenden estructuración de un ambiente seguro en el que el individuo no se encuentre en riesgo de complicaciones, provisión de actividades recreativas para afrontar los problemas relacionados con la privación sensorial y prevención de las complicaciones del reposo en cama

mediante la implementación de un plan de cuidados interdisciplinario que incluya horarios para cambios de posición, intervenciones profilácticas para prevenir la TVP e interconsulta con disciplinas diversas para proporcionar un abordaje de atención y tratamiento integral.

EN RESUMEN

Durante los últimos 75 años, la utilización del reposo en cama sufrió un cambio total al dejar de ser el tratamiento estándar para distintas enfermedades. Con el paso del tiempo, los hallazgos de la investigación han descrito las consecuencias deletéreas de la inactividad. Todos los sistemas orgánicos se afectan por complicaciones que derivan de la inmovilización y el reposo en cama prolongados.

Las respuestas al reposo en cama y la inmovilidad afectan todos los sistemas corporales. Uno de los factores importantes es la rapidez con que se presentan los cambios y el largo período que se requiere para sobreponerse a los efectos del reposo en cama y la inmovilización

prolongados. Los efectos adversos incluyen disminución del gasto cardíaco, intolerancia ortostática, deshidratación y privación sensorial, así como el potencial de desarrollo de tromboflebitis, neumonía, litiasis renal y úlceras por presión.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 60 años sufre un infarto agudo de miocardio. Se le dio de alta del hospital y está por ingresar a un programa de rehabilitación cardíaca. Durante su primer día en rehabilitación se le examina para identificar su tolerancia al programa de ejercicio.
   A. Una de las pruebas a las que se someterá es la prueba de esfuerzo con banda sin fin. ¿Cómo contribuirá esta prueba a la evaluación de su capacidad para realizar ejercicios?
   B. ¿Qué otras pruebas subjetivas podrían utilizarse para determinar su tolerancia al ejercicio?
2. Una mujer de 40 años que recibe tratamiento con quimioterapia por cáncer mamario refiere fatiga excesiva e intolerancia a la actividad. Se queja de que tiene tan poca energía que le resulta difícil levantarse por la mañana y tiene dificultad para concentrarse y hacer actividades tan simples como ir de compras.
   A. ¿Cuáles son algunas de las explicaciones posibles para la fatiga excesiva que esta mujer presenta?
   B. ¿Qué tipos de pruebas médicas podrían realizarse para identificar las causas potenciales de la fatiga?
   C. ¿Qué tipos de tratamiento podrían aplicarse para aliviar algunos de sus síntomas?
3. Un varón de 23 años, que sufrió fracturas múltiples y contusiones en un accidente en motocicleta, se encuentra en reposo en cama en

posición supina. Se ha mantenido en reposo en cama durante 2 días y ha perdido alrededor de 500 ml de volumen de líquido extracelular por efecto de la diuresis.

A. Explique la fisiología de la diuresis excesiva.

B. Identifique 2 complicaciones del reposo en cama que pudieran presentarse como consecuencia de su pérdida de volumen de líquido extracelular.

C. Al levantarse de la cama el cuarto día, palidece de forma súbita, su frecuencia cardíaca se incrementa y se queja de mareo. ¿Qué le ocurrió a este hombre?

Referencias

1. Ulbricht C., D'Adamo C., Edman J., et al. (2011). Roundtable discussion: An integrative approach to healthy body weight. *Alternative & Complementary Therapies* 17(2), 76–83.
2. Abete I., Astrup A., Martínez J. A., et al. (2010). Obesity and the metabolic syndrome: Role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss. *Nutrition Reviews* 68(4), 214–231.
3. Ruiz R. J., Simao R., Saccomani M. G., et al. (2011). Isolated and combined effects of aerobic and strength exercise on post-exercise blood pressure and cardiac vagal reactivation in normotensive men. *Journal of Strength and Conditioning Research* 25(3), 640–645.
4. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Leelarungrayub D., Saidee K., Pothongsunun P., et al. (2011). Six weeks of aerobic dance exercise improves blood oxidative s3s status and increases interleukin-2 in previously sedentary women. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 15(3), 355–362.
6. McDonnell M. N., Smith A. E., Mackintosh S. F. (2011). Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: A systematic review. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 92(7), 1044–1052.
7. American College of Sports Medicine. General exercise guidelines from ACSM. [Online]. Available: http://www.hughston.com/hha/a_11_4_6.htm. Retrieved September 24, 2011.
8. Center for Disease Control. (2008). Physical activity guidelines for Americans. [Online]. Available: http://www.health.gov/paguidelines/guidelines/summary.aspx. Retrieved September 26, 2011.
9. Comfort P., Pearson S. J., Mather D. (2011). An electromyographical comparison of trunk muscle activity during isometric trunk and dynamic strengthening exercises. *Journal of Strength and Conditioning Research* 25(1), 149–154.
10. Gary R. A., Cress M. E., Higgins M. K., et al. (2011). Combined aerobics and resistance exercises improves task performance in patients with heart failure. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 92(9), 1371–1381.
11. Waller M., Miller J., Hannon J. (2011). Resistance circuit training: Its application for the adult population. *Strength and Conditioning Journal* 33(1), 16–22.
12. Klabunde R. E. (2005). *Cardiovascular physiology concepts*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Brooks G. A., Fahey T. D., Baldwin K. M. (2004). *Exercise physiology: Human bioenergetics and its applications* (4th ed.). Boston, MA: McGraw-Hill.
14. DiFrancescomarino S., Sciartilli A., DiValerio V., et al. (2009). The effect of physical exercise on

endothelial function. *Sports Medicine* 39(10), 797–812.
15. Verma A., Prasad A., Elkadl G. H., et al. (2011). Peripheral arterial disease: Evaluation, risk factor modification, and medical management. *Journal of Clinical Outcomes Management 18* (2), 74–84.
16. Booher M. A., Smith B. W. (2003). Physiological effects of exercise on the cardiopulmonary system. *Clinics in Sports Medicine* 22, 1–21.
17. Fischer J. P., White M. J. (2004). Muscle afferent contributions to the cardiovascular response to isometric exercise. *Experimental Physiology* 89, 639–646.
18. Buckwalter J. B., Clifford P. S. (2001). The paradox of sympathetic vasoconstriction in exercising skeletal muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 29(4), 159–163.
19. Bi L., Triadafilopoulos G. (2003). Exercise and gastrointestinal function and disease: An evidence-based review of risks and benefits. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 1, 345–355.
20. Agostini F., Biolo G. (2010). Effect of physical activity on glutamine metabolism. *Current Clinical Nutrition & Metabolic Care* 13(1), 58–64.
21. Davidson M., Morton N. (2007). A systematic review of the Human Activity Profile. *Clinical Rehabilitation* 21(2), 151–162.
22. Burger H., Franchignoni F., Puzic N., et al. (2010). Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale in polio survivors. *Journal of Rehabilitation Research* 33(4), 290–297.
23. Borg G. A. V. (1973). Perceived exertion: A note on “history” and methods. *Medicine and Science in Sports* 5, 90–93.
24. Pereira G., Correla R., Ugrinowitsch C., et al. (2011). The rating of perceived exertion predicts intermittent vertical jump demand and performance. *Journal of Sports Sciences* 29(9), 927–932.
25. Administration on Aging. (2010). Projected future growth of the older population. [Online]. Available: http://www.aoa.gov/AoARoot/Aging_Statistics/future_growth/future_growth.aspx. Retrieved September 26, 2011.
26. 26. Ahlskog J. E., Geda Y. E., Graff-Radford N. R., et al. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying therapy of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings* 86(9), 876–884.
27. Close G. L., Kayani A., Vasilaski A., et al. (2005). Skeletal muscle damage with exercise and aging. *Sports Medicine* 35, 413–427.
28. McDermott A. Y., Mernitz H. (2006). Exercise and older patients: Prescribing guidelines. *American Family Physician* 74, 437–744.
29. Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2012). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
30. National Cancer Institute. (2011). Fatigue. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/fatigue/HealthProfessional/page1. Retrieved September 30, 2011.
31. Wood L. J., Nail L. M., Winters K. A. (2009). Does muscle derived interleukin-6 mediate some of the beneficial effects of exercise on cancer treatment related fatigue? *Oncology Nursing Forum* 36(5), 519–524.
32. Aoulzerat B. E., Dodd M., Lee K., et al. (2009). Preliminary evidence of a genetic association between Tumor Necrosis Factor alpha and the severity of sleep disturbance and morning fatigue. *Biological Research in Nursing* 11(1), 27–41.
33. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Chronic Fatigue Syndrome. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/cfs/general/index.html. Retrieved September 30, 2009.
34. Horowitz S. (2008). A holistic approach to chronic fatigue syndrome. *Alternative and Complementary Therapies* 14(3), 121–127.
35. Centers for Disease Control and Prevention. (2008). Evidence of inflammatory immune signaling in chronic fatigue syndrome: A pilot study of gene expression in peripheral blood. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/cfs/publications/pathophysiology/inflammatory_immune_signaling.ht. Retrieved September 29, 2011.
36. Davenport T. E., Stevens S. R., Baroni K., et al. (2011). Diagnostic accuracy of symptoms characterising chronic fatigue syndrome. *Disability & Rehabilitation* 33(19/20), 1768–1775.

37. Brown C. J., Friedkin R. J., Inouye S. K. (2004). Prevalence and outcomes of low mobility in hospitalized older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 52(8), 1263–1270.
38. Allen C., Glasziou P., Del Mar C. (1999). Bed rest: A potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 354, 1229–1233.
39. Convertino V. A. (1997). Cardiovascular consequences of bed rest: Effect on maximal oxygen uptake. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 29, 191–197.
40. Uebelhart D., Bernard J., Hartmann D. J., et al. (2000). Modifications of bone and connective tissue after orthostatic bedrest. *Osteoporosis International* 11, 59–67.
41. Baecker N., Frings-Meuthen P. Smith S. M., et al. (2010). Short-term high dietary calcium intake during bedrest has no effect on markers of bone turnover in healthy men. *Nutrition* 26(5), 522–527.
42. Winkleman C. (2004). Inactivity and inflammation. *AACN Clinical Issues* 15, 74–82.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 4

Infección, inflamación e inmunidad

Sue Roon, de 19 años, se presenta al consultorio de su médico de atención primaria con tumefacción en el tobillo izquierdo que hace que la zona tenga casi el doble de su tamaño normal. Le explica que esta misma inflamación se ha presentado de manera espontánea alrededor de 5 veces en los últimos 18 meses sin lesión o traumatismo. La inflamación suele durar cerca de 36 h y se resuelve por sí misma. Su proveedor de atención primaria solicita una radiografía, que no revela fractura o hallazgos anómalos. También dice a su médico que la muñeca derecha se le ha inflamado de forma similar aproximadamente 3 veces en los últimos 18 meses (de manera espontánea sin sufrir alguna lesión). Suele tomar 2 tabletas de ibuprofeno, se aplica hielo, utiliza una venda de compresión e intenta olvidar el problema y la inflamación desaparece.

Explica que, además de esta inflamación inusual, ha comenzado a sentirse más cansada que de costumbre. No puede recordar alguna razón para esto porque no ha realizado alguna actividad extenuante o sufrido alguna tensión en fecha reciente. También refiere una cefalea leve que aparece y desaparece, y comenzó de nuevo justo 2 días antes cuando inició el último cuadro de inflamación. Todos sus signos vitales son normales, pero su temperatura es de 37,9 °C. No tiene ningún otro malestar y se considera «saludable». Carece de antecedentes familiares de trastornos autoinmunitarios, como síndrome de Sjögren o artritis reumatoide. Tampoco tiene antecedentes personales de trastornos neurológicos o musculares, o malestar muscular e hipersensibilidad en los sitios anatómicos clásicos de la fibromialgia, ni está experimentando una activación de ese trastorno. Indica que ha realizado una buena cantidad de excursionismo y jardinería, pero niega haber sido mordida por alguna garrapata. Dice que no presentó ningún exantema ni considera que algún insecto la haya picado en los últimos 2 años. Sin embargo, ya que vive en Nueva Jersey (que es un área de riesgo elevado para el desarrollo de enfermedad de Lyme) y pasa mucho tiempo en exteriores, su médico de

atención primaria decide que debe ser estudiada para descartar enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*). Una biometría hemática completa con diferencial, una velocidad de sedimentación globular y un inmunoensayo enzimático para enfermedad de Lyme tienen hallazgos positivos. Se vuelve a estudiar utilizando una prueba de inmunotransferencia, que también resulta positiva para anticuerpos reactivos contra *B. burgdorferi*. Se diagnostica enfermedad de Lyme y se le administra doxiciclina, 100 mg cada 12 h durante un mes. Su médico la refiere con un infectólogo porque piensa que pudiera haber padecido enfermedad de Lyme durante 18 meses. El caso de la Srita. Roon se analiza con más detalle en este capítulo.

Mecanismos de la enfermedad infecciosa

12

Sheila C. Grossman

ENFERMEDADES INFECCIOSAS
- Terminología
- Agentes que causan enfermedad infecciosa
  - *Priones*
  - *Virus*
  - *Bacterias*
  - Rickettsiaceae, Anaplasmataceae, Chlamydiaceae *y* Coxiella
  - *Hongos*
  - *Parásitos*

MECANISMOS DE INFECCIÓN
- Epidemiología de las enfermedades infecciosas
- Portal de entrada
  - *Penetración*
  - *Contacto directo*
  - *Ingestión*
  - *Inhalación*
- Fuente
- Sintomatología
- Evolución de la enfermedad
- Sitio de la infección
- Factores de virulencia

Toxinas
Factores de adhesión
Factores de evasión
Factores de invasión
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Diagnóstico
Cultivo
Serología
Secuenciación de ADN y ARN
Tratamiento
Fármacos antimicrobianos
Inmunoterapia
Intervención quirúrgica
BIOTERRORISMO Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE EMERGENCIA MUNDIAL
Bioterrorismo
Enfermedades infecciosas mundiales

Todas las criaturas vivientes comparten 2 objetivos en la vida: la sobrevivencia y la reproducción. Esta doctrina se aplica por igual a todos los miembros del mundo viviente, lo que incluye bacterias, virus, hongos y protozoarios. Para satisfacer estas metas, los organismos deben extraer del ambiente los nutrimentos esenciales para su crecimiento y proliferación. Para organismos microscópicos incontables, este ambiente incluye el organismo humano. La tabla 12-1 enumera patógenos comunes que invaden al humano. En condiciones normales, el contacto entre los humanos y los microorganismos es incidental, y en ciertas situaciones puede beneficiar a ambos. Sin embargo, bajo circunstancias extraordinarias, la invasión del cuerpo humano por microorganismos puede producir consecuencias lesivas y con potencial mortal. Las consecuencias de estas invasiones se denominan de forma colectiva *enfermedades infecciosas*.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

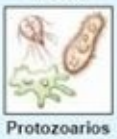
- Definir los términos *hospedero, enfermedad infecciosa, colonización, microflora, virulencia, patógeno* y *saprofito*.
- Describir el concepto de interacción hospederomicroorganismo con base en los conceptos de comensalismo, mutualismo y relaciones parasitarias.

Terminología

Todas las disciplinas *científicas* se desarrollan con un conocimiento y un vocabulario específicos, y el estudio de las enfermedades infecciosas no es la excepción. La forma más apropiada de aproximarse a este tema es una discusión breve de la terminología que se utiliza para describir las interacciones entre humanos y microbios.

Cualquier organismo capaz de dar respaldo a los requerimientos nutricionales y de crecimiento físico de otro se denomina *hospedero*. A lo largo de este capítulo, el término *hospedero* se utiliza muy a menudo para hacer referencia a los humanos que sostienen el crecimiento de los microorganismos. En ocasiones, los términos infección y colonización se emplean de manera intercambiable. Sin embargo, el término *infección* describe la presencia y multiplicación de otro organismo viviente en un hospedero, con una lesión subsecuente a este último, mientras que colonización describe el acto de establecerse de un microorganismo, un paso necesario en el proceso multifacético de la infección.

TABLA 12-1 PATÓGENOS FRECUENTES

PATÓGENO	CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES	CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES	TRATAMIENTO	ENFERMEDADES FRECUENTES
 Virus	ADN/ARN y cubierta proteica	No pueden reproducirse fuera de las células	Antivirales, pues reducen la velocidad de la multiplicación viral	Influenza, resfriado común, sarampión, VIH/sida
 Bacterias	Célula microscópica sin núcleo	Frecuentes en teclados, fuentes de agua, baños...	Antibióticos, pues reducen la velocidad de la reproducción bacteriana	Faringitis estreptocócica, algunas infecciones sinusales y pulmonares, algunos tipos de intoxicación alimentaria
 Hongos	Microscópicos, unicelulares (levaduras) o multicelulares (mohos)	Suelen infectar superficies y orificios corporales	Antimicóticos, pues destruyen las paredes celulares	Pie de atleta, infecciones por levaduras
 Protozoarios	Microscópicos, unicelulares	Comunes en las provisiones de agua en los países en desarrollo	Antiparasitarios, pues interfieren con el metabolismo de los protozoarios	Paludismo, enfermedad del sueño
 Gusanos	Multicelulares	Prefieren vivir en espacios y células corporales	Antihelmínticos, pues interfieren con el metabolismo del gusano	Gusanos redondos, gusanos planos (helmintos)

De McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human Form, Human Function: Essentials of Anatomy & Physiology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Debe eliminarse una concepción errónea frecuente desde el inicio: no todas las interacciones entre los microorganismos y los humanos son dañinas. Las superficies interna y externa expuestas del cuerpo humano se encuentran en condiciones normales y sin presencia de daño habitadas por una multitud de bacterias, que de manera colectiva se denominan *microflora* normal. Si bien las bacterias colonizadoras adquieren sustancias nutricionales y albergue, el hospedero no se afecta de modo adverso por la relación. Una interacción como ésta se conoce como *comensalismo* y los microorganismos colonizadores en ocasiones se denominan *flora comensal*. El término *mutualismo* se aplica a una interacción en la que el microorganismo y el hospedero derivan beneficios de la interacción. Por ejemplo, ciertos habitantes del tracto intestinal del humano extraen nutrimentos del hospedero y secretan productos colaterales vitamínicos esenciales para el metabolismo (p. ej., vitamina K) que el hospedero absorbe y utiliza. Una *relación parasitaria* es aquella en la que sólo el organismo infeccioso se beneficia con la relación, en tanto que el hospedero no gana nada o sufre lesión por la interacción. Si el hospedero sufre lesión o daño patológico en respuesta a una infección parasitaria, el proceso se denomina *enfermedad infecciosa*.

La gravedad de una enfermedad infecciosa puede variar desde leve hasta poner en riesgo la vida. La gravedad depende de muchas variables, incluidas la salud del hospedero en el momento de la infección y la *virulencia* (potencial de generación de enfermedad) del microorganismo. Un grupo selecto de microorganismos denominados **patógenos** son tan virulentos que rara vez se los encuentra en ausencia de enfermedad. Por fortuna, existen pocos patógenos humanos en el mundo microbiano. La mayor parte de los microorganismos la constituyen *saprofitos* inocuos, organismos de vida libre que obtienen los elementos para crecer del material orgánico muerto o en descomposición que se halla en el ambiente. Todos los microorganismos, aun los saprofitos y los miembros de la flora normal, pueden ser *patógenos oportunistas*, capaces de ocasionar una enfermedad infecciosa cuando la salud y la inmunidad del hospedero se debilitan de forma intensa por enfermedad, desnutrición o tratamiento médico.

TABLA 12-2 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PATÓGENOS MICROBIANOS HUMANOS

MICROORGANISMO	NÚCLEO DEFINIDO	MATERIAL GENÓMICO	TAMAÑO*	INTRACELULAR O EXTRACELULAR	MOTILIDAD
Priones	No	Se desconoce	55 kDa	E	–
Virus	No	ADN o ARN	0,02–0,3	I	–
Bacterias	No	ADN	0,5–15	I/E	±
Micoplasmas	No	ADN	0,2–0,3	E	–
Espiroquetas	No	ADN	6–15	E	+
Rickettsiaceae	No	ADN	0,2–2	I	–
Chlamydiaceae	No	ADN	0,3–1	I	–
Levaduras	Sí	ADN	2–60	I/E	–
Mohos	Sí	ADN	2–15 (ancho de las hifas)	E	–
Protozoarios	Sí	ADN	1–60	I/E	+
Helmintos	Sí	ADN	2 mm a >1 m	E	+

*Micrómetros, a menos que se indique lo contrario.

Agentes que causan enfermedad infecciosa

Los agentes que producen enfermedad infecciosa incluyen priones, virus, bacterias, *Rickettsiaceae* y *Chlamydiaceae*, hongos y parásitos. En la tabla 12-2 se presenta un resumen de las características sobresalientes de estos patógenos microbianos humanos.

Priones

En el pasado, los *microbiólogos* supusieron que todos los agentes infecciosos debían poseer un plan maestro genético (un genoma de ácido ribonucleico [ARN] o ácido desoxirribonucleico [ADN]) que codificara la síntesis de las

proteínas y enzimas esenciales para la sobrevivencia y la reproducción. Sin embargo, ahora se sabe que la infección puede ser transmitida mediante proteínas aisladas y en ausencia de ácido nucleico[1]. Los priones, partículas proteicas que carecen de algún tipo de genoma demostrable, son capaces de transmitir la infección[1]. Se han identificado distintas enfermedades relacionadas con priones, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kuru en el humano, así como la encefalopatía espongiforme ovina, la enfermedad de desgaste crónico en los venados y renos, y la encefalopatía espongiforme bovina (EEB o enfermedad de las vacas locas) en las reses. Las distintas enfermedades relacionadas con priones generan procesos patológicos y síntomas muy similares en sus hospederos y de forma colectiva se denominan *enfermedades neurodegenerativas transmisibles* (figura 12-1). Todas se caracterizan por una degeneración neuronal no inflamatoria de evolución lenta, que conduce a pérdida de la coordinación (ataxia), demencia y muerte en un período que varía de meses a años. De hecho, la evidencia indica que las proteínas de los priones de la encefalopatía espongiforme ovina (denominadas PrP^{SC}) son en realidad variantes alteradas o mutantes de una proteína anómala del hospedero denominada PrP celular (PrP^{C})[2]. Diferencias estructurales posteriores a la transducción hacen que las 2 proteínas se comporten de modo distinto. La PrP^{SC} es resistente a la acción de las proteasas (enzimas que degradan las proteínas excedentes o deformadas) y forma agregados en el citoplasma de las neuronas afectadas que constituyen fibrillas amiloides. La PrP^{C} normal es sensible a la proteasa y aparece en la superficie celular.

Las enfermedades por priones presentan retos importantes para su manejo debido a la estructura patógena de la PrP^{SC}. Es una estructura muy estable y, por tanto, resistente a muchos antibióticos. Los estudios que investigaron la transmisión de las enfermedades por priones en animales demostraron con claridad que los priones se multiplican, lo que condujo a los investigadores a analizar la forma en que las proteínas podían reproducirse en ausencia de material genético[1]. Con base en los modelos existentes, se sospecha que la PrP^{SC} se une a la PrP^{C} normal en la superficie celular y hace que se procese para convertirse en PrP^{SC}, que se libera de la célula y después forma agregados que son placas similares a amiloide en el cerebro. La célula luego restituye la PrP^{C} y el ciclo continúa. Conforme se acumula PrP^{SC}, se disemina por dentro de los axones de las neuronas, produce un daño cada vez mayor en las neuronas del hospedero y, por último, su incapacitación. Los priones carecen de funciones reproductivas y metabólicas, por lo que los antimicrobianos disponibles en la actualidad son inútiles contra ellos.

Virus

Los virus son los patógenos intracelulares obligados más pequeños. No tienen estructuras celulares organizadas, sino que están constituidos por una capa proteica o cápside, que circunda el centro de ácido nucleico, o genoma, de ARN o de ADN, pero nunca de ambos (figura 12-2). Algunos virus se encuentran incluidos en una cubierta lipoproteica derivada de la membrana citoplásmica de la célula del hospedero parasitada. Los virus con cubierta incluyen miembros del grupo de los herpesvirus y los paramixovirus (p. ej., influenza y poxvirus). Ciertos virus con cubierta se eliminan de manera continua de la superficie de la célula infectada envueltos en estructuras gemantes que se desprenden de la membrana celular.

Los virus de los humanos y los animales se clasifican de forma un tanto arbitraria con base en sus distintas características. Comprenden el tipo de genoma viral (ADN de 1 o 2 cadenas, o ARN), características físicas (p. ej., tamaño, presencia o ausencia de cubierta membranosa), mecanismo de multiplicación (p. ej., retrovirus), modo de transmisión (p. ej., virus transmitidos por artrópodos, enterovirus), tejido blanco y tipo de enfermedad que produce (p. ej., virus de la hepatitis A, B, C, D y E), por nombrar algunas.

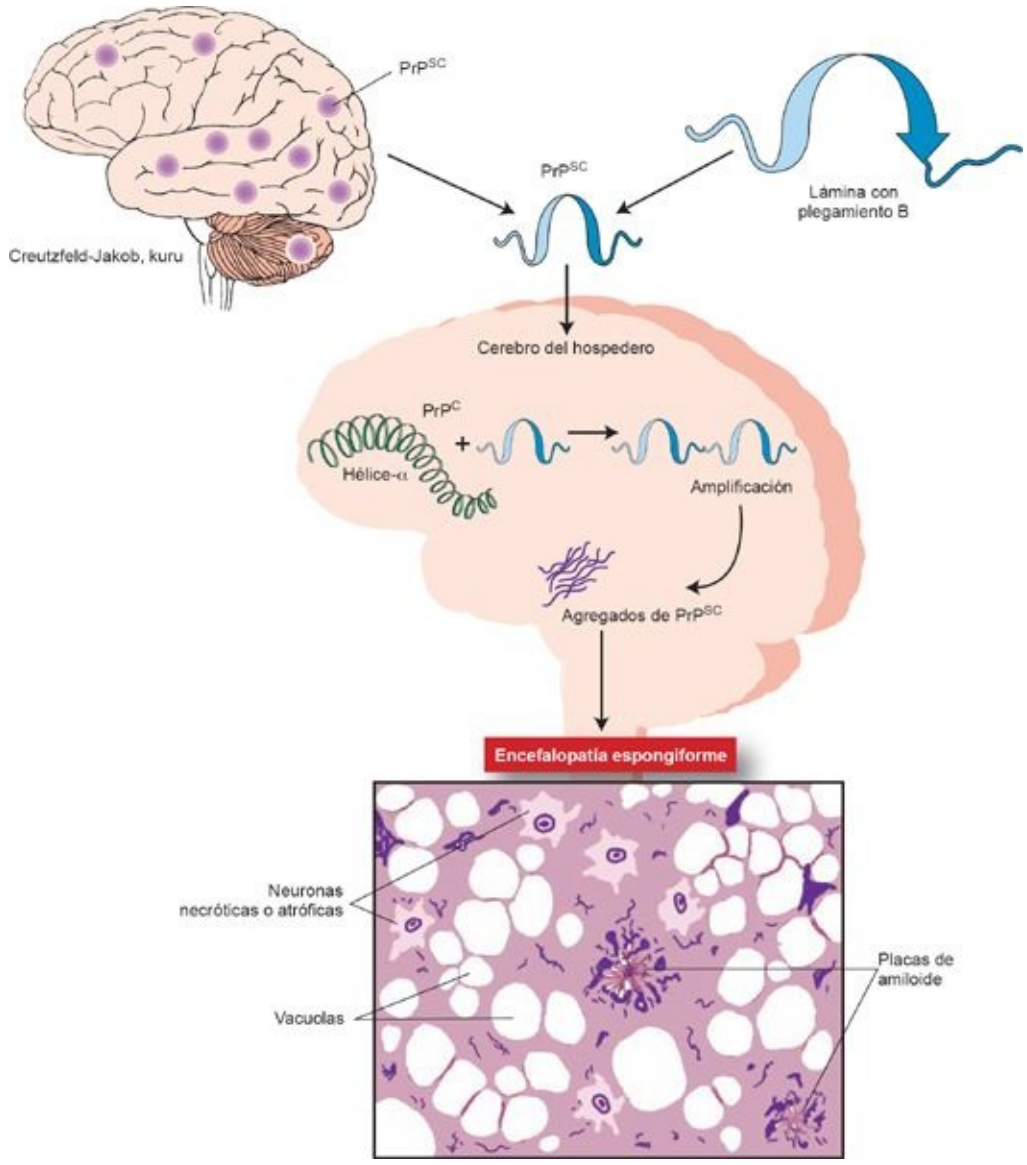


FIGURA 12-1 • Patogénesis molecular de los trastornos por priones (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1334). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los virus son incapaces de multiplicarse fuera de una célula viva. Deben penetrar una célula viviente susceptible y emplear su estructura biosintética para producir una progenie viral[3]. El proceso de multiplicación viral se muestra en la figura 12-3. No todos los agentes virales generan lisis y muerte de la célula del hospedero durante su multiplicación. Algunos virus ingresan a la célula del hospedero e insertan su genoma en el cromosoma de dicha célula, donde permanecen en estado latente y sin multiplicarse durante períodos prolongados, sin causar enfermedad. Con un estímulo apropiado, el virus

experimenta multiplicación activa y produce síntomas de enfermedad meses o años después. Los miembros del grupo de los herpesvirus y los adenovirus son ejemplos de virus latentes. Entre los herpesvirus se encuentran los agentes virales de la varicela y el herpes zóster (virus varicela-zóster), los fuegos (virus del herpes simple [VHS] tipo 1), el herpes genital (VHS tipo 2), las infecciones por citomegalovirus, la roséola (herpesvirus humano 6), la mononucleosis infecciosa (MI; virus Epstein-Barr [VEB]) (figura 12-4) y el sarcoma de Kaposi (herpesvirus 8). El reinicio de la multiplicación del virus latente puede producir síntomas de enfermedad primaria (p. ej., herpes genital) o una sintomatología del todo distinta (p. ej., herpes zóster en vez de varicela).

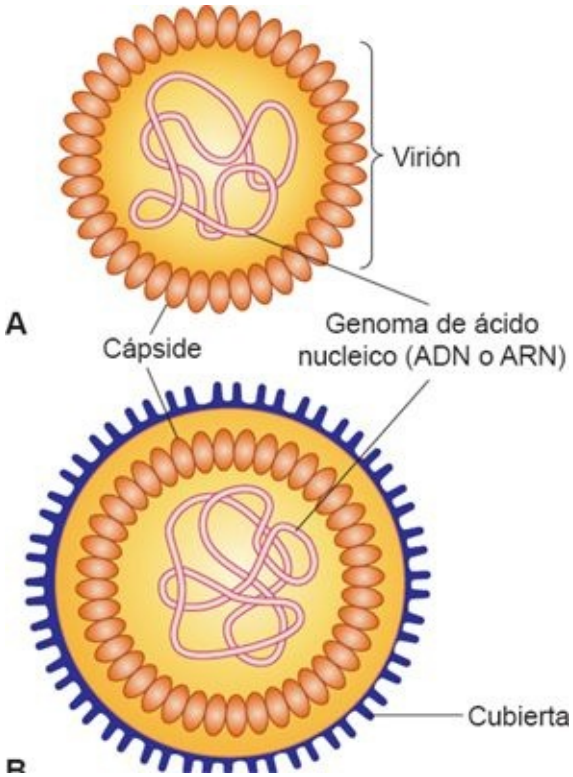


FIGURA 12-2 • (**A**) La estructura básica de un virus incluye una cubierta de proteínas que circunda el núcleo interior formado por ácido nucleico (ADN o ARN). (**B**) Algunos virus también pueden estar circundados por una cubierta externa de lipoproteínas.

Una familia de virus que ha atraído gran cantidad de atención es la *Orthomyxoviridae* o virus de la gripe. La atención se ha concentrado en la variedad H5N1, comúnmente conocida como *virus de la influenza aviar*, y la variedad H1N1, que de ordinario se conoce como *virus de la gripe porcina*. Los virus de la influenza aviar difieren de los de la influenza humana ordinarios en cuanto a los hospederos que infectan en condiciones normales. Los virus de la influenza aviar infectan de manera característica aves

silvestres. Sin embargo, en ocasiones puede surgir un virus nuevo cuyos reacomodos genéticos lo hacen más apto para infectar al humano[4]. Cuando esto sucede, la población humana es más susceptible porque la mayor parte de los sistemas inmunitarios humanos no está familiarizada con el virus. La influenza H1N1 o porcina tuvo mayor relevancia en 2009. Este virus de influenza tipo A era susceptible al oseltamivir, pero resistente a la amantadina[4]. Para la influenza se desarrollaron pruebas diagnósticas rápidas para diagnosticar la infección por virus de influenza H1N1 y de otros tipos en el humano[4].

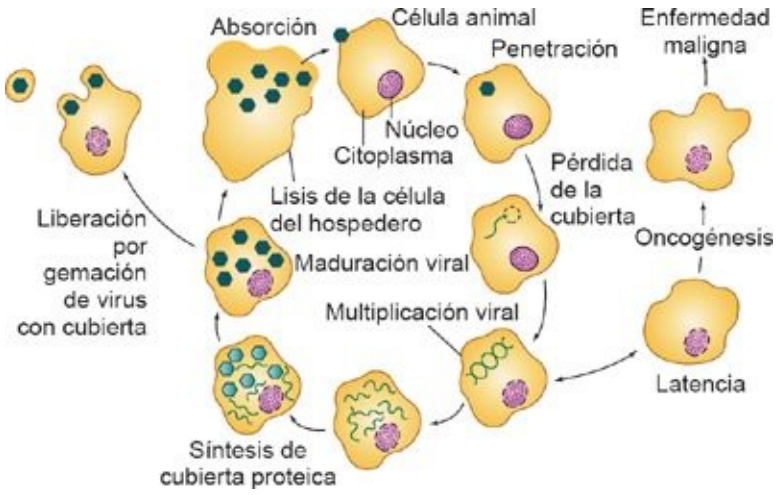


FIGURA 12-3 • Representación esquemática de las muchas consecuencias posibles de la infección viral de las células del hospedero, incluidas lisis celular (poliovirus), liberación continua de partículas virales por gemación o latencia (herpesvirus) y oncogénesis (papovavirus).

Desde los primeros años de la década los 80, los miembros del grupo de los retrovirus han recibido atención considerable tras la identificación de los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como agentes causales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los retrovirus tienen un mecanismo de multiplicación único. Después de ingresar a la célula del hospedero, el genoma viral de ARN origina primero una copia de ADN mediante la acción de una enzima viral denominada *transcriptasa inversa*. La copia del ADN viral se integra luego al cromosoma del hospedero, donde permanece en estado latente, de manera similar a los herpesvirus. Su reactivación y multiplicación requieren la reversión completa del proceso. Algunos retrovirus lisan la célula del hospedero durante el proceso de multiplicación. En el caso del VIH, las células infectadas regulan el sistema de defensa inmunitario del hospedero y su lisis conduce a una supresión permanente de la respuesta inmunitaria[2].

Además de ocasionar enfermedades infecciosas, ciertos virus también tienen capacidad para transformar las células normales del hospedero en células malignas durante su ciclo de multiplicación. Este grupo de virus se denomina *oncógeno* e incluye ciertos retrovirus y virus de ADN, como los herpesvirus, adenovirus y papovavirus. Los virus del papiloma humano (VPH), miembros de la familia de los papovavirus, generan verrugas cutáneas y genitales, y varios de sus genotipos se relacionan con el cáncer cervicouterino. La primera vacuna para prevenir el cáncer cervicouterino, las lesiones genitales precancerosas, las verrugas genitales y los cánceres anal y bucofaríngeo por VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 se desarrolló en 2006[5].

Bacterias

Las bacterias son microorganismos unicelulares que se multiplican de manera autónoma y se conocen como *procariotas* porque carecen de un núcleo organizado. En comparación con las células eucariotas nucleadas, la célula bacteriana es pequeña y su estructura es más bien primitiva[3]. De modo similar a las células eucariotas, pero a diferencia de los virus, las bacterias contienen tanto ADN como ARN. Son las células vivas más pequeñas y su tamaño varía entre 0,1 µm y 10 µm[2]. No contienen orgánulos intracelulares organizados y su genoma consiste en un solo cromosoma de ADN. Muchas bacterias albergan de manera transitoria porciones extracromosómicas más pequeñas de ADN circular denominadas *plásmidos*. En ocasiones, los plásmidos contienen información genética que incrementa la virulencia o resistencia del microorganismo a los antibióticos.

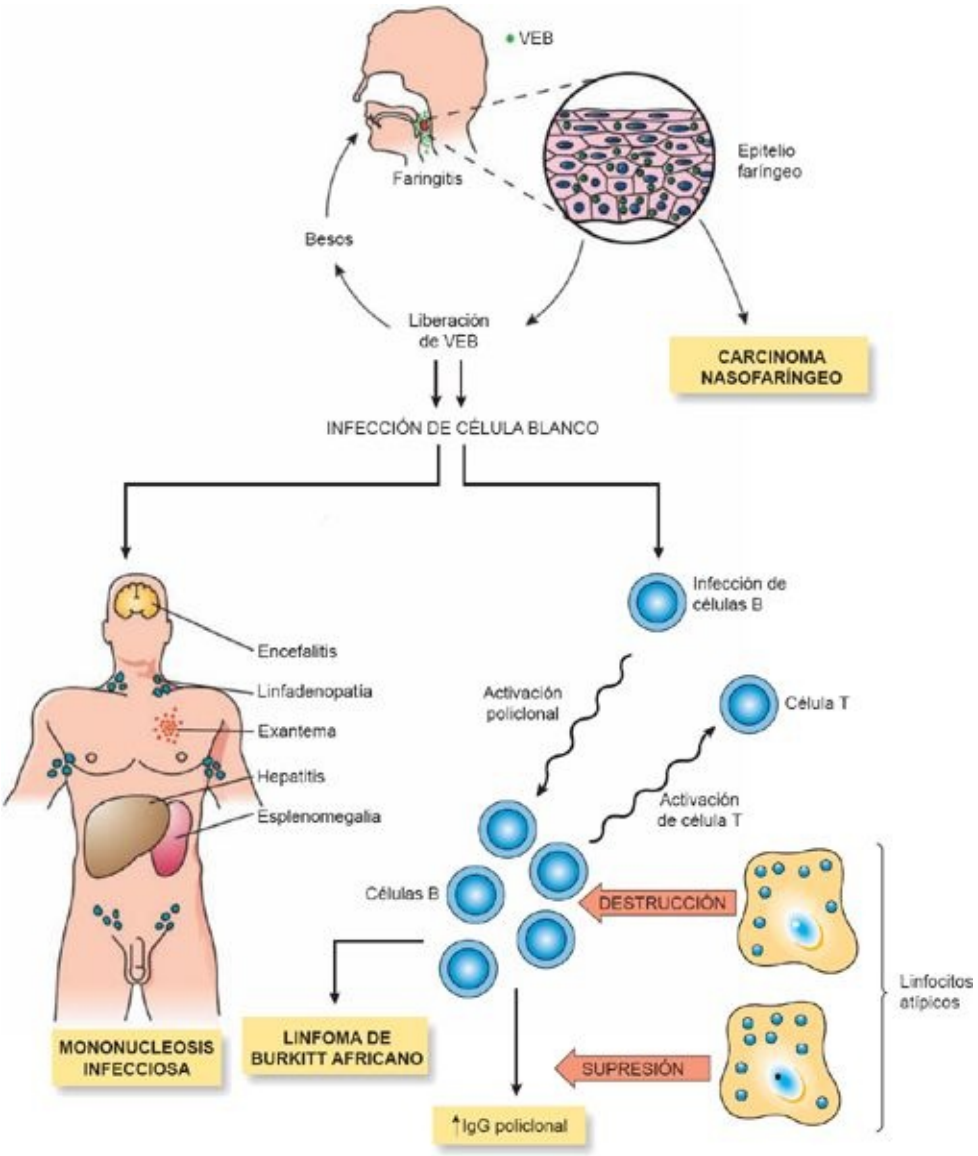


FIGURA 12-4 • Papel del virus Epstein-Barr (VEB) en la mononucleosis infecciosa (MI), el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Burkitt. El VEB invade las glándulas salivales o el epitelio faríngeo y se multiplica en ellos, para liberarse a la saliva y las secreciones respiratorias. Además, en algunas personas el virus transforma las células epiteliales de la faringe, que luego pueden dar origen a un carcinoma nasofaríngeo. En otros individuos que no cuentan con inmunidad por exposición durante la niñez, el VEB puede producir MI. El VEB puede infectar los linfocitos B y estimular la producción de linfocitos atípicos, que eliminan las células B infectadas por el virus y suprimen la síntesis de inmunoglobulinas. Algunas células B infectadas pueden transformarse en linfocitos malignos del linfoma de Burkitt (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 344). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La célula procariota se organiza en un compartimiento interno conocido como *citoplasma*, que contiene la maquinaria reproductiva y metabólica de la célula. El citoplasma está circundado por una membrana lipídica flexible, llamada *membrana citoplásmica*[2]. Ésta, a su vez, está incluida en una pared

celular rígida. La estructura y la síntesis de la pared celular determinan el aspecto microscópico de la bacteria (p. ej., esféricas [cocos], helicoidales [espiroquetas] o elongadas [bacilos]). Casi todas las bacterias sintetizan una pared celular compuesta por un polímero distintivo conocido como *peptidoglucano*. Este polímero es sintetizado sólo por los procariotas y, por ende, es un objetivo atractivo para el tratamiento antibacteriano. Varias bacterias sintetizan una cápsula extracelular compuesta por proteínas o carbohidratos. La cápsula protege el microorganismo de los riesgos ambientales, como las defensas inmunitarias del hospedero.

Ciertas bacterias son móviles, al contar con apéndices externos similares a látigos denominados *flagelos*. Los flagelos rotan como una hélice y transportan el microorganismo por el ambiente líquido. Las bacterias también pueden sintetizar estructuras similares al pelo que se proyectan desde la superficie celular y se denominan pilus o *fimbrias*, y les permiten adherirse a superficies como las mucosas o a otras bacterias.

La mayor parte de los procariotas se reproduce por medios asexuales mediante división celular simple. La forma en que el microorganismo se divide puede influir sobre su morfología microscópica. Por ejemplo, cuando los cocos se dividen en cadenas, se denominan *estreptococos*; cuando lo hacen en pares, *diplococos*; cuando lo hacen en racimos, *estafilococos*[2]. La velocidad de crecimiento de las bacterias difiere mucho entre las distintas especies y depende en gran medida de las condiciones físicas de crecimiento y la disponibilidad de nutrimentos. En el laboratorio, una sola bacteria que se sitúa en un ambiente de crecimiento apropiado, como una placa de agar, se reproduce en un grado tal que constituye una colonia visible compuesta por millones de bacterias en pocas horas (figura 12-5).

Sin embargo, en la naturaleza las bacterias rara vez permanecen como células aisladas que flotan en un ambiente acuoso. Más bien prefieren adherirse y colonizar las superficies ambientales, con lo que producen comunidades estructuradas denominadas *biopelículas*[6]. La organización y la estructura de las biopelículas les permiten acceder a los nutrimentos disponibles y eliminar sus desechos metabólicos. Dentro de una biopelícula, cada uno de los microorganismos recurre a señales químicas como mecanismo de comunicación intercelular primitivo para representar el estado del ambiente. Estas señales informan a los miembros de la comunidad el momento en que se dispone de nutrimentos suficientes para proliferar o cuándo las condiciones ambientales justifican su permanencia en estado de latencia o la evacuación. Los ejemplos de biopelículas son abundantes en la

naturaleza y se identifican en las superficies de los ambientes acuáticos y en los humanos. El 80% de todas las infecciones crónicas depende de la presencia de biopelículas[7].

El aspecto físico de la colonia de bacterias que crece en la placa de agar puede ser característico de una sola especie. Las bacterias también se identifican con base en la forma en que se dividen[2]. Algunas bacterias sintetizan pigmentos que dan a las colonias una tonalidad única; algunas producen esporas muy resistentes al enfrentarse a un ambiente muy desfavorable. Las esporas pueden permanecer en un estado silente casi de manera indefinida hasta que encuentran condiciones de crecimiento apropiadas, momento en el que germinan y el microorganismo retoma su tasa de metabolismo y multiplicación normal.

Las bacterias son formas de vida en extremo adaptables. Se encuentran no sólo en el humano y otros hospederos, sino en casi todos los extremos ambientales del mundo. Sin embargo, cada especie bacteriana tiene una serie bien definida de parámetros de crecimiento, incluidos nutrición, temperatura, luz, humedad y atmósfera. Las bacterias con requerimientos de crecimiento en extremo estrictos se denominan *fastidiosas*. Por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae*, la bacteria que causa la gonorrea, no puede vivir durante períodos prolongados fuera del cuerpo humano[2]. Algunas bacterias requieren oxígeno para su crecimiento y metabolismo, y se conocen como *aeróbicas*. Otras no pueden sobrevivir en un ambiente que contiene oxígeno y se denominan *anaeróbicas*. Un microorganismo capaz de adaptar su metabolismo a las condiciones aeróbicas o anaerobias se conoce como *anaeróbico facultativo*.

En el laboratorio, las bacterias suelen clasificarse de acuerdo con su aspecto microscópico y sus propiedades de tinción celular. La técnica de Gram es el procedimiento de tinción de utilización más amplio. Las bacterias se designan microorganismos *grampositivos* si se tiñen de color violeta con un pigmento básico primario (por lo general, cristal violeta). Las que no se tiñen con cristal violeta pero se tiñen de rojo con una segunda tinción (safranina) se denominan microorganismos gramnegativos. Las características de tinción y la morfología microscópica se utilizan en combinación para describir las bacterias. Por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*, el agente que ocasiona la escarlatina y la fiebre reumática, es un microorganismo estreptocócico grampositivo de forma esférica, que crece en cadenas y se tiñe de tono violeta con la tinción de Gram. *Legionella pneumophila*, la bacteria responsable de la enfermedad del legionario, es un bacilo gramnegativo.

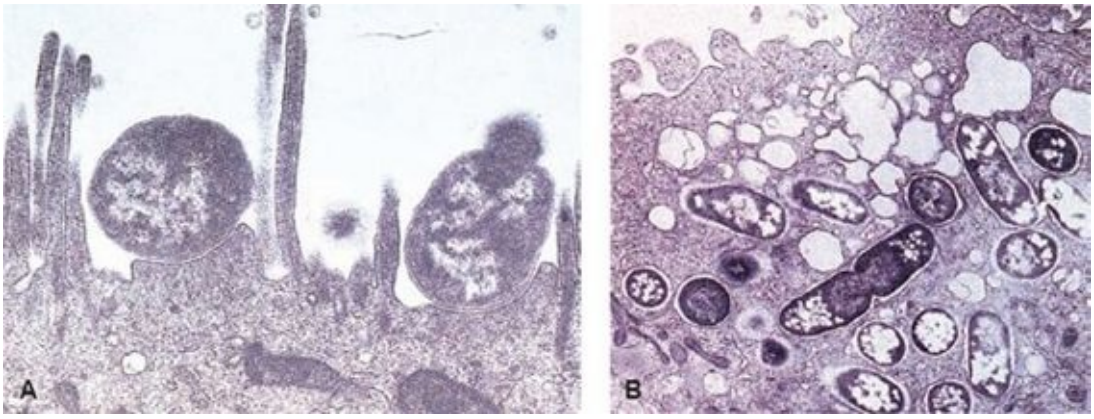


FIGURA 12-5 • Infecciones entéricas por *E. coli*. (**A**) Infección por *E. coli* enteropática. La microscopia electrónica muestra a *E. coli* adherida a las células de la mucosa y destrucción de las microvellosidades. (**B**) *E. coli* enteroinvasiva. La microscopia electrónica revela la presencia de *E. coli* dentro de una célula (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 357). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Otro medio para clasificar las bacterias con base en sus propiedades de tinción microscópica es la *tinción ácido-alcohol resistente*. Por su contenido único de ácidos grasos en la membrana celular y su composición, ciertas bacterias se resisten a la decoloración de una tinción primaria (ya sea carbol-fucsina o una combinación de auramina y rodamina) cuando se tratan con una solución de ácido-alcohol. Estos microorganismos se denominan *ácido-alcohol resistentes* e incluyen distintos patógenos humanos relevantes, entre los que destacan *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias[2].

Con fines taxonómicos (es decir, de identificación y clasificación), cada miembro del reino bacteriano se clasifica dentro de un grupo pequeño de microorganismos con relación bioquímica y genética que se denomina género, y se subdivide en individuos específicos al interior del género a los que se llama *especies*. El género y la especie asignados al microorganismo se reflejan en su nombre (p. ej., *Staphylococcus* [género] *aureus* [especie]).

Espiroquetas. Las *espiroquetas* son una categoría excéntrica de bacterias que se menciona por separado debido a su morfología celular inusual y mecanismo distintivo de motilidad. Desde la perspectiva técnica, las espiroquetas son bacilos gramnegativos, pero son únicos en el sentido de que la forma de la célula es helicoidal y la longitud del microorganismo excede por mucho su anchura. Una serie de filamentos se enrolla en torno a la pared celular y se extiende por toda la longitud de la célula. Estos filamentos impulsan el microorganismo por un ambiente acuoso con un movimiento en sacacorchos.

Las espiroquetas son microorganismos anaeróbicos y comprenden 3 géneros: *Leptospira, Borrelia* y *Treponema*. Cada género tiene cepas saprofitas y patógenas. Las leptospiras patógenas infectan un gran número de animales salvajes y domésticos. Los animales infectados liberan los microorganismos al ambiente a través de las vías urinarias. La transmisión a humanos tiene lugar por el contacto con animales infectados o los alrededores infectados por orina. Las leptospiras acceden al hospedero de forma directa a través de las membranas mucosas o por sitios de pérdida de continuidad en la piel y pueden producir una enfermedad grave y potencialmente mortal que se conoce como *síndrome de Weil*. En contraste, las borrelias se transmiten a los humanos a partir de animales infectados mediante la mordedura de un artrópodo vector como los piojos o las garrapatas. El género *Borrelia* incluye los agentes que causan la fiebre recurrente (*Borrelia recurrentis*) y la enfermedad de Lyme (*B. burgdorferi*).

Las especies patógenas de *Treponema* no requieren intermediarios y se diseminan de una persona a otra por contacto directo. El miembro más importante del género es *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis.



La Srita. Roon, la mujer con diagnóstico de enfermedad de Lyme a quien pertenece el estudio de caso con que comienza la unidad, no recuerda haber sido mordida por alguna garrapata ni presentó un exantema en ojo de buey o eritema migratorio (52% de las personas no desarrolla exantema). Sin embargo, las garrapatas que portan la enfermedad de Lyme (*B. burgdorferi*) tienen menos de 2 mm de longitud. Por ello, es probable que no observara la garrapata adherida. La Srita. Roon tiene manifestaciones clínicas evidentes del sistema nervioso central y musculoesqueléticas, como cefalea, fatiga y dolor, y tumefacción articulares. En definitiva, la Srita. Roon presenta el cuadro clínico «clásico» de una persona afectada por la enfermedad de Lyme.

Micoplasmas. Los micoplasmas son procariotas unicelulares capaces de multiplicarse de modo independiente. Estos microorganismos tienen menos de una tercera parte del tamaño de una bacteria, con alrededor de 0,3 µm de diámetro mayor, y contienen un genoma pequeño de ADN cercano a la mitad del tamaño del cromosoma bacteriano. Las células se componen de un citoplasma circundado por membrana, pero, a diferencia de las bacterias, los micoplasmas no sintetizan una pared celular rígida de peptidoglucanos. En consecuencia, el aspecto microscópico de la célula es muy variable, que va

desde la configuración cocoide hasta la filamentosa, y los micoplasmas son resistentes a los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular, como las penicilinas y las cefalosporinas.

Los micoplasmas que afectan a los humanos se dividen en 3 géneros: *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Acholeplasma*. Los 2 primeros requieren obtener colesterol del ambiente para sintetizar su membrana celular; los acoleplasmas no. En el hospedero humano, los micoplasmas son comensales. Sin embargo, distintas especies son capaces de producir enfermedades graves, entre otras neumonía (*Mycoplasma pneumoniae*), infecciones genitales (*Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*) e infecciones respiratorias en neonatos con peso bajo al nacer transmitidas por la madre (*U. urealyticum*)[2, 8].

PUNTOS CLAVE

AGENTES TRANSMISORES DE ENFERMEDAD INFECCIOSA

- Los microorganismos pueden dividirse en eucariotas (hongos y parásitos), que contienen un núcleo circundado por una membrana, y procariotas (bacterias), en los que el núcleo no está separado.
- Los eucariotas y los procariotas se consideran organismos porque contienen todas las enzimas y el equipo biológico necesario para multiplicarse y aprovechar la energía metabólica.

Rickettsiaceae, Anaplasmataceae, Chlamydiaceae y Coxiella

Este grupo interesante de microorganismos combina las características de los agentes virales y bacterianos para causar enfermedad en el humano. Todos son patógenos intracelulares obligados, como los virus, pero sintetizan una pared celular rígida de peptidoglucanos, se reproducen asexualmente por división celular y contienen ARN y ADN, de modo similar a las bacterias[2].

Las *Rickettsiaceae* dependen de la célula del hospedero para obtener las vitaminas y los nutrimentos esenciales, pero las *Chlamydiaceae* parecen atrapar productos intermedios del metabolismo energético, como el trifosfato de adenosina (ATP). Las *Rickettsiaceae* infectan las células de ciertos artrópodos, como las pulgas, las garrapatas y los piojos, pero no les producen enfermedad[9]. Los microorganismos se transmiten de manera accidental al humano por la mordedura del artrópodo (es decir, el vector) y producen distintas enfermedades con potencial mortal, como la fiebre manchada de las

Montañas Rocosas y el tifo epidémico. Dicha fiebre es una enfermedad de informe obligatorio cuya frecuencia se incrementó durante la última década de 2 casos por millón de personas a 8 casos por millón de personas[9]. Sin embargo, la tasa de muerte ha disminuido hasta cerca de un 0,5%[9].

Las *Chlamydiaceae* son un poco más pequeñas que las *Rickettsiaceae* pero tienen una estructura similar y se transmiten de forma directa entre los vertebrados susceptibles sin un hospedero artrópodo intermediario. La transmisión y la multiplicación de las *Chlamydiaceae* ocurren en un ciclo de vida definido. La forma infecciosa, denominada *cuerpo elemental*, se adhiere a la célula del hospedero e ingresa a ella, donde se transforma en un *cuerpo reticulado* más grande[2]. Éste se somete a multiplicación activa para constituir cuerpos elementales numerosos, que luego se liberan hacia el ambiente extracelular para dar inicio a otro ciclo infeccioso. Las enfermedades generadas por clamidias en los humanos incluyen las infecciones genitales de transmisión sexual (*Chlamydophila trachomatis*), que son las enfermedades bacterianas de transmisión sexual (ETS) más frecuentes[10]; infecciones oculares y neumonía en el neonato (*C. trachomatis*); infecciones de la vía respiratoria superior e inferior en niños, adolescentes y adultos jóvenes (*Chlamydophila pneumoniae*), que por lo general no causan una enfermedad grave a menos que exista algún trastorno pulmonar subyacente[2]; y enfermedad respiratoria adquirida a partir de aves infectadas (*Chlamydia psittaci*).

Los microorganismos que pertenecen a la familia *Anaplasmataceae* (incluidos los géneros reorganizados *Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia* y *Wolbachia*) también son intracelulares obligados que se asemejan a las *Rickettsiaceae* en estructura y producen distintas enfermedades en animales y humanos, algunas de las cuales tienen como vector una garrapata. Estos microorganismos tienen como blanco los leucocitos mononucleares y polimorfonucleares del hospedero para lograr la infección y, de manera similar a las *Chlamydiaceae*, se multiplican en el citoplasma de los leucocitos infectados dentro de vacuolas denominadas *mórulas*. No obstante, a diferencia de las *Chlamydiaceae*, las *Anaplasmataceae* no tienen un ciclo de vida definido y son independientes de la célula del hospedero para la producción de energía. *Ehrlichia sennetsu*, que se restringe ante todo a Japón, produce una enfermedad denominada *fiebre sennetsu* que se asemeja a la mononucleosis infecciosa. La enfermedad que este microorganismo produce difiere de la causada por otras *Anaplasmataceae* porque se relaciona con el consumo de pescado crudo infestado por parásitos infectados por *E. sennetsu*. Las infecciones más comunes ocasionadas por las *Anaplasmataceae* son las

erliquiosis monocítica y granulocítica del humano. La erliquiosis monocítica humana es una enfermedad causada por *Ehrlichia chaffeensis* y *E. canis* que puede confundirse con facilidad con la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

La gravedad de la enfermedad clínica varía desde los cuadros leves hasta los que ponen en riesgo la vida. Sus manifestaciones comprenden malestar general, anorexia y náuseas, fiebre y cefalea. A menudo se observan disminuciones del recuento leucocitario (leucopenia) y plaquetario (trombocitopenia). Las complicaciones graves comprenden insuficiencia respiratoria grave, encefalopatía e insuficiencia renal aguda. La enfermedad suele ser más grave en adultos mayores y personas con compromiso de la función inmunitaria. La evidencia valida la importancia del tratamiento antibiótico empírico cuando se sospecha erliquiosis porque es posible el desarrollo de una infección fulminante que pone en riesgo la vida en personas con inmunocompromiso[11]. La erliquiosis granulocítica humana, que es causada por 2 especies (*Anaplasma phagocytophilum* y *Ehrlichia ewingii*), también es transmitida por garrapatas. Los síntomas son similares a los que se observan en la erliquiosis monocitotrópica humana.

El género *Coxiella* contiene una sola especie, *Coxiella burnetii*. Como sus contrapartes rickettsias, se trata de un microorganismo intracelular gramnegativo que infecta distintos animales, entre otros el ganado vacuno, ovino y caprino[2]. En el humano, la infección por *Coxiella* produce una enfermedad denominada *fiebre Q*, caracterizada por un cuadro febril inespecífico que suele acompañarse de cefalea, escalofríos y síntomas leves similares a los de la neumonía[12]. El microorganismo tiene una forma muy resistente parecida a las esporas que se transmite al humano cuando entra en contacto con aerosoles de tejido animal contaminado (p. ej., durante el procesamiento de la carne) o por la ingestión de leche contaminada.

Hongos

Los hongos son saprofitos eucariotas de vida libre que se distribuyen en todos los hábitats de la tierra. Algunos son miembros de la microflora humana normal. Por fortuna, pocos hongos son capaces de causar enfermedades en los humanos y casi todas son infecciones incidentales autolimitadas de la piel y el tejido subcutáneo. Las infecciones micóticas graves son raras y suelen iniciarse por heridas por punción o inhalación. No obstante su naturaleza inocua ordinaria, los hongos pueden generar afecciones oportunistas que ponen en riesgo la vida cuando la capacidad de defensa del hospedero está

inhabilitada.

Los hongos pueden dividirse en 2 grupos, levaduras y mohos, con base en diferencias rudimentarias de su morfología. Las levaduras son microorganismos de una sola célula, con un tamaño aproximado al de los eritrocitos, que se reproducen por un proceso de gemación. Las gemaciones se separan de la célula progenitora y maduran para constituir células hijas idénticas. Los mohos producen filamentos largos, huecos y ramificados que se denominan *hifas*. Algunos mohos forman paredes transversales, que segregan las hifas en compartimientos, en tanto que otros no lo hacen. Un número limitado de hongos es capaz de crecer en forma de levaduras a una temperatura y como mohos en otra. Estos microorganismos se denominan *hongos dimorfos* e incluyen cierto número de patógenos humanos, como los agentes que producen la blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*), la histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*) y la coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*).

El aspecto de una colonia micótica tiende a reflejar su composición celular. Las colonias de levaduras suelen tener un aspecto liso y una textura cérea o cremosa. Los hongos tienden a producir colonias algodonosas o polvosas compuestas por parches de hifas que se denominan de manera colectiva *micelio*. El micelio puede penetrar la superficie de crecimiento o proyectarse por encima de la colonia como las raíces y las ramas de un árbol. Las levaduras y los mohos sintetizan una pared celular rígida que no guarda relación química con el peptidoglucano de las bacterias y, por tanto, no es susceptible a los efectos de los antibióticos semejantes a la penicilina.

La mayor parte de los hongos es capaz de reproducirse de manera sexual o asexual. El primer proceso implica la fusión de los cigotos con la generación de una cigospora recombinante. La reproducción asexual implica la formación de esporas con gran resistencia denominadas *conidias* o *esporangiosporas*, que son presentadas por estructuras especializadas que derivan de las hifas. Los mohos se identifican en el laboratorio por el aspecto microscópico característico de sus estructuras asexuales arborescentes y con esporas.

Como los patógenos bacterianos del humano, los hongos pueden producir enfermedad en el hospedero humano sólo si son capaces de crecer a la temperatura del sitio corporal infectado. Por ejemplo, distintos patógenos micóticos denominados *dermatofitos* son incapaces de desarrollarse a la temperatura corporal central (37 °C) y la infección se limita a las superficies cutáneas más frías. Las enfermedades causadas por estos microorganismos, entre las que se encuentran la tiña de la piel, el pie de atleta y la tiña inguinal,

se denominan en conjunto *micosis superficiales*[2]. Las micosis sistémicas son infecciones micóticas graves de los tejidos profundos y, por definición, se deben a microorganismos capaces de crecer a 37 °C. Levaduras como *Candida albicans* son parte de la flora comensal de la piel, las mucosas y el tubo digestivo, y tienen capacidad para desarrollarse en un intervalo más amplio de temperaturas. Los mecanismos inmunitarios conservados y la competencia por los nutrimentos provistos por la flora bacteriana normal suelen mantener bajo control los hongos colonizadores. Las alteraciones de alguno de estos componentes por estados de enfermedad o por la utilización de tratamiento antibiótico pueden alterar el equilibrio, lo que permite el sobrecrecimiento micótico y establece el escenario para las infecciones oportunistas.

Parásitos

En sentido estricto, cualquier organismo que obtenga beneficios de su relación biológica con otro es un parásito. En el estudio de la microbiología clínica, sin embargo, el término *parásito* evolucionó para designar los miembros del reino animal que infectan y causan enfermedad en otros animales, e incluye protozoarios, helmintos y artrópodos.

Los protozoarios son animales unicelulares con un complemento completo de maquinaria celular eucariota, lo que incluye un núcleo bien definido y organelos. Su reproducción puede ser sexual o asexual, y sus ciclos de vida pueden ser simples o complejos, con varias fases de maduración que requieren más de un hospedero para completarse. Casi todos son saprofitos, pero unos cuantos se han adaptado para habitar en el ambiente humano y producir distintas enfermedades, como paludismo, disentería amibiana y giardiasis[2]. Las infecciones por protozoarios pueden transmitirse de forma directa de un hospedero a otro por contacto sexual, de forma indirecta por agua o alimentos contaminados, o por mediación de algún vector artrópodo. La transmisión directa o indirecta deriva de la ingestión de quistes o esporas con gran resistencia que se eliminan en las heces del hospedero infectado. Cuando los quistes alcanzan el intestino, maduran y se transforman en sus formas vegetativas denominadas *trofozoítos*, que son capaces de reproducirse por vía asexual o formar quistes. La mayor parte de los trofozoítos puede desplazarse mediante flagelos, cilios o movimiento ameboide.

Los helmintos son una acumulación de parásitos similares a los gusanos que incluye nematodos o gusanos redondos, cestodos o gusanos planos, y trematodos o duelas. Los helmintos se reproducen por vía sexual al interior del hospedero definitivo y algunos requieren un hospedero intermedio para el

desarrollo y maduración de su progenie. Los humanos pueden fungir como hospederos definitivos o intermedios y, en ciertas enfermedades como la triquinosis, como ambos. La transmisión de enfermedades helmínticas ocurre sobre todo por la ingestión de huevos fertilizados (ovos) o la penetración de las fases larvarias a través de la piel, de manera directa o con ayuda de algún vector artrópodo. Las infecciones helmínticas pueden afectar muchos sistemas orgánicos y estructuras, como hígado y pulmón, aparatos urinario e intestinal, sistemas circulatorio y nervioso central, y músculo. Si bien la mayor parte de las enfermedades producidas por helmintos se ha erradicado de Estados Unidos, aún constituye un problema de salud importante en las naciones en desarrollo.

Los artrópodos parasitarios de humanos y animales comprenden los vectores de enfermedades infecciosas (p. ej., garrapatas, mosquitos, moscas chupadoras) y los ectoparásitos[13]. Los ectoparásitos infestan las superficies corporales externas y causan daño tisular localizado o inflamación secundaria a la mordedura o la acción de enterramiento del artrópodo. Los ectoparásitos humanos más prominentes son ácaros (escabiasis), niguas, piojos (de la cabeza, el cuerpo y el pubis) y pulgas[2]. Los ectoparásitos se transmiten de manera directa por contacto con las formas inmaduras o maduras del artrópodo o sus huevos que se encuentran en un hospedero infestado, en la ropa personal o de cama del hospedero, o bien en artículos de arreglo personal como peines y cepillos. Muchos de los ectoparásitos son vectores de otras enfermedades infecciosas, incluidos el tifo endémico y la peste bubónica (pulgas), y el tifo epidémico (piojos).

EN RESUMEN

A lo largo de la vida, los humanos se exponen de modo continuo e inocuo a y son colonizados por una multitud de microorganismos. Esta relación se mantiene controlada por los

mecanismos de defensa intactos del hospedero (p. ej., barreras mucosas y cutáneas, función inmunitaria normal) y la naturaleza inofensiva de la mayor parte de los microorganismos ambientales. Los factores que debilitan la resistencia del hospedero o incrementan la virulencia de los microorganismos colonizadores pueden trastornar el equilibrio de la relación y causar enfermedad. El grado al que el equilibrio se desplaza en favor del microorganismo determina la gravedad del trastorno.

Existe una gran diversidad de microorganismos procariotas y eucariotas capaces de generar enfermedades infecciosas en el humano. Con el advenimiento del tratamiento médico inmunosupresor y las enfermedades que producen inmunosupresión, como el sida, el número y el tipo de patógenos microbianos potenciales, los denominados oportunistas, experimentaron un

incremento notable. No obstante, la mayor parte de las enfermedades infecciosas en el humano aún deriva de sólo una fracción pequeña de los organismos que componen el mundo microscópico.

MECANISMOS DE INFECCIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las fases de una enfermedad infecciosa una vez que el patógeno potencial ingresa al cuerpo.
- Listar las manifestaciones sistémicas de la enfermedad infecciosa.

Epidemiología de las enfermedades infecciosas

La epidemiología es el estudio de los factores, acontecimientos y circunstancias que influyen en la transmisión de las enfermedades infecciosas entre los humanos[14]. El objetivo final del epidemiólogo es implementar estrategias que interrumpan o eliminen la diseminación de algún agente infeccioso. Para lograrlo, las enfermedades infecciosas deben clasificarse de acuerdo con la incidencia, portal de entrada, fuente, síntomas, evolución de la enfermedad, sitio de la infección y factores de virulencia de modo que los brotes potenciales puedan predecirse y evitarse o enfrentarse de manera apropiada.

La epidemiología es una ciencia de tasas y estadísticas. La frecuencia esperada de cualquier enfermedad infecciosa debe calcularse a fin de que sea posible observar cambios graduales o abruptos de la misma. El término incidencia se emplea para describir el número de casos nuevos de una enfermedad infecciosa en una población definida (p. ej., por 100 000 personas) en un período determinado (p. ej., cada mes, cada trimestre, cada año). La prevalencia de la enfermedad indica el número de casos activos en cualquier momento dado. Una enfermedad se considera *endémica* de una

región geográfica específica si su incidencia y prevalencia son esperadas y más o menos estables. *Epidemia* describe un incremento abrupto e inesperado de la incidencia de la enfermedad que supera las tasas endémicas. *Pandemia* se refiere a la diseminación de la enfermedad más allá de los límites continentales. El advenimiento de los viajes rápidos por todo el mundo incrementó el riesgo de transmisión pandémica de microorganismos patógenos.

Como ejemplo de estos principios, un brote de una enfermedad viral respiratoria sospechosa—que de después se identificó como el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)—se reconoció en la provincia de Guangdong en el sur de China a principios de noviembre de 2002[15, 16]. La enfermedad era muy contagiosa, como lo evidenció el primer caso reconocido en Taiwán. Cuatro días después de regresar a Taiwán después de trabajar en la provincia de Guangdong, un hombre de negocios desarrolló una enfermedad febril y fue ingresado a un hospital local. En el transcurso de un mes, se documentó un brote nosocomial grande de SRAG que afectó a alrededor de 3 000 personas en la ciudad de Taipei, Taiwán. Una vez que el brote de SRAG rebasó los límites continentales por primera vez, su clasificación se modificó de epidémica a pandémica[14 a 16].

Portal de entrada

Portal de entrada se refiere al proceso por el que un patógeno ingresa al cuerpo, accede a los tejidos susceptibles y produce enfermedad. Entre las modalidades potenciales de transmisión se encuentran la penetración, el contacto directo, la ingestión y la inhalación. El portal de entrada no determina el sitio de la infección. Los patógenos ingeridos pueden penetrar a través de la mucosa intestinal, diseminarse por el sistema circulatorio y causar enfermedades en otros órganos, como el pulmón o el hígado. Cualquiera que sea al mecanismo de entrada, la transmisión de agentes infecciosos guarda relación directa con el número de agentes que el hospedero absorbe.

Penetración

Cualquier pérdida de la integridad de la barrera superficial del cuerpo—piel o mucosas—es un sitio potencial para la invasión de microorganismos. La disrupción puede ser resultado de una lesión accidental que genera abrasiones, quemaduras o heridas penetrantes; de procedimientos médicos como una intervención quirúrgica o cateterismo; o de un proceso infeccioso primario

que produce lesiones superficiales, como la varicela o el impétigo. La inoculación directa por el consumo de fármacos intravenosos o por mordedura de animales o artrópodos también es posible.

Contacto directo

Algunos patógenos se transmiten directamente desde el tejido infectado o las secreciones hacia las mucosas intactas expuestas. Esto es en particular válido para ciertas ETS, como gonorrea, sífilis, clamidiasis y herpes genital, en las que la exposición de las membranas no infectadas a los patógenos tiene lugar durante el contacto íntimo.

La transmisión de las ETS no se limita al contacto sexual. La *transmisión vertical* de estos agentes, de la madre al hijo, es factible a través de la placenta o durante el parto, cuando las mucosas del niño entran en contacto con las secreciones vaginales infectadas de la madre. Cuando una enfermedad infecciosa se transmite de la madre al hijo durante la gestación o el parto se clasifica como *infección congénita*. Las infecciones congénitas que se observan con mayor frecuencia incluyen toxoplasmosis (generada por el parásito *Toxoplasma gondii*), sífilis, rubéola, infección por citomegalovirus e infecciones por VHS (las infecciones del complejo TORCH), virus varicela-zóster (varicela), parvovirus B19, estreptococos del grupo B (*Streptococcus agalactiae*) y VIH. De éstos, el citomegalovirus es por mucho la causa más frecuente de infección congénita en Estados Unidos[14].

La gravedad de los defectos congénitos que se relacionan con estas infecciones depende en gran medida de la edad gestacional del feto en el momento en que la transmisión tiene lugar, pero la mayor parte de estos agentes puede inducir retraso mental profundo y defectos neurosensitivos, como ceguera y pérdida auditiva. El VIH rara vez produce signos y síntomas evidentes en el neonato infectado, y en ocasiones se requieren años para que los efectos de la enfermedad se manifiesten.

Ingestión

El ingreso de microorganismos patógenos o sus productos tóxicos a través de la cavidad bucal y el tubo gastrointestinal constituye uno de los medios más eficientes de transmisión de enfermedad en el humano. Muchas infecciones bacterianas, virales y parasitarias, como cólera, fiebre tifoidea, disentería (amibiana y bacilar), intoxicación alimentaria, diarrea del viajero, criptosporidiosis y hepatitis A, comienzan con la ingestión de alimentos y agua contaminados. Este mecanismo de transmisión requiere que un agente

infeccioso sobreviva al pH bajo y la actividad enzimática de las secreciones gástricas, así como a la acción peristáltica de los intestinos, en número suficiente para establecer una infección, lo que determina la *dosis infecciosa*[14]. Los patógenos ingeridos también deben competir con éxito con la flora bacteriana normal del intestino por sus requerimientos nutricionales. Las personas con acidez gástrica disminuida por efecto de alguna enfermedad o consumo de medicamentos son más susceptibles a la infección por esta vía porque el número de microorganismos ingeridos que sobrevive al ambiente gástrico es mayor.

Inhalación

Las vías respiratorias de las personas saludables están dotadas con un sistema de defensa de elementos múltiples para impedir que los patógenos potenciales ingresen a los pulmones. La superficie del árbol respiratorio está recubierta por una capa de moco que se desplaza de manera continua y se aleja de los pulmones para dirigirse hacia la boca mediante el movimiento batiente de las células epiteliales ciliadas. La humidificación del aire inspirado incrementa el tamaño de las partículas de aerosol, que son filtradas de manera efectiva por las membranas mucosas de la vía respiratoria superior. La tos también ayuda a eliminar la materia particulada de las vías respiratorias inferiores. Las secreciones respiratorias contienen anticuerpos y enzimas capaces de inactivar los agentes infecciosos. Las células fagocíticas eliminan la materia particulada y los microorganismos que logran llegar al pulmón.

A pesar de esta disposición impresionante de mecanismos protectores, cierto número de patógenos puede invadir el cuerpo humano a través de las vías respiratorias, incluidos agentes que producen neumonía bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), meningitis (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) y tuberculosis, así como los virus que causan sarampión, parotiditis, varicela, influenza y resfriado común[14]. Los defectos de la función pulmonar o la depuración mucociliar ocasionados por procesos no infecciosos, como la fibrosis quística, el enfisema o el tabaquismo, pueden incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades adquiridas por inhalación.

PUNTOS CLAVE

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- La epidemiología se concentra en la incidencia (número de casos nuevos) y prevalencia (número de casos activos en cualquier momento) de una enfermedad infecciosa; la fuente de la infección y su portal de entrada, el sitio de la infección y los factores de virulencia de los microorganismos infecciosos; y los signos y síntomas de la enfermedad, y su evolución.
- Las metas finales de los estudios epidemiológicos son la interrupción de la diseminación de las enfermedades infecciosas y su erradicación.

Fuente

La fuente de una enfermedad infecciosa hace referencia a la ubicación, el hospedero, el objeto o la sustancia a partir del cual se adquiere el agente infeccioso: en esencia, el «quién, qué, dónde y cuándo» de la transmisión de la enfermedad. La fuente puede ser endógena (adquirida de la microflora propia del hospedero, como en el caso de alguna infección oportunista) o exógena (que se adquiere de fuentes en el ambiente externo, como el agua, la comida, la tierra o el aire). La fuente del agente infeccioso también puede ser otro ser humano, como la madre para el hijo durante la gestación (infecciones congénitas), un objeto inanimado, un animal o un artrópodo que muerde. Los objetos inanimados que portan un agente infeccioso se conocen como *fómites*. Por ejemplo, los rinovirus y muchos otros virus que carecen de cubierta pueden diseminarse mediante el contacto con fómites, como los pañuelos y juguetes. La zoonosis es una categoría de enfermedades infecciosas que se transmiten de otras especies animales al humano. Algunos ejemplos de zoonosis son la enfermedad por arañazo de gato, la rabia y la larva migratoria visceral o cutánea[14]. Otra vía de diseminación de las enfermedades infecciosas es la mordedura de vectores artrópodos, como en la enfermedad de Lyme.



La Srita. Roon adquirió la enfermedad de Lyme por la mordedura de un vector artrópodo (diseminación de otra especie animal al humano). El microorganismo con mayor probabilidad de ser responsable de su infección es *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, caso en que la espiroqueta bacteriana se transmite a la persona por mediación de la garrapata *Ixodes scapularis* (garrapata del venado), que se alimenta y aparea en el venado. Puesto que estas garrapatas del venado miden menos de 2 mm es fácil no observarlas adheridas al cuerpo. Se requieren hasta 36 h de adhesión de la

garrapata para que las borrelias se transfieran de la garrapata infectada a la persona.

El término fuente puede denotar un lugar. Por ejemplo, las infecciones que se desarrollan en personas mientras hospitalizadas se denominan nosocomiales y las que se adquieren fuera de las instituciones sanitarias se conocen como *adquiridas en la comunidad*. La fuente también puede hacer referencia a la sustancia corporal que tiene más probabilidad de fungir como vehículo para la transmisión, como las heces, la sangre, los líquidos corporales, las secreciones respiratorias y la orina. Las infecciones pueden transmitirse de una persona a otra al compartir objetos inanimados (fómites) contaminados con líquidos corporales infectados. Un ejemplo de este mecanismo de transmisión incluiría la diseminación del VIH y el virus de la hepatitis B por la utilización de jeringas compartidas por consumidores de fármacos intravenosos. La infección también puede diseminarse mediante una combinación compleja de fuente, portal de entrada y vector.

Sintomatología

El término *sintomatología* designa el grupo de signos y síntomas que el hospedero expresa durante la evolución de la enfermedad. También se conoce como *cuadro clínico* o *presentación de la enfermedad* y puede ser característica de algún agente infeccioso. En términos de la fisiopatología, los síntomas son la expresión externa de la lucha entre los microorganismos invasores y las respuestas de defensa inflamatorias e inmunitarias del hospedero. Los síntomas de una enfermedad infecciosa pueden ser específicos y corresponder al sitio de la infección (p. ej., diarrea, exantema, convulsiones, hemorragia y neumonía). Por el contrario, síntomas como fiebre, mialgias, cefalea y letargo son más bien inespecíficos y es posible que distintas enfermedades infecciosas los compartan. Los síntomas de un hospedero enfermo pueden ser evidentes, como en el caso de la varicela o el sarampión. Otras manifestaciones ocultas, como el incremento del recuento leucocitario, requieren pruebas de laboratorio para su detección. El reconocimiento preciso y el registro de la sintomatología pueden facilitar el diagnóstico de un trastorno infeccioso.

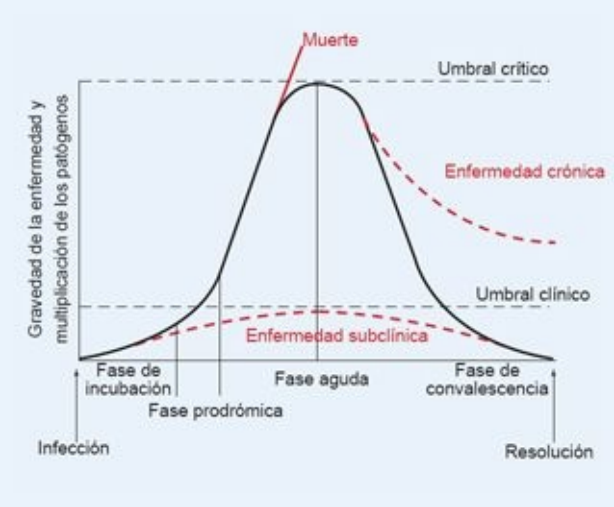


FIGURA 12-6 • Etapas de una enfermedad infecciosa primaria como aparecen en relación con la gravedad de los síntomas y número de agentes infecciosos. El umbral clínico corresponde con la expresión inicial de los síntomas reconocibles, mientras el umbral crítico representa la cúspide de intensidad de la enfermedad.

Evolución de la enfermedad

La evolución de cualquier enfermedad infecciosa se divide en varias fases distinguibles después del *momento* en que el patógeno potencial ingresa al hospedero. Estas fases son el período de incubación, la fase prodrómica, la fase aguda, la fase de convalecencia y la fase de resolución (figura 12-6). Las fases dependen del avance e intensidad de los síntomas del hospedero en el tiempo. La duración de cada fase y el patrón de la enfermedad general pueden ser específicos para distintos patógenos, lo que contribuye al diagnóstico de un padecimiento infeccioso.

El *período de incubación* es la fase durante la cual el patógeno comienza su replicación activa sin producir síntomas reconocibles en el hospedero. El período de incubación puede ser corto, como en el caso de la salmonelosis (6 h a 24 h) o prolongado, como en la hepatitis B (50 a 180 días) o el VIH (meses o años)[14]. La duración del período de incubación puede estar influida por factores adicionales, como la salud general del hospedero, el portal de entrada y la dosis infecciosa del patógeno.

El marco de referencia de la *fase prodrómica* es la aparición inicial de los síntomas en el hospedero, aunque es posible que la presentación clínica durante este período sea sólo una sensación vaga de malestar. El hospedero puede experimentar febrícula, mialgias, cefalea y fatiga. Se trata de cambios constitucionales que un gran número de procesos patológicos comparte. La

duración de la fase prodrómica puede variar de manera considerable de un hospedero a otro.

La *fase aguda* es el período durante el cual el hospedero experimenta el impacto máximo del proceso infeccioso, que corresponde a la proliferación rápida y la diseminación del patógeno. Durante esta fase, los productos colaterales tóxicos del metabolismo microbiano, la lisis celular y la respuesta inmunitaria que el hospedero monta se combinan para producir daño tisular e inflamación. Los síntomas del hospedero son pronunciados y más específicos que en la fase prodrómica, y por lo general permiten identificar el patógeno y los sitios afectados.

El *período de convalecencia* se caracteriza por la contención de la infección, la eliminación progresiva del patógeno, la reparación del tejido dañado y la resolución de los síntomas acompañantes. De modo similar al período de incubación, el tiempo necesario para que la convalecencia se complete puede ser de días, semanas o meses, lo que depende del tipo de patógeno y la voracidad de la respuesta inmunitaria del hospedero. La *resolución* es la eliminación total del patógeno del cuerpo sin que existan signos o síntomas residuales de enfermedad.

Se reconocen varias excepciones notables a la presentación clásica de un proceso infeccioso. Las enfermedades infecciosas crónicas tienen una evolución muy prolongada y en ocasiones irregular. El hospedero puede experimentar síntomas del proceso infeccioso de manera continua o esporádica durante meses o años sin que exista una fase de convalecencia. En contraste, la *enfermedad subclínica* o *subaguda* evoluciona desde la infección hasta la resolución sin la presencia de síntomas clínicos aparentes. Una enfermedad se denomina *insidiosa* si la fase prodrómica es prolongada; una enfermedad fulminante se distingue por el inicio abrupto de los síntomas, con pródromo escaso o nulo. Las infecciones mortales son variantes de una evolución patológica típica.

Sitio de la infección

La inflamación de un sitio anatómico suele designarse agregando el sufijo *-itis* al nombre del tejido afectado (p. ej., bronquitis, inflamación de los bronquios; encefalitis, inflamación cerebral; carditis, inflamación del corazón). Sin embargo, se trata de términos generales y se aplican por igual a la inflamación de origen infeccioso o no infeccioso. El sufijo *-emia* se utiliza para designar la presencia de alguna sustancia en la sangre (p. ej., *bacteriemia, viremia* y

fungemia describen la presencia de estos agentes infecciosos en el torrente sanguíneo). El término *septicemia*, o *septicemia*, hace referencia a la presencia toxinas microbianas en la sangre.

El tipo de patógeno, el portal de entrada y la competencia del sistema de defensa inmunitaria del hospedero determinan por último el sitio en que una enfermedad infecciosa ocurre. Muchos microorganismos patógenos tienen capacidad restringida para invadir el cuerpo humano. *Mycoplasma pneumoniae*, los virus de la influenza y *L. pneumophila* rara vez producen enfermedad fuera de las vías respiratorias; las infecciones causadas por *N. gonorrhoeae* suelen confinarse al sistema genitourinario; la shigelosis y la giardiasis en contados casos se extienden más allá del aparato gastrointestinal[2]. Estas enfermedades infecciosas se consideran localizadas. La bacteria *Helicobacter pylori* es un ejemplo extremo de patógeno específico de sitio. *Helicobacter pylori* es una causa importante de úlceras gástricas pero no se ha implicado en procesos de enfermedad en otros sitios del cuerpo humano. Bacterias como *N. meningitidis*, un patógeno prominente en niños y adultos jóvenes; *Salmonella typhi*, la causa de la fiebre tifoidea; y *B. burgdorferi*, el agente de la enfermedad de Lyme, tienden a diseminarse a partir del sitio infección primaria para afectar otras regiones y sistemas orgánicos. Todos éstos son ejemplos de patógenos sistémicos que se diseminan por el cuerpo a través del sistema circulatorio.



La Srita. Roon experimentó aumento de volumen y dolorimiento recurrentes en 2 articulaciones en los últimos 18 meses (sin lesión aparente). Padece cefalea cuando sus articulaciones se encuentran tumefactas y se ha sentido muy cansada. Además, el día de hoy tenía febrícula de 37,8 °C en el consultorio del médico. Todos estos síntomas son ejemplos de manifestaciones sistémicas de la enfermedad de Lyme. Algunos de los síntomas pueden ser resultado de la cascada inflamatoria, que se desencadena cuando ella experimenta una activación. Las citocinas y el complemento desencadenan cierta lesión tisular al tiempo que intentan luchar contra la enfermedad de Lyme. No existe una vacuna para la enfermedad de Lyme, de modo que no hay forma de prevenir por completo este trastorno. La Srita. Roon había desarrollado anticuerpos contra la enfermedad, como lo evidenciaron los resultados positivos de sus pruebas diagnósticas. Para tener una prueba positiva sería necesario identificar 2 a 3 de las bandas (24 o 21, 39, 41) positivas para una inmunoglobulina tipo IgM contra la enfermedad de Lyme[17]. Y la Srita. Roon necesitaría contar

con 5 de las bandas siguientes (18, 21 o 24, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 o 93) para tener un título de IgG positivo para la enfermedad[17].

Un absceso es una bolsa localizada de infección compuesta por tejido desvitalizado, microorganismos y células leucocitarias fagocíticas del hospedero. En este caso, la diseminación del patógeno es contenida por el hospedero, pero la función de las células leucocitarias dentro del ambiente tóxico del absceso está obstaculizada, y la eliminación de los microorganismos se hace más lenta, si no es que se detiene. Los abscesos suelen requerir drenaje quirúrgico para lograr una curación completa. De manera similar, las infecciones de los implantes biomédicos, como catéteres, válvulas cardíacas artificiales e implantes protésicos de hueso, rara vez se resuelven por medio de la respuesta inmunitaria del hospedero y el tratamiento antibacteriano. El organismo infeccioso coloniza la superficie del implante y produce una matriz densa de células, proteínas del hospedero y material capsular—una biopelícula—que demanda el retiro del dispositivo.

Factores de virulencia

Los factores de virulencia son sustancias o productos generados por los agentes infecciosos que potencian su capacidad para producir enfermedad. Si bien un gran número de productos microbianos se ajusta a esta descripción, por lo general pueden agruparse en 4 categorías: toxinas, factores de adhesión, factores de evasión y factores de invasión (tabla 12-3).

Toxinas

Las toxinas son sustancias que alteran o destruyen la función normal del hospedero o sus células. La producción de toxinas es una característica que monopolizan sobre todo los patógenos bacterianos, aunque ciertos patógenos micóticos y protozoarios también elaboran sustancias tóxicas para los humanos. Las toxinas bacterianas tienen un espectro diverso de actividad y ejercen sus efectos sobre una variedad amplia de células blanco del hospedero. Sin embargo, con fines de clasificación las toxinas bacterianas pueden dividirse en 2 tipos principales: *exotoxinas* y *endotoxinas*.

Exotoxinas. Las exotoxinas son proteínas que se liberan de la célula bacteriana durante el crecimiento. Las exotoxinas bacterianas inactivan por medio de mecanismos enzimáticos o modifican constituyentes celulares clave,

lo que conduce a la muerte o disfunción de la célula. La toxina diftérica, por ejemplo, inhibe la síntesis de proteínas celulares; la toxina botulínica limita la liberación de neurotransmisores de las neuronas colinérgicas, lo que da como resultado una parálisis flácida; la toxina tetánica disminuye la liberación de neurotransmisor de las neuronas inhibitorias, lo que produce una parálisis espástica; la toxina del cólera induce la secreción de líquidos en el lumen intestinal, de manera que produce diarrea. Otros ejemplos de enfermedades inducidas por exotoxinas incluyen a la tosferina, el carbunco, la diarrea del viajero, el síndrome de *shock* tóxico y una serie de enfermedades de origen alimentario (p. ej., intoxicación alimentaria)[18].

TABLA 12-3 EJEMPLOS DE FACTORES DE VIRULENCIA PRODUCIDOS POR MICROORGANISMOS PATÓGENOS

FACTOR	CATEGORÍA	MICROORGANISMO	EFECTO SOBRE EL HOSPEDERO
Toxina del cólera	Exotoxina	*Vibrio cholerae* (bacteria)	Diarrea secretoria
Toxina diftérica	Exotoxina	*Corynebacterium diphtheriae* (bacteria)	Inhibe la síntesis de proteínas
Lipopolisacárido	Endotoxina	Muchas bacterias gramnegativas	Fiebre, hipotensión, *shock*
Toxina del *shock* tóxico	Enterotoxina	*Staphylococcus aureus* (bacteria)	Exantema, diarrea, vómito, hepatitis
Hemaglutinina	Adherencia	Virus de la influenza	Establecimiento de la infección
Pilus	Adherencia	*Neisseria gonorrhoeae* (bacteria)	Establecimiento de la infección
Leucocidina	Evasiva	*S. aureus*	Eliminación de fagocitos
Proteasa IgA	Evasiva	*Haemophilus influenzae* (bacteria)	Inactivación de anticuerpos
Cápsula	Evasiva	*Cryptococcus neoformans* (levadura)	Impide la fagocitosis
Colagenasa	Invasiva	*Pseudomonas aeruginosa* (bacteria)	Penetración tisular
Proteasa	Invasiva	*Aspergillus* (moho)	Penetración tisular
Fosfolipasa	Invasiva	*Clostridium perfringens* (bacteria)	Penetración tisular
Tóxina botulínica	Exotoxina	*Clostridium botulinum* (bacteria)	Neuroparálisis, inhibe la liberación de acetilcolina
Neumolisina	Exotoxina	*Streptococcus pneumoniae* (bacteria)	Inhibición de la función de las células ciliadas y fagocíticas

Las exotoxinas bacterianas que ocasionan vómito y diarrea en ocasiones se denominan *enterotoxinas*. Ha resurgido el interés en el estudio de la exotoxina pirógena estreptocócica tipo A, una exotoxina sintetizada por ciertas cepas de estreptococos hemolíticos β del grupo A (*S. pyogenes*) que causa un síndrome similar al *shock* tóxico que pone en riesgo la vida y se asemeja a la enfermedad relacionada con la utilización de tampones que *S. aureus* produce. La variante estreptocócica del síndrome similar al *shock* algunas veces se denomina *enfermedad de Henson* porque esta infección fue la que causó la muerte del titiritero Jim Henson. Se hizo un estudio que indicó que un dispositivo intrauterino permite el crecimiento de *S. aureus*, el cual produjo un caso mortal de síndrome de *shock* tóxico en una mujer joven que era saludable e inmunocompetente[19]. Otras exotoxinas que han ganado notoriedad son las toxinas Shiga, que son sintetizadas por el *Escherichia coli* O157:H7 y por otras

cepas específicas. La ingestión de una carne de hamburguesa mal cocinada o de jugos de fruta no pasteurizados contaminados por este microorganismo genera colitis hemorrágica y en ocasiones una enfermedad mortal denominada síndrome urémico hemolítico (SUH), que se caracteriza por daño endotelial, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia[20]. El síndrome urémico hemolítico se presenta sobre todo en lactantes y niños pequeños que no han desarrollado anticuerpos contra las toxinas Shiga. Con el paso del tiempo, la incidencia de la enfermedad generada por exotoxinas de origen alimentario ha ido en aumento. Un acontecimiento de este tipo ocurrió al final del verano de 2006. Grupos pequeños de infecciones que aparecieron en ubicaciones esparcidas a lo largo de todo el territorio de Estados Unidos. Los epidemiólogos entrevistaron a las personas afectadas e identificaron la espinaca fresca como la fuente sospechosa de la infección. El seguimiento de los brotes condujo a los investigadores de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hasta una compañía de vegetales de California que embolsaba la espinaca fresca[20].

Endotoxinas. En comparación con las exotoxinas, las endotoxinas no contienen proteínas, no se liberan de una forma activa de la bacteria a lo largo del crecimiento y carecen de actividad enzimática. Más bien, las endotoxinas son moléculas complejas compuestas por lípidos y polisacáridos que se encuentran en la pared celular de las bacterias gramnegativas. Los estudios de distintas endotoxinas han demostrado que la región lipídica de la molécula le confiere propiedades tóxicas. Las endotoxinas son activadoras potentes de distintos sistemas reguladores en los seres humanos. Una cantidad pequeña de endotoxinas en el sistema circulatorio (endotoxemia) puede inducir coagulación, hemorragia, inflamación, hipotensión y fiebre. La suma de las reacciones fisiológicas a las endotoxinas en ocasiones se denomina *shock endotóxico*[18].

Factores de adhesión

Ninguna interacción entre los microorganismos y los humanos puede avanzar hasta convertirse en una infección o enfermedad si el patógeno no es capaz de adherirse al hospedero y colonizarlo. El proceso de adhesión microbiana puede ser específico para el sitio (p. ej., mucosas, superficies cutáneas), específico para la célula (p. ej., linfocitos T, epitelio respiratorio, epitelio intestinal) o inespecífico (p. ej., regiones húmedas, superficies con carga). En cualquiera de estos casos, la adhesión requiere una interacción positiva entre las superficies de las células del hospedero y el agente infeccioso.

El sitio al que los microorganismos se adhieren se denomina *receptor* y la molécula recíproca o sustancia que se une al receptor se denomina ligando o adhesina. Los receptores pueden ser proteínas, carbohidratos, lípidos o moléculas complejas compuestas por los 3 primeros. De manera similar, los ligandos pueden ser moléculas simples o complejas y, en algunos casos, estructuras muy específicas. Los ligandos que se unen a carbohidratos específicos se denominan *lectinas*. Después de su unión inicial, algunos agentes bacterianos se incrustan en una matriz gelatinosa de polisacáridos denominada *limo* o *capa mucosa*. La capa de limo tiene 2 propósitos: primero sirve como un anclaje que sujeta alagente con firmeza a las superficies tisulares del hospedero y después como protección de las defensas inmunitarias de este último[14].

Muchos agentes virales, tales como los virus de la influenza, de la parotiditis, del sarampión y el adenovirus, producen apéndices filamentosos o espinas conocidas como *hemaglutininas* que reconocen los receptores de carbohidratos que se encuentran en la superficie de células específicas en la vía respiratoria superior del hospedero.

Factores de evasión

Distintos factores que los microorganismos producen incrementan su virulencia al evadir diversos componentes del sistema inmunitario del hospedero. Los polisacáridos extracelulares, tales como las cápsulas, el limo y las capas mucosas, dificultan la endocitosis y la desintegración de los patógenos de las que se encargan las células blancas fagocíticas del hospedero (p. ej., neutrófilos y macrófagos). Los microorganismos encapsulados, como *S. agalactiae, S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenza* tipo B (antes de la existencia de la vacuna), son una causa de morbilidad y mortalidad significativas en neonatos y niños que carecen de anticuerpos anticapsulares protectores. Ciertos patógenos bacterianos, micóticos y parasitarios evitan la fagocitosis mediante la excreción de toxinas del tipo de la leucocidina C, que produce un daño específico y mortal a la membrana celular de los neutrófilos y los macrófagos del hospedero. Otros patógenos, tales como los agentes bacterianos que causan la salmonelosis, la listeriosis y la enfermedad del legionario, están adaptados para sobrevivir y reproducirse en el interior de los leucocitos fagocíticos tras su ingestión, evitando o neutralizando los productos usualmente mortales que los lisosomas de la célula contienen. El *Helicobacter pylori*, que es el agente etiológico infeccioso de la gastritis y las úlceras gástricas, produce una enzima ureasa en su pared celular externa[2]. La ureasa

convierte la urea gástrica en amoníaco, con lo que neutraliza el ambiente ácido del estómago y permite que el microorganismo sobreviva en ese medio hostil.

Otras estrategias singulares a las que los microbios patógenos recurren para evadir la vigilancia inmunitaria se desarrollaron tan sólo para evitar el reconocimiento por los anticuerpos del hospedero. Algunas cepas de *S. aureus* sintetizan una proteína de superficie (proteína A) que inmoviliza la inmunoglobulina G (IgG) y mantiene la región de unión con el antígeno a una distancia que resulta segura para los microorganismos. Este patógeno también secreta una enzima única denominada *coagulasa*. La coagulasa convierte los factores solubles de la coagulación del humano en un coágulo sólido, que cubre y protege el microorganismo de las células fagocíticas del hospedero y sus anticuerpos. *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* secretan enzimas que escinden e inactivan la IgA secretoria, con lo que neutralizan la defensa primaria de los aparatos respiratorio y genital en el sitio de la infección. Las especies de *Borrelia*, entre otras los agentes que producen la enfermedad de Lyme y la fiebre recurrente, alteran los antígenos de superficie durante la evolución de la enfermedad para evitar ser detectados por el sistema inmunitario. Al parecer, la capacidad para implementar sistemas de defensa estratégicos y tecnologías de acción furtiva no se limita al humano.

Algunos virus, como el VIH, trastornan la función de las células inmunorreguladoras. Si bien esta propiedad incrementa la virulencia de estos agentes, no se considera un factor de virulencia en el sentido estricto de la definición.

Factores de invasión

Los factores de invasión son productos que sintetizan los agentes infecciosos y facilitan la penetración de las barreras anatómicas y el tejido del hospedero. La mayor parte de los factores invasivos la constituyen enzimas capaces de destruir las membranas celulares (p. ej., fosfolipasas), el tejido conectivo (p. ej., elastasas, colagenasas), las matrices intercelulares (p. ej., hialuronidasa) y los complejos de proteínas estructurales (p. ej., proteasas)[14]. Los efectos combinados de los factores invasivos, las toxinas y las sustancias antimicrobianas inflamatorias que las células del hospedero liberan para contrarrestar la infección son los que median el daño tisular y la fisiopatología de las enfermedades infecciosas.

RESUMEN

La epidemiología es el estudio de los factores, acontecimientos y circunstancias que influyen sobre la transmisión de la enfermedad. La *incidencia* se refiere al número de casos nuevos de una enfermedad infecciosa que se presentan en una población definida, mientras que la *prevalencia* designa el número de casos activos presentes en cualquier momento. Las enfermedades infecciosas se consideran endémicas para un área geográfica en caso de que su incidencia y prevalencia sean esperadas y también estables. El término epidemia hace referencia a un incremento abrupto e inesperado de la incidencia de una enfermedad por encima de las tasas endémicas, en tanto que una pandemia corresponde a la diseminación de la enfermedad más allá de los límites continentales.

La meta última de la epidemiología y los estudios epidemiológicos es implementar estrategias

para interrumpir o eliminar la diseminación de la enfermedad infecciosa. Para lograrlo, las enfermedades infecciosas se clasifican con base en la incidencia, el portal de entrada, la fuente, los síntomas, la evolución de la enfermedad, el sitio de la infección y los factores de virulencia.



DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar las diferencias entre cultivo, serología y antígeno, o métodos para detección molecular o de metabolitos para el diagnóstico de la enfermedad infecciosa.
- Citar 3 métodos de intervención general que pueden utilizarse en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Diagnóstico

El diagnóstico de una enfermedad infecciosa debe cubrir 2 criterios: la recuperación de un patógeno probable o la evidencia de su presencia a partir de los sitios infectados de un hospedero enfermo y la documentación precisa de los signos y síntomas clínicos compatibles con un proceso infeccioso. En el laboratorio, el diagnóstico de un agente infeccioso se establece mediante 3 técnicas básicas: cultivo, serología o detección de antígenos, secuencias genómicas o metabolitos característicos sintetizados por el patógeno.

Cultivo

El término *cultivo* designa la propagación de un microorganismo fuera del cuerpo, por lo general en un medio de crecimiento artificial como las placas de agar, o el caldo. El espécimen del hospedero se inocula en el caldo o la superficie de una placa de agar y el cultivo se sitúa en un ambiente controlado, como una incubadora, hasta que el crecimiento de los microorganismos puede detectarse. En el caso de un patógeno bacteriano, su identificación se basa en su aspecto microscópico y en la reacción con la tinción de Gram, el aspecto, la textura y el color (es decir, la morfología) de las colonias, y por un panel de reacciones que revelan las características bioquímicas del microorganismo. Ciertas bacterias, como *Mycobacterium leprae*, el agente de la lepra, y *Treponema pallidum*, la espiroqueta de la sífilis, no crecen en los medios artificiales y se requieren métodos adicionales para identificarlas. Los hongos y los micoplasmas se cultivan casi de la misma forma que las bacterias, pero se depende más de la morfología microscópica y de las colonias para su identificación.

Chlamydiaceae, *Rickettsiaceae* y todos los virus humanos son patógenos intracelulares obligados[2]. Como consecuencia, la propagación de estos agentes en el laboratorio hace necesaria la inoculación de células eucariotas que crecen en cultivo (cultivos celulares). Un cultivo celular consiste en un plato que contiene una sola capa, o monocapa, de células eucariotas que cubre el fondo y a su vez que se cubre con un caldo que contienen nutrimentos esenciales y factores de crecimiento. Cuando un virus infecta y se multiplica al interior de las células eucariotas cultivadas, produce cambios patológicos en el aspecto de la célula que en conjunto se denominan *efecto citopático* (ECP; figura 2-7). El ECP puede detectarse mediante microscopia y el patrón y grado de destrucción celular a menudo son característicos de un virus específico.

Aunque en el laboratorio se han desarrollado medios de cultivo para el crecimiento de ciertos protozoarios y helmintos que afectan al humano, el diagnóstico de las enfermedades parasitarias tradicionalmente ha dependido de la microscopia o, en el caso de los gusanos, de la identificación visual directa de los microorganismos, quistes o huevos de especímenes obtenidos del paciente infectado.

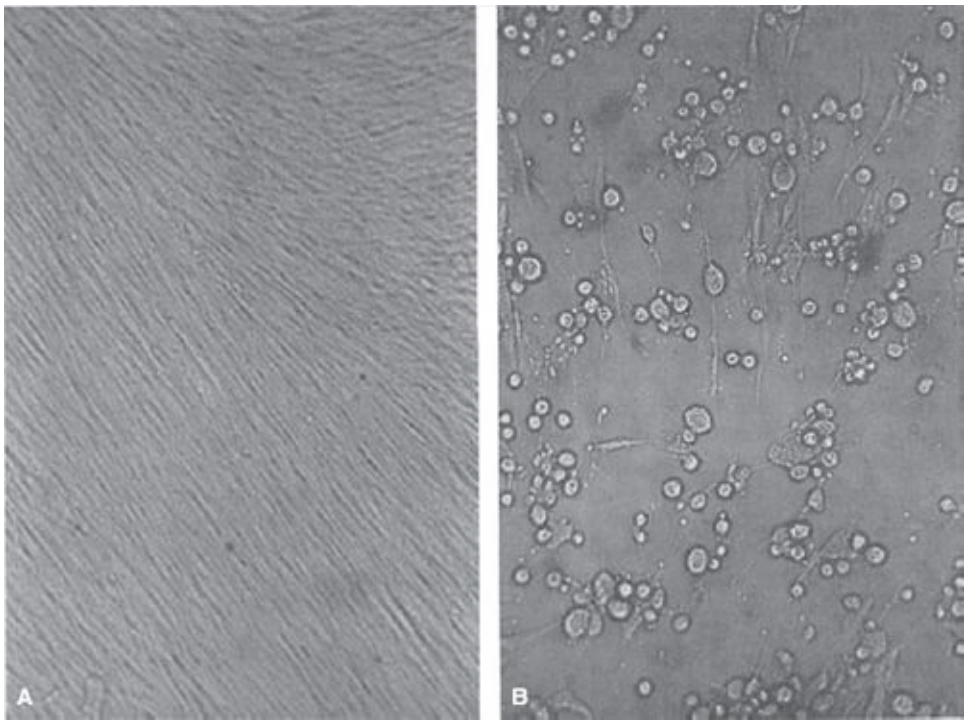


FIGURA 12-7 • Aspecto microscópico de la monocapa de fibroblastos humanos sin infección desarrollados en un cultivo celular (**A**) y mismas células tras la infección por VHS (**B**), en las que se observa el ECP inducido por la multiplicación viral y la lisis celular concurrente.

Serología

La *serología* es un medio indirecto para identificar agentes infecciosos mediante la cuantificación de anticuerpos en el hospedero enfermo. Es posible establecer un diagnóstico tentativo si la concentración de anticuerpos, también denominada *título de anticuerpos*, contra un patógeno específico se eleva durante la fase aguda de la enfermedad y cae durante la convalecencia. La identificación serológica de un agente infeccioso no es tan precisa como un cultivo, pero puede resultar un adyuvante útil, en particular para el diagnóstico de enfermedades ocasionadas por patógenos como el virus de la hepatitis B que no pueden cultivarse. La medición de títulos de anticuerpo tiene otra ventaja en el sentido de que los tipos específicos de anticuerpos, como IgM e IgG, se sintetizan en el hospedero durante fases distintas del proceso infeccioso. Los anticuerpos IgM específicos suelen producirse y caer durante la fase aguda de la enfermedad, en tanto que la síntesis de anticuerpos de tipo IgG se incrementa durante la fase aguda y permanece elevada hasta la resolución o después de la misma[17]. La cuantificación de anticuerpos de tipos específicos también resulta útil para el diagnóstico de infecciones congénitas. Los anticuerpos IgM no atraviesan la placenta, pero ciertos anticuerpos IgG se

transfieren de manera pasiva de la madre al hijo durante el último trimestre de la gestación. En consecuencia, la elevación de anticuerpos IgM específicos contra un patógeno en el suero del neonato debe haberse originado en el niño y por tanto revela una infección congénita. Un incremento similar del título de IgG en un neonato no permite diferenciar la infección congénita de la materna[17].

La tecnología para la *detección de antígenos* evolucionó con rapidez en la última década y en el proceso revolucionó el diagnóstico de ciertas enfermedades infecciosas. La detección de antígenos incorpora características del cultivo y la serología, pero reduce a una fracción el tiempo que se requiere para el diagnóstico. En principio, este método depende de anticuerpos purificados para detectar antígenos de agentes infecciosos en especímenes obtenidos del hospedero enfermo[21]. La fuente de anticuerpos utilizados para la detección de antígenos pueden ser animales inmunizados contra un patógeno particular o *hibridomas*. La fusión de células esplénicas normales productoras de anticuerpos obtenidas de un animal inmunizado con células malignas de mieloma crea hibridomas. El híbrido resultante sintetiza grandes cantidades de anticuerpos. Un anticuerpo producido por un hibridoma se denomina *anticuerpo monoclonal* y es muy específico contra un solo antígeno y un solo patógeno. Cualquiera que sea la fuente, los anticuerpos se marcan con una sustancia que permita su detección microscópica o macroscópica al unirse a un patógeno o sus productos. En general, los 3 tipos de productos para marcado que se utilizan con este propósito son tinciones fluorescentes, enzimas y partículas como cuentas de látex. Los anticuerpos fluorescentes permiten visualizar el agente infeccioso con ayuda de un microscopio de fluorescencia. De acuerdo con el tipo de tinción fluorescente que se utilice, el microorganismo puede desarrollar un tono verde brillante o naranja contra el fondo negro, lo que facilita mucho su detección. Los anticuerpos marcados con enzimas funcionan de manera similar. La enzima es capaz de convertir un compuesto incoloro en una sustancia con color, lo que permite detectar el anticuerpo unido a un agente infeccioso sin emplear microscopia de fluorescencia. Las partículas cubiertas con anticuerpos se unen, o aglutinan, cuando el antígeno apropiado está presente en un espécimen. La aglutinación de partículas es en especial útil al examinar líquidos corporales infectados como orina, suero o líquido cefalorraquídeo.

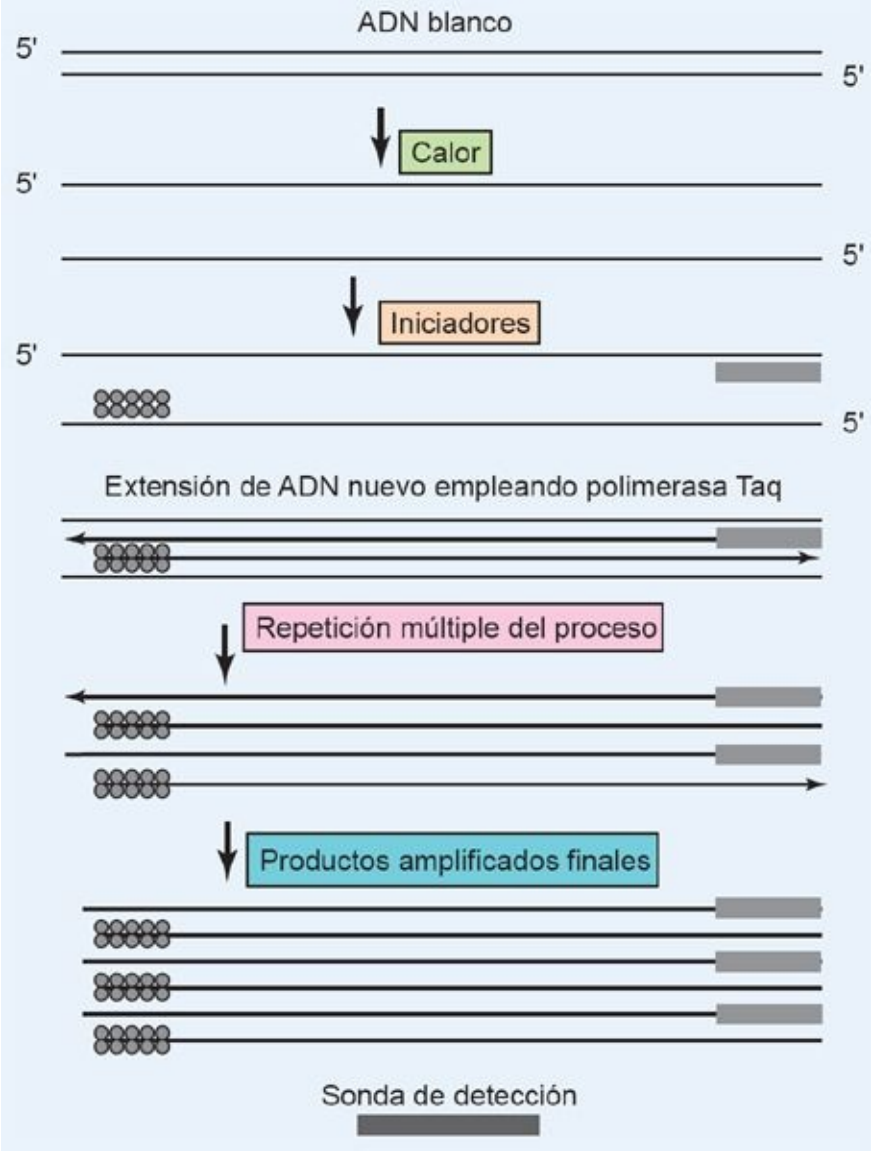


FIGURA 12-8 • Reacción en cadena de la polimerasa. El ADN blanco se desnaturaliza primero utilizando calor (por lo general, alrededor de 94 °C) para separar las cadenas de ADN. Se permite que los iniciadores (primeros o cebadores) que reconocen secuencias específicas en el ADN blanco se unan conforme al componente se enfría. Mediante la utilización de una polimerasa termoestable única de ADN denominada Taq y una gran cantidad de trifosfatos de desoxinucleósido, se amplifican cadenas nuevas de ADN a partir del punto de unión del iniciador. El proceso se repite muchas veces (*en lo que se denomina ciclos*) hasta que se producen millones de copias del ADN, toda las cuales tienen la misma longitud definida por la distancia (en pares de bases) que existe entre los sitios de unión del iniciador. Estas copias son detectadas después por electroforesis y tinción o con sondas de ADN marcadas que, de manera similar a los iniciadores, reconocen una secuencia específica ubicada en la sección amplificada del ADN.

Secuenciación de ADN y ARN

Los métodos para identificar agentes infecciosos mediante la detección de secuencias de ADN o ARN únicas para un solo agente han tenido un desarrollo

rápido reciente y una utilización creciente. Se han implementado varias técnicas para lograr esta meta, cada una de las cuales tiene grados distintos de sensibilidad en relación con el número de microorganismos que deben estar presentes en un espécimen para ser detectados. El primero de estos métodos se denomina *hibridación de sondas de ADN*. Fragmentos pequeños de ADN se cortan del genoma de un patógeno específico y se marcan con compuestos (químicos fotoemisores o antígenos) que posibilitan su detección. Las sondas de ADN marcadas se agregan a los especímenes de un hospedero infectado. Si el patógeno está presente, la sonda se une a la cadena complementaria de ADN en el genoma del agente infeccioso, lo que permite un diagnóstico rápido. La utilización de sondas marcadas ha hecho posible la visualización de agentes específicos al interior y en torno a células individuales en cortes histológicos.

Un segundo y más sensible método para la detección del ADN se denomina *reacción en cadena de la polimerasa* (RCP; figura 12-8)[17]. Este método incorpora 2 reactantes únicos: un par específico de oligonucleótidos (por lo general con menos de 25 nucleótidos) que se denominan *iniciadores* (*primeros* o cebadores) y una polimerasa de ADN estable al calor. Para llevar a cabo el ensayo, los iniciadores se agregan al espécimen que contiene el patógeno sospechoso, se calienta la muestra para desnaturalizar el ADN en el espécimen y luego se deja enfriar. Los iniciadores localizan y se unen sólo al ADN blanco complementario del patógeno en cuestión. La polimerasa estable al calor comienza a multiplicar el ADN a partir del punto en que se unen los iniciadores, de modo similar a 2 trenes que se aproximan uno a otro en vías separadas pero convergentes. Después del ciclo inicial, la polimerización del ADN cesa en el punto en que se ubicaban los iniciadores, lo que produce una cadena de ADN con un tamaño diferente, que depende de la distancia que separa los 2 iniciadores. El espécimen se calienta de nuevo y el proceso reinicia. Después de muchos ciclos de calentamiento, enfriamiento y polimerización se produce una cantidad elevada de fragmentos de ADN de tamaño uniforme sólo si el patógeno específico (o su ADN) está presente en el espécimen. Los fragmentos polimerizados de ADN se separan por electroforesis y se visualizan con una tinción o se identifican mediante hibridación con una sonda específica.

Una modificación de la RCP, que se conoce como RCP en tiempo real, continúa revolucionando el diagnóstico médico. La RCP en tiempo real recurre a los mismos principios que la RCP, pero incluye una sonda marcada con fluorescencia que se une de manera específica a la secuencia de ADN blanco entre los iniciadores de oligonucleótidos. Conforme el ADN se multiplica por la acción de la polimerasa, el nivel de fluorescencia de la

reacción se mide. Si la fluorescencia se incrementa más allá de un umbral mínimo, se considera que la RCP es positiva y revela la presencia del ADN blanco en el espécimen. La RCP en tiempo real es muy efectiva para establecer el diagnóstico de la enfermedad por *Clostridium difficile*. Es más rápida, más sensible y más específica, y puede ayudar al médico o el proveedor de servicios a administrar antibióticos de manera más eficiente en personas con diarrea secundaria a *C. difficile*[22].

Se han desarrollado e incorporado a los equipos diagnósticos para la utilización en el laboratorio clínico distintas variaciones de técnicas de detección molecular de genes además de la RCP, incluida la reacción en cadena de la ligasa, la amplificación mediada por transcripción, la amplificación del desplazamiento de cadenas, la amplificación de señales de ADN de cadena ramificada, los ensayos de captura de híbridos y la secuenciación del ADN[14].

Muchas tecnologías para la detección de genes se adaptaron para la medición de ADN o ARN blanco en especímenes de suero de pacientes infectados por virus como el VIH y el virus de la hepatitis C. Si el tratamiento es efectivo, la multiplicación viral se suprime y la carga viral (cantidad de genoma viral) en la sangre periférica se reduce. Por el contrario, si las mutaciones del genoma viral conducen a la aparición de cepas resistentes o si el tratamiento antiviral no es efectivo, la replicación viral persiste y la persona presenta incremento de su carga viral, lo que señala la necesidad de modificar la estrategia antibiótica.

La biología molecular revolucionó el diagnóstico médico. Con la utilización de técnicas como la RCP, los laboratorios pueden detectar ahora incluso un solo virus o una sola bacteria en un solo espécimen, lo que posibilita el diagnóstico de infecciones causadas por microorganismos cuyo crecimiento es difícil o imposible en el cultivo. Estos métodos tienen mayor sensibilidad, a la vez que disminuyen el tiempo que se requiere para identificar el agente etiológico de la enfermedad infecciosa. Por ejemplo, en un cultivo viral estándar pueden requerirse días o semanas para lograr el desarrollo de un virus y correlacionar el ECP con el virus. Utilizando técnicas de biología molecular, los laboratorios son capaces de completar este mismo trabajo en pocas horas.

PUNTOS CLAVE

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES

INFECCIOSAS

- El diagnóstico definitivo de una enfermedad infecciosa requiere la recuperación e identificación del microorganismo infeccioso mediante la observación microscópica del agente en tinciones de muestras o cortes de tejido, el aislamiento en cultivo y la identificación de los agentes, la demostración de respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos o células contra un agente infeccioso o la identificación del ADN o ARN de los agentes infecciosos.
- El tratamiento de una enfermedad infecciosa se dirige a la eliminación del microorganismo infeccioso y la promoción de la recuperación de la persona infectada. El tratamiento consiste en administración de fármacos antimicrobianos, inmunoterapia y, de ser necesaria, intervención quirúrgica. La prevención de la enfermedad infecciosa se logra con la utilización de técnicas de inmunización.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de una enfermedad infecciosa es la eliminación completa del patógeno del hospedero y la restauración de la fisiología normal en los tejidos dañados. Casi todas las enfermedades infecciosas en el humano son autolimitadas, en el sentido de que requieren tratamiento médico escaso o nulo para su curación. Cuando un proceso infeccioso se pone a la cabeza y resulta esencial una intervención terapéutica, la opción puede ser médica mediante el empleo de fármacos antimicrobianos; inmunitaria con la aplicación de preparaciones de anticuerpos, vacunas o sustancias que estimulan y mejoran la función inmunitaria del hospedero; o quirúrgica, en la que se retiran los tejidos infectados. La decisión acerca de la modalidad o combinación terapéuticas que se utilicen se basa en la extensión, urgencia y localización del proceso patológico, el patógeno y la disponibilidad de fármacos antimicrobianos efectivos.

Fármacos antimicrobianos

No fue sino hasta la Segunda Guerra Mundial, después de la introducción de las sulfonamidas y la penicilina, que el desarrollo de los compuestos antimicrobianos maduró para configurar una ciencia con gran impacto. En la actualidad, el listado completo de fármacos antiinfecciosos efectivos se

encuentra en florecimiento. La mayor parte de los compuestos antimicrobianos puede catalogarse de manera general con base en el mecanismo de su actividad antiinfecciosa, su naturaleza química y el patógeno blanco (p. ej., antibacteriano, antiviral, antimicótico o antiparasitario).

Fármacos antibacterianos. Los fármacos antibacterianos suelen denominarse antibióticos. La mayor parte de los antibióticos es producida en realidad por otros microorganismos, sobre todo bacterias y hongos, como productos colaterales del metabolismo. Los antibióticos suelen ser efectivos sólo contra otros microorganismos procariotas. Un antibiótico se considera *bactericida* si genera un daño irreversible y mortal al patógeno bacteriano, y *bacteriostático* si sus efectos inhibidores sobre el crecimiento bacteriano pueden revertirse una vez que el fármaco se elimina. Los antibióticos pueden clasificarse en familias de compuestos con estructura química y actividad relacionadas (tabla 12-4).

No todos los antibióticos son efectivos contra todas las bacterias patógenas. Algunos fármacos sólo tienen efectividad contra bacterias gramnegativas y otros son específicos contra microorganismos gramnegativos (p. ej., vancomicina). Los antibióticos denominados de amplio espectro, como la clase más reciente de cefalosporinas, son activos contra una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas. Los miembros del género *Mycobacterium*, al que pertenece *M. tuberculosis*, son en extremo resistentes a los efectos de los grupos principales de antibióticos y se requieren fármacos con un espectro del todo distinto para el tratamiento. Los 4 mecanismos básicos de la acción antibiótica son interferencia de un paso específico de la síntesis de la pared celular bacteriana (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, glucopéptidos, monobactámicos, carbapenémicos), inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas (p. ej., aminoglucósidos, macrólidos, cetólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, oxazolidinonas, estreptograminas y rifampicina), interrupción de la síntesis de ácidos nucleicos (p. ej., fluoroquinolonas, ácido nalidíxico) e interferencia del metabolismo normal (p. ej., sulfonamidas, trime-to-prim)[22].

No obstante, su carencia de actividad antibiótica contra células eucariotas, muchos fármacos producen efectos colaterales indeseables o tóxicos en el humano, incluidas respuestas alérgicas (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, glucopéptidos), disfunción auditiva y renal (aminoglucósidos), y toxicidad hepática o en médula ósea (cloranfenicol, fluoroquinolonas, vancomicina). De mayor inquietud es la prevalencia creciente de bacterias resistentes a los efectos de los antibióticos. Las vías por las que las bacterias

desarrollan resistencia contra los antibióticos están volviéndose tan numerosas como los tipos de antibióticos. Los mecanismos de resistencia bacterianos incluyen la producción de enzimas que inactivan los antibióticos, como las β-lactamasas; las mutaciones genéticas que alteran los sitios de unión del antibiótico; las vías metabólicas alternativas que esquivan la actividad antibiótica; y los cambios en las características de permeabilidad de la pared celular bacteriana, que impiden el acceso de los antibióticos al sitio blanco en el organismo. Es la búsqueda continua de una «trampa para ratones más apropiada» que convierte el tratamiento antiinfeccioso en un aspecto fascinante de las enfermedades infecciosas.

TABLA 12-4 CLASIFICACIÓN Y ACTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS (ANTIBIÓTICOS)

FAMILIA	EJEMPLO	BLANCO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
Penicilinas	Ampicilina	Pared celular	Reacciones alérgicas
Cefalosporinas	Cefalexina	Pared celular	Reacciones alérgicas
Monobactámicos	Aztreonam	Pared celular	Exantema
Carbapenémicos	Imipenem	Pared celular	Náuseas, diarrea
Aminoglucósidos	Tobramicina	Ribosomas (síntesis de proteínas)	Pérdida auditiva Nefrotoxicidad
Tetraciclinas	Doxiciclina	Ribosomas (síntesis de proteinas)	Irritación gastrointestinal Reacciones alérgicas Displasia de dientes y hueso
Macrólidos	Claritromicina	Ribosomas (síntesis de proteínas)	Colitis Reacciones alérgicas
Glucopéptidos	Vancomicina	Ribosomas (síntesis de proteínas)	Reacciones alérgicas Pérdida auditiva Nefrotoxicidad
Quinilonas	Ciprofloxina	Síntesis de ADN	Irritación gastrointestinal Rotura tendinosa
Diversos	Cloranfenicol	Ribosomas (síntesis de proteínas)	Anemia
	Rifampin	Ribosomas (síntesis de proteínas)	Hepatoxicidad
	Trimetoprim	Síntesis de ácido fólico	Reacciones alérgicas Igual que sulfonamidas
Sulfonamidas	Sulfadiazina	Síntesis de ácido fólico	Reacciones alérgicas Anemia Irritación gastrointestinal
Oxazolidinonas	Linezolid	Ribosomas (síntesis de proteínas)	Diarrea, trombocitopenia
Estreptograminas	Quinupristin/ dalfopristin	Ribosomas (síntesis de proteínas)	Dolores musculares y articulares
Clicilcilina	Tigeciclina	Robosomas	Náuseas, vómito, diarrea
Polimixinas	Colistina	Membrana	Confusión, trastornos visuales, vértigo, daño renal
Lipopéptido	Daptomicina	Despolarozación de la membrana	Náuseas, vómito, estreñimiento, diarrea, cefales

Fármacos antivirales. Hasta fecha reciente se disponía de pocos fármacos antivirales efectivos para el tratamiento de las infecciones en el humano. La razón de esto es la toxicidad para el hospedero. La replicación viral requiere la utilización de enzimas de las células eucariotas del hospedero y es probable que los medicamentos que interrumpen de manera efectiva la multiplicación viral también interfieran con la reproducción de la célula hospedera. Sin embargo, en respuesta a la epidemia de sida ha tenido lugar un desarrollo

masivo, aunque tardío, de fármacos antirretrovirales. Casi todos los compuestos antivirales son sintéticos y, con pocas excepciones, su blanco principal es la síntesis del ARN o el ADN viral. Fármacos como aciclovir, ganciclovir, vidarabina y ribavirina imitan los bloques nucleósidos de construcción del ARN y el ADN[22]. Durante la multiplicación viral activa, los análogos nucleósidos inhiben la polimerasa del ADN viral, lo que impide la duplicación del genoma viral y la diseminación de la progenie viral infecciosa hacia otras células susceptibles del hospedero. De modo semejante a la especificidad de los antibióticos, los fármacos antivirales pueden ser activos sólo contra virus de ADN, contra virus de ARN o, en ocasiones, contra ambos. Otros análogos nucleósidos, como zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina y zalcitabina, y algunos inhibidores no nucleósidos, como nevirapina, efavirenz y delavirdina, se desarrollaron de forma específica para el tratamiento del sida al dirigirse contra la enzima específica del VIH, la transcriptasa inversa, para inhibirla[22]. Esta enzima clave es esencial para la replicación viral y carece de contraparte en las células eucariotas infectadas del hospedero.

Otra clase de fármacos antivirales desarrollados sólo para el tratamiento de las infecciones por VIH son los inhibidores de la proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, atazanavir, nelfinavir). Estos medicamentos inhiben una enzima específica del VIH necesaria para los episodios de maduración tardíos del ciclo de vida del virus[22].

Entre las estrategias experimentales para aproximarse a el tratamiento antiviral se encuentran los compuestos que inhiben la unión del virus a las células susceptibles del hospedero, fármacos que impiden la pérdida de la cubierta del genoma viral una vez que se encuentra dentro de la célula del hospedero y fármacos que causan inhibición directa de la polimerasa de ADN del virus. Una clase de fármacos antivirales que inhibe específicamente la neuraminidasa B del virus de la influenza, que es una enzima esencial para la multiplicación viral, también ha sido efectiva para el manejo de esta enfermedad. Dos fármacos de esta clase, zanamivir y oseltamivir, se utilizan para el tratamiento de la influenza tipo tanto A como B.

Si bien el tratamiento de las infecciones virales con fármacos antimicrobianos es un ámbito más bien reciente, son muy comunes los informes de mutaciones virales que generan cepas resistentes. Esto es en particular problemático en el caso del VIH, en el que ya se describe la resistencia a fármacos antivirales relativamente nuevos, como los análogos nucleósidos y los inhibidores de la proteasa, lo que determina la necesidad de

contar con un tratamiento combinado o alternante con fármacos antirretrovirales múltiples.

Fármacos antimicóticos. El *sitio* blanco de las 2 familias más importantes de fármacos antimicóticos son las membranas citoplásmicas de las levaduras o los mohos. Las membranas micóticas difieren de las membranas celulares humanas en que contienen el esterol ergosterol en vez de colesterol. La familia poliénica de compuestos antimicóticos (p. ej., anfotericina B, nistatina) se une de manera preferencial al ergosterol y forma orificios en la membrana citoplásmica, lo que permite la fuga de los contenidos de la célula micótica y, por último, la lisis celular[22]. La clase imidazólica de fármacos (p. ej., fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) inhibe la síntesis de ergosterol, con lo que compromete la integridad de la membrana citoplásmica del hongo[22]. Los 2 tipos de fármacos se unen en cierto grado al componente colesterol de las membranas de las células del hospedero e inducen distintos efectos tóxicos colaterales en los pacientes tratados. El análogo nucleósido 5-fluorocitosina (5-FC) interrumpe la síntesis del ARN y el ADN micóticos, pero carece de la toxicidad que se relaciona con los fármacos poliénicos e imidazólicos. Desafortunadamente, la 5-FC muestra actividad antimicótica escasa o nula contra mohos u hongos dimórficos y se reserva sobre todo para las infecciones producidas por levaduras.

Una clase novedosa de compuestos antimicóticos, denominados *equinocandinas*, ha recibido atención considerable porque inhiben la síntesis del β-1,3-glucano, un polisacárido importante de la pared celular que se encuentra en muchos hongos, entre otros *C. albicans*, especies de *Aspergillus* y *Pneumocystis carinii*[22]. Los medicamentos que pertenecen a esta clase son caspofungina, micafungina y anidulafungina. Estos inhibidores están disponibles para el tratamiento de personas con infecciones micóticas, como candidiasis o aspergilosis invasivas, que son refractarias al tratamiento con otros fármacos antimicóticos.

Fármacos antiparasitarios. Por efecto de la diversidad extrema de los parásitos humanos y sus ciclos de crecimiento, una revisión de los tratamientos antiparasitarios y los fármacos utilizados sería muy impráctica y larga. De forma similar a lo que ocurre con otros trastornos infecciosos causados por microorganismos eucariotas, el tratamiento de las enfermedades parasitarias se basa en la explotación de los componentes esenciales del metabolismo o la anatomía celular del parásito que no comparte el hospedero. Cualquier relación entre el sitio blanco del parásito y las células del hospedero

incrementa la probabilidad de reacciones tóxicas en el segundo.

La resistencia entre parásitos humanos al tratamiento estándar efectivo es un problema importante. En África, Asia y Sudamérica, la incidencia del paludismo resistente a la cloroquina (*Plasmodium falciparum*) va en incremento. Las cepas resistentes requieren tratamiento más complejo, costoso y potencialmente tóxico con una combinación de fármacos.

Inmunoterapia

Una estrategia de aproximación excitante al tratamiento de las enfermedades infecciosas es la inmunoterapia. Esta estrategia implica la complementación o estimulación de la respuesta inmunitaria del hospedero de manera que la diseminación de un patógeno se limite o revierta. Se dispone de varios productos para este propósito, incluidos inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y citocinas. La IVIg es una preparación de anticuerpos obtenidos de donadores normales humanos saludables e inmunes, y se administra como infusión intravenosa. En teoría, los anticuerpos específicos contra el patógeno contenidos en la infusión facilitan la neutralización, fagocitosis y eliminación de los agentes infecciosos por encima y más allá de las capacidades del hospedero enfermo. Las preparaciones de inmunoglobulinas hiperinmunes, que también están disponibles en el mercado, contienen títulos altos de anticuerpos contra patógenos específicos, como el virus de la hepatitis B, el citomegalovirus, el virus de la rabia y el virus varicela-zóster.

Las citocinas son sustancias que sintetizan distintas células y que, en cantidades pequeñas, estimulan la multiplicación de los leucocitos, la fagocitosis y la producción de anticuerpos, así como la inducción de fiebre, inflamación y reparación tisular, todas las cuales contrarrestan los agentes infecciosos y aceleran la recuperación. Con el advenimiento de la ingeniería genética y la clonación se producen en el laboratorio muchas citocinas, incluidos interferones e interleucinas, y están evaluándose por medios experimentales como fármacos antiinfecciosos. Conforme se aprende más acerca de la acción de las citocinas, se hace evidente que algunas de las reacciones adversas relacionadas con los procesos infecciosos derivan de la respuesta inflamatoria propia del organismo humano. Los tratamientos de intervención diseñados para inactivar ciertas citocinas, como el factor de necrosis tumoral, han probado ser útiles en modelos animales de infección. No es improbable que los tratamientos que se basan en la regulación de la respuesta inmunitaria tengan una utilización amplia en los próximos años.

Uno de los medios más eficientes pero con frecuencia ignorado para la prevención de las enfermedades infecciosas es la inmunización. El apego

apropiado y oportuno a los esquemas de vacunación recomendados para niños y las vacunaciones de refuerzo en adultos reducen de forma efectiva la diseminación sin sentido de enfermedades prevenibles mediante vacunación, como sarampión, parotiditis, tos ferina y rubéola, que aún ocurren con una frecuencia alarmante. En la actualidad están en desarrollo estrategias nuevas para la obtención de vacunas portadas por vectores virales inocuos, que quizá algún día permitan una inmunización económica y efectiva por vía oral contra VIH, hepatitis C, paludismo y otras enfermedades infecciosas con potencial mortal.

Intervención quirúrgica

Antes del descubrimiento de los fármacos antimicrobianos, la extirpación quirúrgica de los tejidos, órganos o extremidades infectados en ocasiones era la única opción disponible para prevenir la muerte del hospedero infectado. En la actualidad, el tratamiento médico con antibióticos y otros fármacos antiinfecciosos constituye una solución efectiva para la mayor parte de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la intervención quirúrgica aún es una opción importante para los casos en los que el patógeno es resistente a los tratamientos disponibles. Puede recurrirse a las intervenciones quirúrgicas para acelerar el proceso de recuperación al permitir el acceso de los fármacos antimicrobianos a un sitio infectado (drenaje del absceso), la limpieza del sitio (desbridación) o la eliminación de los órganos o el tejido infectado (p. ej., apendectomía). En algunas situaciones, la cirugía puede ser el único medio para lograr una curación completa, como en el caso de la endocarditis secundaria a la infección una válvula cardíaca, en que la válvula afectada debe sustituirse por una mecánica o biológica para restablecer la función normal. En otras situaciones, la contención quirúrgica de un proceso infeccioso con avance rápido, como la gangrena gaseosa, puede ser el único medio para salvar la vida de la persona.

EN RESUMEN

El resultado final de cualquier interacción entre los microorganismos y el hospedero humano se

decide a partir de una serie de variables complejas y siempre cambiantes que incluyen la salud general y la función normal del hospedero, y la virulencia y dosis infecciosa del microbio. En muchos casos la enfermedad es una consecuencia inevitable, pero con los avances continuos de la ciencia y la tecnología, la mayor parte de los casos puede ahora eliminarse o curarse con rapidez con el tratamiento apropiado. La intención de quienes estudian las enfermedades infecciosas es comprender a profundidad el patógeno, la evolución de la enfermedad, los mecanismos de su transmisión y la respuesta del hospedero a la infección. Este conocimiento conducirá al desarrollo de técnicas diagnósticas mejoradas, estrategias revolucionarias para el tratamiento antiinfeccioso y la erradicación o control de los agentes microscópicos que generan una devastación alarmante y pérdida de vidas en todo el mundo.

BIOTERRORISMO Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE EMERGENCIA MUNDIAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enumerar los agentes infecciosos que se considera imponen el nivel más alto de amenaza por bioterrorismo.
- Enunciar un concepto importante en cuanto a la contención de las infecciones debidas al bioterrorismo y los viajes por el mundo.

Bioterrorismo

En octubre de 2001, menos de un mes después de la tragedia del 11 de septiembre, el mundo se familiarizó de manera instantánea con el término *bioterrorismo*. Al final de noviembre de ese año se habían identificado 22 casos de carbunco humano, también llamado ántrax, (11 de tipo cutáneo y 11 por inhalación), que generaron 5 muertes, y todos los casos se asociaron con la exposición a 4 sobres contaminados intencionalmente y entregados a través del servicio postal estadounidense. La realidad del brote de 2001 trajo consigo un sentido nuevo de alerta relativa a la utilización de microorganismos como armas[23, 24].

El carbunco es una enfermedad ancestral causada por inoculación cutánea, inhalación o ingestión de esporas de *Bacillus anthracis*, un bacilo grampositivo. El carbunco se conoce con más frecuencia como una enfermedad propia de los herbívoros que puede transmitirse al humano por contacto con las secreciones, el suelo o los productos animales infectados. Es una enfermedad rara en Estados Unidos y el incremento súbito de casos en un período corto constituyó una indicación escalofriante de que la diseminación del microorganismo había sido intencional. Por fortuna, el número de muertes se limitó gracias al reconocimiento rápido de los casos por los médicos y el personal de salud pública, y la pronta institución de profilaxis antimicrobiana en las personas expuestas.

Para prepararse contra el riesgo de ataques terroristas, los CDC, junto con otras agencias federales, estatales y locales, crearon la red de respuesta de laboratorios (RRL). La RRL es una estructura de 4 niveles integrada por

laboratorios con experiencia, responsabilidad e instalaciones para biocontención siempre crecientes que permiten la detección e identificación rápida y coordinada de ataques de bioterrorismo bajo condiciones de trabajo seguras[25].

Los agentes potenciales para el bioterrorismo se han clasificado en 3 niveles (A, B y C) con base en riesgo de utilización, transmisibilidad, invasividad y tasa de mortalidad. Los agentes que se ubican en el nivel de amenaza más alta por bioterrorismo incluyen *B. anthracis*, *Yersinia pestis* (el agente etiológico de la peste bubónica), *Francisella tularensis* (el agente causal de la tularemia), el virus de la variola (el agente etiológico del viruela) y varios virus de la fiebre hemorrágica (Ébola, Marburg, Lassa y Junin). La toxina del microorganismo grampositivo anaeróbico *Clostridium botulinum*, que causa la parálisis neuromuscular denominada *botulismo*, también se lista como un agente de categoría A. Resulta de interés que las toxinas A y B purificadas de *C. botulinum* estén encontrando una utilización creciente bajo los nombres comerciales de Botox, Myobloc y NeuroBloc, con distintos objetivos médicos y cosméticos. Los agentes de la categoría B incluyen los que producen enfermedades que se transmiten por medio de los alimentos y el agua (*Salmonella, Shigella, Vibrio cholerae, E. coli* O157:H7), zoonosis (especies de *Brucella, C. burnetii, Burkholderia mallei*) y encefalitis virales (virus de la encefalitis venezolana y de las encefalitis equina del oeste y el este), así como las toxinas de *S. aureus*, *Clostridium perfringens* y *Ricinus communis* (la semilla del ricino). Los agentes de la categoría C se definen como patógenos en surgimiento y riesgos potenciales a futuro, incluso si muchos de estos microorganismos son la etiología de enfermedades ancestrales. Entre los agentes de la categoría C se encuentran *M. tuberculosis*, el virus Nipah, el hantavirus, los virus transmitidos por garrapatas y de la fiebre amarilla, y *Cryptosporidium parvum*, el único protozoario del grupo. Los CDC tienen a disposición un sitio web excelente, el «CDC Public Health Emergency Preparedness & Response Site», que provee información detallada de los agentes utilizados para el bioterrorismo, los contactos para emergencias y los planes de contingencia en caso de brotes (www.bt.cdc.gov)[26].

Enfermedades infecciosas mundiales

Con ayuda del mercado mundial y las facilidades para los viajes internacionales, los primeros años del siglo xxi han sido testigos del surgimiento relevante de una serie de enfermedades infecciosas nuevas. A

finales del verano e inicios del otoño de 1999, se identificó al virus del Nilo occidental (VNO; un flavivirus transmitido por artrópodos) como causa de una epidemia que afectó a 56 personas en el área de la ciudad de Nueva York[27]. Este brote, que ocasionó 7 muertes (sobre todo entre adultos mayores), fue la primera ocasión en que se identificó el VNO en el hemisferio occidental desde su descubrimiento en Uganda cerca de 60 años antes. Puesto que el VNO causa una enfermedad transmitida por mosquitos y se contagia a distintos hospederos aviares (p. ej., arrendajo azul, cuervo y halcón) y equinos, se apreció de forma temprana su potencial de diseminación rápida y sostenida en todo Estados Unidos. Para el otoño de 2002, una red de vigilancia nacional había detectado actividad del VNO en 2 289 condados de 44 estados, incluido el condado de Los Ángeles, e identificado más de 3 000 casos en humanos. La enfermedad varía en intensidad desde un cuadro febril inespecífico hasta una meningoencefalitis fulminante. Tan sólo en 2002 se identificaron 3 389 casos de enfermedad relacionada con VNO en Estados Unidos, con 201 muertes, lo que hizo de éste el brote de meningoencefalitis por arbovirus de mayor dimensión descrito en el hemisferio occidental. En la actualidad los esfuerzos para prevenir la diseminación adicional de la enfermedad se centran en la vigilancia de la enfermedad relacionada con el VNO en aves, humanos y otros mamíferos, así como en el control de los mosquitos[27].

En el invierno de 2002, surgió el SRAG como una amenaza global. El primer indicio de una amenaza inminente se manifestó cuando el ministerio de salud chino informó sobre 305 casos de una enfermedad misteriosa y virulenta de las vías respiratorias que apareció en la provincia de Guangdong, en el sur de China, en un período de 4 meses[15, 16]. La diseminación de la enfermedad a los contactos en el hogar de las personas enfermas y el personal médico que cuidaba de los individuos que cursaban con el cuadro la identificó como muy transmisible. En un período muy corto se reconoció la presencia de personas con síntomas compatibles en Hong Kong y Vietnam. La Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió con rapidez una alerta global y comenzó una vigilancia internacional para los pacientes con sintomatología típica con antecedente de viaje a esta región endémica. Para junio de 2002 se habían informado a la OMS 8 000 casos de SRAG en 29 países y 809 muertes. En una proeza evidente de la tecnología molecular, se determinó con rapidez el agente etiológico del SRAG como un coronavirus nuevo, quizá de origen mamífero o aviar, y su genoma se había secuenciado en su totalidad para mayo de 2003.

En mayo de 2003 se atendió en el centro de Wisconsin a un niño por la

presencia de fiebre, linfadenopatía y un exantema papular. El análisis con microscopia electrónica del tejido de una de las lesiones cutáneas del niño reveló un virus cuya morfología recordaba a un poxvirus, lo que obviamente generó cierta inquietud por la conciencia relativa al potencial de bioterrorismo mediante la utilización del virus de la viruela. Sin embargo, este mismo virus se identificó en una biopsia de ganglio linfático en el perrito de las praderas enfermo que era mascota del niño. Algunas pruebas adicionales en muestras del niño y el perrito de las praderas indicaron que el virus era del tipo de la viruela del simio, perteneciente a la familia *Orthopoxvirus*. Al inicio de junio, se estaba dando seguimiento en Wisconsin, Illinois e Indiana a 53 casos potenciales de infección por virus de la viruela del simio. Las investigaciones epidemiológicas realizadas por las agencias estatales y federales de atención de la salud identificaron la fuente potencial del virus en 9 especies distintas de mamíferos pequeños, incluidas ratas gigantes de Gambia que fueron importadas de Ghana en abril y se albergaron en espacios comunes con los perritos de la pradera. Varios de estos animales fueron enviados en aquel momento a un distribuidor de mascotas en Illinois y después se vendieron al público.

Estos 3 casos resaltan la rapidez con la que las enfermedades nuevas o exóticas pueden introducirse a regiones del mundo en que no son endémicas y a una población susceptible. Aunque los grandes avances logrados por la microbiología molecular han hecho posible la identificación rápida de microorganismos nuevos o raros, la devastación potencial en términos de la vida humana y la pérdida económica es grande, lo que destaca la necesidad de mantener recursos de salud pública para la vigilancia e intervención. Para conocer más detalles del trabajo detectivesco acerca de estos y otros casos intrigantes de enfermedad infecciosa, pueden consultarse estos sitios web excelentes: www.who.int/en/y www.cdc.gov.

EN RESUMEN

Los retos relacionados con el mantenimiento de la salud en la comunidad mundial se hacen cada vez más evidentes. Con ayuda

del mercado global y las facilidades para los viajes internacionales, la década pasada fue testigo de la importación y surgimiento de una serie de enfermedades infecciosas nuevas. También existe potencial de amenaza por la utilización deliberada de microorganismos como armas de bioterrorismo.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Los neonatos que aún no han desarrollado la flora intestinal reciben de manera sistemática una inyección intramuscular de vitamina K para prevenir la hemorragia por insuficiencia de factores de coagulación que dependen de la misma.
   A. Utilice el concepto de mutualismo para explicar por qué se hace esto.
2. Las personas con erliquiosis granulocítica humana pueden padecer coinfección con enfermedad de Lyme.
   A. Explique.
3. Las personas con neumopatía crónica a menudo son instruidas para que entren en contacto con su proveedor de cuidados de salud cuando observan algún cambio en la coloración del esputo (p. ej., de blanco o transparente a amarillo o pardo) porque esto podría constituir un signo de infección bacteriana.
   A. Explique.
4. Los microorganismos son capaces de producir infección sólo si pueden crecer a la temperatura del sitio corporal infectado.
   A. Con base en este concepto, explique los distintos sitios en que ocurren las infecciones micóticas por las especies de hongos dermatofitos que producen la tiña del pie (pie de atleta) y Candida albicans, que causa infecciones en la boca (algodoncillo) y los

genitales femeninos (vulvovaginitis).

5. La amenaza de infecciones mundiales, como el SRAG y el VIH, sigue creciendo.

   A. ¿Cuál propone como una de las funciones más importantes de los profesionales de la atención de la salud desde la perspectiva del control de la diseminación de este tipo de infecciones?

Referencias

1. Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Shah N., Agbobu A., Gostello I., et al. (2009). Sporadic Creutzfeld–Jacob disease in older people. *Reviews in Clinical Gerontology* 19(3), 207–215.
3. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Asch-Goodken J. (2006). Avian flu, west nile virus, and lyme disease: Tracking the progress of hot zoonoses. *Patient Care for the Nurse Practitioner* 40 (4), 23.
5. Schlaberg R., Kayyem J. F., Visuri S., et al. (2011). Prepare for flu, respiratory viruses. *Medical Laboratory Observer* 43(9), 42–44.
6. Krivit B. A., Heuertz R. M. (2011). Bacterial biofilms and HAIs. *Medical Laboratory Observer* 43(6), 36–39.
7. Raffa R. B., Iannuzzo J. R., Levine D. R., et al. (2004). Bacterial communication ("quorum sensing") via ligands and receptors: a novel pharmacologie target for the design of antibiotic drugs. *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics* 312(2), 417–423.
8. Taylor-Robinson D., Lamont R. F. (2011). Mycoplasmas in pregnancy. *BJOG* 118(2), 164–174.
9. Centers for Disease Control and Prevention. (2008). *Rocky Mountain Spotted Fev* er. Retrieved on December 4, 2011 at http://www.cdc.gov/rmsf/stats/index.html.
10. Cooksey C. M., Bergeron E. K., Lee J. (2010). *Chlamydia trachomatis* infection in minority adolescent women: A public health challenge. *Obstetrics & Gynecology Survey* 65(11), 729–735.
11. Esbenshade A., Esbenshade J., Domm J., et al. (2010). Severe *ehrlichia* infection in pediatric oncology and stem cell transplant patients. *Pediatric Blood & Cancer* 54(5), 776–778.
12. Marril T. J. (2010). Q fever pneumonia. *Infectious Disease Clinics* 24(1), 27–41.
13. Terrazas C. A., Terrazas L. I., Gomez-Garcia L. (2010). Modulation of dendritic cell responses by parasites: A common strategy to survive. *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 2010, 357106.
14. Shetty N. (2009). *Infectious disease: Pathogenesis, Prevalence & Case Studies*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
15. Hui D. S., Chan P. K. (2010). Severe acute respiratory syndrome and coronavirus. *Infectious Disease Clinics* 24(3), 619–638.
16. Hsueh P. R., Yang P. C. (2005). Severe acute respiratory syndrome epidemic in Taiwan, 2003. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 38, 82–88
17. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Hall J. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
19. Klug, C. D., Keay, C. R., Gindee, A. A. (2009). Fatal toxic shock syndrome from an intrauterine device. *Annals of Emergency Medicine* 54(5), 701–703.
20. Sodha S. V., Lynch M., Wannemuehler K., et al. (2011). Multistate outbreak of *Escherichia coli*

O157:H7 infections associated with a national fast-food chain, 2006: a study incorporating epidemiological and food source traceback results. *Epidemiology & Infection* 139(2), 309–316.
21. Caram L. B., Chen J., Taggart E. W., et al. (2009). Respiratory syncytial virus outbreak in a long-term care facility detected using reverse transcriptase polymerase chain reaction: An argument for real-time detection methods. *Journal of the American Geriatrics Society* 57(3), 482–485.
22. Woo T. M., Wynne A. L. (2011). *Pharmacotherapeutics for nurse practitioner prescribers*. Philadelphia, PA: F. A. Davis.
23. Wagar E. A., Mitchell M. J., Carroll K. C., et al. (2010). A review of sentinel laboratory performance: Identification and notification of bioterrorism. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 134(10), 1490–1503
24. O'Brien K. K., Higdon M. L., Halverson J. J. (2003). Recognition and management of bioterrorism infections. *American Family Physician* 67, 1927–1934.
25. Center for Disease Control and Prevention. (2011). *Laboratory Response Network*. Retrieved on December 4, 2011 at http://www.cdc.gov/osels/ph_informatics_technology/diso/LRN.html
26. Center for Disease Control and Prevention. (2011). *Emergency Preparedness Response*. Retrieved on December 4, 2011 at http://www.bt.cdc.gov/
27. Center for Disease Control and Prevention. (2011). *West Nile Virus*. Retrieved on December 4, 2011 at http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Inmunidad innata y adaptativa

13

Nancy A. Moriber

RESPUESTA INMUNITARIA
Citocinas y su papel en la inmunidad
Propiedades generales de las citocinas
Quimiocinas
Factores estimuladores de colonias
INMUNIDAD INNATA
Barreras epiteliales
Células de la inmunidad innata
Neutrófilos y macrófagos
Células dendríticas
Células asesinas naturales y linfocitos intraepiteliales
Reconocimiento de patógenos
Patrón de reconocimiento
Receptores tipo Toll
Mediadores solubles de la inmunidad innata
Opsoninas
Citocinas inflamatorias
Proteínas de la fase aguda
Sistema del complemento
INMUNIDAD ADAPTATIVA
Antígenos

Células de la inmunidad adaptativa
Linfocitos
Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad
Células presentadoras de antígeno
Linfocitos B e inmunidad humoral
Inmunoglobulinas
Inmunidad humoral
Linfocitos T e inmunidad celular
Células T cooperadoras y citocinas en la inmunidad adaptativa
Células T reguladoras
Células T citotóxicas
Inmunidad mediada por células
Órganos linfoides
Timo
Ganglios linfáticos
Bazo
Otros tejidos linfoides secundarios
Comparación entre inmunidad activa y pasiva
Regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa
ASPECTOS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO
Transferencia de inmunidad de madre a hijo
Respuesta inmunitaria en el adulto mayor

El cuerpo humano se encuentra expuesto de manera constante a microorganismos con potencial dañino y a sustancias extrañas. Por ende, ha desarrollado un sistema completo compuesto por mecanismos complementarios e interrelacionados para defenderse contra la invasión por bacterias, virus y otras sustancias extrañas. Mediante el reconocimiento de patrones moleculares, el sistema inmunitario puede distinguir al organismo de estas sustancias extrañas y es capaz de discriminar entre los agentes potencialmente dañinos de aquellos que no lo son. Además, puede defenderse de células y moléculas anómalas que se desarrollan de manera periódica. La piel y sus capas epiteliales, junto con los procesos inflamatorios normales del organismo, constituyen la primera línea de defensa del cuerpo y le confieren una *inmunidad innata o natural* al hospedero. Una vez que estas barreras protectoras son rebasadas, el organismo depende de una segunda línea de defensa para erradicar la infección que generan los organismos invasores,

conocida como *respuesta inmunitaria adaptativa*. Se da con lentitud, pero permite el desarrollo de anticuerpos que tienen como blanco a microorganismos y sustancias extrañas específicos en caso de que se suscite una segunda exposición.

Este capítulo analiza la inmunidad y el sistema inmunitario, lo que incluye una discusión completa sobre la inmunidad innata y la adaptativa. También se presentan conceptos relacionados con la función celular, los sistemas de reconocimiento y las respuestas efectoras clave que integran el sistema inmunitario. Además, se abordan aspectos vinculados con el desarrollo del sistema inmunitario.

RESPUESTA INMUNITARIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Discutir la función del sistema inmunitario.
- Contrastar y comparar las propiedades generales de la inmunidad innata y la adaptativa.
- Describir los mediadores químicos que orquestan la respuesta inmunitaria.

TABLA 13-1 CARACTERÍSTICAS DE LA INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

CARACTERÍSTICA	INNATA	ADAPTATIVA
Tiempo de respuesta	Inmediata (min/h)	Depende de la exposición (primera: tardía; segunda: inmediata d/t producción de anticuerpos)
Diversidad	Limitada a clases o grupos de microbios	Muy amplia; específica para cada antígeno
Reconocimiento de microbios	Patrones generales en microbios; inespecífica	Específica contra microbios y antígenos precisos (complejos antígeno-anticuerpo)
Reconocimiento de lo ajeno	Sí	Sí
Respuesta a la infección repetida	Similar en cada exposición	Memoria inmunitaria; más rápida y eficiente con la exposición subsecuente
Defensa	Epitelio (piel, membranas mucosas), fagocitos, inflamación, fiebre	Eliminación celular; marcado de antígenos por anticuerpos para su eliminación
Componentes celulares	Fagocitos (monocitos/macrófagos, neutrófilos), células NK, CDN	Linfocitos T y B, macrófagos, CDN, células NK
Componentes moleculares	Citocinas, proteínas del complemento, proteínas de la fase aguda, mediadores solubles	Anticuerpos, citocinas, sistema del complemento

La inmunidad se define como la capacidad del organismo para defenderse contra patógenos específicos, sustancias extrañas o ambos, al iniciarse algún proceso de enfermedad. La respuesta multidimensional de los distintos sistemas de defensa del organismo se conoce como respuesta inmunitaria.

Algunas de estas respuestas se activan casi de manera inmediata, mientras que otras se desarrollan con lentitud. Es la interacción coordinada de estos mecanismos la que permite al cuerpo humano mantener una homeostasis interna normal. Sin embargo, cuando estos mecanismos se deprimen o muestran actividad excesiva, se vuelven responsables de muchos de los procesos fisiopatológicos que se encuentran en el ámbito de la atención de la salud.

La inmunidad innata y la inmunidad adaptativa son procesos complementarios que actúan para proteger al organismo. La *inmunidad innata*, la primera línea de defensa del cuerpo, se activa en forma temprana y con más rapidez, en respuesta a las sustancias extrañas, mientras que la inmunidad adaptativa suele activarse en forma tardía, a menos que el hospedero haya tenido una exposición previa (tabla 13-1).

Los mecanismos inmunitarios innatos conservados resultan esenciales para dar inicio a la respuesta inmunitaria adaptativa, por tanto, a una respuesta inmunitaria exitosa, que depende de la cooperación entre los 2 sistemas. Las células dendríticas son un componente fundamental, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, y sirven como vínculo entre las 2 respuestas inmunitarias, por efecto de la liberación de sustancias que derivan de esas células, como las citocinas y las quimiocinas[1]. En consecuencia, las células de la inmunidad innata son capaces de transferir información importante sobre las características clave del microorganismo invasor o de la sustancia extraña a los linfocitos B y T que participan en la inmunidad adaptativa. La respuesta inmunitaria adaptativa también tiene capacidad de incrementar su eficiencia al reclutar y activar fagocitos y moléculas adicionales del sistema inmunitario innato. Así, cada sistema resulta esencial para una respuesta inmunitaria efectiva y trabaja en concierto en la lucha contra la infección.

Citocinas y su papel en la inmunidad

La capacidad de las células del sistema inmunitario innato y del sistema inmunitario adaptativo para comunicarse información esencial por efecto del contacto directo entre ellas y desencadenar respuestas efectoras terminales depende de la secreción de moléculas solubles, con actividad biológica y acción corta, y se denominan *citocinas*. Éstas, son un componente esencial de los mecanismos de defensa del hospedero y el medio principal por el que interactúan las células de la inmunidad innata y la adaptativa. Las quimiocinas son un subgrupo de citocinas constituidas por moléculas proteicas pequeñas

que participan tanto en las respuestas inmunitarias como en las inflamatorias[2]. Son responsables de dirigir la migración leucocitaria hacia regiones de lesión y sitios en los que dan inicio las respuestas inmunitarias primarias, como los ganglios linfáticos, el bazo, las placas de Peyer y las amígdalas[2]. La fuente y la función de las citocinas principales que participan en la inmunidad innata y la adaptativa se resumen en la tabla 13-2.

Propiedades generales de las citocinas

Las citocinas son proteínas de peso molecular bajo con funciones reguladoras y actividad proinflamatoria o anti-inflamatoria, a las que sintetizan células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y que median muchas acciones de esas células. La mayoría de las citocinas con relevancia funcional la constituyen las interleucinas (IL), los interferones (IFN) y el factor de necrosis tumoral α (FNT-α). Las citocinas generan sus respuestas al unirse a receptores específicos en sus células blanco y activan receptores acoplados a proteínas G[2, 3].

Las IL son sintetizadas por macrófagos y linfocitos, en respuesta a la presencia de algún microorganismo invasor o la activación del proceso inflamatorio. Su principal función consiste en potenciar la respuesta inmunitaria adquirida por medio de la alteración de la expresión molecular, la inducción de la maduración leucocitaria, el incremento de la quimiotaxis leucocitaria, y la supresión o potenciación general del proceso inflamatorio. Los IFN son citocinas que protegen de manera primordial al hospedero contra las infecciones virales y desempeñan un papel en la modulación de la respuesta inflamatoria. Los IFN son específicos del tipo celular, así IFN-α y el IFN-β son sintetizados sobre todo por macrófagos, en tanto que el IFN-γ es producido sobre todo por los linfocitos T. El FNT-α, citocina que constituye por sí misma una clase, es uno de los mediadores más importantes de la respuesta inflamatoria, y se sintetiza en los macrófagos cuando los receptores tipo *Toll* (RTT) de superficie reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) en la superficie de los microorganismos[4].

TABLA 13-2 CITOCINAS DE LA INMUNIDAD INNATA Y LA ADAPTATIVA

CITOCINAS	FUENTE	FUNCIÓN
Interleucina 1 (IL-1)	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Gran variedad de efectos biológicos; activa al endotelio en la inflamación; induce fiebre y respuesta de la fase aguda; estimula la producción de neutrófilos
Interleucina 2 (IL-2)	Células CD4⁺, CD8⁺	Factor de crecimiento para las células T activadas; induce la síntesis de otras citocinas; activa los linfocitos T citotóxicos y las células NK
Interleucina 3 (IL-3)	Células CD4⁺ T	Factor de crecimiento para las células hematopoyéticas progenitoras
Interleucina 4 (IL-4)	Células CD4⁺ T_2H, células cebadas	Promueve el crecimiento y la sobrevivencia de las células T, B y cebadas; induce la diferenciación de las células T_2H; activa las células B y los eosinófilos; induce las respuestas de tipo IgE
Interleucina 5 (IL-5)	Células CD4⁺ T_2H	Induce el crecimiento y el desarrollo de los eosinófilos
Interleucina 6 (IL-6)	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T	Estimula al hígado para sintetizar mediadores de la respuesta inflamatoria de la fase aguda; induce la proliferación de las células productoras de anticuerpos mediante el sistema de la inmunidad adaptativa
Interleucina 7 (IL-7)	Células del estroma de la médula ósea	Función principal en la inmunidad adaptativa; estimula el desarrollo y la proliferación de las células pre-B y los timocitos
Interleucina 8 (IL-8)	Macrófagos, células endoteliales	Función principal en la inmunidad adaptativa; quimioatrayente para neutrófilos y linfocitos T; regula el establecimiento linfocitario y la infiltración por neutrófilos
Interleucina 10 (IL-10)	Macrófagos, algunas células T cooperadoras	Inhibidor de macrófagos activados y CDN; disminuye la inflamación al inhibir las células T_1H y liberar IL-12 a partir de los macrófagos
Interleucina 12 (IL-12)	Macrófagos, CDN	Potencia la citotoxicidad de las células NK en la inmunidad innata; induce la diferenciación de células T_1H en la inmunidad adaptativa
Interferones tipo I (IFN-α, IFN-β)	Macrófagos, fibroblastos	Inhibe la multiplicación viral; activa las células NK; incrementa la expresión de las moléculas CMH-I en las células infectadas por virus
Interferón gamma (IFN-γ)	Células NK, linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺	Activa los macrófagos tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa mediada por células; incrementa la expresión de CMH-I y CMH-II, y el procesamiento y presentación de antígenos
Factor de necrosis tumoral α (FNT-α)	Macrófagos, células T	Induce inflamación, fiebre y respuesta de la fase aguda; activa neutrófilos y células endoteliales; elimina células por medio de la apoptosis
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T	Gran familia de citocinas con similitud estructural que estimula el movimiento de los leucocitos y regula la migración de los mismos a partir de la sangre y hacia los tejidos
CMH de granulocitos-monocitos (GM-CMH)	Células T, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos	Promueve la maduración y el crecimiento de neutrófilos, eosinófilos y monocitos; activa los granulocitos maduros
CMH de granulocitos (G-CMH)	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Promueve el crecimiento y la maduración de los neutrófilos que se consumen en las reacciones inflamatorias
CMH de monocitos (M-CMH)	Macrófagos, células T activadas, células endoteliales	Promueve el crecimiento y la maduración de los fagocitos mononucleares

CMH, factor estimulador de colonias; NK, asesinas naturales; T_1H, célula T cooperadora tipo 1; T_2H, célula T cooperadora tipo 2; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad.

El FNT-α actúa como un pirógeno endógeno (generador de fiebre) e induce la síntesis de sustancias proinflamatorias en el hígado. Ante una exposición prolongada, tiene la capacidad para inducir coagulación intravascular, con la generación subsecuente de trombosis.

No obstante las variadas funciones de las citocinas, todas comparten ciertas propiedades importantes. Todas se secretan por períodos breves y autolimitados. Rara vez se almacenan como moléculas preformadas, y más bien se sintetizan por medio de la transcripción, como consecuencia de la activación celular. Las acciones de las citocinas son muchas veces pleiotrópicas, lo que significa que tienen capacidad para permitir que una sola citocina actúe sobre distintos tipos de células. Por ejemplo, la IL-17 se sintetiza en las células T cooperadoras tipo 17 ($T_{17}H$) y actúa sobre distintos tipos de

células, entre otros, leucocitos, células epiteliales, células mesoteliales, células del endotelio vascular y fibroblastos. Como consecuencia, las células $T_{17}H$ desempeñan un papel fundamental en la defensa del hospedero contra los patógenos que infiltran la barrera mucosa[5]. Si bien el pleiotropismo permite a las citocinas mediar distintos efectos, limita en gran medida su utilización con fines terapéuticos, puesto que generan numerosos efectos colaterales indeseables. El término redundancia hace referencia a la capacidad de distintas citocinas para estimular funciones de tipo biológico idénticas o sobrepuestas. Por efecto de esta redundancia, los antagonistas contra una sola citocina pudieran carecer de efectos funcionales, toda vez que es factible una compensación mediada por otras citocinas.

Además de tener cualidades pleiotrópicas y redundantes, las citocinas pueden tener una actividad amplia. Por esta razón, distintos tipos de células son capaces de sintetizar una misma citocina. Por ejemplo, la IL-1 es una citocina proinflamatoria que se produce sobre todo en macrófagos, pero puede sintetizarse en casi todos los leucocitos, células endoteliales y fibroblastos. Las citocinas también actúan para dar inicio a funciones en cascada, proceso en que una citocina influye sobre la síntesis y las acciones de otras. Con frecuencia la segunda y la tercera citocinas pueden mediar los efectos biológicos de la primera. Estos efectos pueden ser locales, presentarse sobre una sola célula o un grupo de células en el área que circunda a la célula efectora, o ser sistémicos luego de que las citosinas son secretadas al torrente sanguíneo y transportadas hasta su sitio de acción. El FNT-α es un ejemplo de citocina con efectos sistémicos de gran alcance. Las citocinas también pueden fungir como antagonistas, para inhibir la acción de otras citocinas y, en consecuencia, actuar como citocinas antiinflamatorias. La IL-110 es una citocina anti-inflamatoria que genera una regulación negativa sobre las respuestas inflamatorias y de la inmunidad adaptativa.

Quimiocinas

Son moléculas proteicas pequeñas (70 a 130 aminoácidos) que participan en las respuestas celulares inmunitarias e inflamatorias, y que durante la respuesta inmunitaria actúan para controlar la migración de los leucocitos hasta su sitio de acción principal[6]. Existen 4 clases distintas de quimiocinas: (C, CC, CXC y CX3C), que se designan según el número y la ubicación de los residuos de cisteína en el aminoácido terminal de la proteína[2]. En la actualidad se han identificado 48 moléculas de quimiocinas diferentes en las 4 clases. La vasta mayoría se define, ya sea como una quimiocina CC o CXC. Las quimiocinas

CC tienen las primeras 2 moléculas de cisteína en adyacencia; en tanto, estas moléculas se encuentran separadas por un aminoácido en las quimiocinas CXC. Las quimiocinas CC atraen monocitos, linfocitos y eosinófilos hacia los sitios de inflamación crónica. Las quimiocinas CXC atraen a los neutrófilos hacia los sitios de inflamación aguda.

Las quimiocinas se denominan con base en su estructura, y a su nombre se agrega una letra «L» y el número de su gen (p. ej., CCL1, CXCL1). De igual forma, los receptores de quimiocinas se denominan con base en su estructura, y se les agrega una letra «R» y un número (p. ej., CCR1, CXCR1). Se han descrito la estructura y función de 6 receptores para quimiocinas CXC (CXCR) y 10 para CC (CCR).[2] Las quimiocinas se comunican con sus células blanco mediante la activación de receptores acoplados a proteínas G que son sensibles a la toxina pertussis y que, en consecuencia, son capaces de activar distintas poblaciones de leucocitos para así controlar la migración de las células inmunitarias hacia sus sitios de acción, según las necesidades existentes[2]. La mayoría de los receptores reconoce más de una quimiocina y, casi todas, las quimiocinas reconocen más de un receptor. La unión de una quimiocina a un receptor puede dar origen a la inhibición o la activación, y una misma quimiocina puede actuar como activadora sobre un tipo de receptor y como inhibidora en otro. Las quimiocinas están relacionadas con distintas enfermedades agudas y crónicas, entre otras, la ateroesclerosis, la artritis reumatoide, la enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), el asma alérgica y la bronquitis crónica, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico y la infección por VIH. También juegan un papel en la respuesta inmunitaria del organismo contra las células cancerosas, mediante la regulación positiva de CCL21 y otras quimiocinas por la acción de células T activadas y otras proteínas de origen tumoral[7, 8].

Factores estimuladores de colonias

Los factores estimuladores de colonias (CMH) incluyen a un subgrupo de citocinas que participa en la hematopoyesis al estimular a las células troncales pluripotenciales de la médula ósea y a las células progenitoras o precursoras para producir grandes números de plaquetas maduras, eritrocitos, linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y células dendríticas (CDN). Los CMH se designan con base en el tipo de célula blanco sobre el que actúan (tabla 13-2). Los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos sintetizan factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CMH) durante los períodos de estrés e inflamación, en los que favorece el crecimiento y la

maduración de los neutrófilos. El factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CMH) actúa sobre las células progenitoras de granulocitos y monocitos para dar origen a monocitos, neutrófilos y CDN, en tanto que el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CMH) estimula la célula progenitora fagocítica mononuclear. Aunque los CMH son necesarios para la producción y maduración normal de las células hemáticas, su excesiva producción tiene que ver con distintos procesos patológicos y con el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica refractaria a los corticoesteroides[9]. Estudios en animales relacionaron la función anómala de los macrófagos y la disfunción subsecuente del G-CMH con el desarrollo de neutrofilia[10]. En la práctica clínica, el CMH recombinante se está utilizando para incrementar las tasas de éxito de los trasplantes de médula ósea. La disponibilidad de CMH y citocinas recombinantes ofrece la posibilidad de contar con varios tratamientos clínicos en los que la estimulación o la inhibición de la respuesta inmunitaria o la producción de células resultan deseables.

Comprensión

Inmunidad innata y adaptativa

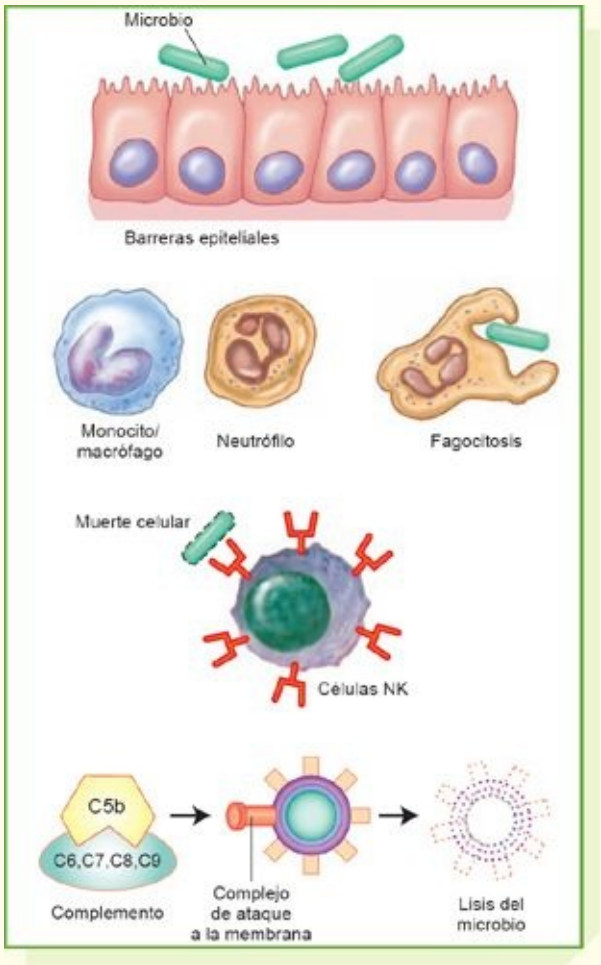
La defensa del cuerpo contra los microbios se encuentra mediada por 2 tipos de inmunidad: (1) la inmunidad innata y (2) la inmunidad adaptativa. Ambos tipos de inmunidad forman parte de un sistema integrado en el que numerosas células y moléculas actúan en cooperación para proteger al organismo contra invasores externos. El sistema inmunitario innato estimula a la inmunidad adaptativa e influye sobre la naturaleza de las respuestas adaptativas para hacerlas más eficaces. Si bien recurren a mecanismos distintos para el reconocimiento de los patógenos, los 2 tipos de inmunidad utilizan muchos de los mismos mecanismos efectores, lo que incluye la destrucción del patógeno mediante la fagocitosis y el sistema de complemento.

Inmunidad innata

La inmunidad innata (también llamada *inmunidad natural*) está constituida por defensas celulares y bioquímicas que ya existen antes de que tenga lugar un encuentro con un agente infeccioso, y aportan protección rápida contra la infección. Los principales componentes efectores de la inmunidad innata incluyen a las células epiteliales, que bloquean el ingreso

de los agentes infecciosos y secretan enzimas, proteínas y péptidos con actividad antimicrobiana; a los neutrófilos fagocíticos y macrófagos, que endocitan y digieren a los microbios; a las células asesinas naturales (*natural killer*, NK, por sus siglas en inglés), que eliminan a los microbios intracelulares y a los agentes extraños; y al sistema del complemento, que amplifica la respuesta inflamatoria y utiliza la respuesta de ataque a la membrana para lisar a los macrófagos. Las células del sistema inmunitario innato también sintetizan mensajeros químicos que estimulan e influyen sobre la respuesta inmunitaria adaptativa.

El sistema inmunitario innato utiliza receptores para reconocimiento de patrones que identifican las estructuras (p. ej., azúcares, moléculas lipídicas, proteínas) que comparten los microbios y que con frecuencia son necesarias para su sobrevivencia, pero que no existen en las células humanas. Así, el sistema inmunitario innato es capaz de distinguir entre lo propio y lo ajeno, pero incapaz de identificar a los diferentes agentes.

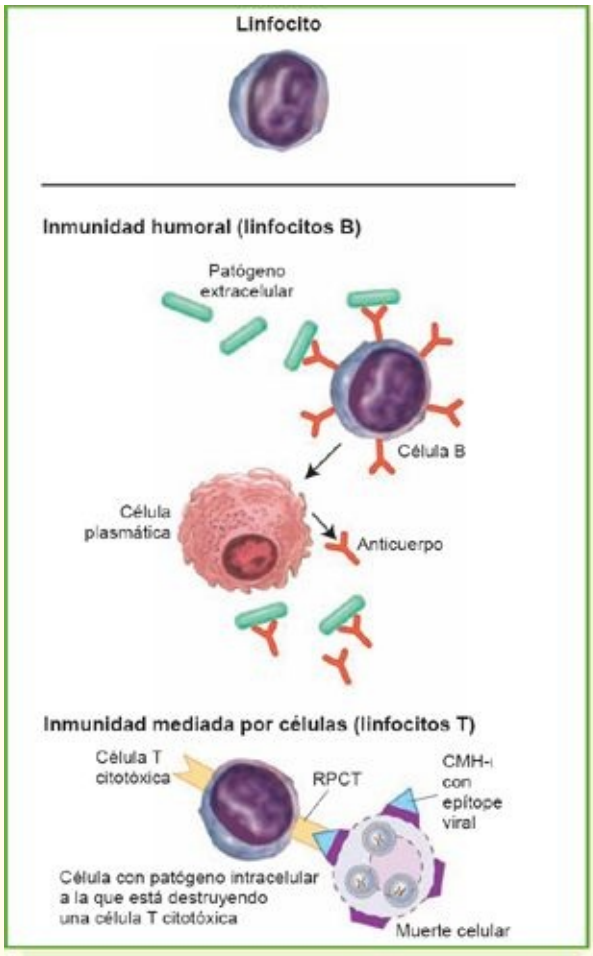


Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa (también denominada *inmunidad adquirida*) alude a aquélla que se desarrolla a partir de la exposición previa a agentes infecciosos o extraños de otros tipos. Una característica definitoria de la inmunidad adaptativa es su capacidad de distinguir no sólo lo propio de lo ajeno, sino de reconocer y destruir agentes extraños específicos, con base en sus propiedades antigénicas distintas. Los componentes del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos T y B y sus productos. Existen 2 tipos de respuesta inmunitaria adaptativa, la inmunidad humoral y la mediada por células, que actúan para eliminar a los distintos tipos de microbios.

La inmunidad humoral se encuentra mediada por los linfocitos B (células B), y constituye la defensa principal contra los microbios extracelulares y sus toxinas. Las células B se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los anticuerpos circulantes interactúan entonces con los microbios que se encuentran en la sangre o las superficies mucosas y los destruyen.

La inmunidad mediada por células o celular, está mediada por los linfocitos T citotóxicos (células T) y actúa para eliminar los patógenos intracelulares (p. ej., virus). Las células T desarrollan receptores que reconocen a los péptidos virales que se presentan en la superficie de las células infectadas, y luego emiten señales para la destrucción de las células infectadas.



EN RESUMEN

La inmunidad es la defensa del cuerpo contra la enfermedad y los microorganismos invasores. Los mecanismos inmunitarios pueden separarse en 2 tipos: inmunidad innata y adaptativa. La inmunidad innata es la primera línea

de defensa y puede distinguir entre lo propio y lo ajeno mediante el reconocimiento de patrones moleculares en las sustancias extrañas y los microbios. La inmunidad adaptativa forma parte de la segunda línea de defensa e incluye tanto mecanismos humorales como celulares, que responden ante sustancias específicas de las células; se conocen como antígenos. La respuesta inmunitaria adaptativa es capaz de amplificar y sostener sus respuestas, de distinguir lo propio de lo ajeno y, por último, de tener memoria, en el sentido de que, de repetirse la exposición, puede reconocer a un antígeno para generar con rapidez una respuesta más intensa en los encuentros subsecuentes con el mismo microorganismo. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas actúan de manera concertada para asegurar el mantenimiento de la homeostasis.

No obstante, las células, tanto del sistema inmunitario innato como del adaptativo, se

transmiten información vital sobre el microorganismo o el patógeno invasor mediante contacto entre células; muchas interacciones y respuestas celulares dependen de la secreción de mediadores químicos en forma de citocinas, quimiocinas y CMH. Las citocinas son proteínas solubles que secretan las células, tanto del sistema inmunitario innato como del adaptativo, y que median muchas de las funciones de esas células. Las quimiocinas son citocinas que estimulan la migración y la activación de distintas células inmunitarias e inflamatorias. Los CMH estimulan el crecimiento y la diferenciación de las células inmunitarias progenitoras de la médula ósea, y desempeñan un papel clave en la hematopoyesis.



INMUNIDAD INNATA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comprender los sistemas de reconocimiento de patógenos en la

inmunidad innata.
- Describir las funciones de las distintas citocinas involucradas en la inmunidad innata.
- Definir el papel del sistema del complemento en la inmunidad y la inflamación.

El sistema inmunitario innato está compuesto por 2 líneas de defensa independientes, pero interrelacionadas: la capa epitelial, que actúa como la barrera física contra las sustancias y los organismos invasores, y la respuesta inflamatoria. La respuesta de inmunidad innata recurre a las barreras epiteliales naturales del cuerpo y, de manera simultánea, a las células fagocíticas (en particular, neutrófilos y macrófagos), las células NK y distintas proteínas plasmáticas, entre otras cininas, factores de la coagulación y las que constituyen el sistema del complemento, para mantener la homeostasis interna. La respuesta inmunitaria innata depende de la capacidad del organismo para identificar las estructuras que se conservaron por vía evolutiva en los patógenos y que se conocen como PMAP, a fin de distinguirlas de las estructuras de las células humanas[3]. La respuesta del sistema inmunitario innato es rápida, verificándose por lo general en el transcurso de minutos u horas, e impide el establecimiento de la infección y la penetración de los microorganismos hasta tejidos más profundos; suele ser muy eficaz contra la mayoría de los patógenos. Sin embargo, cuando la respuesta innata es rebasada, las respuestas inmunitarias adaptativas se activan como línea final de defensa contra los organismos invasores. Los mecanismos inmunitarios innatos siempre se encuentran presentes en el organismo, antes de algún encuentro con un agente infeccioso, y se activan con rapidez ante el contacto con microorganismos y sustancias extrañas. Por ende, las defensas del cuerpo se encuentran en pleno despliegue antes del desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa. El sistema inmunitario innato también interactúa con las respuestas inmunitarias adaptativas, y las dirige.

En condiciones normales, la respuesta inmunitaria innata es esencial para la conservación de la salud y el bienestar del organismo. Sin embargo, en períodos de respuesta excesiva o insuficiente, el sistema inmunitario innato participa en la patogénesis de la enfermedad. Una de las funciones fundamentales del sistema inmunitario innato es dar inicio a la respuesta inflamatoria, que incluye la activación de una cascada compleja de acontecimientos y mediadores químicos. Como parte de la respuesta inmunitaria innata, la inflamación juega un papel clave en la patogénesis de

muchas condiciones fisiopatológicas comunes, entre otras, la ateroesclerosis y la arteriopatía coronaria, el asma bronquial, la diabetes mellitus no dependiente de insulina, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso sistémico.

PUNTOS CLAVE

INMUNIDAD INNATA

- La inmunidad innata está constituida por defensas físicas, químicas, celulares y moleculares que se encuentran listas para su activación, y median una protección rápida inicial contra la infección.
- Las respuestas efectoras de la inmunidad innata implican al proceso inflamatorio y la fagocitosis llevada a cabo por células que expresan receptores de reconocimiento de patrones (RRP), que se unen a patrones diversos que comparten grupos de microbios pero que no existen en las células del mamífero. Los receptores tipo *Toll*, una variedad im por tante de RRP, se expresan en los fagocitos y son activadores potentes de las células y las moléculas del sistema inmunitario innato.

Barreras epiteliales

En todos los portales comunes de entrada al organismo se encuentran barreras físicas, mecánicas y bioquímicas contra la invasión microbiana, lo que incluye a la piel y a las vías respiratorias, gastrointestinales y urogenitales. Debido a su diseño, la piel íntegra es por mucho la barrera física más formidable de que se dispone contra la infección. Está compuesta por células con disposición estrecha, que se organizan en capas múltiples y se desprenden de manera continua. Además, la piel está cubierta por una capa protectora de proteína, conocida como queratina, y cuenta con químicos simples que generan un ambiente inespecífico, salado y ácido, así como proteínas antibacterianas, como la enzima lisozima, que impiden la colonización por microorganismos y facilitan su destrucción. La complejidad de la piel se hace evidente en los casos de dermatitis por contacto en que aumenta la susceptibilidad a la infección cutánea como consecuencia de las anomalías de la respuesta inmunitaria innata, que incluyen defectos, tanto de la capa epitelial misma

como de la señalización, la expresión, o ambas, de las respuestas innatas[11].

Capas de células epiteliales dispuestas en unión estrecha cubren y protegen las vías gastrointestinales, respiratorias y urogenitales, e impiden por medios físicos el ingreso de los microorganismos al cuerpo. Estas células destruyen a los organismos invasores al secretar enzimas, proteínas y péptidos con actividad antimicrobiana. Células especializadas en estas cubiertas, como las células caliceales en el tubo digestivo, secretan material viscoso constituido por glucoproteínas de peso molecular alto, conocidas como mucinas, que al hidratarse dan origen al *moco*. Las mucinas se unen a los patógenos, con lo que atrapan y arrastran a los invasores potenciales. En las vías respiratorias inferiores protruyen estructuras móviles similares al pelo, denominadas **cilios**, a partir de las células epiteliales, y que desplazan a los microbios atrapados en el moco en dirección proximal por el árbol traqueobronquial y hacia la faringe. Las respuestas fisiológicas de tos y estornudo facilitan en gran medida su eliminación del cuerpo.

Los microorganismos que quedan atrapados en el moco se sujetan entonces a la acción de distintas defensas químicas que existen en todo el organismo. La lisozima es una enzima hidrolítica que se encuentra en las lágrimas, la saliva y la leche humana, capaz de escindir las paredes de las células bacteriales mediante la hidrólisis de los enlaces 1,4-β entre los residuos de peptidoglucano. El complemento se encuentra en la sangre y resulta esencial para la actividad de los anticuerpos. Está compuesto por 20 proteínas distintas, muchas de las cuales actúan como precursoras de enzimas. Este sistema se activa por medio de un complejo antígeno-anticuerpo. La activación del sistema del complemento fomenta la agregación bacteriana, que hace a los microorganismos más susceptibles a la fagocitosis por efecto de la activación de las células cebadas y los basófilos, y por la liberación directa de complejos líticos que rompen las membranas celulares de los microorganismos invasores (figura 13-1). Además, una investigación reciente demostró que el complemento desempeña un papel clave en la comunicación entre las respuestas inmunitarias innatas y las adaptativas, por efecto de la liberación de los componentes C3 y C5 a partir de las CDN[12]. En el estómago y el intestino, los microbios mueren a consecuencia de la acción de enzimas digestivas, las condiciones ácidas y la secreción de *defensinas*, péptidos catiónicos pequeños, que en pocos minutos eliminan tanto a microorganismos grampositivos como gramnegativos mediante la disrupción de su membrana celular.

Cuando los patógenos rebasan las defensas epiteliales, los leucocitos del

organismo activan la respuesta inmunitaria innata mediante el reconocimiento de los receptores de superficie comunes que existen en los microorganismos invasores.

Células de la inmunidad innata

Las células de la respuesta inmunitaria innata son capaces de reconocer microbios que comparten características comunes en sus receptores de superficie, y en respuesta dan inicio a una gran diversidad de acciones que tienen como blanco a los microorganismos invasores. Las células clave de la inmunidad innata incluyen a neutrófilos, macrófagos, CDN, células NK y linfocitos intraepiteliales.

Neutrófilos y macrófagos

Los leucocitos implicados en la respuesta inmunitaria innata derivan de células progenitoras mieloides y se subdividen en 2 grupos distintos, con base en la presencia o la ausencia de gránulos con tinción específica en su citoplasma. Los leucocitos que contienen gránulos se clasifican como granulocitos, e incluyen a neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Las células que carecen de gránulos se definen como agranulocitos, e incluyen a linfocitos, monocitos y macrófagos.

Los neutrófilos, denominados de esa manera por sus gránulos con tinción neutral, son los granulocitos más abundantes en el organismo y constituyen alrededor del 55% de todas las células blancas de la sangre. También se conocen como neutrófilos polimorfonucleares (NPM). Son células fagocíticas capaces de tener movimiento ameboide. Actúan como células de respuesta temprana en la inmunidad innata. Son raras en los tejidos y en las cavidades corporales, y permanecen de manera predominante en estado de latencia en la sangre y la médula ósea hasta que se les requiere en la respuesta inmunitaria[13]. Los eosinófilos cuentan con grandes gránulos gruesos, y en general comprenden sólo entre el 1% y el 4% del conteo leucocitario total. En contraste con los neutrófilos, estas células no ingieren detritos celulares, sino más bien complejos antígeno-anticuerpo y virus. Con frecuencia se activan en las infecciones parasitarias y en las respuestas alérgicas. Los basófilos constituyen menos del 1% del conteo leucocitario total, y contienen gránulos que liberan un gran número de sustancias, entre otras, histamina y enzimas proteolíticas. Su función no se conoce del todo, pero se piensa que desempeñan algún papel en la alergia y en la infección parasitaria.

Los agranulocitos vinculados con la inmunidad innata forman parte del sistema fagocítico mononuclear, e incluyen a monocitos y macrófagos. Los monocitos son las células blancas de la sangre de mayor dimensión, pero sólo constituyen entre el 3% y el 7% del conteo leucocitario total. Se liberan a partir de la médula ósea hacia el torrente sanguíneo, a partir del cual emigran hacia los tejidos, y maduran para convertirse en macrófagos y CDN, para participar en la respuesta inflamatoria y fagocitar las sustancias extrañas y los detritos celulares. Los macrófagos tienen un período de vida prolongado, residen en los tejidos y actúan como el primer fagocito que encuentran los organismos invasores al ingresar al hospedero[13]. Los neutrófilos y los macrófagos trabajan de manera concertada, y son vitales para la defensa del hospedero contra todos los patógenos intracelulares y extracelulares[13].

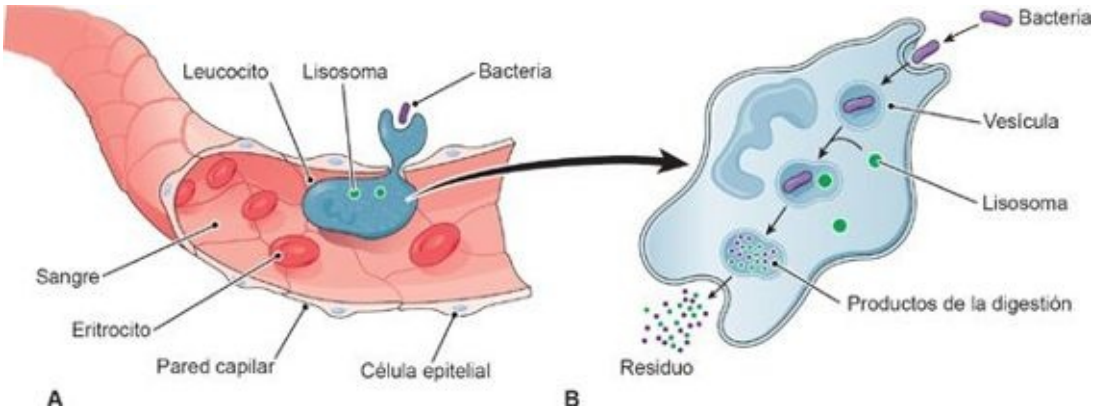


FIGURA 13-1 • Fagocitosis. (**A**) Un leucocito fagocítico se desplaza por un capilar que se encuentra en un área infectada y endocita a la bacteria. (**B**) El lisosoma digiere a la bacteria que se encontraba en la vesícula (de Cohen B. J. (2013). *Memmler's the human body in health and disease* (12ª ed.) Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los macrófagos son esenciales para la eliminación de las bacterias que atraviesan la barrera epitelial en el intestino y otros sistemas orgánicos[14]. También tienen una plasticidad notable, que les permite responder en forma eficiente a las señales ambientales y modificar sus características funcionales[14]. Esto los convierte en células fagocíticas más eficientes que los neutrófilos más abundantes. Una vez que se activan, estas células endocitan y digieren a los microbios que se unen a su membrana celular. La capacidad de estas células fagocíticas para dar inicio a esta respuesta depende del reconocimiento de estructuras de superficie patogénica que se conocen como PMAP o RRP, entre las que los RTT se han estudiado con mayor detalle.[3]La fagocitosis de los microorganismos invasores ayuda a limitar la diseminación de la infección hasta que las respuestas inmunitarias adaptativas logran

activarse del todo.

Además de la fagocitosis, los macrófagos y las CDN procesan y presentan los antígenos al inicio de la respuesta inmunitaria, para actuar como un desencadenante central de la respuesta inmunitaria adaptativa[1]. Estas células secretan sustancias que inician y coordinan la respuesta inflamatoria o activan a los linfocitos. Los macrófagos también pueden eliminar los complejos antígeno-anticuerpo o, bajo la influencia de las células T, destruir células malignas del hospedero o las células infectadas por virus.

Células dendríticas

Las CDN son leucocitos especializados derivados de la médula ósea que se encuentran en el tejido linfoide y constituyen el puente entre los sistemas de inmunidad innata y adaptativa. Las CDN derivan su nombre de las dendritas que se ubican en el sistema nervioso central, puesto que cuentan con proyecciones de superficie que les determinan un aspecto similar. Las CDN son células más bien raras que se localizan sobre todo en los tejidos expuestos a ambientes externos, como los sistemas respiratorio y gastrointestinal[1]. Sobre todo, se encuentran presentes en una forma inmadura que está disponible para detectar de manera directa a los patógenos, capturar agentes extraños y transportarlos hacia tejidos linfoides secundarios[15]. Una vez activadas, las CDN sufren un proceso de maduración complejo para desempeñarse como células presentadoras de antígeno (CPA) capaces de desencadenar la inmunidad adaptativa[15]. Son responsables del procesamiento y la presentación de antígenos extraños a los linfocitos. Al igual que los macrófagos, las CDN liberan varias moléculas para comunicación, que determinan la naturaleza de las respuestas inmunitarias adaptativas.

Células asesinas naturales y linfocitos intraepiteliales

Las células NK y las células intraepiteliales son otras variedades celulares involucradas en la respuesta inmunitaria innata. Las células asesinas naturales se denominan así debido a su capacidad para eliminar de modo espontáneo a microorganismos blanco. Los 2 tipos de células dependen del reconocimiento de PMAP específicos relacionados con el tipo celular del microorganismo.

Las células NK son una población heterogénea de linfocitos de la inmunidad innata que median la toxicidad espontánea contra las células infectadas[16]. Se asemejan a linfocitos granulosos grandes y son capaces de eliminar a ciertos tipos de células tumorales o infectadas sin exposición previa a antígenos de superficie. Las células NK recibieron su nombre tomando en

cuenta su capacidad para mediar la citotoxicidad espontánea durante las 2 respuestas inmunitarias innatas. Sin embargo, se ha demostrado que desempeñan un papel de la misma importancia al limitar la diseminación de la infección y facilitar el desarrollo de las respuestas inmunitarias adaptativas por medio de la síntesis de citocinas[16]. Las células NK dan asistencia para la maduración de las CDN y el control mediante inmunidad innata de las infecciones virales; son capaces de eliminar en forma directa a la célula del hospedero infectada por microorganismos intracelulares (virales) o bacterianos patógenos. Comprenden entre el 10% y el 15% de los linfocitos en la sangre periférica, pero no muestran receptores propios de células T (RPCT) o inmunoglobulinas (Ig) de superficie celular. Se identificaron 2 moléculas de superficie celular, CD16 y CD56, que se utilizan en forma amplia para reconocer la actividad de las células NK. El CD16 funge como un receptor para la molécula de IgG, que confiere a las células NK la capacidad para lisar a células blanco recubiertas con IgG.

Las células NK pueden dividirse en 2 subgrupos principales, de acuerdo con su capacidad para excretar citocinas proinflamatorias. Además, difieren en cuanto a su expresión de receptores inhibidores y activadores. Las células que expresan receptores activadores (p. ej., NKG2D) se inducen en respuesta a la presencia de células infectadas por patógenos o que muestran estrés; en tanto, los receptores inhibidores de las células NK reconocen patrones (complejo mayor de histocompatibilidad (CMHi, lectinas) en células normales del hospedero y su función es inhibir la acción de las células NK[16]. Esto asegura que sólo se destruyan células «extrañas» (figura 13-2). Además de su papel como fagocitos, las células NK ayudan durante la polarización de las células T, la maduración de las CDN y el control inmunitario innato de la infección viral, por medio de la secreción de moduladores inmunitarios y citocinas antivirales[16]. La investigación actual analiza el empleo de estas propiedades de las células NK para el desarrollo de vacunas capaces de modular y dirigir la respuesta inmunitaria por medio de un incremento de la actividad de la citocinas.

Reconocimiento de patógenos

La respuesta inmunitaria innata desempeña un papel vital en la respuesta proinflamatoria ante la infección, y depende de la capacidad de las defensas del hospedero para diferenciar lo propio de lo ajeno, de tal forma que sólo se enfrenta a los organismos invasores. Los leucocitos involucrados en esta

respuesta reconocen ciertos patrones que se conservaron a lo largo de la evolución y se ubican en la superficie de los patógenos, y en respuesta a ello se unen a la membrana y destruyen al organismo invasor mediante un proceso de fagocitosis (figura 13-3).

Patrón de reconocimiento

Los patógenos invasores contienen estructuras conservadas en sus membranas celulares denominadas *patrones moleculares asociados a patógenos* (PMAP), que son reconocidos por las células del sistema inmunitario innato, puesto que poseen un número limitado de *receptores de reconocimiento de patrones* (RRP) codificados en su línea germinal. Una vez que se reconoce un PMAP, los RRP entran en contacto con la superficie celular, y envían señales intracelulares al hospedero, lo que desencadena respuestas proinflamatorias y antimicrobianas que incluyen la síntesis y la liberación de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular[3]. Los PMAP que reconocen los RRP del hospedero están constituidos por una combinación de azúcares, moléculas lipídicas, proteínas o patrones de ácidos nucleicos modificados, y resultan esenciales para el funcionamiento y la infectividad del patógeno. Puesto que los PMAP son fundamentales para el funcionamiento del microorganismo, su mutación no puede ayudarle a evitar el reconocimiento inmunitario. El complemento humano para los RRP es muy extenso (alrededor de 1 000 componentes), de tal modo que las clases de patógenos a los que reconocen son muy diversas. Por ende, se reconocen patógenos de composición bioquímica muy diversa por medio de mecanismos más bien similares que dependen de los RRP del hospedero, y no existe una sola clase de patógenos que se identifique a partir de un solo tipo de RRP. En consecuencia, el código genético del hospedero permite que los receptores únicos implicados tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa reconozcan detalles finos de la estructura molecular.

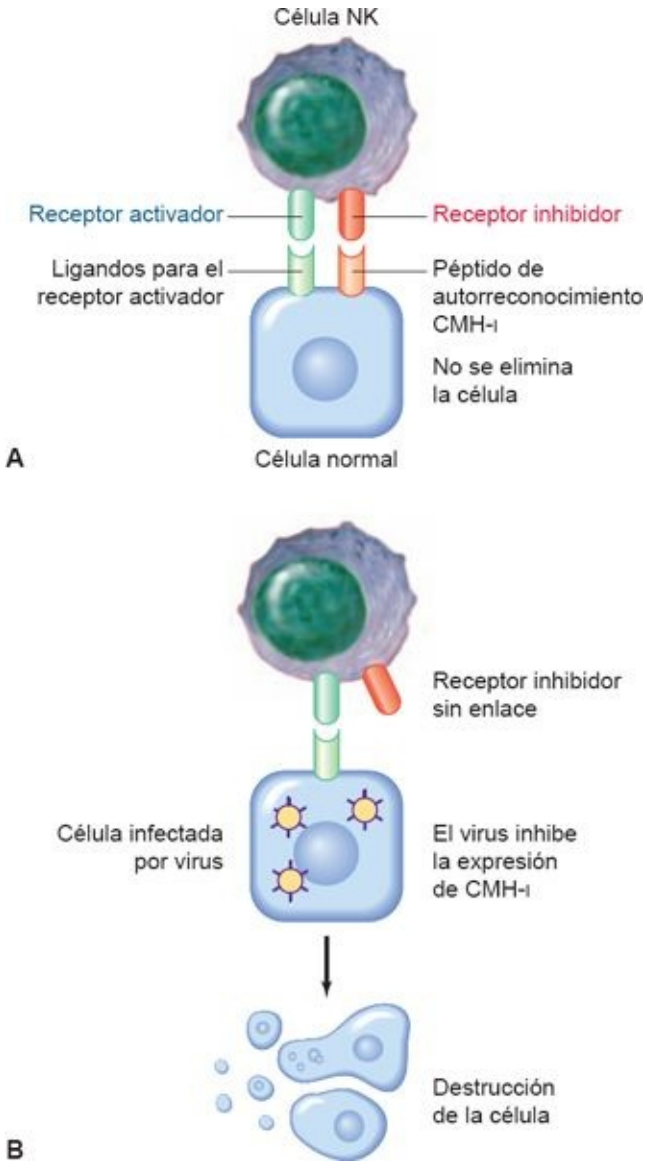


FIGURA 13-2 • Receptores de la célula asesina natural (célula NK). (A) Las células NK expresan receptores activadores que responden a ligandos de células infectadas por virus o lesionadas, así como receptores inhibidores que se unen a las moléculas de autorreconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I) que expresan las células normales. Éstas no son eliminadas debido a que las señales inhibidoras derivadas de las moléculas CMH-I normales se sobreponen a las señales de activación. (B) En las células infectadas por virus o las tumorales el incremento de la expresión de los ligandos para los receptores de activación y la disminución de la expresión de las moléculas CMH o su modificación interrumpe las señales inhibidoras, lo que permite la activación de la células NK y la lisis de las células blanco.

La capacidad de la respuesta inmunitaria innata para limitar a los microbios en una fase temprana del proceso infeccioso deriva de la unión de los patógenos a los RRP ubicados en los leucocitos, que a su vez da inicio a los sucesos de señalización que conducen a la activación del complemento, la

fagocitosis y la autofagia. Una vez que inician, las células blancas de la sangre, los neutrófilos y los monocitos migran de la sangre a los tejidos, junto con otros fluidos corporales, para inducir edema periférico. Los monocitos de la sangre maduran para convertirse en macrófagos, al tiempo que atraviesan los tejidos y se unen a los macrófagos y a las CDN que ya se encuentran en los tejidos. Los RRP que existen en estas células se activan, lo que amplifica la respuesta inflamatoria por medio del incremento de la secreción de todos los mediadores químicos, lo que incluye a las citocinas y al complemento.

Receptores tipo Toll

Los RRP más estudiados vinculados con la respuesta inmunitaria innata son los receptores tipo *Toll* (RTT), cuyo nombre deriva del estudio de la proteína *Toll* de la *Drosophila melanogaster*, responsable de la resistencia de esa mosca a las infecciones bacterianas y micóticas[3, 4]. Desde la perspectiva estructural, los RTT son glucoproteínas integrales que poseen un sitio de unión al ligando extracelular o luminal que contiene repeticiones ricas en leucina y un dominio citoplásmico de señalización *Toll*/interleucina 1 (IL-1)[17]. La unión de un PMAP a un RTT induce un cambio de conformación en el receptor, que de manera subsecuente desencadena la transducción de señales intracelulares y la activación de procesos celulares, como la inducción de factores de transcripción como el factor nuclear κβ (FN-κβ). El FN-κβ regula la síntesis de distintas proteínas que son componentes importantes de la inmunidad innata. Los RTT pueden encontrarse en casi todas las células de la médula ósea, lo que incluye a macrófagos, CDN, neutrófilos, células T y células B, y células que no pertenecen a la médula ósea, entre otras, las epiteliales y los fibrocitos. En el humano se han identificado 11 RTT distintos; cada uno reconoce diferentes PMAP derivados de varios microorganismos, como bacterias, virus, hongos y protozoarios[18].

Los RTT del humano pueden dividirse en subfamilias que reconocen de manera primordial a PMAP relacionados. RTT1, RTT2, RTT4 y RTT6 reconocen a lípidos y lipopolisacáridos (LPS); en tanto, RTT3, RTT7, RTT8 y RTT9 reconocen a ácidos nucleicos[18]. Los RTT también pueden clasificarse con base en su distribución celular, de tal manera que RTT1, RTT2, RTT4, RTT5, RTT6, RTT10 y RTT11 tienen expresión extracelular, mientras que la expresión primordial de RTT3, RTT7, RTT8 y RTT9 corresponde a compartimientos intracelulares[19, 20]. Estos receptores están implicados en las respuestas a tipos muy divergentes de moléculas que con frecuencia se expresan en los tipos celulares microbianos, pero no en los mamíferos. Por

ejemplo, RTT4 es esencial para el reconocimiento fagocítico y la respuesta contra el LPS que existe en las bacterias gramnegativas. El RTT2 se une al peptidoglucano, un componente esencial de la pared celular de las bacterias grampositivas. Por último, el RTT5 puede reconocer a la proteína flagelina presente en las bacterias flageladas. Además de su papel en la respuesta inmunitaria, se ha demostrado que los RTT juegan un papel patológico en afecciones como la ateroesclerosis, las alergias y ciertos trastornos autoinmunitarios[21, 22].

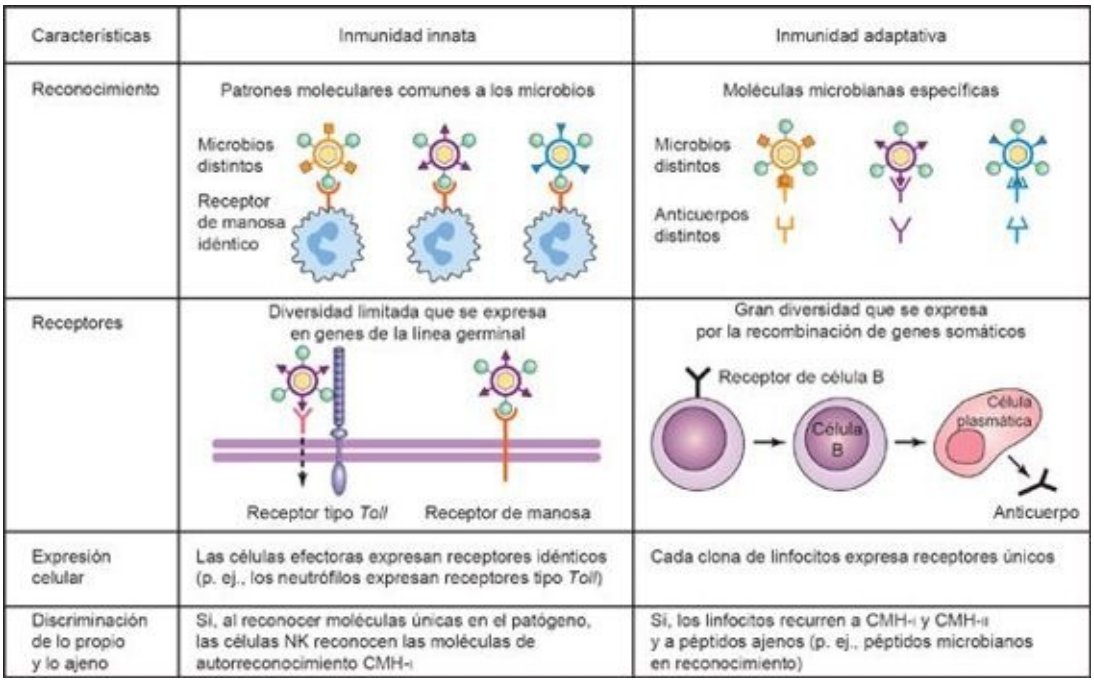


FIGURA 13-3 • Sistemas de reconocimiento de la inmunidad innata y la adaptativa.

Mediadores solubles de la inmunidad innata

Si bien las células blancas del sistema inmunitario innato comunican información vital sobre los microorganismos invasores y el reconocimiento de estructuras ajenas por medio de contacto directo entre células, los mediadores solubles también son esenciales para muchos otros aspectos de la respuesta inmunitaria innata. El desarrollo de esta respuesta depende en gran medida de la secreción de moléculas solubles, como opsoninas, citocinas y proteínas de la fase aguda.

Opsoninas

Son moléculas que recubren a las partículas con carga negativa ubicadas en las

membranas celulares y que, en consecuencia, facilitan el reconocimiento y la unión de las células fagocíticas a los microorganismos. El proceso por el cual se recubren las partículas celulares de los microbios se denomina opsonización. Una vez que la opsonina se une al microbio es capaz de activar al fagocito tras su unión a un RRP en la célula fagocítica. Existen varias opsoninas relevantes para la inmunidad innata y el proceso inflamatorio agudo, entre otras, proteínas de la fase aguda, lectinas y complemento. Los componentes de la respuesta inmunitaria adaptativa también pueden actuar como opsoninas. Por ejemplo, cuando la respuesta humoral se activa, los anticuerpos IgG e IgM pueden recubrir a partículas celulares ubicadas sobre los patógenos y unirse a los receptores Fc en los neutrófilos y los macrófagos, lo que potencia la función fagocítica de las células de la inmunidad innata.

Citocinas inflamatorias

Las citocinas son proteínas con peso molecular bajo que fungen como mensajeros químicos solubles y median la interacción entre las células inmunitarias y tisulares. Forman parte de una red de señales integrada con funciones amplias, tanto en las defensas inmunitarias innatas (inespecíficas) como en las adaptativas. Las citocinas involucradas en la inmunidad innata incluyen al FNT-α y a la linfotoxina, a interferones (IFN-γ, IFN-α, IFN-β), interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-12) y quimiocinas (tabla 13-2). Estas sustancias modulan la inmunidad innata al estimular el desarrollo de células que participan tanto en este tipo de inmunidad como en la adaptativa, al inducir la quimiotaxis de los leucocitos, estimular la síntesis de proteínas de la fase aguda e inhibir la multiplicación viral. Una vez que un fagocito de la inmunidad innata se activa por la vía RRPPMAP ante un patógeno, las citocinas se liberan en los tejidos circundantes, donde ejercen su efecto. Si se activa un número mayor de células, las citocinas pueden ser capaces de estimular procesos inflamatorios en los tejidos alejados del sitio de infección inicial. En circunstancias normales, la actividad de las citosinas tiene una duración relativamente corta, lo que impide una respuesta inmunitaria prolongada.

El FNT-α y las linfotoxinas son citocinas cuya estructura está relacionada, y muestran actividades citotóxicas similares[23]. Las dos citocinas difieren en el sentido de que el FNT-α puede ser secretado por distintas células inmunitarias, en tanto que las linfotoxinas son secretadas de manera predominante por linfocitos activados y células NK. Estas citocinas regulan el desarrollo de los tejidos linfoides y el proceso inflamatorio mediante la inducción de moléculas de adhesión y otras citocinas y quimiocinas[23]. Los IFN son otra familia de

citocinas con implicación fundamental en la iniciación y la potenciación de la respuesta inmunitaria celular ante la infección viral de las células del hospedero. Además, desempeñan un papel clave en la amplificación de la presentación de los antígenos a células T específicas. Los interferones tipo I (IFN-α e IFN-β) son secretados por células infectadas por virus, mientras que el tipo II, el interferón inmunitario o gamma (IFN-γ) es secretado más sobre todo por las células T, la células NK y los macrófagos[23, 24]. Cuando los IFN activados interactúan con receptores celulares específicos generan la expresión de genes antivirales y para modulación inmunitaria. Los IFN activan a macrófagos, inducen a las células B para modificar su tipo de Ig, alteran la respuesta de las células T cooperadoras, inhiben el crecimiento celular, promueven la apoptosis e inducen un estado antiviral en las células sin infección. Por último, las IL ayudan a regular la respuesta inmunitaria al incrementar la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, estimular la migración de los leucocitos hacia los tejidos infectados y promover la síntesis de anticuerpos en las células de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Proteínas de la fase aguda

Dos proteínas de la fase aguda que tienen que ver con la defensa contra las infecciones son el ligando de unión a la manosa (*mannose-binding ligand*, MBL por sus siglas en inglés) y la proteína C reactiva (PCR). El MBL y la PCR se sintetizan en el hígado en respuesta a la activación de citocinas proinflamatorias. El MBL se une de manera específica a los residuos de manosa, en tanto que la PCR liga tanto a fosfolípidos como a azúcares que se encuentran en la superficie de los microbios. Estas sustancias actúan como opsoninas «coestimuladoras» y favorecen la unión de las células fagocíticas a los microorganismos invasores que muestran opsonización por debajo de lo óptimo[25]. También actúan como activadores de la vía alterna del complemento.

Sistema del complemento

Es un poderoso mecanismo efector, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, que permite al organismo localizar la infección y destruir a los microorganismos invasores. Está compuesto por un grupo de proteínas que se encuentran en la circulación y en distintos fluidos extracelulares. De manera habitual, las proteínas del sistema del complemento circulan como precursores inactivos. Al activarse dan inicio a una serie de interacciones proteolíticas y

entre proteínas, que al final culmina en la opsonización de los patógenos invasores, la migración de los leucocitos hasta el sitio de la invasión, el inicio de una reacción inflamatoria localizada y la lisis definitiva del patógeno[25]. Las proteínas del sistema del complemento son sobre todo enzimas proteolíticas y constituyen entre el 10% y el 15% de las proteínas plasmáticas. Para que se presente una reacción mediada por el complemento, sus componentes deben activarse en secuencia apropiada. Proteínas inhibidoras y la inestabilidad de las proteínas del complemento activadas en cada paso del proceso impiden la activación descontrolada del sistema del complemento.

Existen 3 vías paralelas pero independientes que originan la activación del sistema del complemento en la respuesta inmunitaria innata: la clásica, la de la lectina y vía alterna. Las reacciones del sistema del complemento pueden dividirse en 3 fases:

1. Inicio o activación.
2. Amplificación o inflamación.
3. Respuesta de ataque a la membrana.

Las vías difieren por las proteínas que se utilizan en la fase temprana de la activación, pero al final todas convergen en la proteína clave del complemento C3, que es esencial para la fase de la amplificación. Activada la C3 activa entonces todas las moléculas del complemento subsecuentes (C5 a C9), lo que permite la lisis final de las células.

La vía clásica se activa por un complejo antígeno-anticuerpo (ya sea de tipo IgG o IgM), lo que propicia que un sitio reactivo específico en el anticuerpo se «destape» para que sea capaz de unirse de manera directa a la molécula C1 del sistema del complemento. Una vez que se activa la C1, se pone en movimiento una «cascada» de reacciones secuenciales. Al inicio se sintetiza una escasa cantidad de enzima, pero con la sucesiva activación de proteínas del complemento, dada en forma progresiva y creciente, se generan concentraciones cada vez mayores de enzimas proteolíticas. Este proceso se conoce como *amplificación*. En la vía de la lectina o la vía alterna se activan proteínas del complemento circulantes inactivas cuando se exponen a polisacáridos de la superficie del microbio, MBL, PCR y otros mediadores solubles, que son parte integral de la inmunidad innata. Al igual que la vía clásica, las vías de la lectina y la alterna generan una serie de reacciones enzimáticas que rompen proteínas sucesivas del complemento.

Durante la fase de activación de la cascada del complemento, la ruptura de C3 da origen a los productos C3a y C3b. C3b es una opsonina clave que

recubre a las bacterias y permite que sean fagocitadas tras su unión al receptor del complemento tipo I en los leucocitos. La presencia de C3 desencadena la migración de los neutrófilos hacia los tejidos, para fomentar la respuesta inflamatoria. La producción de C3a, C4a y C5a también conduce a la activación de las células cebadas y los basófilos, lo que les induce a liberar histamina, heparina y otras sustancias. Estos mediadores de la respuesta inflamatoria aumentan el flujo sanguíneo tisular e incrementan la permeabilidad capilar de manera localizada; lo anterior permite un incremento de la fuga de líquidos y proteínas hacia el área. Además, estimulan cambios en las células endoteliales para favorecer la quimiotaxis de los neutrófilos y los macrófagos hacia el sitio de la inflamación. Durante la fase tardía de la cascada del complemento, la ruptura de C5 propicia el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana a partir de las proteínas C5 a C9. El complejo que resulta genera una estructura similar a un tubo, que penetra la membrana de la célula microbiana y permite el paso de iones, moléculas pequeñas y agua hacia el interior de la célula, lo que provoca que ésta estalle. Las funciones múltiples y complementarias del sistema del complemento lo constituyen en un componente integral de la inmunidad innata y la inflamación. También actúa como puente esencial entre las respuestas innata y humoral. Las manifestaciones fisiopatológicas relacionadas con las insuficiencias del complemento van del aumento de la susceptibilidad a las infecciones, a los trastornos tisulares inflamatorios y autoinmunitarios, que derivan de una eliminación anómala de factores de complemento del complemento activados.

EN RESUMEN

El sistema inmunitario innato es un sistema complejo que funciona de manera organizada y rápida, pero inespecífica, como primera línea de defensa del cuerpo contra la invasión. Está conformado por las células epiteliales de la piel y las

membranas mucosas; células fagocíticas, como neutrófilos, macrófagos y células NK, y una serie de proteínas plasmáticas como citocinas, quimiocinas y proteínas del sistema del complemento. Estas defensas existen antes de que el cuerpo se enfrente a un microorganismo invasor, y se activan de manera independiente a la respuesta humoral adaptativa. Las células epiteliales de la piel y las membranas mucosas bloquean el ingreso de los agentes infecciosos y segregan enzimas, proteínas y péptidos antimicrobianos, en un esfuerzo por impedir que los microorganismos invadan el ambiente interno.

Los fagocitos de la respuesta inmunitaria innata endocitan y digieren a los agentes infecciosos. Utilizan RRP, que se localizan en sus membranas, a fin de reconocer y unirse a un gran número de patrones moleculares (PMAP) que comparten los microbios, y que son esenciales para su

sobrevivencia. De entre todos los RRP, los RTT son los más estudiados, y se expresan en muchas de las células del sistema inmunitario innato. Los RTT participan en las respuestas a tipos muy diversos de moléculas que de manera habitual se expresan en los microbios pero no en los tipos celulares del mamífero.

El desarrollo de una respuesta inmunitaria innata saludable no sólo depende de la actividad coordinada de los leucocitos, sino de la secreción de mediadores químicos y moléculas solubles, como opsoninas, citocinas, proteínas de la fase aguda y complemento. Las opsoninas se unen a los microorganismos y los marcan para permitir que los fagocitos las reconozcan de manera más eficiente. Los leucocitos activados liberan citocinas que estimulan la migración de otros leucocitos hacia el sitio de la inflamación, estimulan la producción de proteínas de la fase aguda y potencian la fagocitosis.

El sistema del complemento es un sistema

efector primario que actúa como parte de las respuestas inmunitarias innata y El sistema inmunitario adaptativo es la línea final de defensa contra la infección; se activa una vez que la respuesta inmunitaria innata desencadena el proceso inflamatorio. En contraste con la inmunidad innata, la respuesta inmunitaria adaptativa es capaz de dirigirse contra células u organismos específicos que reconoce como ajenos al cuerpo, mediante la activación de distintos linfocitos y sus productos, entre otros, los anticuerpos. Los linfocitos implicados en la inmunidad adaptativa tienen la capacidad única de recordar a un patógeno específico y montar una respuesta inmunitaria intensificada durante exposiciones repetidas. Cada exposición deriva en una respuesta más rápida y agresiva. Las sustancias presentes en la superficie de los patógenos u otras sustancias extrañas que inducen respuestas inmunitarias adaptativas se denominan *antígenos*. La

inmunidad adaptativa incluye 2 mecanismos distintos, pero interconectados: la respuesta humoral y la mediada por células. La *inmunidad humoral* está mediada por la activación de los *linfocitos B* y la síntesis subsecuente de anticuerpos. Constituye la principal defensa contra los microbios extracelulares y las toxinas. En contraste, la *inmunidad mediada por células* abarca la activación de *linfocitos T* específicos (linfocitos T cooperadores y linfocitos T citotóxicos), responsables de la defensa del organismo contra los microbios intracelulares, como los virus.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la relevancia y la función de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.
- Comparar y contrastar el desarrollo y la función de los linfocitos T y B.
- Describir la función de las citocinas involucradas en la respuesta inmunitaria adaptativa. adaptativa. Está compuesto por una serie de proteínas que se activan mediante tres vías distintas, pero convergentes: la clásica, la vía de la lectina y la alterna. Sus funciones principales son

la promoción de la inflamación y la destrucción de los microbios.

PUNTOS CLAVE

INMUNIDAD ADAPTATIVA

- La respuesta inmunitaria adaptativa implica una serie compleja de interacciones entre los componentes del sistema inmunitario y los antígenos de un patógeno extraño. Es capaz de distinguir entre lo propio y lo ajeno, reconocer y reaccionar de manera específica contra gran número de microbios y patógenos distintos, además de recordar a agentes específicos.
- La inmunidad humoral consiste en la protección provista por las células plasmáticas que derivan de linfocitos B, que sintetizan anticuerpos que viajan en la sangre e interactúan con los antígenos circulantes y ubicados en la superficie celular; en tanto, la inmunidad mediada por células provee protección por medio de los linfocitos T citotóxicos, que protegen de las células infectadas por virus o de las cancerosas.

Antígenos

Los *antígenos*, o *inmunógenos*, son sustancias o moléculas extra-ñas al organismo, pero que cuando se introducen desencadenan la producción de anticuerpos en los linfocitos B, lo que origina la destrucción final del invasor. Suelen ser macromoléculas grandes (>10 000 Da), como proteínas, polisacáridos, lípidos y ácidos nucleicos libres. Los antígenos son reconocidos por receptores específicos existentes en la superficie de los linfocitos, y por los *anticuerpos* o *inmunoglobulinas* que se secretan en respuesta al antígeno. Pueden tomar la forma de cualquier sustancia extraña, entre otras, bacterias, hongos, virus, protozoarios, parásitos y agentes distintos a los microbios, como pólenes, veneno de insectos y órganos trasplantados.

Comprensión

El sistema del complemento

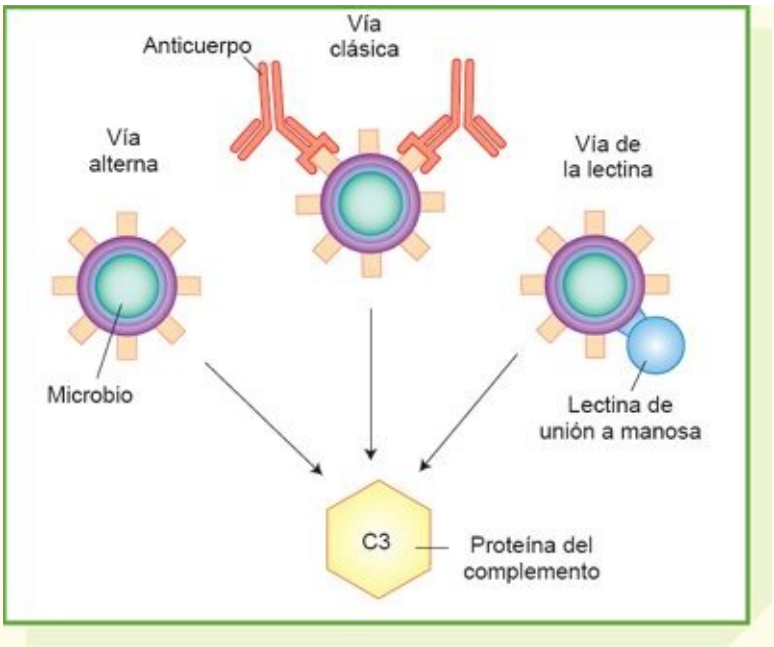
El sistema del complemento provee uno de los principales

mecanismos efectores, tanto de la inmunidad humoral como de la innata. Está constituido por un grupo de proteínas (proteínas del complemento C1 a C9), que de manera habitual están presentes en el plasma en forma inactiva. La activación del sistema del complemento es un proceso que se da con gran regulación; implica la degradación secuencial de sus proteínas para generar una cascada de productos escindidos capaces de tener actividad enzimática proteolítica. Esto permite una amplificación tremenda, toda vez que cada molécula enzimática que activa cada uno de los pasos puede generar moléculas enzimáticas activadas múltiples en el paso siguiente. La activación del complemento se inhibe por la actividad de proteínas presentes en las células normales del hospedero; así, sus acciones se limitan a los microbios y a otros antígenos que carecen de estas proteínas inhibidoras.

Las reacciones del sistema del complemento pueden dividirse en 3 fases: (1) la de activación inicial, (2) las respuestas inflamatorias de los pasos iniciales, y (3) las respuestas de ataque a la membrana de los pasos finales.

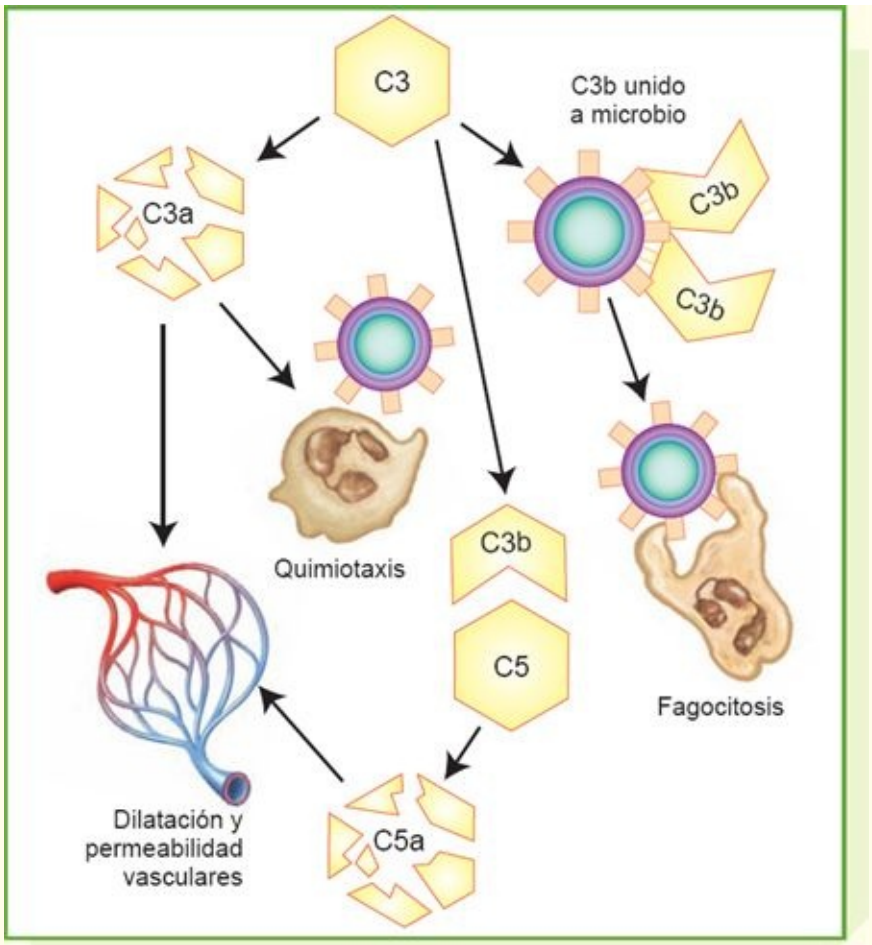
Fase de activación inicial

Existen 3 vías para el reconocimiento de los microbios y la activación del sistema del complemento: (1) la vía alterna, que se activa en las superficies de la célula microbiana en ausencia de anticuerpos y constituye un componente de la inmunidad innata; (2) la vía clásica, que se activa por medio de ciertos tipos de anticuerpos unidos a antígeno, y que forma parte de la inmunidad humoral; y (3) la vía de la lectina, que se activa por la acción de una lectina plasmática que se une a la manosa ubicada en los microbios y activa la vía clásica del sistema en ausencia de anticuerpo.



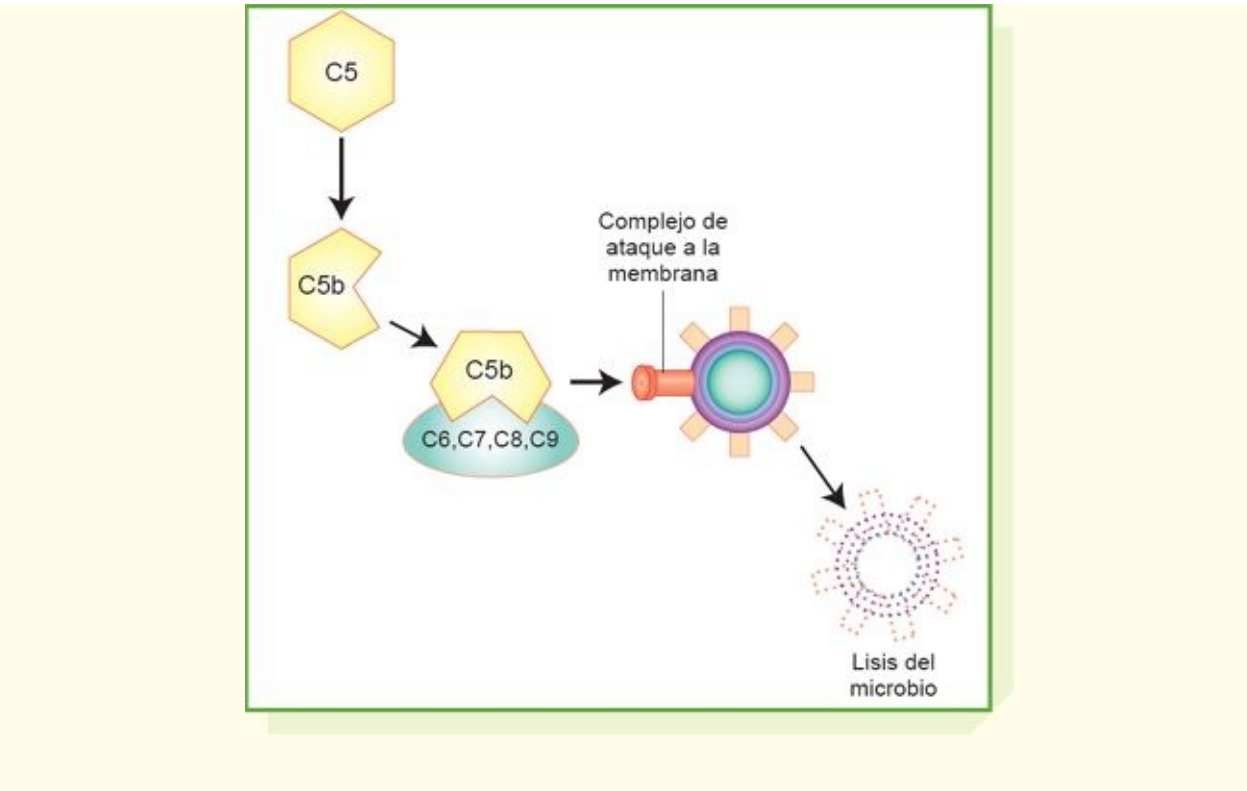
Respuestas inflamatorias de los pasos iniciales

El componente central del complemento para las 3 vías es la activación de la proteína C3 del complemento, así como su ruptura enzimática en un fragmento C3b mayor y un fragmento C3a más pequeño. Este último estimula la inflamación, al actuar como quimioatrayente para los neutrófilos. El fragmento C3b más grande se adhiere al microbio y funge como opsonina para la fagocitosis. También actúa como una enzima para romper a la proteína C5 en 2 componentes: un fragmento C5a, que induce vasodilatación e incrementa la permeabilidad vascular, y un fragmento C5b, que propicia las respuestas de ataque a la membrana de los pasos finales.



Ataque a la membrana de los pasos finales

En las respuestas de los pasos finales, el fragmento C3b se une a otras proteínas del complemento para constituir una enzima que rompe a la proteína C5, lo que da origen a los fragmentos C5a y C5b. C5a estimula el flujo de entrada de los neutrófilos y la fase vascular de la inflamación aguda. El fragmento C5b, se mantiene adherido al microbio, y desencadena la formación de un complejo con las proteínas del complemento C6, C7, C8 y C9, para dar origen a la proteína del complejo de ataque a la membrana, o poro, que permite que los iones y fluidos ingresen y generen la lisis celular.



Desde la perspectiva inmunológica, los antígenos poseen sitios activos denominados *determinantes antigénicos*, o epítopes. Se trata de componentes más pequeños y discretos del antígeno, que tienen una configuración molecular única, a la que puede reconocer y unirse un receptor de Ig específico ubicado en la superficie del linfocito o el sitio de unión a antígenos de un anticuerpo secretado (figura 13-4). No es inusual que un solo antígeno posea varios determinantes antigénicos y, por ende, sea capaz de estimular a varios linfocitos T y B distintos. Por ejemplo, diversas proteínas que conforman al virus de la gripe pueden actuar como antígenos independientes (antígenos A, B, C, H y N); cada uno de éstos contienen varios determinantes antigénicos. En estructuras como la pared celular bacteriana se encuentran cientos de determinantes antigénicos.

Las moléculas de peso molecular bajo (<10 000 Da) pueden contener determinantes antigénicos, pero en forma aislada rara vez son capaces de estimular una respuesta inmunitaria. Estas moléculas se conocen como haptenos. Cuando forman un complejo con algún portador inmunogénico (por lo general, una proteína), tienen capacidad para actuar como antígenos. Existen muchos haptenos en la naturaleza y con frecuencia generan problemas a los humanos. El urushiol es una toxina que se encuentra en los aceites de la hiedra venenosa; es responsable de desencadenar una reacción alérgica. Una respuesta

alérgica a la penicilina constituye un ejemplo de reacción con importancia médica derivada de la formación de complejos hapteno-portador. La molécula de la penicilina es muy pequeña (350 Da) y por lo general no es antigénica. Sin embargo, en personas susceptibles puede formar complejos con proteínas portadoras en el organismo, que entonces se reconocen como «ajenas» y pueden provocar una reacción antígeno-anticuerpo.

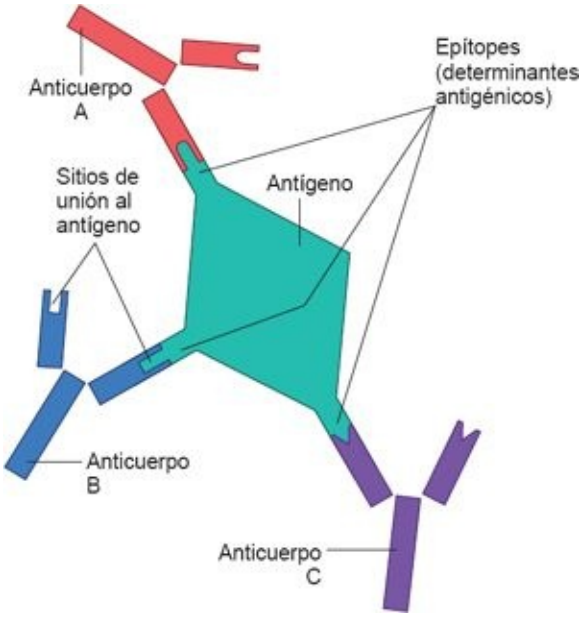


FIGURA 13-4 • Epítopes múltiples en un antígeno complejo, a los que están reconociendo sus anticuerpos respectivos (A, B y C).

Células de la inmunidad adaptativa

Las principales células del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos, las CPA y las células efectoras.

Linfocitos

Constituyen alrededor del 36% del conteo leucocitario total y son las células primordiales de la respuesta inmunitaria adaptativa. Derivan de la línea de células troncales linfoides en la médula ósea; se diferencian en 2 tipos celulares distintos, pero interrelacionados: los linfocitos B y los linfocitos T. Los primeros son responsables de la síntesis de los anticuerpos que proveen la inmunidad humoral, en tanto que los linfocitos T se encargan de la inmunidad mediada por células. Los linfocitos T y B son únicos, en el sentido de que son las únicas células del organismo capaces de reconocer antígenos específicos

presentes en las superficies de los agentes microbianos y otros patógenos. En consecuencia, los procesos inmunitarios adaptativos son específicos contra el microorganismo y poseen la capacidad de tener memoria.

El reconocimiento de antígenos de superficie específicos por los linfocitos es posible gracias a la presencia de receptores específicos o anticuerpos en la superficie de los linfocitos B y T. Los científicos han podido identificar estas proteínas específicas y correlacionarlas con una función celular específica. Esto ha llevado al desarrollo de un sistema de clasificación para estas moléculas de superficie que se conocen como «cúmulos de diferenciación» (CD). La nomenclatura para las proteínas de superficie recurre a las letras CD seguidas por un número que especifica las proteínas de superficie que definen a un tipo celular específico o a una fase de diferenciación celular, y que son reconocidas por un cúmulo o grupo de anticuerpos. La utilización de esta nomenclatura se ha extendido a otras células inmunitarias y citosinas. Todas ellas contribuyen a la respuesta inmunitaria adquirida.

Los leucocitos implicados en la respuesta inmunitaria innata, como los macrófagos y las CDN, también desempeñan un papel clave en la inmunidad adaptativa, ya que actúan como CPA. Son capaces de procesar antígenos complejos en epítopes, que luego se presentan en sus membranas celulares a fin de activar a los linfocitos apropiados. Desde el punto de vista funcional, existen 2 tipos de células inmunitarias: las reguladoras y las efectoras. Las *células reguladoras* ayudan a organizar y controlar la respuesta inmunitaria, mientras que las células efectoras llevan a cabo la eliminación del antígeno (microbiano, no microbiano o toxina). En el organismo, los linfocitos T cooperadores activan a otros linfocitos y fagocitos, en tanto que las células T reguladoras mantienen a estas células en línea, para evitar que se presente una respuesta inmunitaria exagerada. Los linfocitos T citotóxicos, los macrófagos y otros leucocitos actúan como células efectoras en distintas respuestas inmunitarias.

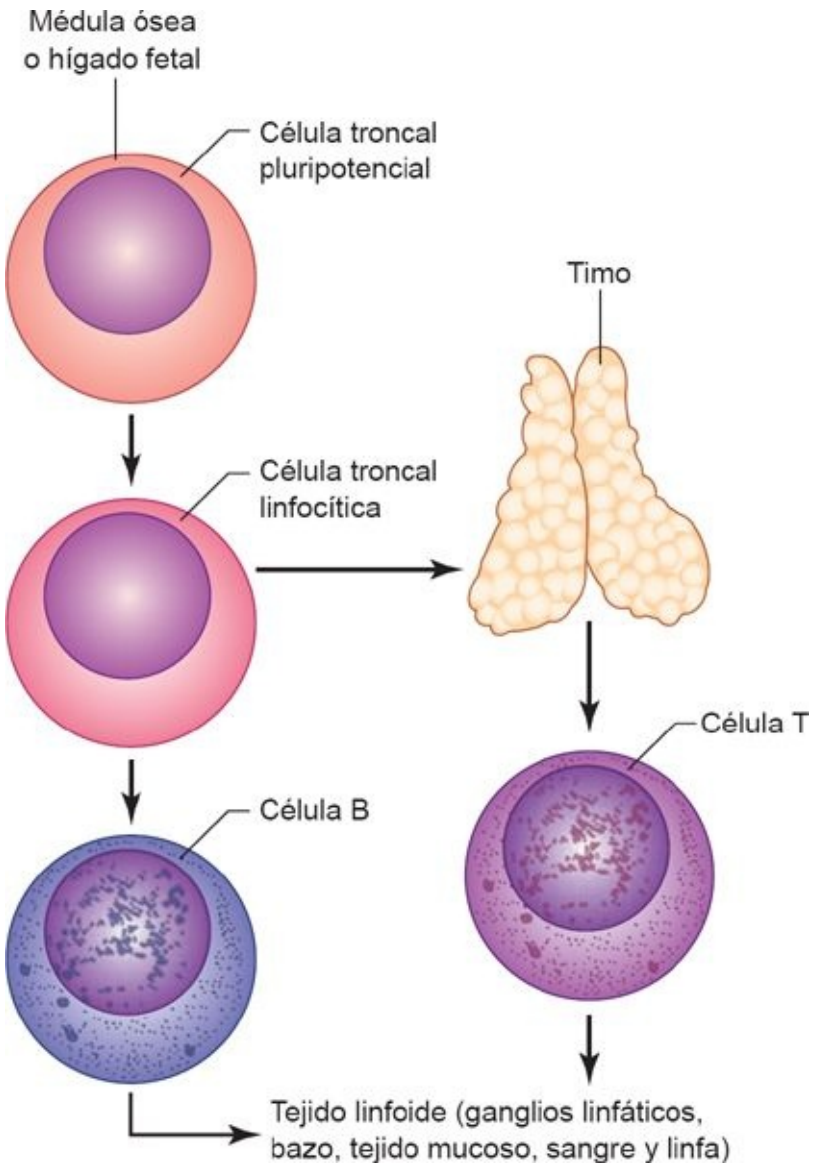


FIGURA 13-5 • Vía para diferenciación de las células T y B.

Los linfocitos T y B se generan a partir de las células troncales linfoides en la médula ósea, pero no permanecen en ella para madurar. Los linfocitos inmaduros indiferenciados migran hacia los tejidos linfoides, donde se desarrollan para constituir tipos distintos de linfocitos maduros (figura 13-5). Los linfocitos T migran primero hacia el timo, donde se dividen con rapidez y desarrollan una gran diversidad en relación con su capacidad para reaccionar contra distintos antígenos[26]. Cada linfocito T desarrolla especificidad contra un antígeno determinado. Una vez que tiene lugar esta diferenciación, los linfocitos dejan el timo y migran por el torrente sanguíneo hacia el tejido linfoide perifé-rico. En ese momento se encuentran programados para no

atacar los tejidos propios del organismo. Desafortunadamente, se piensa que en muchos trastornos autoinmunitarios este proceso muestra algún defecto. Los *linfocitos B* maduran sobre todo en la médula ósea; son esenciales para la inmunidad humoral, o *mediada por anticuerpos*. A diferencia de los linfocitos T, cuya célula entera participa en la respuesta inmunitaria, los linfocitos B segregan anticuerpos, que luego actúan como un agente reactivo en el proceso inmunitario. Por ende, los linfocitos se distinguen por su función y respuesta contra el antígeno, sus moléculas y receptores de membrana celular, los tipos de proteínas que segregan y su localización tisular. En el tejido linfoide de todo el cuerpo se identifican concentraciones elevadas de linfocitos maduros, como en los ganglios linfáticos, el bazo, la piel y los tejidos mucosos.

Los linfocitos T y B poseen todas las características necesarias para la respuesta inmunitaria adaptativa: especificidad, diversidad, memoria y reconocimiento de lo propio y lo ajeno. Cuando los antígenos entran en contacto con los linfocitos en los tejidos linfoides del cuerpo, las células T específicas se activan y las células B específicas son estimuladas para sintetizar anticuerpos. Una vez que tiene lugar el primer encuentro, estas células pueden reconocer con exactitud a un microorganismo específico o una molécula extraña, puesto que cada linfocito T es capaz de dirigirse contra un antígeno específico y diferenciar al invasor de lo propio o de otras sustancias que pudieran ser similares a aquél. La inmunidad mediada por células y de tipo humoral es capaz de responder a millones de antígenos cada día, puesto que existe una enorme variedad de linfocitos programados y seleccionados durante el desarrollo celular. Una vez que la sustancia o el microorganismo invasor se eliminan, los linfocitos «recuerdan» al antígeno presentado y pueden responder con rapidez durante el encuentro siguiente. Estos linfocitos se denominan linfocitos T y B de «memoria». Permanecen en el organismo durante un período mayor que sus predecesores y, en consecuencia, pueden responder con más rapidez si se repite la exposición. El sistema inmunitario suele responder con tal eficiencia contra microorganismos que se encuentran con frecuencia, que nunca nos percatamos de la respuesta.

La activación de los linfocitos B y T se desencadena por la presentación de antígenos a receptores de superficie únicos (figura 13-6). El receptor de antígenos que existe en el linfocito B está constituido por moléculas de Ig unidas a la membrana, que pueden enlazarse con un epítope específico. Sin embargo, para que los linfocitos B sinteticen anticuerpos se requiere la ayuda de linfocitos T específicos, denominados *células T cooperadoras*. Mientras que los linfocitos B se unen a un determinante (o hapteno) en una molécula antigénica, la célula T cooperadora específica contra el antígeno lo reconoce y

se une a otro determinante conocido como «portador». El portador es una CPA que recogió antes el antígeno especificado. Esta interacción (célula B-célula T-CPA) se restringe ante la presencia de productos celulares codificados por vía genética a manera de una proteína de reconocimiento de lo propio, denominada *complejo mayor de histocompatibilidad* (CMH), lo que permite al linfocito diferenciar entre lo propio y los péptidos extraños.

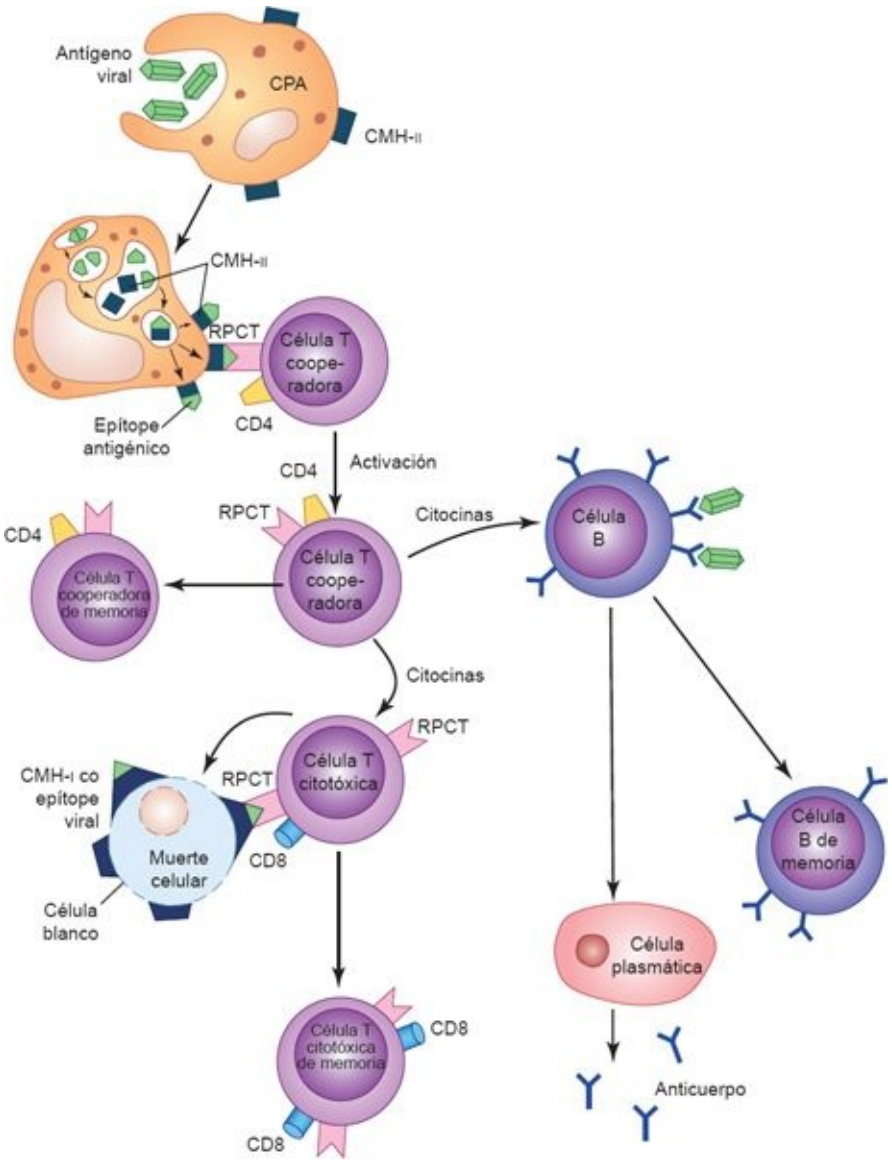


FIGURA 13-6 • Vía para la participación de las células inmunitarias en una respuesta inmunológica (CPA, célula presentadora de antígeno; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; RPCT, receptor de células T).

Una vez que los linfocitos B y T se activan y amplifican por efecto de las citocinas liberadas como parte de la respuesta innata, los linfocitos se dividen

varias veces para constituir poblaciones o clonas de células que continúan diferenciándose en varios tipos de células efectoras y de memoria. En la respuesta inmunitaria adaptativa, las células efectoras destruyen a los antígenos y las células de memoria retienen la capacidad para dirigirse contra el antígeno en encuentros futuros.

Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

Para que la respuesta inmunitaria adaptativa funcione de manera apropiada, debe ser capaz de discriminar entre las moléculas que son nativas del organismo y las que son extrañas o dañinas. Los linfocitos T están diseñados para responder contra un número ilimitado de antígenos, pero al mismo tiempo deben ser capaces de ignorar a los antígenos propios expresados en los tejidos. Las moléculas del CMH permiten a los linfocitos hacer justo esto. El CMH es un cúmulo grande de genes ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. El complejo ocupa alrededor de 4 millones de pares de bases y contiene 128 genes diferentes, de los cuales sólo algunos desempeñan algún papel en la respuesta inmunitaria. Los genes del CMH se dividen en 3 clases: I, II y III, de acuerdo con su función subyacente (figura 13-7).

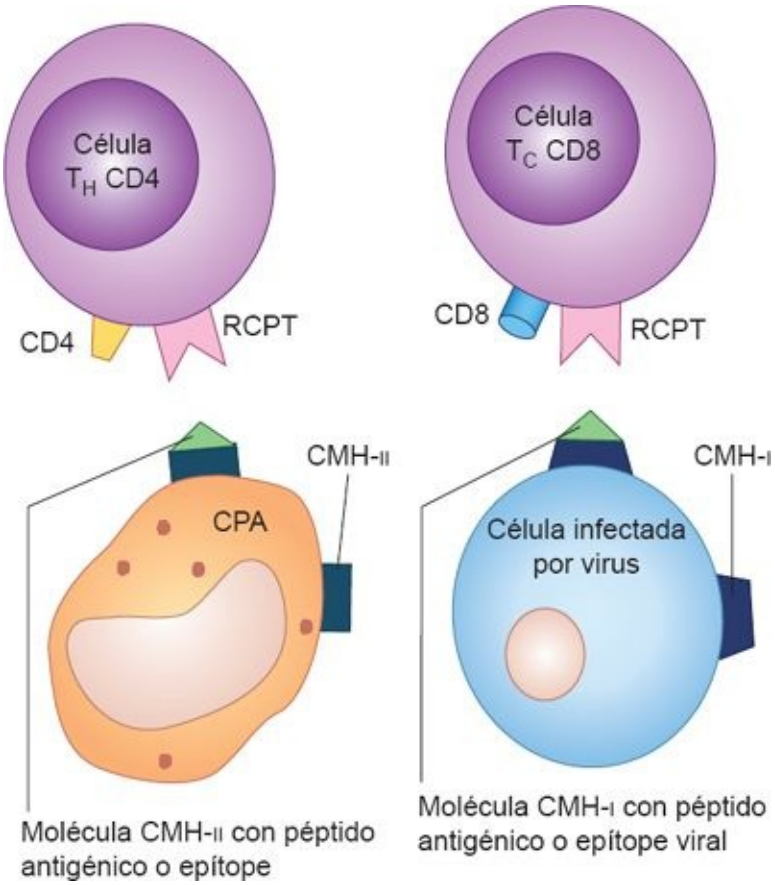


FIGURA 13-7 • Reconocimiento de un epítope asociado con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II ubicada en una célula presentadora de antígeno (CPA) por un receptor de células T (RPCT) ubicado en una célula T cooperadora (TH) $CD4^+$, y reconocimiento de un epítope asociado a una molécula CMH de clase I en una célula infectada por virus a cargo de un RPCT ubicado en una célula T citotóxica (TC) $CD8^+$.

Los genes de las clases I y II del CMH son responsables de codificar los antígenos leucocitarios humanos (ALH): proteínas que se ubican en las superficies celulares y definen el tipo tisular de la persona. Estas moléculas se encuentran en las glucoproteínas de superficie celular que forman la base para la tipificación del tejido humano. Cada persona cuenta con una acumulación única de proteínas del CMH que corresponde a una serie única de polimorfismos. Los polimorfismos del CMH modifican las respuestas inmunitarias y, también, la susceptibilidad a distintas enfermedades. Ante el número de genes del CMH y la posibilidad de que existan varios alelos para cada gen, es casi imposible que dos individuos tengan un perfil de CMH idéntico.

Además, los genes de las clases I y II del CMH codifican proteínas que desempeñan un papel importante en la presentación de antígenos. Fragmentos de proteína que provienen del interior de la célula se presentan en el complejo CMH en la superficie celular, lo que permite al sistema inmunitario diferenciar entre los tejidos propios del cuerpo y las sustancias extrañas. Las células que presentan fragmentos peptídicos en la superficie celular que no resultan familiares son atacadas y destruidas por los linfocitos B y T. Los genes de la clase III del CMH codifican muchos de los componentes del sistema del complemento y tienen un papel significativo en el proceso de la inmunidad innata.

Los complejos moleculares del CMH de clase I (CMH-I) tienen una hendidura que da cabida a un fragmento peptídico. Las células T citotóxicas sólo pueden activarse si se les presenta un péptido antigénico extraño. Los complejos CMH-I pueden presentar fragmentos degradados de proteínas virales que obtienen de células infectadas. Las moléculas de *clase II del CMH* (CMH-II) se encuentran sólo en las CPA fagocíticas, células inmunitarias que endocitan partículas extrañas, como bacterias y otros microbios. Esto incluye a los macrófagos, las CDN y a los linfocitos B, que se comunican con el receptor de antígeno y la molécula CD4 en los linfocitos T cooperadores.

Al igual que las proteínas de clase I del CMH, las de clase II tienen una hendidura o zanja que se une a un fragmento del antígeno. Sin embargo, en ellas se unen fragmentos de patógenos que fueron endocitados y digeridos durante el proceso de fagocitosis. El patógeno endocitado se degrada para

obtener fragmentos peptídicos libres dentro de las vesículas citoplásmicas, y luego se utilizan para formar complejos con las moléculas CMH-II en la superficie de las células[26, 27]. Las células T cooperadoras reconocen a estos complejos en la superficie de las CPA y se activan.

Las primeras proteínas humanas del CMH descubiertas se conocen como *antígenos leucocitarios humanos* (ALH); se llaman así porque se identificaron en la superficie de los leucocitos. Los ALH son un blanco central que participa en el rechazo del trasplante de órganos; en consecuencia, en ellos se concentra gran parte de la investigación sobre la inmunología. El análisis reciente de los genes de las moléculas de los ALH ha permitido una comprensión más precisa de las proteínas que participan en esta respuesta. Las moléculas CMH-I clásicas del humano se dividen en los tipos ALH-A, ALH-B y ALH-C, mientras que las moléculas CMH-II se identifican como ALH-DR, ALH-DP y ALH-DQ (tabla 13-3). Alelos múltiples o genes alternativos pueden ocupar cada uno de los locus genéticos que codifican las moléculas de ALH. Se han identificado más de 350 alelos posibles para el locus A, 650 alelos para el locus B y 180 alelos para el locus C. Estos genes y las moléculas del CMH que se expresan, se designan utilizando una letra y números (p. ej., ALH-B27).

TABLA 13-3 PROPIEDADES DE LAS MOLÉCULAS CMH DE CLASE I Y II

PROPIEDADES	ANTÍGENOS ALH	DISTRIBUCIÓN	FUNCIONES
CMH clase I	ALH-A, ALH-B, ALH-C	Casi todas las células nucleadas	Presentan antígeno procesado a las células T $CD8^+$ citotóxicas; restringen la citólisis a las células infectadas por virus, las células tumorales y las células trasplantadas
CMH clase II	ALH-DR, ALH-DP, ALH-DQ	Células inmunitarias, células presentadoras de antígenos, células B y macrófagos	Presentan fragmentos antigénicos procesados a las células T $CD4^+$; necesarias para la interacción efectiva entre las células inmunitarias

ALH, antígeno leucocitario humano; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad.

Los genes ALH se heredan como una unidad completa; se denomina *haplotipo*, puesto que los genes CMH-I y II se encuentran formando un vínculo estrecho en un cromosoma. Ya que cada persona hereda un cromosoma de cada progenitor, cuenta con dos haplotipos ALH. En la medicina forense y en el trasplante de órganos la tipificación de los tejidos incluye la identificación de estos haplotipos. En el trasplante de órganos o tejidos, entre mayor correspondencia exista entre los tipos de ALH, mayor será la probabilidad de que cuente con antígenos idénticos, y menor la posibilidad de que se presente el rechazo. Sin embargo, no todas las personas que experimentan el rechazo de órganos tras el trasplante desarrollan anticuerpos contra ALH. Existen antígenos blanco que no son del tipo del ALH, lo que incluye a los antígenos de cadena tipo A relacionados con la clase I del CMH (*CMH class I chain-*

related antigens A, MICA por sus siglas en inglés)[28]. Estos antígenos se expresan en las células epiteliales, los monocitos, los fibroblastos y las células endoteliales; por tanto, estos anticuerpos específicos del donador no se detectan antes de la tipificación del tejido orgánico que se realiza previo al trasplante, pues no se expresan en los leucocitos estudiados[28].

Células presentadoras de antígeno

Durante la respuesta inmunitaria adaptativa, la activación de los linfocitos T requiere el reconocimiento de un péptido extraño (antígeno) unido a una molécula propia del CMH. Este proceso necesita que se emitan señales estimuladoras en forma simultánea al linfocito T a partir de otra célula especializada, conocida como *célula presentadora de antígeno* (CPA). Por ende, las CPA desempeñan un papel clave al formar un puente entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo mediante la regulación positiva de las moléculas CMH-II conducida por las citocinas. Las células que actúan como CPA deben ser capaces de expresar las 2 clases de moléculas CMH, e incluyen a las CDN, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos T que residen en los folículos linfoides. Bajo ciertas condiciones, las células endoteliales también pueden actuar como CPA. Se ha demostrado que éstas juegan un papel importante en el desarrollo de trastornos autoinmunitarios y la ateroesclerosis. Los linfocitos T activados parecen ser proaterógenos; en modelos experimentales la disminución de CPA y células T se ha relacionado con una reducción de la ateroesclerosis de hasta el 80%[29].

Los macrófagos actúan como una CPA importante. Son células clave del sistema fagocítico mononuclear, y endocitan y digieren a los microbios y a otras sustancias extrañas que logran acceder al cuerpo. Dado que los macrófagos derivan de los monocitos en la sangre, pueden desplazarse con libertad por todo el organismo hasta un sitio de acción apropiado. Los macrófagos tisulares se encuentran diseminados en el tejido conectivo o se acumulan en órganos como los pulmones (es decir, macrófagos alveolares), el hígado (es decir, células de Kupffer), el bazo, los ganglios linfáticos, el peritoneo, el sistema nervioso central (es decir, células de la microglía) y en otras áreas. Los macrófagos se activan durante la respuesta inmunitaria innata, caso en que endocitan y degradan los antígenos complejos para obtener fragmentos peptídicos. Estos elementos pueden entonces asociarse a las moléculas CMH-II para presentarse a las células de la respuesta «mediada por células», de tal modo que pueda darse el reconocimiento de lo propio y lo ajeno a la par de la activación de la respuesta inmunitaria.

Las CDN también son responsables de la presentación de antígenos procesados a los linfocitos T activados. La estructura similar a la de una estrella que poseen las CDN define un área de superficie amplia, rica en moléculas CMH-II, así como otras moléculas que no pertenecen al ALH y son importantes para el inicio de la inmunidad adaptativa. Las CDN se ubican en todo el organismo, en los tejidos por los que el antígeno ingresa al cuerpo y en los tejidos linfoides periféricos. Tanto las CDN como los macrófagos son capaces de «especializarse», lo que depende de su ubicación en el organismo. Por ejemplo, las células de Langerhans son CDN especializadas en la piel, en tanto que las CDN foliculares se encuentran en los ganglios linfáticos. Las células de Langerhans trasportan antígenos que se ubican en la piel hasta los ganglios linfáticos cercanos, para ser destruidos. Además, participan en el desarrollo de las reacciones inmunitarias mediadas por células, como en la dermatitis por contacto alérgica tipo IV. Por último, las CDN se encuentran en el recubrimiento mucoso del intestino, y se les ha relacionado en el desarrollo de trastornos intestinales inflamatorios, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, en los que presentan antígenos a los linfocitos B y T mediante la producción de citocinas proinflamatorias[22].

Linfocitos B e inmunidad humoral

La respuesta inmunitaria humoral es mediada por anticuerpos sintetizados por los linfocitos B. Las funciones principales de éstos son la eliminación de microbios extracelulares y toxinas, y la «memoria» subsecuente para lograr una respuesta más intensa en los encuentros posteriores. En la defensa contra los microbios con cápsulas ricas en polisacáridos y toxinas lipídicas la inmunidad humoral es más importante que la celular, ya que sólo los linfocitos B pueden responder y sintetizar anticuerpos específicos contra muchos de estos tipos de moléculas. Las células T, mediadoras de la inmunidad celular, responden sobre todo a los antígenos proteicos de superficie.

Los linfocitos B se producen en la médula ósea y se clasifican con base en sus proteínas CMH-II, Ig y receptores del complemento que expresan en la membrana celular. Durante el desarrollo tiene lugar un reacomodo de los genes para Ig, a fin de asegurar que sólo los linfocitos B sean capaces de producir anticuerpos (Ig). En cada fase del desarrollo se expresa un patrón de genes para Ig específico de la célula, que luego actúa como marcador fenotípico de esas fases de maduración. Las células progenitoras de los linfocitos B se conocen como pro-B y pre-B, y se desarrollan tanto en

linfocitos B maduros como vírgenes en la médula ósea. Los linfocitos B vírgenes (o inmaduros) muestran IgM en su superficie celular. Estas células inmaduras responden a los antígenos de manera distinta a como lo hace la célula B madura. Pueden sufrir una eliminación funcional del organismo al presentar una interacción con un antígeno propio, al sufrir muerte celular programada (apoptosis) o por el proceso de anergia, en el que dejan de responder en presencia del antígeno. Los linfocitos B vírgenes pueden salir de la médula ósea y migrar hacia tejidos periféricos o linfoides secundarios, como el bazo y los ganglios linfáticos, donde terminan su proceso de maduración. Una vez que los linfocitos B maduran del todo, pueden expresar IgD, además de la IgM que existe en la superficie de su membrana celular. Los linfocitos B maduros tienen capacidad para responder en forma completa contra los antígenos y para interactuar con las células T.

La asignación de una línea de células B contra un antígeno específico se hace evidente por la expresión de los receptores Ig unidos a su membrana, que reconocen al antígeno específico. Al inicio, cuando los linfocitos B maduros encuentran antígenos complementarios a su receptor Ig de superficie codificado, y ante la presentación de antígenos por los linfocitos T, sufren una serie de cambios de conformación que los transforma en células plasmáticas secretoras de anticuerpos o en células B de memoria (figura 13-8). Los 2 tipos celulares son necesarios para el éxito definitivo de la respuesta humoral. Los anticuerpos que sintetizan las células plasmáticas se liberan hacia la linfa y la sangre, donde pueden unirse y eliminar su antígeno específico con la ayuda de otras células efectoras inmunitarias y moléculas. Los linfocitos B de memoria tienen un período de vida mayor y se distribuyen hacia los tejidos periféricos a fin de prepararse para la exposición subsecuente a antígenos.

Inmunoglobulinas

Los anticuerpos son moléculas proteicas que también se conocen como *inmunoglobulinas*. Con base en el papel que desempeñan en los mecanismos de defensa humoral, las Ig se clasifican en 5 categorías distintas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (tabla 13-4). La estructura clásica de las Ig está conformada por 4 cadenas polipeptídicas con por lo menos 2 sitios de unión al antígeno idénticos (figura 13-9). Cada Ig se compone de 2 cadenas ligeras (L) idénticas y 2 cadenas pesadas (P) idénticas, que constituyen una molécula característica en forma de «Y». Los extremos en «Y» de la molécula de Ig alojan los sitios de unión para el antígeno y se denominan fragmentos de unión a antígeno (FUA). La cola de la molécula, que se conoce como fragmento *Fc*, determina las características biológicas y funcionales de la clase de Ig.

Las cadenas pesadas y ligeras de la Ig cuentan con ciertas secuencias de aminoácidos que muestran regiones constantes (C) y variables (V). Las primeras tienen secuencias de aminoácidos que varían poco entre los anticuerpos de una clase específica de Ig y determinan la clasificación de la Ig particular (p. ej., IgG, IgE). De esta manera, las *regiones constantes* determinan la función efectora de un anticuerpo determinado. Por ejemplo, la IgG puede marcar a un antígeno para que sea reconocido y destruido por los fagocitos. En contraste, las secuencias de aminoácidos de las *regiones variables* difieren de un anticuerpo a otro. También contienen los sitios de unión al antígeno de la molécula específica. Las distintas secuencias de aminoácidos que se encuentran en estos sitios de unión permiten que esta región del anticuerpo reconozca a su epítope complementario (antígeno). La secuencia variable de aminoácidos determina la configuración del sitio de unión, para conformar una bolsa tridimensional complementaria al antígeno específico. Cuando los linfocitos B se dividen, forman clonas que producen anticuerpos con regiones de unión al antígeno idénticas. Durante el curso de la respuesta inmunitaria es posible que se presente un cambio de clase (p. ej., de IgM a IgG), lo que hace que la clona de células B sintetice un tipo distinto de Ig.

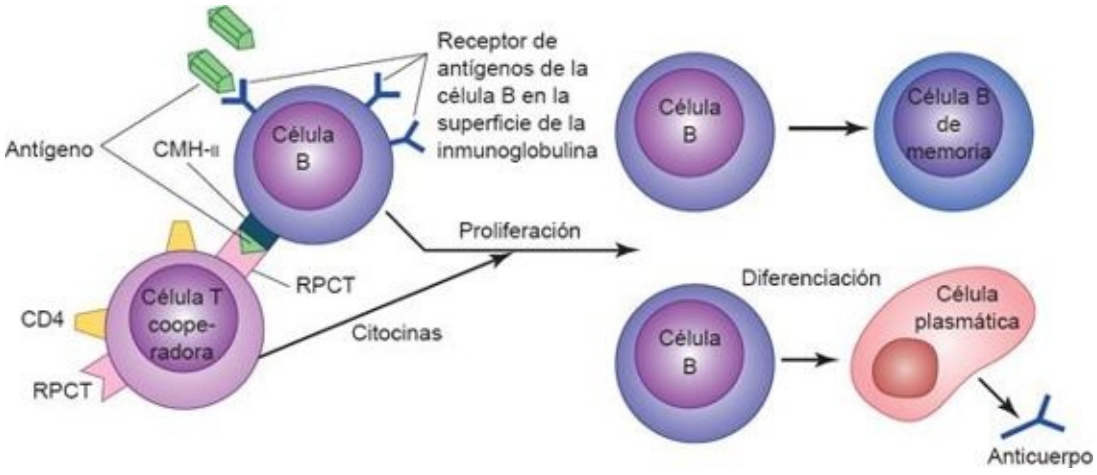
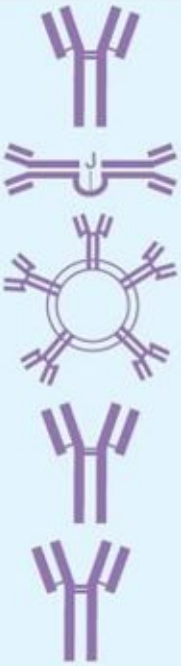


FIGURA 13-8 • Vía para la diferenciación de las células B.

TABLA 13-4 CLASES Y CARACTERÍSTICAS DE LA IG

FIGURA	CLASE	PORCENTAJE DEL TOTAL	CARACTERÍSTICAS
	IgG	75,0	Muestra propiedades antivirales, contra toxinas y antibacterianas; única Ig que atraviesa la placenta; responsable de la protección del neonato; activa al complemento y se une a los macrófagos
	IgA	15,0	Ig predominante en las secreciones corporales, como saliva, secreciones nasales y respiratorias, y leche materna; protege las membranas mucosas
	IgM	10,0	Constituye los anticuerpos naturales, como los dirigidos contra los antígenos ABO de la sangre; prominente en las respuestas inmunitarias tempranas; activa al complemento
	IgD	0,2	Se encuentra en los linfocitos B; se requiere para la maduración de las células B
	IgE	0,004	Se une a las células cebadas y a los basófilos; involucrada en las infecciones parasitarias, las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad

La *IgG* (gammaglobulina) es la más abundante entre las Ig, y constituye hasta el 75% de los anticuerpos circulantes totales. Es una molécula grande, con un peso molecular aproximado de 150 kDa, y está compuesta por 2 tipos distintos de cadena polipeptídica. La IgG posee propiedades antivirales, antibacterianas y contra toxinas. Se encuentra en todos los fluidos corporales, ingresa con facilidad en los tejidos y es capaz de atravesar la placenta, para conferir inmunidad al feto. Para un funcionamiento integral de la IgG se requiere la ayuda de las CPA. Se une a las células blanco y también a los receptores Fc de las células NK y los macrófagos, lo que conduce a la lisis de la célula blanco. Existen 4 subtipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), con especificidad contra ciertas clases de antígenos. Por ejemplo, la IgG2 parece responder ante bacterias encapsuladas con una capa de lipopolisacáridos, como la *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* y varias cepas de *Salmonella*[30].

La *IgA* posee una estructura dimérica, es la segunda Ig más común en el suero y constituye alrededor del 15% de todos los anticuerpos. Es sobre todo una Ig secretora; se encuentra en saliva, lágrimas y calostro (es decir, la primera leche que produce la madre en lactancia), y en secreciones bronquiales, gastrointestinales, prostáticas y vaginales. Dado que se halla especialmente en las secreciones, su función primordial es la inmunidad local

en las superficies mucosas. La IgA evita la adherencia de los virus y las bacterias a las células epiteliales.

La *IgM* corresponde a cerca del 10% de todos los anticuerpos circulantes. De manera habitual existe en forma de pentámero, con cadenas pesadas y cadenas ligeras idénticas. Por efecto de su estructura, es una Ig eficiente para la fijación del complemento, además de fundamental en la lisis final de los microorganismos. También actúa como un anticuerpo aglutinante efectivo, capaz de formar cúmulos de organismos para su lisis y eliminación eventuales. Es el primer anticuerpo que se sintetiza en el feto en desarrollo y en los linfocitos B inmaduros.

La *IgD* es un monómero que se encuentra sobre todo en las membranas celulares de los linfocitos B, donde actúa como receptor para el antígeno. Circula en el suero, en concentraciones en extremo bajas. Ahí, su función es en esencia desconocida. La IgD en la superficie de los linfocitos B contiene aminoácidos adicionales en su extremo C-terminal, de tal manera que puede anclarse con éxito la membrana. También se asocia a las cadenas de Ig α y β.

La *IgE* es la Ig menos frecuente en el suero, dado que se une con gran solidez a los receptores Fc en los basófilos y las células cebadas. Participa en la inflamación y las respuestas alérgicas, al inducir la desgranulación de las células cebadas y liberar mediadores químicos como la histamina. La IgE también es esencial para combatir las infecciones parasitarias.

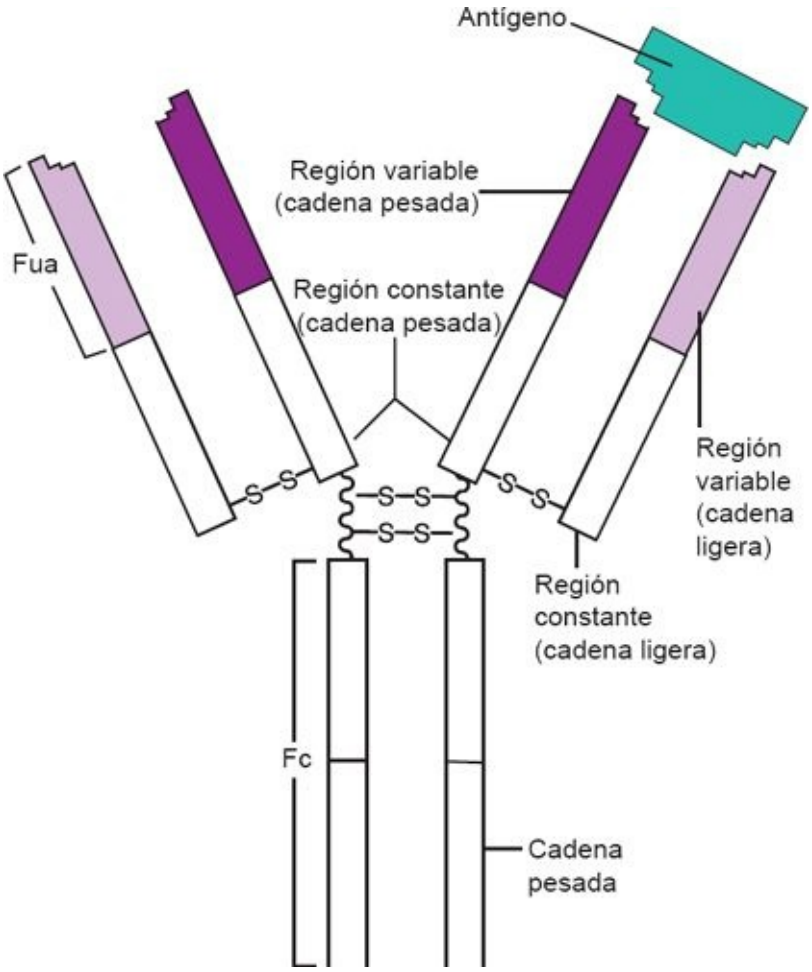


FIGURA 13-9 • Modelo esquemático de una molécula de inmunoglobulina G (IgG), que muestra las regiones constantes y variables de las cadenas ligeras y pesadas.

Inmunidad humoral

La inmunidad humoral requiere la presencia de linfocitos B maduros capaces de reconocer antígenos, y que al final puedan convertirse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La respuesta última de la formación del complejo antígeno-anticuerpo puede tomar varias formas, entre otras, la precipitación del complejo antígeno-anticuerpo, la aglutinación de los patógenos, la neutralización de las toxinas, la fagocitosis o la lisis de los organismos invasores, la activación de células inmunitarias y la activación del complemento.

En el desarrollo de la inmunidad humoral tienen lugar 2 respuestas interrelacionadas, pero independientes: una respuesta primaria y una secundaria (figura 13-10). Se desarrolla una *respuesta inmunitaria primaria* cuando el cuerpo encuentra al antígeno por vez primera. El antígeno entra en contacto con diferentes CPA, lo que incluye a macrófagos, CDN y linfocitos B.

El antígeno se procesa en estas células al asociarse a las moléculas CMH-II en la superficie celular, y luego se presenta a los linfocitos (es decir, células T cooperadoras $CD4^+$) para iniciar el proceso inmunitario. Células presentadoras de antígenos como los macrófagos también secretan IL, esenciales para la activación de las células T cooperadoras $CD4^+$31. Las células T cooperadoras $CD4^+$ activadas inducen a las células B para proliferar y diferenciarse en clonas de células plasmáticas que sintetizan anticuerpos. La respuesta inmunitaria primaria requiere entre 1 y 2 semanas para integrarse, pero una vez que se genera las concentraciones detectables de anticuerpos siguen elevándose durante varias semanas, incluso si el proceso infeccioso se ha resuelto. La *fase de memoria o respuesta inmunitaria secundaria* tiene lugar ante la exposición subsecuente al antígeno. Durante la respuesta secundaria, el aumento del anticuerpo se da con más rapidez y alcanza una concentración mayor debido a la disponibilidad de células de memoria.

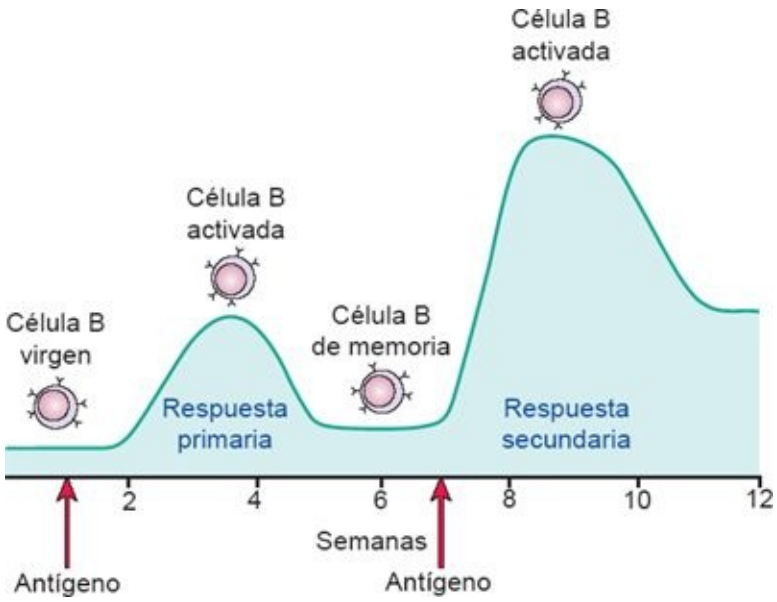


FIGURA 13-10 • Fases primaria y secundaria o de memoria de la respuesta inmunitaria humoral contra un mismo antígeno.

Durante la respuesta primaria, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Una fracción de las células B activadas no sufre diferenciación, permanece intacta para constituir una reserva de linfocitos B de memoria que luego se mantienen disponibles para responder con eficiencia a la invasión durante una exposición subsecuente. Las células T activadas también generan respuestas inmunitarias primarias y secundarias mediadas por células, al tiempo que inducen el desarrollo

concurrente de células T de memoria.

El proceso de inmunización apela a las respuestas inmunitarias primaria y secundaria. La vacunación inicial genera la producción tanto de células plasmáticas como de células de memoria. Las primeras destruyen al organismo o a la toxina invasores; por su parte, las células de memoria aportan la defensa contra alguna exposición posterior. Las vacunaciones de «refuerzo» provocan una respuesta inmediata antígeno-anticuerpo, que estimula el incremento inmediato de las concentraciones de anticuerpos. Estudios clínicos actuales de fase I sobre inmunización clínica para el tratamiento del cáncer revelan la infiltración densa de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ y células plasmáticas en tumores preexistentes, tras la vacunación con células malignas irradiadas[32].

Linfocitos T e inmunidad celular

Los linfocitos T tienen muchas funciones en el sistema inmunitario, como la activación de otras células T y células B, el control de las infecciones virales intracelulares, el rechazo del injerto de tejido ajeno, la activación de los procesos autoinmunitarios y la activación de las reacciones de hipersensibilidad tardía. Estos procesos constituyen la inmunidad celular o *mediada por células* del organismo. Los linfocitos T y los macrófagos llevan a cabo la fase efectora de la inmunidad mediada por células.

Los linfocitos T derivan de células troncales linfoides en la médula ósea, pero a diferencia de los linfocitos B migran hacia el timo, donde tiene lugar su proceso de maduración. El timo tiene inervación rica y produce varias hormonas peptídicas, como la *timulina* y la *timopoyetina* que, se piensa, participan en la maduración de las células T. Las precursoras de éstas son atraídas por el timo, por efecto de la timotaxina, un factor quimiotáctico que secretan las células epiteliales de este órgano. Una vez que el protimocito ingresa a la corteza del timo, se expresa la *transferasa del desoxinucleotidilo terminal* (TdT), que genera un reacomodo genético y un incremento en la diversidad de los RPCT. Los prelinfocitos T se designan CD3+, $CD4^+$, $CD8^+$ y células con doble negatividad. La mayoría de estas células experimenta un reacomodo de sus segmentos genéticos de cadenas α y β. El segmento β se expresa primero, lo que origina la formación de un pre-RPCT. Esto detiene el reacomodo adicional de los genes, incrementa el reacomodo de los genes de la cadena α e induce la maduración completa y la expresión de linfocitos $CD4^+$ (cooperadores) y $CD8^+$ (citotóxicos), los linfocitos predominantes en el

cuerpo humano. Los linfocitos T maduros dejan el timo y migran hacia los tejidos linfoides periféricos, donde se multiplican y diferencian en células T de memoria y varios linfocitos maduros más al encontrarse con un antígeno.

En el linfocito maduro el RPCT se compone de 2 polipéptidos, que se pliegan para constituir una hendidura que reconoce a los complejos formados por el antígeno peptídico procesado y la molécula CMH. Está conformado por 2 moléculas transmembrana, la RPCT-α y la RPCT-β, que derivan de un reacomodo, en primer lugar del gen para la RPCT-β y luego del de la RPCT-α[33]. La mayor parte de los RPCT reconocen péptidos antigénicos que se encuentran unidos a las moléculas derivadas del CMH. El RPCT se relaciona con distintas moléculas de superficie, como CD4 y CD8. La CD4 se asocia a la célula T cooperadora, y la CD8 se asocia a la célula T citotóxica. CD4 y CD8 ayudan a estabilizar al complejo RPCT-antígeno-CMH durante la activación de las células T. El RPCT también se asocia a otras moléculas de superficie conocidas como *complejo CD3*, que también ayudan en la señalización celular.

Células T cooperadoras y citocinas en la inmunidad adaptativa

La activación de las células T cooperadoras es el suceso central para que dé inicio la respuesta inmunitaria humoral y mediada por células. Las células T cooperadoras $CD4^+$ (T_H) fungen como reguladoras maestras para el sistema inmunitario. Se activan cuando sus RPCT interactúan con antígenos que forman complejos con las moléculas CMH de clase II en la superficie de las CPA. Una vez que se activan las células $CD4^+$, las citocinas que secretan en respuesta influyen sobre la función de casi todas las demás células del sistema inmunitario. Según la citocinas específica que libera la célula T $CD4^+$, se activa la respuesta inmunológica subsecuente. Estas citocinas son capaces de activar y regular las células B, los linfocitos T citotóxicos, las células NK, los macrófagos y otras células inmunitarias. La primera citocina que se produce en las células T $CD4^+$ después de su activación es la IL-2, necesaria para la proliferación y la función de las células T cooperadoras, las células T citotóxicas, las células B y las células NK. La IL-2 interactúa con los linfocitos T al unirse a receptores de membrana específicos que existen en las células T activadas pero no en las células T en reposo. La amplificación de las células T depende de la presencia de la IL-2 y de receptores específicos para ésta. Existen otras citocinas que no son sintetizadas por las células $CD4^+$, pero son esenciales para su funcionamiento. La IL-1 se sintetiza en las células inflamatorias y es responsable de incrementar la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales, lo que permite la migración de los

leucocitos, y estimula la producción de anticuerpos[23]. Otra citocina fundamental para la función de las células $CD4^+$ es la IL-6, que influye sobre las funciones efectoras de las células T al promover la diferenciación de las células T cooperadoras (T_2H) por medio de la regulación positiva de NFATc2 y c-maf[31]. La célula T cooperadora $CD4^+$ activada puede diferenciarse en 2 subpoblaciones distintas de células T cooperadoras (T_1H y T_2H), de acuerdo con la citocinas que segregan las CPA en el sitio de la activación (tabla 13-5). Los macrófagos y las CDN sintetizan IL-12, que dirige la maduración de las células T cooperadoras $CD4^+$ para convertirse en el subtipo T_1H; en tanto, las células cebadas y las células T sintetizan IL-4, que induce su diferenciación hacia el subtipo T_2H. Las células T_2H dirigen a los linfocitos B para cambiar de clase y sintetizar los anticuerpos tipo IgE, necesarios para activar una respuesta alérgica o de hipersensibilidad. El patrón distinto de secreción de citocinas que se observa en las células T_1H y T_2H maduras define con más detalle a estas subpoblaciones de células T_H y determina si finalmente tendrá lugar una respuesta humoral o mediada por células. Las células T_1H activadas sintetizan las citocinas IL-2 e IFN-γ, mientras que las células T_2H producen IL-4 e IL-5. Esta última es una activadora de los eosinófilos que, junto con la IgE, actúa en el control de las infecciones por helmintos (parásitos intestinales). Algunas de las citocinas (p. ej., IL-10) que sintetizan las células T_2H son antiinflamatorias, inhiben la activación de los macrófagos y suprimen otras respuestas T_1H.

TABLA 13-5 COMPARACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE CÉLULAS T COOPERADORAS 1 (T_1H) Y 2 (T_2H)

	T_1H	T_2H
Estímulo para la diferenciación del subtipo T_H	Microbios	Alergenos y gusanos parásitos
Células y citocinas que influyen en la maduración del subtipo T_H	IL-12 sintetizada por macrófagos y CDN	IL-4 sintetizada por células cebadas y células T
Citocinas secretadas por el subtipo T_H	IFN-γ, IL-2	IL-4, IL-5
Funciones efectoras	Defensa mediada por fagocitos contra infecciones, en particular por microbios intracelulares; estimula la síntesis de IgG	Reacciones inmunitarias mediadas por IgE y eosinófilos/células cebadas; estimula la síntesis de IgE

NK, asesina natural; IL, interleucina; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina.

Células T reguladoras

Las células T reguladoras (T_R) son un subgrupo de linfocitos T que actúan para controlar las respuestas del sistema inmunitario. Se han identificado distintas poblaciones de células T_R en el timo, lo que incluye a las que expresan CD4 y CD25 en su superficie. Estas células representan a un

subgrupo de células $CD4^+$, que actúan como «reguladoras negativas» del proceso inmunitario[34]. Suprimen las respuestas inmunitarias al inhibir la proliferación de otros linfocitos autorreactivos con potencial lesivo. La producción de células T reguladoras depende en gran medida de la presencia de antígeno, la activación de un RPCT por la acción de un antígeno, y la liberación de la citocina IL-10 y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β, por sus siglas en inglés)[34]. Estas citocinas inhiben la proliferación y la activación de los linfocitos y los macrófagos. Existe evidencia reciente de la existencia de células T $CD8^+$ reguladoras, que pueden ejercer una regulación negativa selectiva sobre las células T activadas por antígenos propios o extraños. Estas células se diferencian en células reguladoras durante la respuesta inmunitaria primaria y actúan para suprimir la respuesta inmunitaria secundaria. Por ende, las reguladoras $CD8^+$ se encuentran involucradas de manera primordial en la discriminación de lo propio y lo ajeno. La capacidad de las células T reguladoras para controlar muchos aspectos de la respuesta inmunitaria tiene implicaciones significativas para la práctica clínica. Existen hallazgos promisorios en el control de la enfermedad intestinal inflamatoria, la encefalitis alérgica experimental y la diabetes de origen autoinmunitario.

Células T citotóxicas

La función principal de las células T citotóxicas ($CD8^+$) es vigilar la actividad de todas las células del organismo y destruir a cualquiera que amenace su integridad. Las células T $CD8^+$ reconocen antígenos que se presentan en la superficie celular por medio de las moléculas derivadas del CMH clase I, que toman muestras de péptidos producidos a partir de la degradación de proteínas que se da al interior de las células infectadas por virus o transformadas por el cáncer (figura 13-11)[33]. La capacidad de las células $CD8^+$ de reconocer los complejos CMH de clase i-antígeno en las células blanco infectadas asegura que las células vecinas del hospedero que no presentan infección y expresan moléculas de CMH clase I solas o con péptidos propios, no se destruyan de manera indiscriminada. Los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ destruyen a las células blanco mediante diversos mecanismos, entre otros, la liberación de enzimas citolíticas, citocinas tóxicas o moléculas formadoras de poros (es decir, perforinas), o al activar a moléculas de la membrana y la apoptosis intracelular. La apoptosis es un proceso biológico normal que elimina a las células que se encuentran en exceso, son peligrosas o causan daño en el organismo. Las células T $CD8^+$ tienen un papel relevante en el control de los virus en multiplicación y las bacterias intracelulares, puesto que los

anticuerpos no pueden penetrar con facilidad la membrana de las células vivas.

Inmunidad mediada por células

A fin de que la respuesta inmunitaria mediada por células realice su función, se requieren linfocitos T saludables $CD4^+$ y $CD8^+$. Las células T cooperadoras $CD4^+$ activadas liberan distintas citocinas (p. ej., IFN-γ), que reclutan y activan otras células T citotóxicas $CD8^+$, macrófagos y células inflamatorias. Las citocinas (p. ej., quimiocinas) estimulan la migración de distintos tipos de células inflamatorias, como macrófagos, neutrófilos y basófilos, lo que potencia aún más las funciones fagocíticas, metabólicas y enzimáticas de la respuesta inmunitaria mediada por células. Lo anterior tiene como consecuencia una destrucción más rápida y eficiente de las células infectadas. Este tipo de defensa es importante contra muchos patógenos intracelulares, como las especies de *micobacterias* y *Listeria monocytogenes*, aunque desafortunadamente participa en las reacciones de hipersensibilidad tardía. La dermatitis alérgica por contacto (hipersensibilidad tardía tipo iv) deriva de la activación de precursoras de células T $CD4^+$ y $CD8^+$ en los ganglios linfáticos que drenan el sitio donde se presenta el antígeno. Estos «péptidos haptenados» estimulan el reclutamiento de células T en el sitio de la presentación de antígenos, al inducir señales inflamatorias y la apoptosis de las células epidérmicas, lo que conduce al desarrollo de inflamación, liberación de mediadores químicos y manifestación de síntomas clínicos.

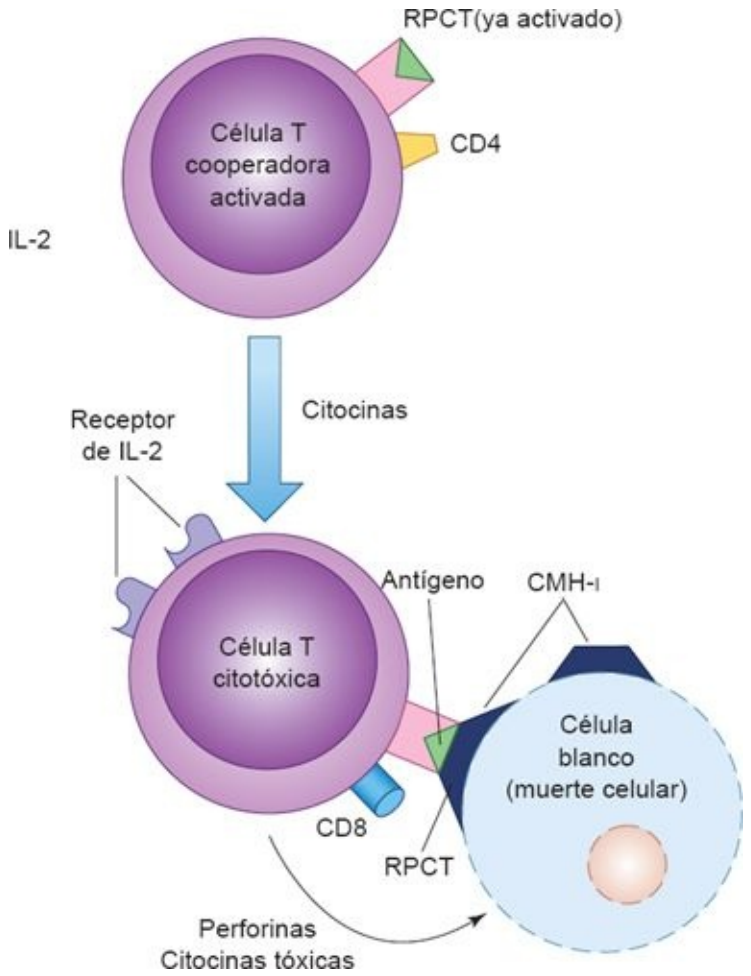


FIGURA 13-11 • Destrucción de célula blanco por célula T citotóxica. Las citocinas liberadas de la célula T cooperadora activada potencian la capacidad de la célula T citotóxica para destruir la célula blanco.

En las respuestas inmunitarias mediadas por células predominan las acciones de los linfocitos T y los macrófagos efectores. El fagocito más agresivo y abundante, el macrófagos, se activa tras exponerse a las citocinas de las células T, en particular el IFN-γ[23]. Las fases iniciales de la inmunidad mediada por células se desencadenan cuando una CPA presenta un complejo antígeno peptídico-CMH clase I o II a la célula T cooperadora $CD4^+$ y la activa. La célula T cooperadora activada sintetiza entonces IL-2, IL-4 y otras citocinas que estimulan el aumento en la producción de células T cooperadoras $CD4^+$ y luego amplifican la respuesta. La liberación adicional de citocinas promueve la actividad de las células T citotóxicas y los macrófagos efectores.

Órganos linfoides

Los órganos linfoides centrales y periféricos son responsables de la producción, maduración y almacenamiento de un gran número de células sistémicas inmunitarias, entre otras, linfocitos B y T. Estos órganos y tejidos tienen distribución amplia en todo el organismo y cumplen funciones distintas, pero con frecuencia sobrepuestas (figura 13-12). Los órganos linfoides centrales son la médula ósea y el timo, responsables de la producción de células inmunitarias y su maduración. Los tejidos y las células del sistema linfoide periférico almacenan las células del sistema inmunitario, donde actúan para concentrar y procesar antígenos, y para dar soporte a los procesos celulares necesarios para el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas con funcionalidad completa. Los tejidos linfoides periféricos incluyen a los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, el apéndice, las placas de Peyer en el intestino, y los tejidos linfoides relacionados con la mucosa en los sistemas respiratorio, gastrointestinal y reproductor. Redes de canales linfáticos, vasos sanguíneos y capilares conectan a los órganos linfáticos y transportan a células inmunitarias, antígenos y detritos celulares por todo el organismo.

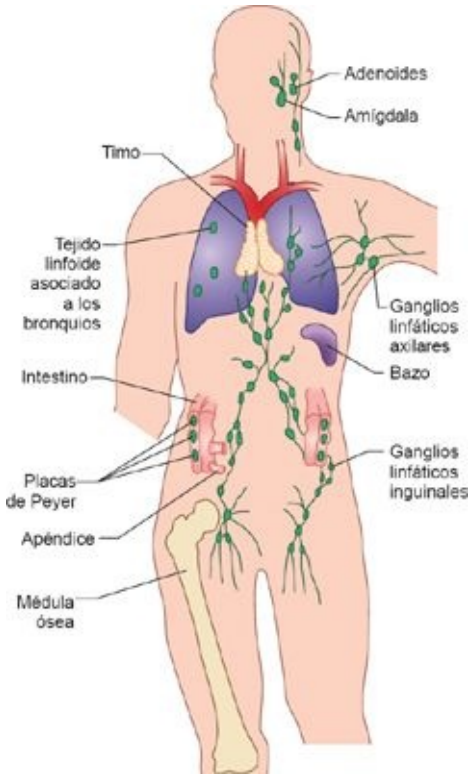


FIGURA 13-12 • Órganos y tejidos linfoides centrales y periféricos.

Timo

Es una estructura elongada, bilobulada, que se ubica en el mediastino, por

encima del corazón, y sirve como un órgano sistémico inmunitario especializado. Cada lóbulo está circundado por una cápsula de tejido conectivo y se divide en lobulillos; éstos pueden dividirse en una corteza externa y una médula central, que desempeñan papeles distintos en el proceso de la maduración de los linfocitos T. La corteza externa contiene una población densa de linfocitos T inmaduros (timocitos). La médula interna es un área menos densa de tejido que contiene un menor número de linfocitos, pero con una histología más madura. La médula está conformada por corpúsculos de Hassall, pero también alberga CDN y macrófagos (figura 13-13).

El timo es esencial para el desarrollo del sistema inmunitario, ya que es responsable de la producción de linfocitos T maduros e inmunocompetentes. Es un órgano con desarrollo completo en el momento del nacimiento, y pesa alrededor de 15 g a 20 g. Tiene mayor actividad durante los períodos neonatal y previo a la adolescencia. Durante la pubertad, cuando las células inmunitarias se encuentran establecidas en los tejidos linfoides periféricos, el timo comienza a atrofiarse y es sustituido por tejido adiposo. A pesar de esto, la producción de linfocitos T persiste en forma residual durante toda la vida adulta. Las células T precursoras (pre-T) ingresan al timo como células T funcionales con fenotipo inmaduro. A partir de entonces, maduran durante distintos ciclos y luego se desplazan de la corteza hacia la médula, hasta que se liberan para dirigirse hacia los tejidos linfoides periféricos. En la corteza se presentan una división celular rápida, la maduración y la selección bajo la influencia de las hormonas del timo y las citocinas. Al tiempo que las células T maduran, desarrollan RPCT que las diferencian de otros tipos de células T. La mayoría de los timocitos mueren en la corteza durante el proceso de reacomodo genético y maduración, dado que falla en ellos el desarrollo de tipos de receptores apropiados en su membrana celular. Sólo se permite la maduración de las células T capaces de reconocer antígenos extraños presentados por las CMH propias. Este proceso se denomina *selección tímica*. Las células T citotóxicas y cooperadoras inmunocompetentes dejan el timo en 2 o 3 días, y viajan a los tejidos linfoides periféricos por medio de la sangre.

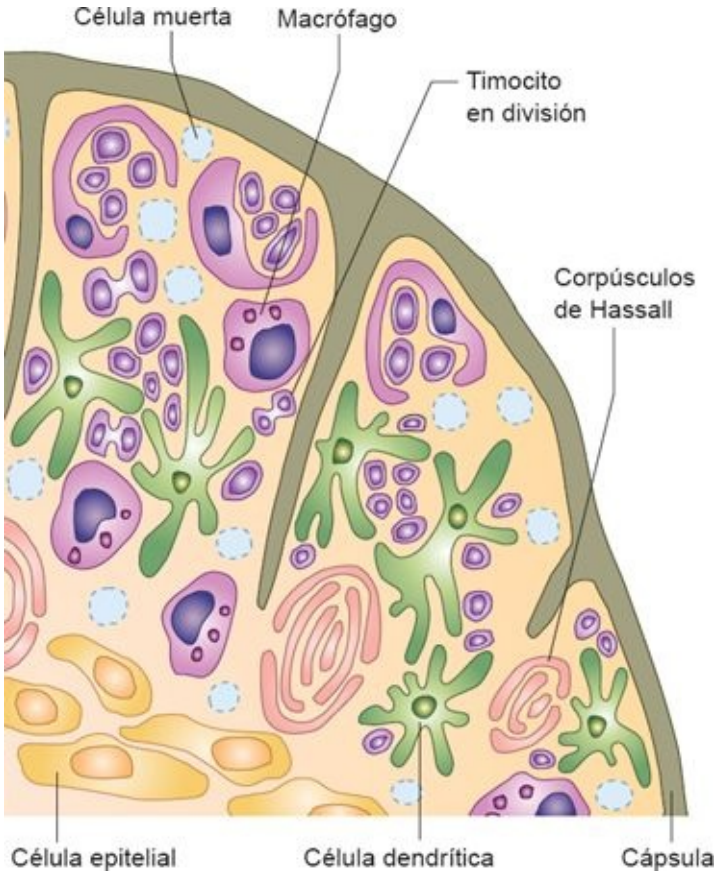


FIGURA 13-13 • Características estructurales de la glándula tímica. El timo se divide en lobulillos que contienen una corteza externa con células abundantes, con timocitos en división o células T prematuras, y una médula interna con linfocitos T maduros, macrófagos, células dendríticas y corpúsculos de Hassall.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son cúmulos pequeños de tejido linfoide ubicados a lo largo de los vasos linfáticos en todo el cuerpo. Los vasos linfáticos llevan linfa, un líquido claro, en ocasiones con coloración amarillenta, que contiene distintos leucocitos (linfocitos en forma predominante) y transporta detritos celulares y organismos hacia los ganglios linfáticos, para eliminarlos del organismo. Cada ganglio linfático procesa la linfa que proviene de un sitio anatómico limitado y adyacente. Los ganglios linfáticos se congregan en las axilas y la región inguinal, y a lo largo de los grandes vasos del cuello, tórax y abdomen. Reciben la linfa de los conductos colectores, que por último drenan en el conducto torácico ubicado en el lado izquierdo del tórax a la altura de la vena subclavia. Los ganglios linfáticos tienen 2 funciones: eliminar el material extraño de la linfa antes de que ingrese al torrente sanguíneo, y fungir como centros para la proliferación y la respuesta de las células inmunitarias.

Los linfáticos son tejidos encapsulados con forma de frijol, con alrededor de 0,5 cm a 1 cm de diámetro. La linfa ingresa al ganglio a través de los canales linfáticos aferentes y sale por los vasos linfáticos eferentes que se ubican en la indentación profunda ubicada en el hilio. Los linfocitos y los macrófagos se desplazan con lentitud por los ganglios linfáticos, de tal manera que cuentan con tiempo suficiente para engullir a los microorganismos e interactuar con el antígeno circulante. El sistema linfático provee una superficie amplia sobre la cual los macrófagos y las CDN pueden presentar con más facilidad antígenos a los linfocitos T.

Los ganglios linfáticos se dividen en 3 regiones diferentes y especializadas: una corteza externa, una paracorteza y una médula interna (figura 13-14). Los linfocitos T predominan en la paracorteza, mientras que los linfocitos B son más abundantes en los folículos y los centros germinales en la corteza externa. Los linfocitos T proliferan cuando los antígenos entran a la paracorteza de un ganglio linfático. Migran entonces hacia la corteza externa; así, pueden interactuar con los linfocitos B que están almacenados ahí. Dentro de los folículos, los linfocitos siguen madurando, multiplicándose e interactuando con las CPA que existen en los ganglios (macrófagos y CDN foliculares). Las células T activadas migran en este momento hacia la médula del ganglio linfático, donde completan su maduración para convertirse en células plasmáticas. Se liberan entonces grandes cantidades de anticuerpos hacia la circulación sistémica.

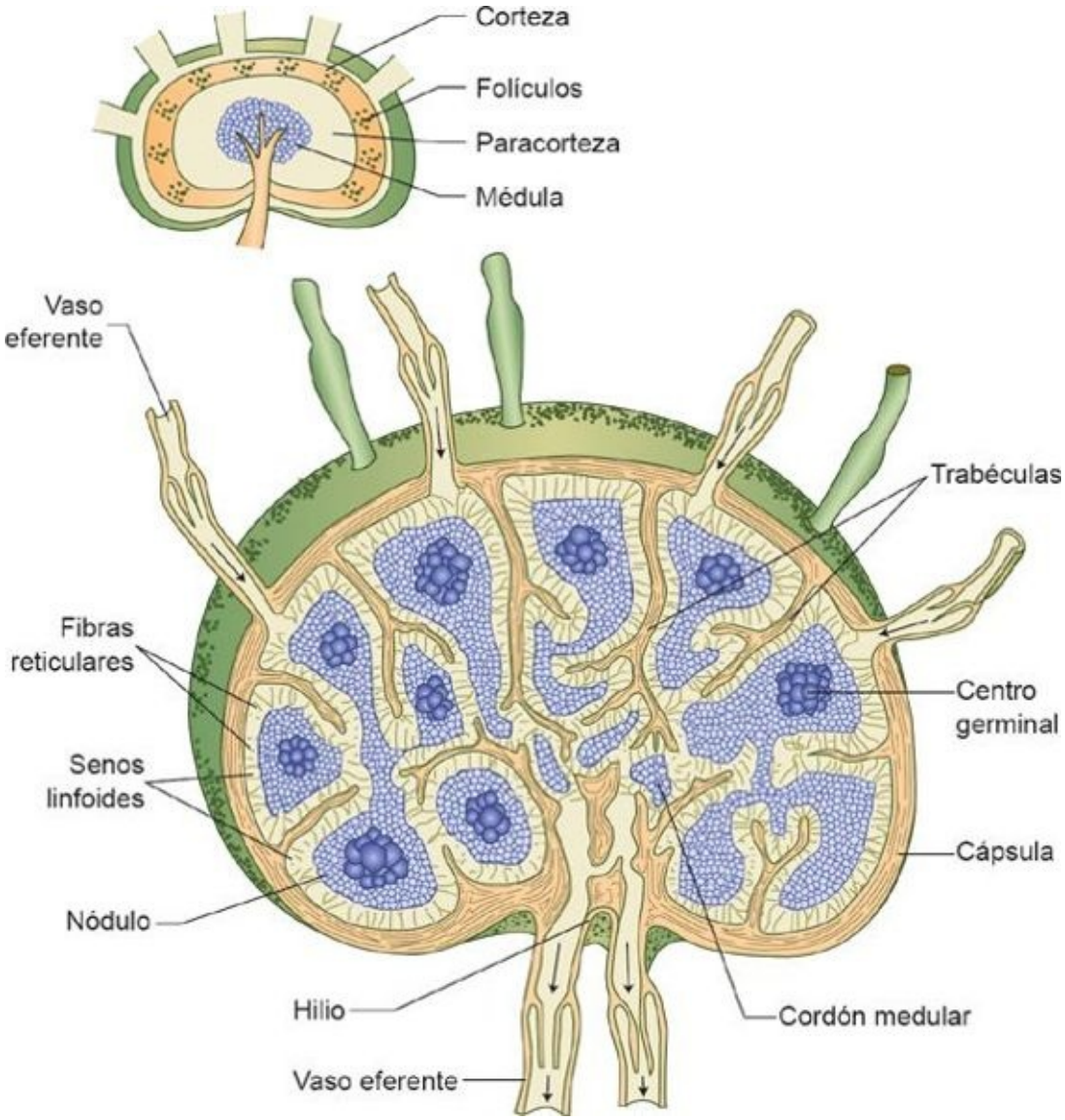


FIGURA 13-14 • Características estructurales de un ganglio linfático. Las bacterias que logran ingresar al organismo se extraen de la linfa, al tiempo que ésta pasa por el ganglio linfático.

Bazo

Es un órgano linfoide secundario grande y ovoide; se ubica en la parte alta del cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal, entre el diafragma y el estómago. Filtra los antígenos de la sangre y juega un papel importante en la respuesta a las infecciones sistémicas. Se divide en 2 sistemas: la pulpa blanca y la pulpa roja. Esta última tiene una provisión abundante de arterias y sinusoides venosos; es el área en que se eliminan los eritrocitos senescentes y lesionados. La pulpa blanca contiene nódulos linfáticos y tejido linfoide difuso, donde existen áreas de concentración de linfocitos B y T permeadas

por macrófagos y CDN. Los linfocitos (en particular, células T) que circundan las arteriolas centrales constituyen un área denominada *manguito linfoide periarterial*. También existe una zona marginal difusa que contiene folículos y centros germinales, y es rica en células B. Ésta separa a la pulpa blanca de la pulpa roja, y permite a los linfocitos desplazarse con facilidad entre la sangre y el tejido linfático. Una secuencia de sucesos de activación similar a la que se observa en los ganglios linfáticos tiene lugar en el bazo.

Otros tejidos linfoides secundarios

Otros tejidos linfoides secundarios son los *tejidos linfoides asociados a la mucosa*, conformados por cúmulos no encapsulados de tejido linfoide que se disponen en torno a las membranas que recubren las vías respiratoria, digestiva y urogenital. De manera constante, estos sistemas orgánicos entran en contacto con patógenos y toxinas y, por ende, requieren la presencia de células inmunitarias para responder a la invasión potencial de los patógenos y las sustancias dañinas. En algunos tejidos, los linfocitos se organizan en cúmulos laxos y mal definidos, pero en otros, como en las amígdalas, las placas de Peyer en el intestino y el apéndice, su estructura muestra una mayor organización. Estos tejidos contienen todos los componentes celulares (es decir, células T, células B, macrófagos y CDN) que se requieren para montar una respuesta inmunitaria. La inmunidad en las capas mucosas ayuda a excluir a muchos patógenos del organismo y, como resultado, protege a las estructuras internas de mayor importancia vital.

Comparación entre inmunidad activa y pasiva

El objetivo del sistema inmunitario consiste en proteger al hospedero contra la invasión de patógenos con potencial peligroso, sustancias extrañas y otras fuentes de antígenos lesivos. Las respuestas inmunitarias adaptativas logran esta meta mediante la activación de respuestas mediadas por células y tumorales. Este tipo de protección puede inducirse por 1 de 2 mecanismos:

1. Tras la exposición a la sustancia agresora y la activación de los linfocitos B y T (inmunidad activa).
2. Mediante la transferencia directa al hospedero de anticuerpos contra un antígeno (inmunidad pasiva).

La *inmunidad activa* se adquiere cuando el hospedero monta una respuesta inmunitaria contra un antígeno, ya sea mediante el proceso de vacunación o

por una exposición ambiental. Se denomina *inmunidad activa* debido a que requiere que el propio sistema inmunitario del hospedero desarrolle una respuesta inmunológica que incluya el desarrollo de memoria. La inmunidad activa suele ser duradera, pero se necesitan algunos días o semanas después de la primera exposición para desarrollar en grado suficiente una respuesta inmunológica apropiada que culmine en la destrucción del antígeno que se presenta. Sin embargo, ante la exposición subsecuente, el sistema inmunitario se activa por completo con rapidez ante la presencia de linfocitos B y T de memoria y anticuerpos circulantes. El proceso por el que se desarrolla inmunidad activa a partir de la administración de una vacuna se denomina *inmunización*. Una respuesta inmunitaria adquirida puede mejorar tras la exposición repetida a un antígeno inyectado (vacunas de refuerzo) o a una infección natural.

La *inmunidad pasiva* es aquélla que se transfiere a partir de otra fuente. La variante más frecuente de inmunidad pasiva es la que confiere la madre al feto. Durante el desarrollo fetal se transfieren anticuerpos tipo IgG de la madre al feto a través de la placenta. Después del nacimiento, el neonato también recibe anticuerpos IgG de la madre en la leche materna o el calostro con lo que consiguen cierto grado de protección contra la infección durante un período que va de 3 a 6 meses, lo que da a su sistema inmunitario tiempo para madurar. La administración de mezclas de Ig obtenidas a partir de fuentes humanas o animales puede asimismo proveer cierto grado de protección contra las enfermedades infecciosas. La inmunidad pasiva permite una protección a corto plazo, que dura de semanas a meses.

Regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa

Para que un organismo hospedero permanezca saludable, el sistema inmunitario debe tener una función apropiada. Una respuesta inmunitaria debilitada puede conducir al desarrollo de inmunodeficiencia, pero una respuesta inadecuada o excesiva puede inducir reacciones alérgicas y enfermedades autoinmunitarias. De esta manera, el sistema inmunitario debe ser capaz de regularse. El proceso por el que el organismo se regula no está lo suficientemente claro, pero debe implicar todos los aspectos de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.

Cada exposición a un antígeno induce una respuesta predecible a partir del sistema inmunitario. Una vez que éste se activa, la respuesta se amplifica hasta que alcanza un máximo y cede en forma eventual. Esto es así porque las

respuestas inmunitarias normales del cuerpo son autolimitadas. Una vez que el antígeno se destruye y la acción de los mediadores químicos termina, la respuesta inmunitaria cesa. Se piensa que las citocinas anti-inflamatorias y los linfocitos T reguladores desempeñan algún papel en este proceso[34].

La *tolerancia* también desempeña un papel en la autorregulación de la respuesta inmunitaria. Es la capacidad del sistema inmunitario para reaccionar contra antígenos extraños y para permanecer sin reacción ante los antígenos propios. La tolerancia a los antígenos propios protege al cuerpo de respuestas autoinmunitarias lesivas. Esto es en extremo importante en los órganos vitales, como cerebro, testículos, ovarios y ojos, donde un daño inmunitario pudiera ser mortal para el organismo.

Muchas enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes mellitus dependiente de insulina, se producen por una disfunción de los linfocitos B y T (en forma específica, los linfocitos citotóxicos) que genera daño celular directo porque el sistema inmunitario ya no es capaz de distinguir lo «propio» de lo «ajeno»[35, 36].

EN RESUMEN

La inmunidad adaptativa comprende 2 procesos distintos, pero interrelacionados: la inmunidad mediada por células y la humoral. Juntas responden contra antígenos extraños, amplifican y sostienen las respuestas inmunológicas, distinguen lo propio de lo ajeno, y confieren «memoria», lo que hace que pueda iniciarse una respuesta más intensa en una exposición subsecuente al mismo

organismo. Los antígenos suelen ser sustancias ajenas al hospedero capaces de estimular una respuesta inmunitaria; poseen sitios de unión antigénicos específicos para las células del sistema inmunitario, denominados epítopes, que permiten al sistema inmunitario adaptativo distinguir a los antígenos extraños de las sustancias celulares normales, cuya destrucción tiene lugar en detrimento del organismo.

Las principales células del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos B y T, las CPA y las células efectoras responsables de la eliminación de los antígenos. Los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas, que sintetizan anticuerpos y se encargan de la eliminación de los microbios en el fluido extracelular (inmunidad humoral), y células de memoria, responsables de la respuesta inmunitaria rápida ante la exposición repetida. Los linfocitos T se diferencian en células reguladoras (células T cooperadoras y células T reguladoras) y efectoras

(células T citotóxicas). Las CPA son macrófagos y CDN que procesan y presentan antígenos peptídicos a las células T cooperadoras $CD4^+$.

Durante el proceso de maduración celular, los linfocitos T expresan moléculas CD específicas en sus superficies celulares que permiten distinguir entre los distintos tipos celulares y ayudan a determinar la funcionalidad de la célula. Las células T cooperadoras $CD4^+$ reguladoras ayudan a modular la respuesta inmunitaria y son esenciales para diferenciar las células B en células plasmáticas productoras de anticuerpos, así como la de los linfocitos T en células T citotóxicas $CD8^+$ efectoras. Las células citotóxicas $CD8^+$ eliminan los microbios intracelulares, como los virus y otros patógenos. Las células, tanto de la respuesta inmunitaria innata como de la adaptativa, sintetizan citocinas que influyen sobre las respuestas inmunitarias adaptativas.

Estas citocinas actúan como moléculas para la comunicación entre los linfocitos B y T, estimulan la proliferación y la diferenciación celulares, y aseguran el desarrollo apropiado de células citotóxicas efectoras y de memoria.

Esenciales para el funcionamiento apropiado de la respuesta inmunitaria adaptativa son las moléculas CMH de la superficie celular, que permiten a las células del sistema inmunitario distinguir lo propio de lo ajeno. Los complejos CMH de clase I que existen en las células del organismo y son distintas a las del sistema inmunitario interactúan con las células T citotóxicas, y presentan fragmentos proteicos virales degradados obtenidos de las células infectadas para su destrucción. Los complejos *CMH de clase II* (CMH-II) se ubican en las células inmunitarias, como las CPA fagocíticas, células inmunitarias que endocitan partículas extrañas, como los macrófagos y las CDN. Los complejos CMH de

clase II también dan asistencia para la comunicación directa entre distintas células del sistema inmunitario.

Las células del sistema inmunitario adaptativo se encuentran en gran número en los órganos linfoides centrales y periféricos. Los linfocitos se producen y maduran en los órganos linfoides centrales (médula ósea y timo), y de manera subsecuente se almacenan en las estructuras linfoides periféricas (ganglios linfáticos, bazo, tejidos linfoides asociados a la mucosa en las vías respiratorias, gastrointestinal y reproductiva), donde actúan para concentrar antígenos, ayudar en el procesamiento de antígenos y promover las interacciones celulares necesarias para el desarrollo de las respuestas inmunitarias adaptativas.

La inmunidad adaptativa puede adquirirse en forma activa o pasiva. La activa se desarrolla mediante la inmunización o al presentarse una enfermedad; en tanto, la inmunidad pasiva se

adquiere cuando el hospedero recibe anticuerpos o células inmunitarias de alguna otra fuente. Una respuesta inmunitaria adquirida puede mejorar ante la exposición repetida a un antígeno inyectado o a una infección natural.

ASPECTOS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar la transferencia de la inmunidad pasiva de la madre al feto y de la madre al lactante durante la lactancia.
- Caracterizar el desarrollo de la inmunidad activa en el neonato, el lactante y el niño pequeño.
- Describir los cambios que se presentan en la respuesta inmunitaria durante el proceso de envejecimiento normal.

El desarrollo del sistema inmunitario comienza en una fase temprana de la vida fetal, entre las 5 y 6 semanas de gestación, cuando se inicia un proceso activo de hematopoyesis en el hígado fetal. Casi al mismo tiempo (6 semanas de gestación), se forma el timo a partir del tercer arco branquial, cuya corteza deriva del ectodermo y la médula del endodermo[37, 38]. En las siguientes 2 o 3 semanas, las células linfoides empiezan a migrar a partir del saco vitelino y el hígado fetal, y luego de la médula ósea, para colonizar el timo fetal[37, 38]. El desarrollo de los órganos linfoides secundarios (bazo, ganglios linfáticos y tejidos linfoides asociados a la mucosa) comienza poco después. Los órganos linfoides secundarios son más bien pequeños, pero se encuentran bien desarrollados en el momento del nacimiento, y maduran con rapidez tras la exposición a los microbios durante el período posnatal. El timo es el tejido linfoide más grande en el neonato, en relación con su tamaño corporal, y de manera habitual alcanza su peso maduro al año de edad.

Transferencia de inmunidad de madre a hijo

El sistema inmunitario del neonato presenta inmadurez funcional en el momento del nacimiento, de tal manera que la protección contra la infección y las sustancias tóxicas se da por efecto de la transferencia de anticuerpos IgG maternos. Durante el desarrollo fetal, éstos atraviesan con facilidad la placenta y conservan su funcionalidad en el neonato durante los primeros meses de vida extrauterina, para aportar inmunidad pasiva hasta que se encuentra bien establecida la síntesis de Ig. La IgG es la única clase de Ig capaz de atravesar la placenta[39]. La IgG transferida por la madre es efectiva contra casi todos los microorganismos y los virus que encuentra el neonato. La mayor cantidad de IgG atraviesa la placenta durante las últimas semanas del embarazo y se almacena en los tejidos fetales. Los neonatos que nacen en forma prematura pueden mostrar insuficiencia de anticuerpos maternos y, por tanto, son más susceptibles a la infección. Por efecto de la transferencia de anticuerpos IgG al feto, un neonato que nace de una mujer infectada con VIH presenta un resultado positivo de anticuerpos contra el VIH; no obstante, pudiera no cursar con infección viral.

En general, la sangre del cordón umbilical no contiene IgM o IgA. Si los presenta, estos anticuerpos son de origen fetal y representan la exposición a una infección intrauterina, puesto que la IgM y la IgA de la madre no atraviesan la placenta con facilidad. En condiciones normales, el neonato comienza a sintetizar anticuerpos tipo IgM poco después del nacimiento, como consecuencia de la exposición al inmenso número de antígenos que de manera habitual se encuentran en el ambiente circundante. Sin embargo, esta IgM tiene una afinidad y una eficacia menores contra un número limitado de antígenos. También se ha demostrado que los neonatos prematuros pueden sintetizar IgM tan bien como los neonatos de término. Alrededor de los 6 días de edad, la IgM se incrementa en forma aguda, y este aumento persiste hasta cerca del año de edad, cuando se alcanza la concentración del adulto.

En condiciones normales, no existe IgA en el suero en el momento del nacimiento, pero se detecta en el neonato alrededor de los 13 días después del nacimiento. Las concentraciones de IgA se incrementan durante la fase temprana de la niñez y alcanzan su concentración definitiva entre los 6 y los 7 años de edad. Mientras la IgA materna no se transfiere a lo largo de la vida *in utero,* pasa en el calostro al neonato en lactancia. Puesto que los anticuerpos IgA se asocian a las membranas mucosas, estos anticuerpos proveen inmunidad local para el sistema intestinal durante la fase temprana de la vida.

Respuesta inmunitaria en el adulto mayor

Al tiempo que se envejece, la capacidad del sistema inmunitario para proteger al cuerpo de los organismos patogénicos y las toxinas ambientales disminuye; esto se da como consecuencia de un descenso general de la capacidad de respuesta inmunitaria, y deriva de cambios que tienen lugar en las respuestas inmunitarias mediadas por células y las humorales. En consecuencia, los adultos mayores son más susceptibles a las infecciones, presentan mayor evidencia de trastornos autoinmunitarios y por complejos inmunitarios, y muestran una incidencia más alta de cáncer que las personas más jóvenes. Además, el sistema inmunitario en los adultos mayores tiene menos probabilidad de responder en forma apropiada a la inmunización, por lo que tienen una respuesta más débil a la vacunación. Con frecuencia los adultos mayores presentan además afecciones comórbidas que comprometen la función inmunitaria normal y su respuesta inmunitaria.

La etiología de las anomalías de la respuesta en los adultos mayores es multifactorial. Existe una disminución persistente del tamaño del timo, que inicia a partir de la pubertad y afecta la producción y la función general de las células T. La dimensión del timo disminuye hasta el 15% o menos de la máxima alcanzada. También puede presentarse una disminución del número de linfocitos en el tejido linfoide periférico. El hallazgo más común es una reducción ligera de la proporción de células T respecto de otros linfocitos, y un decremento de células $CD4^+$ y $CD8^+$.

El envejecimiento también induce cambios cualitativos en la función linfocitaria. Los linfocitos parecen mostrar respuestas alteradas tras la estimulación con antígenos, y una proporción mayor deja de responder ante la activación. Al parecer, el linfocito T $CD4^+$ se afecta con más intensidad, ya que disminuye la síntesis de las citocinas que estimulan la proliferación de los linfocitos y la expresión de receptores específicos que interactúen con las citocinas circulantes. De manera específica, las concentraciones de IL-2, IL-4 e IL-12 bajan en adultos mayores. Aunque la función real de las células B y T se compromete con la edad, el número de antígenos capaz de reconocer estas células no se modifica.

EN RESUMEN

Los neonatos se encuentran protegidos contra los antígenos en una fase temprana de la vida, como resultado de la transferencia pasiva de anticuerpos tipo IgG maternos a través de la placenta, y de anticuerpos IgA en el calostro. Muchos cambios se presentan con el envejecimiento, pero los mecanismos subyacentes precisos no se conocen del todo.

Referencias

1. Wen H., Schaller M., Dou Y., et al. (2008). Dendritic cells at the interface of innate and acquired immunity: the role of epigenetic changes. *Journal of Leukocyte Biology* 83, 439–446.
2. Dubinett S., Lee J., Sharma S., et al. (2010). Chemokines: Can effector cells be redirected to the site of the tumor? *The Cancer Journal* 16, 325–335.
3. Mogensen T. (2009). Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical Microbiology Reviews* 22, 240–273.
4. Zhang X., Zhu C., Wu D., et al. (2010). Possible role of Toll-like receptor 4 in acute pancreatitis. *Pancreas* 39, 819–824.
5. Guglani L., Khader S. (2010). Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Current Opinion in HIV and AIDS* 5, 120–127.
6. Balkwill F. (2004). Cancer and the chemokine network. *Nature Reviews Cancer* 4, 540–550.
7. Yu P., Lee Y., Lui W., et al. (2004). Priming of naive T cells inside tumors leads to eradication of established tumors. *Nature Immunology* 5, 141–149.
8. Chen T., Guo J., Han C., et al. (2009). Heat shock protein 70, released from heat-stressed tumor cells, initiates antitumor immunity by inducing tumor cell chemokine production and activating dendritic cells via THR4 pathway. *Journal of Immunology* 182, 1449–1459.
9. Knobloch J., Sibbing B., Jungck D., et al. (2010). Resveratrol impairs the release of steroid-resistant inflammatory cytokines from human airway smooth muscle cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 335, 788–798.
10. Gordy C., Pua H., Sempowski G., et al. (2011). Regulation of steady-state neutrophil homeostasis by macrophages. *Blood* 117, 618–629.
11. Niebuhr M., Werfel T. (2010). Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10, 463–468.
12. Asgari E., Zhou W., Sacks S. (2010). Complement in organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 15, 486–491.
13. Silva M. (2010). When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloidphagocyte system. *Journal of*

Leukocyte Biology 87, 93–106.
14. Sheikh S., Plevy S. (2010). The role of the macrophage in sentinel responses in intestinal immunity. *Current Opinion in Gastroenterology* 26, 578–582.
15. Munz C., Steinman R., Fujii S. (2005). Dendritic cell maturation by innate lymphocytes: Coordinated stimulation of innate and adaptive immunity. *The Journal of Experimental Medicine* 202, 203–207.
16. Strowig T., Brilot F., Munz C. (2008). Noncytotoxic functions of NK cells: Direct pathogen restrictions and assistance in adaptive immunity. *The Journal of Immunology* 180, 7785–7791.
17. Leber J. H., Crimmins G. T., Raghavan S., et al. (2008). Distinct TLRand NLR-mediated transcriptional responses to an intracellular pathogen. *PLoS Pathogens* 4, e6.
18. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124, 783–801.
19. Takeda K., Akira S. (2007). Toll-like receptors. *Current Protocols in Immunology*. [Online] John Wiley & Sons. Unit 14.12.
20. Iwasaki A., Medzhitov R. (2004). Toll-like receptor control of the adaptive immune response. *Nature Immunology* 5, 987–995.
21. Libby P., Ridker P., Hansson G. (2009). Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 2129–2138.
22. van Lierop P., Samsom J., Escher J., et al. (2009). Role of the innate immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 48, 142–151.
23. De paepe B., Creus K., De Bleecker J. L. (2009). Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Current Opinion in Rheumatology* 21, 610–616.
24. Le Page C., Genin P., Baines M. G., et al., (2000). Interferon activation and innate immunity. *Reviews in Immunogenetics* 2, 374–386.
25. Fraser D. A., Laust A. K., Nelson E. L., et al. (2009). C1q differentially modulates phagocytosis and cytokine responses during ingestion of apoptotic cells by human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Journal of Immunology* 183, 6175–6185.
26. Griesemer A. D., Sorenson E. C., Hardy M. A. (2010). The role of the thymus in tolerance. *Transplantation* 90, 465–474.
27. Lanzavecchia A. (1985). Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature Immunology* 314, 537–539.
28. Zhang Q., Cecka J. M., Gjertson D. W., et al. (2011). ALH and MICA: targets of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Transplantation* 91, 1153–1158.
29. Sun J., Hartvigsen K., Chou M. Y., et al. (2010). Deficiency of antigen-presenting cell invariant chain reduces atherosclerosis in mice. *Circulation* 122, 808–820.
30. Yamasaki R., Yabe U., Kataoka C., et al. (2010). The oligosaccharide of gonococcal lipooligosaccharide contains several epitopes that are recognized by human antibodies. *Infection and Immunity* 78, 3247–3257.
31. Dienz O., Eaton S. M., Bond J. P., et al. (2009). The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells. *The Journal of Experimental Medicine* 206, 69–78.
32. Sittler T., Zhou J., Park J., et al. (2008). Concerted potent humoral immune responses to autoantigens are associated with tumor destruction and favorable clinical outcomes without autoimmunity. *Clinical Cancer Research* 14, 3896–3905.
33. Andersen M. H., Schrama D., Thor Straten P., et al. (2006). Cytotoxic T cells. *The Journal of Investigative Dermatology* 126, 32–41.
34. Thompson C., Powrie F. (2004). Regulatory T cells. *Current Opinion in Pharmacology* 4, 408–14.
35. Farzati B., Mazziotti G., Cuomo G., et al. (2005). Hashimoto's thyroiditis is associated with peripheral lymphocyte activation in patients with systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 23, 43–49.
36. Neumann H., Medana I. M., Bauer J., et al. (2002). Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and

degenerative CNS diseases. *Trends in Neurosciences* 25, 313–319.
37. Crompton T., Outram S. V., Hager-Theodorides A. L. (2007). Sonic hedgehog signalling in T-cell development and activation. *Nature Reviews Immunology* 7, 726–735.
38. Holt P. G., Jones C. A. (2000). The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 55, 688–697.
39. Harrison L. M., Morris J. A., Bishop L. A., et al. (2004). Detection of specific antibodies in cord blood, infant and maternal saliva and breast milk to staphylococcal toxins implicated in sudden infant death syndrome (SIDS). *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 42, 94–104.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Inflamación, reparación tisular y cicatrización de heridas

14

Sheila Grossman

RESPUESTA INFLAMATORIA
- Inflamación aguda
  - *Células inflamatorias*
  - *Fase vascular*
  - *Fase celular*
  - *Mediadores inflamatorios*
  - *Manifestaciones locales*
- Inflamación crónica
  - *Inflamación crónica inespecífica*
  - *Inflamación granulomatosa*
- Manifestaciones sistémicas de la inflamación
  - *Respuesta de fase aguda*
  - *Respuesta leucocitaria*
  - *Linfadenitis*

REPARACIÓN TISULAR Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS
- Reparación tisular
  - *Regeneración tisular*
  - *Reparación con tejido fibroso*
  - *Regulación del proceso de cicatrización*

Cicatrización de heridas
Cicatrización por primera y segunda intención
Fases de la cicatrización de las heridas
Factores que afectan la cicatrización de las heridas
Efecto de la edad sobre la cicatrización de las heridas

La inflamación es una respuesta que busca eliminar la causa inicial de la lesión celular, eliminar el tejido dañado y generar tejido nuevo. Lo logra mediante la destrucción, la digestión en zimática, la formación de paredes o la neutralización por otros medios de los agentes lesivos, como toxinas, agentes extra ños u organismos infectantes[1]. Estos procesos definen el escenario para los acontecimientos que, con el tiempo, permiten que el tejido dañado sane. Así, la inflamación se encuentra entretejida de forma íntima con el proceso de reparación que reemplaza el tejido dañado o rellena los defectos residuales con tejido cicatricial fibroso.

No obstante que se describió por primera vez hace más de 2 000 años, la respuesta inflamatoria ha despertado un interés renovado en los últimos años. Como consecuencia de lo anterior, se sabe que la patogénesis de numerosas enfermedades se vincula con la respuesta inflamatoria[1]. En estos casos se pone en marcha la cascada inflamatoria, de tal manera que tenga la suficiente fuerza para dañar a tipos diversos de tejido humano por alteraciones autoinmunitarias, como la artritis reumatoide[2]. Este capítulo se centra en las manifestaciones morfológicas y funcionales de la inflamación aguda y crónica, la reparación tisular y la cicatrización de las heridas.

RESPUESTA INFLAMATORIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los cambios vasculares de una respuesta inflamatoria aguda.
- Caracterizar la interacción entre moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas en la adhesión, la migración y la fagocitosis leucocitarias, que forman parte de la fase celular del proceso inflamatorio.
- Enlistar 4 tipos de mediadores inflamatorios e indicar su función.

La inflamación es la reacción de los tejidos vascularizados a la lesión. Se caracteriza por mediadores inflamatorios, como el complemento, el factor de necrosis tumoral α, el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), por neutrófilos y el amiloide sérico, así como el desplazamiento de fluidos. Por lo general, la inflamación localiza y elimina microbios, partículas extrañas y células anómalas, y dispone el camino para la reparación del tejido lesionado. Con frecuencia, las condiciones inflamatorias se nombran al agregar el sufijo «itis» al órgano o sistema afectado. Por ejemplo, *apendicitis* hace referencia a la inflamación del apéndice, *pericarditis*, a la inflamación del pericardio, y *neuritis*, a la inflamación de un nervio. Expresiones más descriptivas del proceso inflamatorio pudieran revelar si el proceso es agudo o crónico, y qué tipo de exudado se forma.

La descripción clásica de la inflamación ha pasado de una generación a otra a lo largo de los años. En el primer siglo después de Cristo, la reacción local de la lesión se describía en términos que ahora se conocen como *signos cardinales* de la inflamación[1]. Estos signos son *rubor* (eritema), *tumor* (tumefacción), *calor* (aumento de la temperatura) y *dolor*. En el siglo II después de Cristo se agregó un quinto signo cardinal, la *functio laesa* (pérdida de la función). Además de los signos cardinales que aparecen en el sitio de la lesión, pueden presentarse manifestaciones sistémicas o constitucionales (p. ej., fiebre), al tiempo que los mediadores químicos (p. ej., citocinas) que se sintetizan en el sitio de la inflamación ingresan al sistema circulatorio. La constelación de manifestaciones sistémicas que puede presentarse durante la inflamación aguda se conoce como *respuesta de fase aguda*.

El grado de respuesta inflamatoria recibe impacto de factores múltiples, como la duración de la agresión, el tipo de agente extraño, el grado de lesión y el microambiente[1]. La inflamación puede dividirse en aguda y crónica[1]. *La inflamación aguda* tiene una duración más bien corta, que va de unos cuantos minutos a varios días, y se caracteriza por el exudado de fluido y componentes del plasma, así como por la migración de los leucocitos, de manera predominante neutrófilos, hacia los tejidos extravascu lares. *La inflamación crónica*, en tanto, tiene una duración mayor, de días a años, y se asocia con presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis del tejido. A menudo, estas formas básicas de inflamación se sobreponen y muchos factores pueden influir sobre su evolución.

Inflamación aguda

Es la reacción temprana (casi inmediata) de los tejidos locales y sus vasos sanguíneos a la lesión. De manera típica, se presenta antes de que se desarrolle la inmunidad adaptativa y se dirige sobre todo a la eliminación del agente lesivo y la limitación de la extensión del daño tisular. La inflamación aguda puede desencadenarse por distintos estímulos, entre otros, infecciones, reacciones inmunitarias, traumatismos contusos o penetrantes, agentes físicos o químicos (p. ej., quemaduras, lesión por congelamiento, radiación, químicos cáusticos) y necrosis tisular por cualquier causa.

Células inflamatorias

La inflamación aguda incluye 2 componentes principales: las fases vascular y celular[1 a 3]. Muchos tejidos y células participan en estas reacciones, como las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, los leucocitos circulantes, las células del tejido conectivo (células cebadas, fibroblastos, macrófagos tisulares y linfocitos) y componentes de la matriz extracelular (MEC) (figura 14-1). La MEC está constituida por proteínas fibrosas (colágeno y elastina), glucoproteínas adhesivas y proteoglucanos. En el nivel bioquímico, los mediadores inflamatorios, que actúan juntos o en secuencia, amplifican la respuesta inicial e influyen sobre su evolución al regular las respuestas vasculares y celulares subsecuentes.

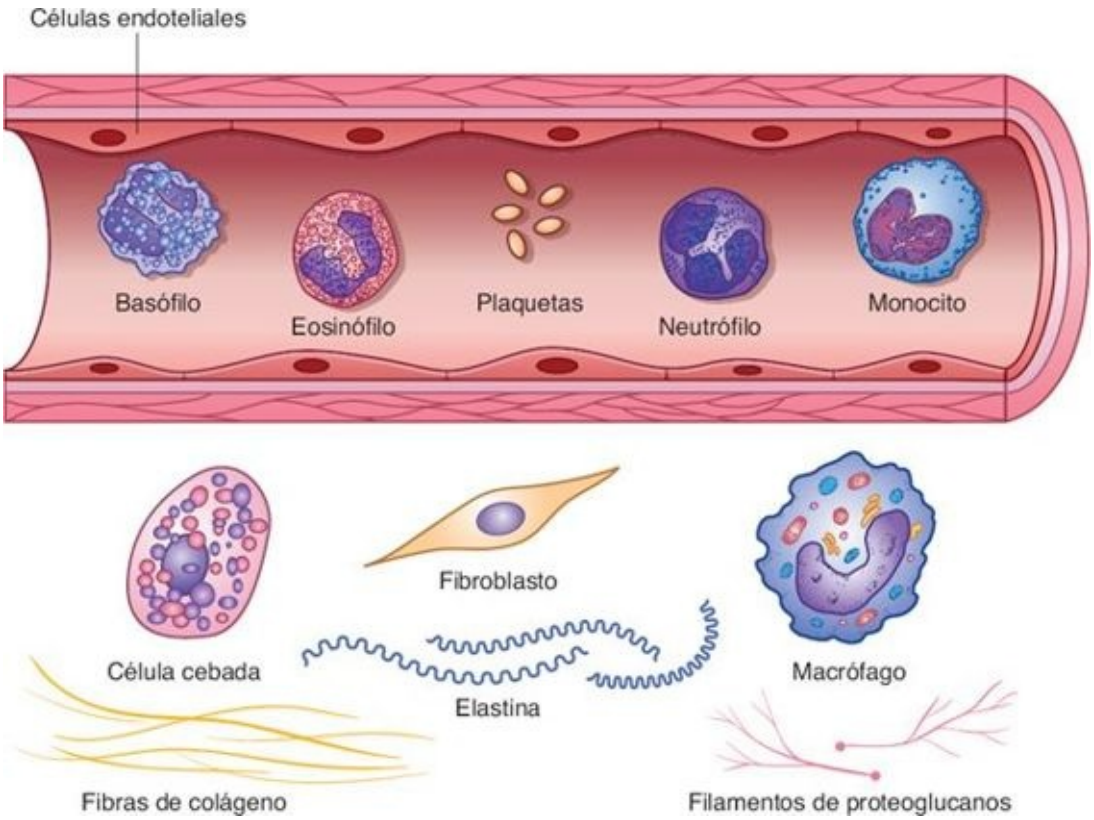


FIGURA 14-1 • Células de la inflamación aguda.

Comprensión

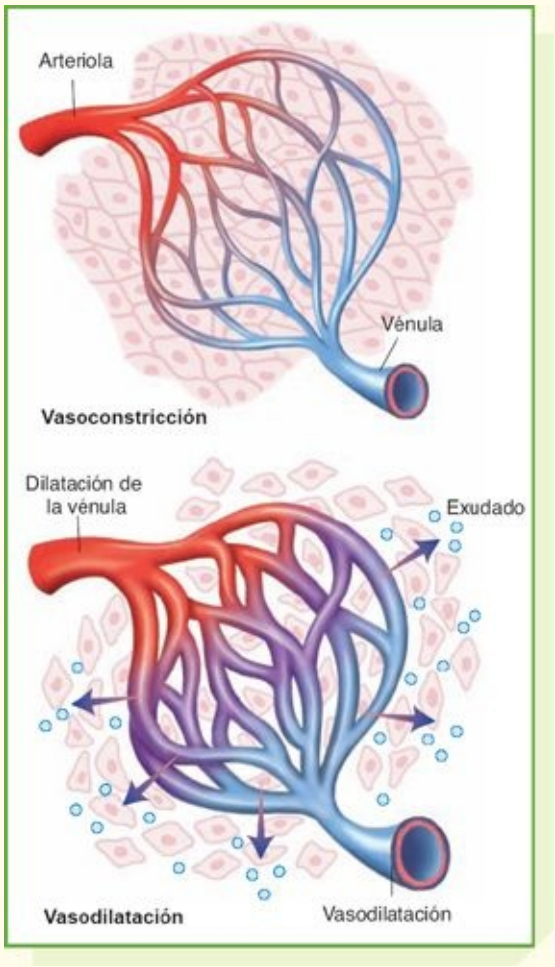
Proceso de inflamación aguda

La inflamación aguda es la respuesta inmediata y temprana a un agente lesivo. La respuesta, que sirve para controlar y eliminar a las células afectadas, los microorganismos y los antígenos, se da en 2 fases: (1) la fase vascular, que deriva en un incremento del flujo sanguíneo y en cambios en los vasos sanguíneos pequeños de la microcirculación, y (2) la fase celular, que conduce a la migración de los leucocitos a partir de la circulación y su activación para eliminar al agente lesivo. La función primordial de la respuesta inflamatoria es limitar el efecto dañino del agente patológico y retirar los componentes del tejido lesionado, con lo que permite que tenga lugar la reparación tisular.

Fase vascular

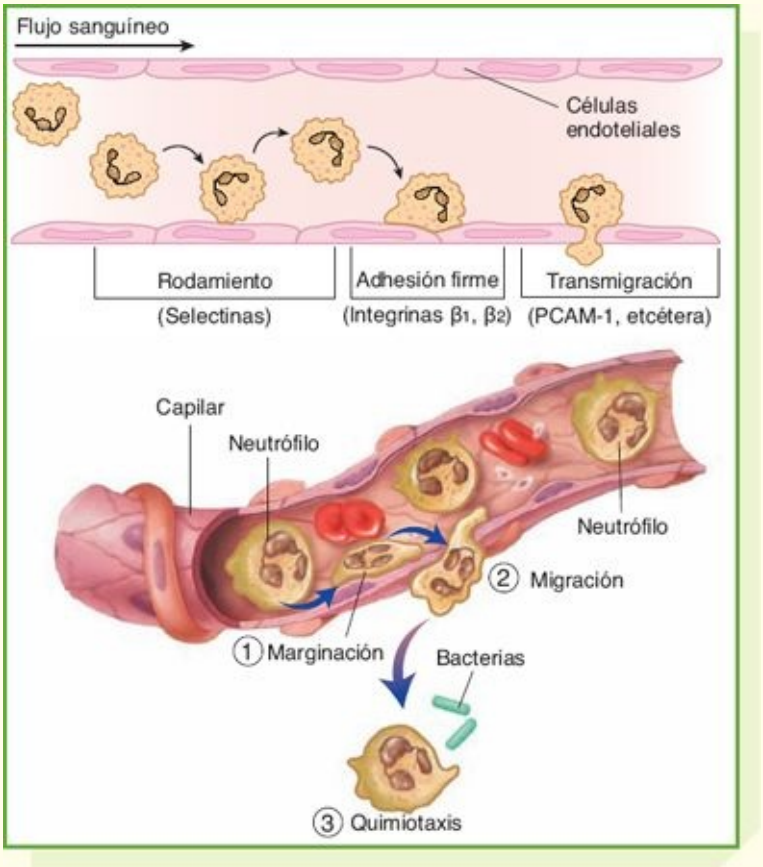
La fase vascular de la inflamación aguda se caracteriza por cambios en los vasos sanguíneos pequeños en el sitio de la lesión. Comienza con una

vasoconstricción momentánea, a la que sigue con rapidez la vasodilatación. La vasodilatación afecta a las arteriolas y a las vénulas con un incremento secundario del flujo sanguíneo capilar, que genera calor y eritema, 2 de los signos cardinales de la inflamación. Éstos se acompañan de un aumento de la permeabilidad vascular, con escape de fluido rico en proteínas (exudado) hacia los espacios extravasculares. La pérdida de proteínas reduce la presión osmótica capilar e incrementa la presión osmótica intersticial. Esto, aunado al incremento de la presión capilar, genera un flujo de salida intenso del fluido y su acumulación en los espacios tisulares, lo que produce tumefacción, dolor y anomalías de la función que corresponden a los otros signos cardinales de la inflamación aguda. Al tiempo que el fluido se desplaza hacia fuera de los vasos sanguíneos, se presentan la estasis del flujo sanguíneo y la coagulación. Lo anterior ayuda a limitar la diseminación de los microorganismos infectantes.



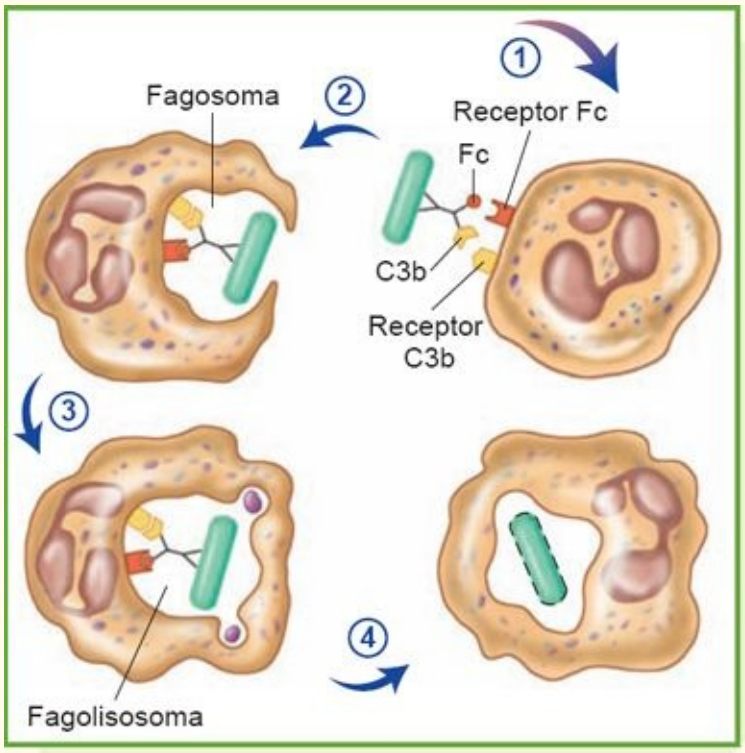
Fase celular: marginación, adhesión y migración leucocitarias

La fase celular de la inflamación aguda implica la provisión de leucocitos, en especial neutrófilos, hacia el sitio de la lesión, de manera que puedan realizar sus funciones normales de defensa del hospedero. El proceso de llegada y activación de los leucocitos puede dividirse en los siguientes pasos: adhesión y marginación, migración (o transmigración) y quimiotaxis. El reclutamiento de los leucocitos hacia las vénulas precapilares, desde donde salen de la circulación, se facilita por la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y la marginación a lo largo de la superficie del vaso. La adhesión y la migración de los leucocitos a partir del espacio vascular hacia el tejido extravascular la facilitan moléculas de adhesión complementarias (p. ej., selectinas, integrinas) en las superficies del leucocito y el endotelio. Después de la extravasación, los leucocitos migran por los tejidos hasta el sitio de la lesión mediante quimiotaxis o locomoción orientada, siguiendo un gradiente químico.



Activación leucocitaria y fagocitosis

Una vez que se da la lesión tisular, los productos que genera desencadenan distintas respuestas leucocitarias, entre otras, fagocitosis y eliminación celular. La opsonización de los microbios (1) por el factor C3b del complemento y los anticuerpos facilita su reconocimiento por los receptores C3b y Fc del anticuerpo en los neutrófilos. La activación de los receptores (2) desencadena la señalización intracelular y el ensamblaje de actina en el neutrófilo, lo que conduce a la formación de seudópodos que circundan al microbio al interior de un fagosoma. El fagosoma (3) se funde entonces con un lisosoma intracelular para constituir un fagolisosoma, en el que se liberan (4) enzimas lisosómicas y radicales de oxígeno para matar y degradar al microbio.



Células endoteliales. Las células endoteliales constituyen el único recubrimiento epitelial de los vasos sanguíneos[1, 4, 5]. Producen agentes antiplaquetarios y antitrombóticos que mantienen la permeabilidad del vaso, así como vasodilatadores y vasoconstrictores que regulan el flujo sanguíneo. Las células endoteliales también son protagonistas clave en la respuesta inflamatoria y experimentan patología significativa en personas con alteraciones inflamatorias. Las células endoteliales funcionales proporcionan

una barrera con permeabilidad selectiva para los estímulos inflamatorios exógenos (microbianos) y endógenos, regulan la extravasación leucocitaria por medio de la expresión de moléculas de adhesión celular y receptores, contribuyen a la regulación y la modulación de las respuestas inmunitarias por medio de la síntesis y la liberación de mediadores inflamatorios, y regulan la proliferación de células inmunitarias por efecto de la secreción de factores estimuladores de colonias (FEC) hematopoyéticos. Las células endoteliales también participan en el proceso de reparación que acompaña a la inflamación por medio de la producción de factores de crecimiento que estimulan la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y la síntesis de MEC[3 a 5]. Las células endoteliales circulantes pueden utilizarse como un indicador de tendencia de la disfunción vascular en personas con lupus eritematoso sistémico (LES), incluso en personas con esta enfermedad que carecen de un diagnóstico de enfermedad cardiovascular[6].

Plaquetas. Las plaquetas o trombocitos son fragmentos celulares que circulan en la sangre y participan en los mecanismos celulares de la hemostasia primaria. Las plaquetas activadas también liberan cierto número de mediadores inflamatorios potentes, con lo que incrementan la permeabilidad vascular y alteran las propiedades quimiotácticas, adhesivas y proteolíticas de las células endoteliales[7, 8]. Cuando una plaqueta se activa, se liberan más de 300 proteínas. Si bien sólo se ha identificado un fracción pequeña de éstas, al parecer, un número significativo corresponde a mediadores inflamatorios[7]. La asociación entre las plaquetas y las enfermedades inflamatorias adquiere relieve a partir del número de procesos patológicos inflamatorios (p. ej., ateroesclerosis, cefalea migrañosa, LES) en los que se ha confirmado una asociación con la activación plaquetaria[7].

Neutrófilos y monocitos/macrófagos. Los neutrófilos y macrófagos son leucocitos fagocíticos que existen en gran número, y en pocas horas se hacen evidentes en el sitio de la inflamación. Los 2 tipos de leucocitos expresan distintos receptores de superficie y moléculas que participan en su activación. Incluyen a los receptores de manosa, que se unen a las glucoproteínas de las bacterias; receptores tipo *Toll*, que responden a distintos tipos de microbios y sus componentes; receptores para comunicación celular, que reconocen citocinas y quimiocinas específicas que se sintetizan en respuesta a las infecciones y a la lesión tisular; moléculas de adhesión celular, que afectan la adhesión leucocitaria, y receptores del complemento, que reconocen fragmentos degradados del mismo en la superficie microbiana (figura 14-2).

El *neutrófilo* es el fagocito principal; llega en forma temprana al sitio de la inflamación, por lo general, en el transcurso de 90 min luego de que se presenta la lesión[1]. Estos leucocitos cuentan con un núcleo que está dividido en 3 a 5 lóbulos. De esta forma, con frecuencia se denominan *neutrófilos polimorfonucleares* (*NPM*) o *neutrófilos segmentados*. Un leucocito que se identifica por gránulos citoplásmicos distintivos se denomina granulocito. Los gránulos citoplásmicos de los granulocitos, que se resisten a la tinción y conservan un color neutral, contienen enzimas y material antibacteriano que se utilizan para destruir a los microbios y al tejido muerto endocitados[9]. Los neutrófilos son capaces de generar productos de oxígeno (peróxido de hidrógeno) y nitrógeno (óxido nítrico, ON), que facilitan la destrucción de los detritos endocitados[9].

El conteo de neutrófilos en la sangre con frecuencia se incrementa en gran medida durante el proceso inflamatorio, en particular en las infecciones bacterianas. Después de liberarse de la médula ósea, los neutrófilos circulantes tienen un período de vida cercano a tan sólo 10 h, por lo que deben ser sustituidos de manera constante para que su número siga siendo apropiado. Lo anterior requiere el incremento de los leucocitos circulantes, condición denominada *leucocitosis*, que a menudo aumenta con las infecciones bacterianas y la lesión tisular[1]. Ante la demanda excesiva de fagocitos, se liberan de la médula ósea formas in maduras de neutrófilos. Estas células inmaduras se denominan muchas veces *bandas*, dada la configuración en herradura de sus núcleos.

Los monocitos circulantes, que tienen un núcleo único con forma de riñón y son los leucocitos circulantes de mayor tamaño, constituyen entre el 3% y el 8% del conteo leucocitario. Los monocitos se liberan de la médula ósea para actuar como macrófagos[1, 9]. Las células mononucleares llegan al sitio de la inflamación poco después que los neutrófilos y llevan a cabo sus funciones fagocíticas durante varios días[1].

Los monocitos y los macrófagos sintetizan mediadores vasoactivos potentes, entre otros, prostaglandinas y leucotrienos, factor activador de las plaquetas (FAP), citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que promueven la regeneración de los tejidos. En comparación con los neutrófilos, los macrófagos endocitan porciones y cantidades mayores de material extraño. Estos fagocitos con vida más prolongada ayudan a destruir al agente causal, facilitan los procesos de señalización de la inmunidad, sirven para resolver el proceso inflamatorio y contribuyen al inicio de los procesos de cicatrización. También desempeñan un papel importante en la inflamación

crónica, en la que pueden rodear con una pared al material extraño que no puede digerirse.

Eosinófilos, basófilos y células cebadas. Los eosinófilos, los basófilos y las células cebadas producen mediadores lipídicos y citocinas que inducen inflamación. Aunque los 3 tipos celulares tienen características específicas, contienen gránulos citoplásmicos que derivan en inflamación. Son en particular importantes en la inflamación que se asocia con reacciones de hipersensibilidad inmediatas y con alteraciones alérgicas.

Los eosinófilos circulan en la sangre y son reclutados hacia los tejidos, en un proceso similar al que se da con los neutrófilos. Estos granulocitos aumentan en la sangre durante las reacciones alérgicas y las infecciones parasitarias. Los gránulos de los eosinófilos, que adquieren un tono rojo con la tinción ácida eosina, contienen una proteína muy tóxica para los gusanos parásitos grandes que no pueden fagocitarse. También tienen una participación importante en las reacciones alérgicas al controlar la liberación de mediadores químicos específicos.

Los basófilos son granulocitos de la sangre con similitudes estructurales y funcionales a las células cebadas del tejido conectivo. Derivan de progenitores de la médula ósea y circulan en el torrente sanguíneo. Los gránulos de los *basófilos*, que adquieren un color azul con una tinción básica, contienen histamina y otros mediadores bioactivos de la inflamación. Tanto los basófilos como las células cebadas se unen a un anticuerpo, la inmunoglobulina E (IgE), que secretan las células plasmáticas, por medio de receptores en su superficie celular[10]. La unión de la IgE desencadena la liberación de la histamina y de agentes vasoactivos a partir de los gránulos basófilos.

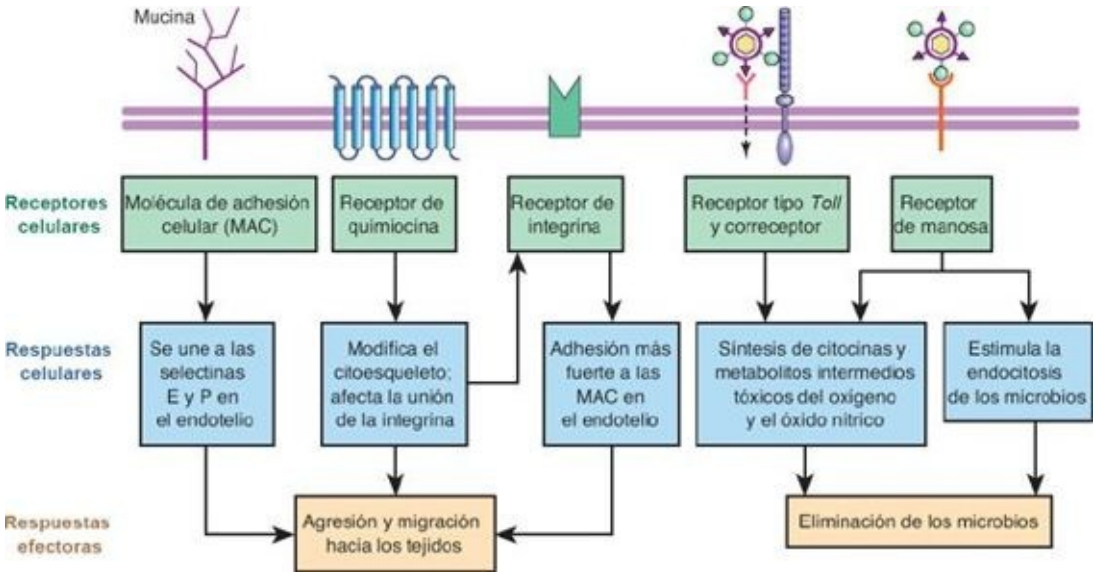


FIGURA 14-2 • Activación leucocitaria. Distintas clases de receptores de superficie celular de los leucocitos reconocen estímulos diversos. Los receptores dan inicio a respuestas que median las funciones de los leucocitos.

Las células cebadas derivan de las mismas células troncales hematopoyéticas de los basófilos, pero no se desarrollan hasta que dejan la circulación y se alojan en los espacios tisulares. La activación de las células cebadas da lugar a la liberación de los contenidos preformados de sus gránulos (histamina, proteoglucanos, proteasas y citocinas como el factor de necrosis tumoral α [FNT-α] y la interleucina [IL] 16), a la síntesis de mediadores lipídicos derivados de precursores de la membrana celular (metabolitos del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y el FAP), y a la estimulación de la síntesis de citocinas y quimiocinas a cargo de otras células inflamatorias, como los monocitos y los macrófagos. Las células cebadas participan en las reacciones desencadenadas por IgE y en las infecciones causadas por helmintos[11].

Fase vascular

Los cambios vasculares que se presentan con la inflamación afectan las arteriolas, los capilares y las vénulas de la microcirculación. Estos cambios comienzan poco después de la lesión y se caracterizan por vasodilatación, alteraciones en el flujo sanguíneo, incremento de la permeabilidad vascular y escape del fluido hacia los tejidos extravasculares[1].

La vasodilatación, una de las manifestaciones más tempranas de la inflamación, sigue a una constricción transitoria de las arteriolas que dura unos cuantos segundos. La vasodilatación afecta primero a las arteriolas y

luego da origen a la apertura de los lechos capilares en el área. Como consecuencia, la región se congestiona y genera enrojecimiento (eritema) y aumento de la temperatura relacionados con la inflamación aguda. La vasodilatación es inducida por la acción de distintos mediadores, como la histamina y el ON.

Pronto, la vasodilatación es seguida por un aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, con el escape de un fluido rico en proteínas (exudado) hacia los espacios extravasculares. La pérdida de fluido origina un incremento en la concentración de los constituyentes de la sangre (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y factores de la coagulación), la estasis del flujo y la coagulación de la sangre en el sitio de la lesión. Esto ayuda a limitar la diseminación de los microorganismos infecciosos. La pérdida de las proteínas plasmáticas reduce la presión oncótica intracapilar e incrementa la presión oncótica del fluido intersticial, lo que hace que el líquido se desplace hacia los tejidos y se generen la tumefacción (es decir, edema), el dolor y el deterioro de la función, que constituyen los signos cardinales de la inflamación aguda. El exudado de fluido hacia los espacios tisulares también sirve para diluir al agente agresor.

El incremento de la permeabilidad que caracteriza a la inflamación aguda deriva de la formación de brechas endoteliales en las vénulas de la microcirculación. La unión de los mediadores químicos a los receptores del endotelio provoca la contracción de las células endoteliales y la separación de las uniones intercelulares. Éste es el mecanismo más común de la fuga vascular, y es inducido por histamina, bradicinina, leucotrienos y muchas clases más de mediadores químicos.

Patrones de respuesta vascular. Con base en la gravedad de la lesión, los cambios vasculares que se observan en la inflamación siguen 1 de 3 patrones de respuesta[2]. El primer patrón es *una respuesta inmediata transitoria*, que se presenta con una lesión menor. Se desarrolla con rapidez después de la lesión y suele ser reversible y de corta duración (15 min a 30 min). De manera típica, esta clase de fuga afecta a las vénulas de 20 μm a 60 μm de diámetro, pero no a los capilares ni a las arteriolas[2]. Si bien se desconoce el mecanismo preciso para restringir este efecto en las vénulas, podría depender de una mayor densidad de receptores en el endotelio de las vénulas. También se sugiere que los sucesos leucocitarios posteriores de la inflamación (es decir, adhesión y migración) se presentan de manera predominante en las vénulas de la mayoría de los órganos.

El segundo patrón es *una respuesta sostenida inmediata* que tiene lugar en lesiones más graves y persiste varios días. Afecta arteriolas, capilares y

vénulas, y, por lo general, se debe al daño directo del endotelio. Los neutrófilos que se adhieren a éste, también pudieran lesionar a las células endoteliales.

El tercer patrón es *una respuesta hemodinámica tardía* en la que se presenta aumento de la permeabilidad de vénulas y capilares. Una respuesta tardía es común en lesiones por radiación, como la quemadura solar. El mecanismo de la fuga se desconoce, pero podría derivar del efecto directo del agente lesivo, lo que conduce al daño tardío en las células endoteliales.

Fase celular

La fase celular de la inflamación aguda está marcada por cambios en el recubrimiento de células endoteliales de la vasculatura y el desplazamiento de los leucocitos fagocíticos hacia el área de lesión o infección. Si bien se ha concentrado la atención en el reclutamiento de los leucocitos a partir de la sangre, una respuesta rápida también hace necesaria la liberación de mediadores químicos a partir de las células tisulares (células cebadas y macrófagos), que ya se encuentran ubicadas en los tejidos. La secuencia de sucesos en la respuesta celular a la inflamación incluye:

1. Marginación y adhesión leucocitarias al endotelio.
2. Migración leucocitaria a través del endotelio.
3. Quimiotaxis leucocitaria.
4. Activación leucocitaria y fagocitosis[1, 3].

Marginación, adhesión y migración. Durante las fases tempranas de la respuesta inflamatoria, los leucocitos se concentran a lo largo de la pared endotelial. El intercambio de información entre los leucocitos de la sangre y el endotelio vascular define un suceso inflamatorio definitivo y garantiza una adhesión y detención seguras de los leucocitos a lo largo del endotelio[12]. Como consecuencia, los leucocitos reducen su velocidad de migración, se adhieren con intensidad al endotelio y comienzan a desplazarse a lo largo de la periferia de los vasos sanguíneos. Este proceso de acumulación de los leucocitos se conoce como *marginación*. La liberación subsecuente de moléculas para comunicación celular, denominadas **citosinas**, hace que el recubrimiento de células endoteliales de los vasos exprese moléculas para adhesión celular, como las *selectinas*, que se unen a los carbohidratos que se encuentran en los leucocitos[10]. Esta interacción reduce su velocidad de flujo y hace que los leucocitos se desplacen a lo largo de la superficie de las células endoteliales con un movimiento de rodamiento para, por último, detener se y

adherirse con fuerza a las moléculas de adhesión intercelular (MAC), con lo que se fijan al endotelio[1, 3, 10]. La adhesión hace que las células endoteliales se separen, lo que permite a los leucocitos extender seudópodos y *migrar* a través de la pared del vaso sanguíneo y luego, bajo la influencia de factores quimiotácticos, migrar hacia los espacios tisulares.

En el reclutamiento de los leucocitos participan varias familias de moléculas de adhesión, entre otras, selectinas, integrinas (VLA-5) y la superfamilia de las inmunoglobulinas[12 a 14]. Las selectinas son una familia de 3 proteínas con relación estrecha (selectina P, selectina E y selectina L), que difieren en cuanto a distribución celular, pero actúan todas en la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. La superfamilia de la integrina está conformada por 30 proteínas con similitud estructural que promueven las interacciones entre una célula y otra, y entre la célula y la MEC. El nombre *integrina* deriva de la hipótesis de que coordinan (integran) señales de los ligandos extracelulares con la motilidad dependiente del citoesqueleto, el cambio de configuración y las respuestas fagocíticas de las células inmunológicas. Las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas incluyen la MAC-1, MAC-2 y la molécula de adhesión vascular (MAV)-1; todas ellas interactúan con las integrinas y los leucocitos para mediar su reclutamiento.

Quimiotaxis. Es el proceso dinámico y controlado mediante energía de la migración celular dirigida[1]. Una vez que los leucocitos salen del capilar, vagan por el tejido orientados por un gradiente de quimioatrayentes secretados, como quimiocinas, detritos bacterianos y celulares, y fragmentos proteicos generados por la activación del sistema del complemento (p. ej., C3a, C5a). Las quimiocinas, un subgrupo importante de citocinas quimiotácticas, son proteínas pequeñas que dirigen el tránsito de los leucocitos durante las fases tempranas de la inflamación o la lesión[15]. Varias células inmunitarias (p. ej., macrófagos) y no inmunitarias secretan estos quimioatrayentes para asegurar el movimiento dirigido de los leucocitos hacia el sitio de la infección.

Activación leucocitaria y fagocitosis. Durante la fase final de la respuesta celular, monocitos, neutrófilos y macrófagos tisulares se activan para endocitar y degradar a las bacterias y a los detritos celulares en un proceso denominado **fagocitosis**[1]. Ésta incluye 3 pasos distintos: (1) reconocimiento y adhesión, (2) endocitosis y (3) eliminación intracelular. La fagocitosis comienza por el reconocimiento y la unión de partículas a receptores

específicos en la superficie de las células fagocíticas. Esta unión es esencial para atrapar al agente, lo que desencadena su endocitosis y activa el potencial de eliminación de la célula. Los microbios pueden unirse en forma directa a la membrana de las células fagocíticas mediante distintos tipos de receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores tipo *Toll* y de manosa) o de manera indirecta por receptores que reconocen a los microbios recubiertos con lectinas de unión a carbohidratos, anticuerpos o complementos. El recubrimiento de un antígeno con anticuerpo o complemento para facilitar su unión se denomina **opsonización**. La endocitosis mediada por receptores se des encadena por medio de la opsonización y la unión del agente a los receptores de superficie celular del fagocito. La endocitosis se logra mediante la formación de extensiones citoplásmicas (seudópodos) que circundan y encierran a la partícula en una vesícula fagocítica limitada por una membrana o *fagosoma*. Una vez dentro del citoplasma celular, el fagosoma se funde con un lisosoma citoplásmico, que contiene moléculas y enzimas antibacterianas que pueden matar y digerir al microbio.

La eliminación intracelular de patógenos se logra por medio de varios mecanismos, lo que incluye productos tóxicos del oxígeno y el nitrógeno, lisozimas, proteasas y defensinas. Las vías del estallido metabólico, que generan productos tóxicos de oxígeno y nitrógeno (p. ej., ON, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso), necesitan oxígeno y enzimas metabólicas como la mieloperoxidasa, la oxidasa del dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADPH, por sus siglas en inglés) y la sintetasa del ON. Las vías independientes de oxígeno generan varios tipos de enzimas digestivas y moléculas antimicrobianas (p. ej., defensinas). Las personas que nacen con defectos genéticos en algunas de estas enzimas presentan condiciones de inmunodeficiencia que les hacen susceptibles a la infección bacteriana repetida.

Mediadores inflamatorios

Si bien la infección y la lesión precipitan la inflamación, sus signos y síntomas derivan de mediadores químicos. Los mediadores pueden originarse ya sea en el plasma o en las células (figura 14-3). Los mediadores que derivan del plasma, que se sintetizan en el hígado, incluyen los factores de la coagulación y las proteínas del complemento. Estos mediadores se encuentran en el plasma en forma de precursores, que deben activarse por medio de una serie de procesos proteolíticos para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de células, por lo general, se encuentran secuestrados en gránulos intracelulares que necesitan segregarse (p. ej., la histamina de las células cebadas) o que se sintetizan en el momento (p. ej., citocinas) en

respuesta a un estímulo. Aunque las fuentes principales de estos mediadores son las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos/macrófagos y las células cebadas, las células endoteliales, las células del músculo liso, los fibroblastos y la mayoría de las células epiteliales pueden ser inducidas para sintetizar algunos de los mediadores.

Los microbios o las proteínas del hospedero desencadenan la síntesis de mediadores activos, como los de los sistemas del complemento, la cinina o la coagulación, que en sí mismos son activados por microbios o tejidos dañados. Los mediadores pueden actuar sobre una o unas cuantas células blanco, tener blancos diversos o generar efectos divergentes sobre distintos tipos de células. Una vez activados y liberados de la célula, casi todos los mediadores tienen una vida corta. Pueden transformarse en metabolitos inactivos, inactivarse por la acción de enzimas, o capturarse o degradarse por otras vías.

Según su función, los mediadores inflamatorios pueden clasificarse en: (1) aquellos con propiedades vasoactivas y de constricción del músculo liso, como la histamina, los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y el FAP; (2) las proteasas plasmáticas que activan a los miembros del sistema del complemento, los factores de la cascada de la coagulación y los péptidos vasoactivos del sistema de la cinina; (3) los factores quimiotácticos, como los fragmentos del complemento y las quimiocinas, y (4) las moléculas reactivas y las citocinas que se liberan a partir de los leucocitos, que al salir al ambiente extracelular pueden afectar al tejido y a las células circundantes.

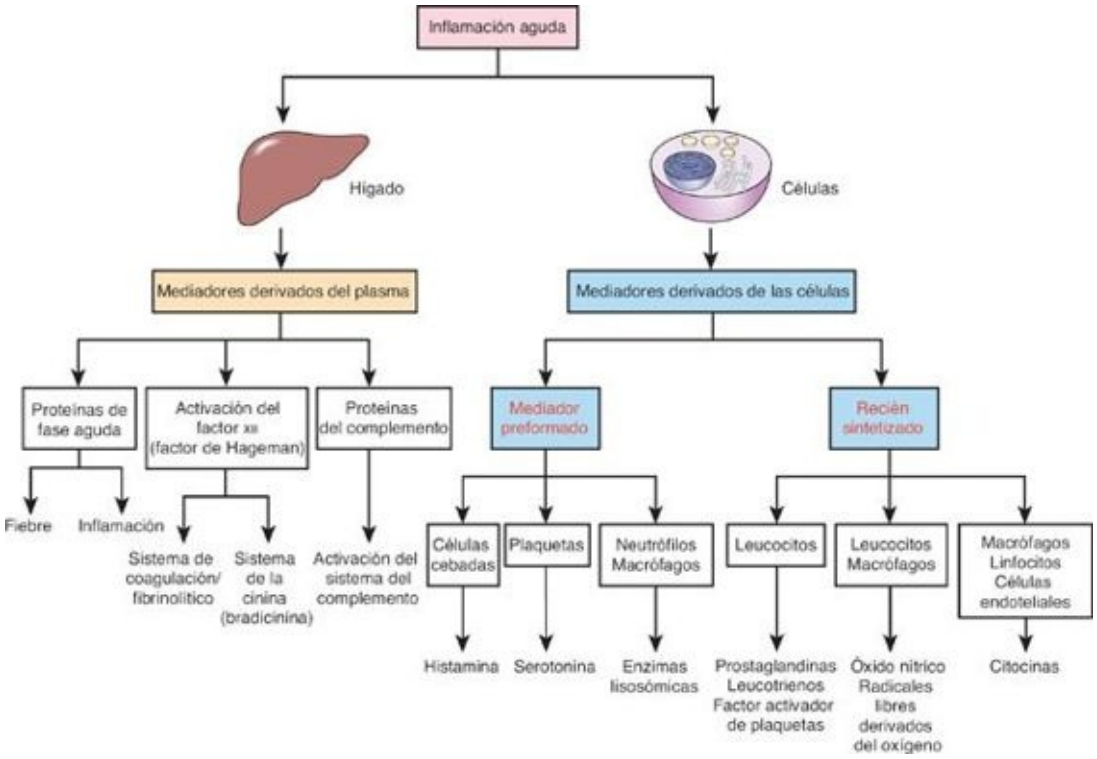


FIGURA 14-3 • Mediadores de la inflamación aguda derivados del plasma y de las células.

Histamina. La histamina se encuentra a manera de reservas preformadas en las células y, por ende, es uno de los primeros mediadores que se liberan durante una reacción de inflamación aguda. La histamina preformada tiene distribución amplia en los tejidos y sus concentraciones mayores se identifican en los tejidos conectivos adyacentes a los vasos sanguíneos. También se identifica en las plaquetas y los basófilos circulantes, en los gránulos de las células cebadas, y se libera en respuesta a distintos estímulos, como los traumatismos y las reacciones inmunitarias que implican la unión de anticuerpos tipo IgE. La histamina genera dilatación de las arteriolas e incrementa la permeabilidad de las vénulas. Actúa en la microcirculación al unirse a los receptores de histamina tipo 1 (H_1) en las células endoteliales y se considera el mediador principal de la fase transitoria inmediata de aumento de la permeabilidad vascular de la respuesta inflamatoria aguda. Los medicamentos antihistamínicos (antagonistas de los receptores H_1), que se unen a los receptores H_1, actúan por un mecanismo competitivo para antagonizar muchos de los efectos de la respuesta inflamatoria inmediata.

Metabolitos del ácido araquidónico. El ácido araquidónico es un ácido graso insaturado de 20 carbonos que se encuentra en los fosfolípidos de las

membranas celulares. La liberación de ácido araquidónico por la acción de las fosfolipasas da inicio a una serie de reacciones complejas que conducen a la síntesis de mediadores inflamatorios de la familia de los *eicosanoides* (prostaglandinas, leucotrienos y metabolitos relacionados). La síntesis de eicosanoides sigue 1 de 2 vías: la de la ciclooxigenasa, que culmina con la síntesis de prostaglandinas, y la vía de la lipooxigenasa, que culmina en la síntesis de leucotrienos (figura 14-4)[16].

Por la vía metabólica de la ciclooxigenasa se sintetizan muchas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico[10]. Las prostaglandinas (p. ej., PGD_2, PGE_2, $PGE_{2\alpha}$ y PGI_2) inducen inflamación y potencian los efectos de la histamina y de otros mediadores inflamatorios. La prostaglandina tromboxano A_2 promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. El ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen la inflamación al desactivar a la primera enzima de la vía de la ciclooxigenasa para la síntesis de las prostaglandinas.

Al igual que las prostaglandinas, los leucotrienos se sintetizan a partir del ácido araquidónico, pero por la vía de la lipo-oxigenasa. La histamina y los leucotrienos son complementarios en su acción, en el sentido de que tienen funciones similares. La histamina se libera con rapidez y de manera transitoria mientras se sintetizan los leucotrienos más potentes. También se refiere que los leucotrienos afectan la permeabilidad de las vénulas poscapilares, las propiedades de adhesión de las células endoteliales, y la extravasación y la quimiotaxis de los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos. Los leucotrienos (LT) C_4, LTD_4 y LTE_4, que en conjunto se conocen como *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (SRLA), producen una constricción lenta y sostenida de los bronquiolos, y son mediadores inflamatorios importantes en el asma bronquial y la anafilaxis.

La modificación de la respuesta inflamatoria con la dieta, mediante el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, de manera específica el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico, que sólo existen en el pescado grasoso y en el aceite de pescado, puede resultar efectiva para la prevención de algunas manifestaciones negativas de la inflamación[16 a 18]. El ácido α-linolénico, que se encuentra en la semilla del lino, el aceite de canola, los vegetales de hojas verdes, la nuez de nogal y el frijol de soya, es otra fuente de ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, que se consideran antitrombóticos y antiinflamatorios, tienen una estructura distinta a los ácidos grasos poliinsaturados omega-6, protrombóticos y proinflamatorios, que contiene la mayor parte de las semillas, los aceites

vegetales y las carnes. De manera característica, las membranas celulares de las células inflamatorias contienen grandes proporciones de ácido araquidónico omega-6, que es la fuente de los mediadores inflamatorios de prostaglandinas y leucotrienos. El consumo de pescado grasoso y otros alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 da origen a una sustitución parcial del ácido araquidónico en las membranas de las células inflamatorias por ácido eicosapentaenoico, un cambio que conduce a la disminución de la síntesis de mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico. Esta respuesta aislada es un efecto con potencial benéfico de los ácidos grasos omega-3. Sin embargo, los ácidos grasos omega-3 tienen varios efectos más que pudieran manifestarse en un punto distal a la producción anómala de eicosanoides o que pudieran ser independientes de esta función. Por ejemplo, la investigación en animales y humanos demuestra que el consumo de aceite de pescado induce una supresión de la síntesis de citocinas proinflamatorias y disminuye la expresión de moléculas de adhesión que participan en la respuesta inflamatoria.

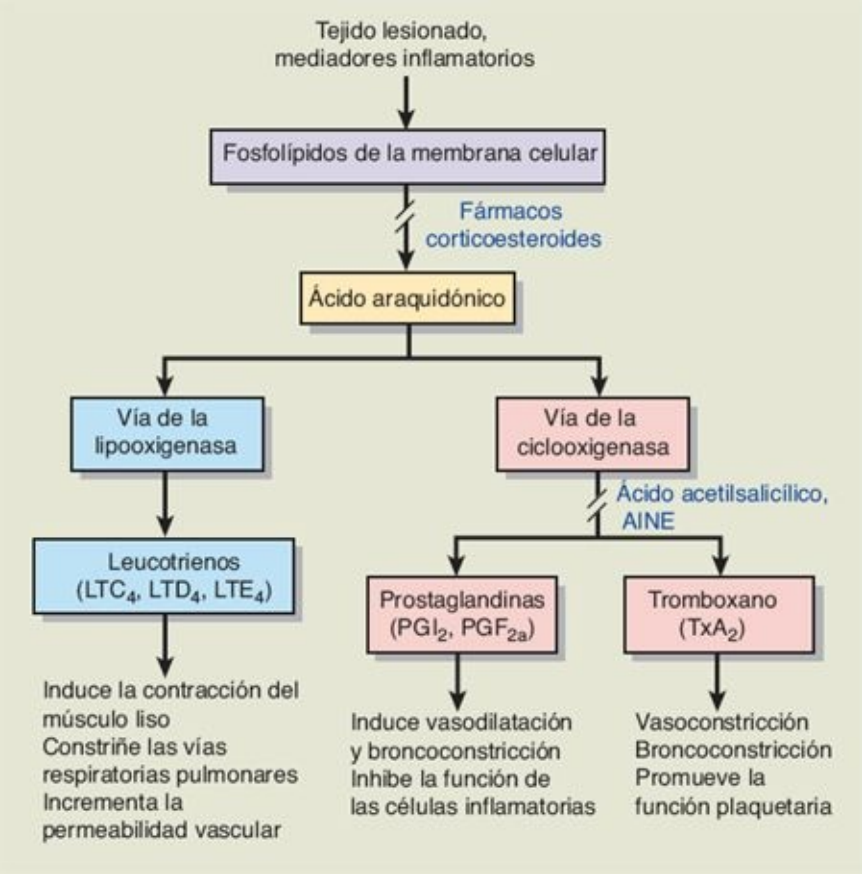


FIGURA 14-4 • Vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, y sitios en que los corticoesteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ejercen su acción.

Factor activador de plaquetas. El FAP, generado a partir de un lípido complejo que se almacena en las membranas celulares, afecta a distintos tipos de células e induce la agregación plaquetaria. Activa a los neutrófilos y es un quimioatrayente potente para los eosinófilos. Cuando se inyecta en la piel, el FAP provoca una reacción de roncha y eritema, así como el infiltrado leucocitario característico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Cuando se inhala, el FAP induce broncoespasmo, infiltración eosinofílica e hiperreactividad bronquial inespecífica.

Proteínas del plasma. Distintos fenómenos de la respuesta inflamatoria se encuentran mediados por proteínas plasmáticas que pertenecen a 3 sistemas interrelacionados: los sistemas de la coagulación, del complemento y de la cinina.

El sistema de coagulación contribuye a la fase vascular de la inflamación, de manera primordial por medio de los fibrinopéptidos que se producen durante los pasos finales del proceso de coagulación. La proteasa trombina, que se une a los receptores denominados receptores activados por proteasa (RAP), constituye el enlace final entre el sistema de la coagulación y la inflamación[19]. La ocupación del denominado receptor tipo 1 (RAP-1) por las proteasas, en particular la trombina, desencadena varias respuestas que inducen inflamación, como la síntesis de quimiocinas, expresión de moléculas de adhesión endoteliales, inducción de la síntesis de prostaglandinas y producción de FAP.

El sistema del complemento está conformado por 20 proteínas (y sus productos de escisión), que se encuentran en mayor concentración en el plasma en formas inactivas. Muchas de ellas se activan para convertirse en enzimas proteolíticas que degradan a otras proteínas del complemento, de manera que forman una cascada que desempeña un papel importante tanto en la inmunidad como en la inflamación[20 a 22]. Las proteínas del complemento facilitan la cascada de la inflamación al incrementar la permeabilidad vascular, mejorar la fagocitosis e inducir vasodilatación.

El sistema de la cinina genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas denominadas *cininógenos*, mediante la acción de proteasas llamadas calicreínas[10]. La activación del sistema de la cinina propicia la liberación de bradicinina, que incrementa la permeabilidad vascular y provoca la contracción del músculo liso, la dilatación de los vasos sanguíneos y dolor al inyectarse en la piel. Estos efectos son similares a los causados por la histamina. La acción de la bradicinina tiene duración corta, puesto que se inactiva con rapidez por efecto de una enzima denominada *cininasa*. Cualquier

molécula de bradicinina que escapa a la inactivación por la cininasa sufre degradación por la enzima convertidora de angiotensina en el pulmón[10].

Citocinas y quimiocinas. Las citocinas son proteínas producidas por muchos tipos de células (de manera primordial, macrófagos y linfocitos activados, pero también del endotelio, el epitelio y el tejido conectivo) que modulan la función de otras células[1, 12, 13]. Si bien se les conoce en forma detallada por su papel en las respuestas inmunitarias, estos productos también desempeñan un papel importante, tanto en la inflamación aguda como en la crónica.

El FNT-α y la IL-1 son 2 de las principales citocinas que median la inflamación. La fuente celular fundamental del FNT-α y la IL-1 son los macrófagos activados (figura 14-5). La IL-1 también se produce en muchos tipos celulares distintos a los macrófagos, como neutrófilos, células endoteliales y células epiteliales (p. ej., queratinocitos). La secreción de FNT-α e IL-1 puede ser estimulada por las endotoxinas y otros productos microbianos, las células inmunitarias, la lesión y distintos estímulos inflamatorios. El FNT-α y la IL-1 inducen a las células endoteliales a emitir moléculas de adhesión y liberar citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno. El FNT-α induce el cebado y la agregación de los neutrófilos, lo que conduce a la obtención de respuestas intensificadas a partir de estas células ante otros mediadores. La IL-1 y el FNT-α también son mediadores de las respuestas de fase aguda relacionados con la infección o la lesión. Las características de estas respuestas sistémicas incluyen fiebre, hipotensión y aumento de la frecuencia cardíaca, anorexia, liberación de neutrófilos hacia la circulación, y elevación en las concentraciones de las hormonas corticoesteroides.

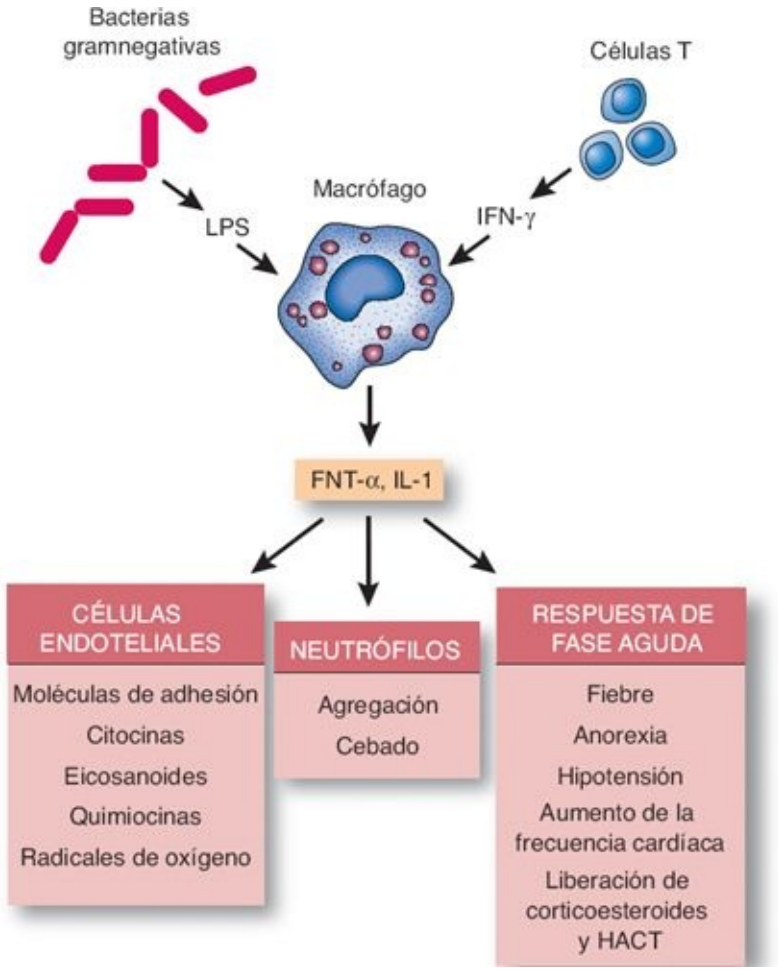


FIGURA 14-5 • Papel central de la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (FNT-α) en la respuesta inflamatoria aguda. El lipopolisacárido (LPS) y el interferón γ (IFN-γ) activan a los macrófagos para liberar citocinas inflamatorias, en particular IL-1 y FNT-α, responsables de dirigir la respuesta inflamatoria tanto local como sistémica (HACT, hormona adrenocorticotrópica) (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 60). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La citocinas quimiotácticas, o *quimiocinas*, son una familia de proteínas pequeñas que actúan de manera primordial como quimioatrayentes para reclutar y dirigir la migración de las células inmunitarias e inflamatorias[24]. Las quimiocinas generan un gradiente quimiotáctico al unirse a los proteoglucanos en la superficie de las células endoteliales o en la MEC. Como consecuencia, las concentraciones elevadas de quimiocinas persisten en los sitios de lesión tisular o infección. Se han identificado 2 clases de quimiocinas: las inflamatorias y las de establecimiento. Las primeras se sintetizan en respuesta a las toxinas bacterianas y a las citocinas inflamatorias (p. ej., IL-1, FNT-α), y reclutan a los leucocitos durante una respuesta inflamatoria. Las quimiocinas de establecimiento tienen expresión constitutiva y sufren

regulación positiva durante las reacciones inflamatorias y las respuestas inmunitarias.

Radicales libres derivados del óxido nítrico y del oxígeno. Los radicales libres derivados del óxido nítrico (ON) y el oxígeno juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria. El ON, que se produce en distintas células, desempeña múltiples papeles en la inflamación, entre otros, la relajación del músculo liso y el antagonismo de la adhesión, la agregación y la desgranulación de las plaquetas; además, funge como un regulador endógeno del reclutamiento leucocitario. El bloqueo de la síntesis del ON puede aumentar la adhesión leucocitaria, mientras que la provisión de ON exógeno reduce el número de leucocitos. Así, la síntesis de ON parece ser un mecanismo compensador que limita la fase celular de la inflamación. La producción anómala de ON en las células del endotelio vascular se relaciona con los cambios inflamatorios que se presentan en la ateroesclerosis. El ON y sus derivados también tienen acciones antimicrobianas, lo que lo convierte en un mediador del hospedero contra la inflamación.

Los radicales libres de oxígeno pueden liberarse hacia el medio extracelular a partir de los leucocitos tras la exposición a microbios, citocinas y complejos inmunitarios, o durante el proceso de fagocitosis que se da durante la fase celular del proceso inflamatorio. El radical superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo son las principales especies que se producen en la célula. Éstas pueden combinarse con el ON para constituir otros productos intermedios reactivos del nitrógeno, capaces de intensificar el proceso inflamatorio y generar un daño tisular mayor.

Manifestaciones locales

Si bien todas las reacciones de inflamación aguda se caracterizan por cambios vasculares e infiltración leucocitaria, la intensidad de la reacción, su causa específica y el sitio afectado determinan variaciones en sus manifestaciones y correlaciones clínicas. Estas manifestaciones pueden ir desde el edema y la formación de exudado hasta el desarrollo de abscesos o úlceras.

En forma característica, la respuesta inflamatoria aguda conlleva la producción de exudados, que varían en cuanto al tipo de fluido, el contenido de proteínas plasmáticas y la presencia o ausencia de células. Pueden ser serosos, hemorrágicos, fibrinoides, membranosos o purulentos. Con frecuencia, el exudado está compuesto por una combinación de estas variantes. Los *exudados serosos* son fluidos acuosos con un contenido bajo de proteínas, que se generan por el ingreso del plasma al sitio de la inflamación. Los *exudados*

hemorrágicos se desarrollan cuando existe lesión tisular grave que daña los vasos sanguíneos o cuando existe una fuga relevante de eritrocitos a partir de los capilares. Los *exudados fibrinoides* contienen grandes cantidades de fibrinógeno y forman una red espesa y adherente, en gran medida como las fibras de un coágulo sanguíneo. *Los exudados membranosos* o *seudomembranosos* tienen lugar en las superficies de las membranas mucosas y se componen de células necróticas inmersas en un exudado fibropurulento.

Un *exudado purulento* o *supurativo* contiene pus, compuesta por leucocitos degradados, proteínas y detritos celulares. Ciertos microorganismos, como el *Staphylococcus*, tienen más tendencia que otros a inducir una inflamación supurativa local. Un absceso es una zona localizada de inflamación que contiene un exudado purulento que puede estar circundado por una capa de neutrófilos (figura 14-6). Con el tiempo, los fibroblastos pueden ingresar al área y formar una pared en torno al absceso. Puesto que los agentes antimicrobianos no pueden penetrar esta pared, pudiera requerirse una incisión quirúrgica y drenaje para permitir la curación.

Una *ulceración* hace referencia a un punto de inflamación en que una superficie epitelial (p. ej., piel o epitelio gastrointestinal) desarrolla necrosis y se erosiona, con frecuencia en asociación con la inflamación subepitelial. Puede presentarse ulceración como consecuencia de una lesión traumática de la superficie epitelial (p. ej., úlcera péptica) o por efecto del compromiso vascular (p. ej., úlceras en pie relacionadas con la diabetes).

PUNTOS CLAVE

RESPUESTA INFLAMATORIA

- Las manifestaciones de una respuesta inflamatoria aguda pueden atribuirse a los cambios vasculares que se presentan de manera inmediata (vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar), el flujo de llegada de células inflamatorias, como los neutrófilos y, en algunos casos, los efectos diseminados de los mediadores inflamatorios, que provocan fiebre y otros signos y síntomas sistémicos.
- Las manifestaciones de la inflamación crónica derivan de la infiltración con macrófagos, linfocitos y fibroblastos, lo que conduce a la inflamación persistente, la proliferación de los fibroblastos y la formación de cicatrices.



FIGURA 14-6 • Formación de un absceso. (A) Invasión bacteriana y desarrollo de inflamación. (B) Desarrollo bacteriano persistente, migración de neutrófilos, necrosis tisular por licuefacción y desarrollo de un exudado purulento. (C) Contención del área inflamada y su exudado purulento con una pared para constituir un absceso.

Inflamación crónica

En contraste con la inflamación aguda, que suele ser autolimitada y de corta duración, la inflamación crónica se autoperpetúa y puede durar semanas, meses o incluso años. Puede desarrollarse como consecuencia de un proceso inflamatorio agudo recurrente o progresivo, o por respuestas súbitas y de bajo

grado incapaces de evocar una respuesta aguda.

La característica de la inflamación crónica es la infiltración por células mononucleares (macrófagos) y linfocitos en vez del flujo de llegada de neutrófilos que es común observar en la inflamación aguda. La inflamación crónica también implica la proliferación de fibroblastos en vez de la formación de exudados. Como consecuencia, el riesgo de cicatrización y deformidad suele ser mayor que en la inflamación aguda. Los agentes que provocan la inflamación crónica en forma característica son infecciones persistentes de bajo grado o irritantes incapaces de penetrar a profundidad o diseminarse con rapidez. Entre las causas de la inflamación crónica se encuentran los cuerpos extraños, como talco, sílice, asbesto y los materiales quirúrgicos para sutura. Muchos virus inducen respuestas inflamatorias crónicas, al igual que ciertas bacterias, hongos y parásitos mayores con virulencia moderada o baja. Algunos ejemplos son el bacilo de la tuberculosis y el treponema de la sífilis. La presencia de tejido lesionado como el que circunda a una fractura en consolidación también puede incitar la inflamación crónica. Se piensa que los mecanismos inmunitarios desempeñan un papel importante en la inflamación crónica. Los 2 patrones de este tipo de inflamación son la inflamación crónica inespecífica y la inflamación granulomatosa.

Inflamación crónica inespecífica

La inflamación inespecífica implica una acumulación difusa de macrófagos y linfocitos en el sitio de la lesión. La quimiotaxis persistente hace que los macrófagos infiltren el sitio inflamado, donde se acumulan debido a su sobrevivencia prolongada y su inmovilización. Estos mecanismos conducen a la proliferación de fibroblastos, con formación subsecuente de una cicatriz, que en muchas ocasiones sustituye al tejido conectivo normal o a los tejidos parenquimatosos funcionales en las estructuras afectadas. Por ejemplo, el tejido cicatricial que deriva de la inflamación crónica del intestino induce el estrechamiento de su lumen.

Inflamación granulomatosa

Una lesión granulomatosa es una variedad específica de inflamación crónica. De manera típica, un **granuloma**es una lesión pequeña de 1 mm a 2 mm, en la que existe una acumulación de macrófagos circundados por linfocitos. Estos macrófagos modificados se asemejan a las células epiteliales y a veces se denominan *células epiteloides*[1]. Al igual que otros macrófagos, las células

epiteloides derivan de los monocitos de la sangre[10]. La inflamación granulomatosa se relaciona con cuerpos extraños como astillas, suturas, sílice y asbesto, y con microorganismos que inducen tuberculosis, sífilis, sarcoidosis, infecciones micóticas profundas y brucelosis. Estos tipos de agentes tienen un aspecto en común: se digieren de manera deficiente y no suelen controlarse con facilidad mediante otros mecanismos inflamatorios. En la inflamación granulomatosa, las células epiteloides pueden acumularse para formar una masa o fusionarse, y constituir así una célula gigante multinucleada que intenta circundar al agente extraño (figura 14-7). Con el tiempo, una membrana densa de tejido conectivo encapsula la lesión y la aisla. A menudo, estas células se denominan *células gigantes de cuerpo extraño*[10].

Manifestaciones sistémicas de la inflamación

En condiciones óptimas, la respuesta inflamatoria se mantiene confinada a una zona localizada. Sin embargo, en algunos casos la lesión local puede generar manifestaciones sistémicas prominentes, al tiempo que los mediadores inflamatorios se liberan hacia la circulación. Las manifestaciones sistémicas más importantes de la inflamación incluyen la respuesta de fase aguda, anomalías del conteo leucocitario y fiebre. La inflamación aguda y crónica localizada puede extenderse hacia el sistema linfático y originar una reacción en los ganglios linfáticos que drenan el área afectada.

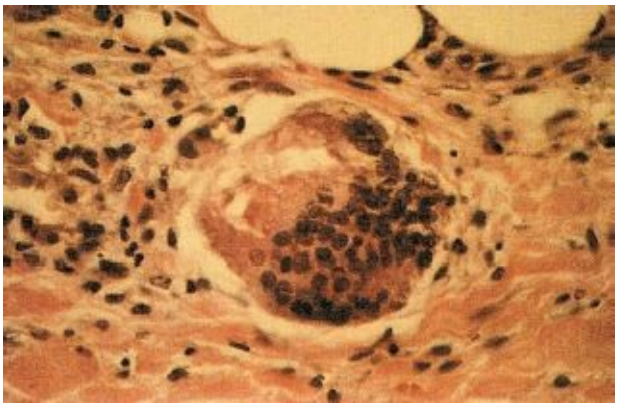


FIGURA 14-7 • Célula gigante de cuerpo extraño. Los núcleos numerosos se encuentran dispuestos al azar en el citoplasma (de Rubin E. & Farber J. L. (Eds.) (2012). *Rubin's Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 81). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Respuesta de fase aguda

A la par de las respuestas celulares que forman parte de la respuesta

inflamatoria, tiene lugar una constelación de efectos sistémicos denominada *respuesta de fase aguda*. Ésta, suele comenzar en el transcurso de horas o días desde el inicio de la inflamación o la infección, e incluye cambios en la concentración de las proteínas plasmáticas (es decir, proteínas de la fase aguda), catabolismo del músculo esquelético, balance nitrogenado negativo, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) e incremento del número de leucocitos. Estas respuestas se generan por la liberación de citocinas, en particular IL-1, IL-6 y FNT-α. Estas citocinas afectan el centro termorregulador del hipotálamo para inducir fiebre, el signo más evidente de la respuesta de fase aguda. La IL-1 y otras citocinas inducen un incremento del número y la inmadurez de los neutrófilos circulantes al estimular su producción en la médula ósea. Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda incluyen anorexia, somnolencia y malestar general, quizá por efecto de las acciones de IL-1 y FNT-α sobre el sistema nervioso central. Los cambios metabólicos, como el catabolismo del músculo esquelético, aportan aminoácidos que pueden utilizarse en la respuesta inmunitaria y para la reparación tisular. En general, la respuesta de fase aguda sirve para coordinar los distintos cambios en la función corporal necesarios para permitir una respuesta óptima en el hospedero.

En las infecciones bacterianas graves (septicemia), el gran porcentaje de microorganismos en la sangre provoca una respuesta inflamatoria descontrolada, con síntesis y liberación de cantidades enormes de citocinas inflamatorias (entre las que resaltan IL-1 y FNT-α), así como el desarrollo de lo que se denomina síndrome de *respuesta inflamatoria sistémica*[25]. Estas citocinas inducen vasodilatación generalizada, incremento de la permeabilidad vascular, pérdida del volumen intravascular, depresión del miocardio y choque circulatorio.

Proteínas de fase aguda. Durante la respuesta de fase aguda, el hígado incrementa en grado radical la síntesis de proteínas de fase aguda, como fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR) y proteína amiloide sérica tipo A (SAA, por sus siglas en inglés)[1]. La síntesis de proteínas sufre regulación positiva por la acción de las citocinas, en particular FNT-α, IL-1 (para la SAA) e IL-6 (para el fibrinógeno y la PCR).

La proteína C reactiva se denominó de esta forma porque precipita a la fracción C (polipéptido C) de los neumococos. Se piensa que la función de la PCR es protectora, toda vez que se une a la superficie de los microorganismos invasores y los convierte en blanco para ser destruidos por el complemento y mediante fagocitosis[26]. Si bien todas las personas mantienen concentraciones

bajas de PCR, el nivel se eleva cuando existe una respuesta inflamatoria aguda[26]. En tiempos recientes, el interés se centró en la utilización de la PCR de alta sensibilidad (PCRsa) como marcador al incremento en el riesgo de infarto de miocardio en personas con cardiopatía coronaria[26]. Se piensa que la inflamación que afecta a las placas ateroescleróticas en las arterias coronarias pudiera predisponer a la trombosis y el infarto de miocardio[26].

Durante la respuesta de fase aguda, la proteína SAA sustituye a la apolipoproteína A, un componente de las partículas de lipoproteínas de alta densidad (LAD); se presume que esto incrementa la transferencia de LAD desde las células hepáticas hasta los macrófagos, que pueden entonces utilizar esas partículas para la obtención de energía. El incremento del fibrinógeno hace que los eritrocitos formen pilas (redondas) que se sedimentan más rápido que los eritrocitos aislados. Ésta es la base de la aceleración de la VSG, que se observa en condiciones patológicas a las que caracteriza una respuesta inflamatoria sistémica.

Respuesta leucocitaria

La leucocitosis, o incremento del número de células blancas de la sangre, es un signo frecuente de una respuesta inflamatoria, en particular la que deriva de la infección bacteriana. Con frecuencia, el conteo leucocitario se incrementa de un valor normal de 4 000 células/µl a 10 000 células/µl a 15 000 células/µl a 20 000 células/µl en condiciones de inflamación aguda. Después de su liberación de la médula ósea, los neutrófilos circulantes tienen un período de vida de tan sólo 10 h y, por ende, deben ser sustituidos de manera constante para que su cantidad sea apropiada. Ante la demanda excesiva de fagocitos, las formas inmaduras de los neutrófilos (bandas) se liberan a partir de la médula ósea.

Las infecciones bacterianas inducen un incremento con selectividad relativa de los neutrófilos (neutrofilia), en tanto las respuestas parasitarias y alérgicas inducen eosinofilia. Las infecciones virales tienden a inducir disminución de los neutrófilos (neutropenia) y aumento de los linfocitos (linfocitosis)[31]. Es posible una disminución del conteo de células blancas (leucopenia) cuando existen infecciones avasallantes o compromiso de la capacidad para la formación de leucocitos.

Linfadenitis

La inflamación aguda y crónica puede conducir al desarrollo de una reacción en los ganglios linfáticos que drenan el área afectada. Se trata de una respuesta

inespecífica a los mediadores que libera el tejido lesionado o de una respuesta inmunológica contra un antígeno específico. La mayoría de las veces, las adenomegalias dolorosas se relacionan con procesos inflamatorios, en tanto que las adenomegalias indoloras son más características de las neoplasias.

EN RESUMEN

La inflamación describe una respuesta local a la lesión tisular y puede presentarse como una condición aguda o crónica. Los signos clásicos de una respuesta inflamatoria aguda son eritema, tumefacción, calor local, dolor y pérdida de la función. La inflamación aguda es orquestada por las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, los leucocitos fagocíticos (en particular neutrófilos y monocitos) que circulan en la sangre y las células tisulares (macrófagos, células cebadas) que dirigen las respuestas tisulares. La inflamación aguda incluye una fase hemodinámica, en la que el flujo sanguíneo y la permeabilidad capilar aumentan, y una fase celular, durante la cual los leucocitos fagocíticos se

desplazan hacia el área para endocitar y degradar al agente incitante. La respuesta inflamatoria se organiza por la presencia de mediadores químicos, como citocinas y quimiocinas, histamina, prostaglandinas, FAP, fragmentos del complemento y moléculas reactivas liberadas por los leucocitos. La inflamación aguda puede implicar la producción de exudados que contienen fluido seroso (exudado seroso), eritrocitos (exudado hemorrágico), fibrinógeno (exudado fibrinoide) o detritos tisulares y productos de la degradación leucocitaria (exudado purulento).

En contraste con la inflamación aguda, que es autolimitada, la inflamación crónica es prolongada y suele derivar de irritantes que persisten, la mayoría de los cuales son insolubles y resisten la fagocitosis y otros mecanismos inflamatorios. La inflamación crónica se caracteriza por la presencia de células mononucleares (linfocitos y macrófagos) más que de granulocitos.

Las manifestaciones sistémicas de la inflamación incluyen los efectos sistémicos de la respuesta de fase aguda, como fiebre y letargo, la elevación de la VSG y de las concentraciones de PCRsa y otras proteínas de fase aguda, la leucocitosis o, en algunos casos, la leucopenia, y el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos que drenan el área afectada.

REPARACIÓN TISULAR Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar los tipos celulares lábiles, estables y permanentes desde la perspectiva de su capacidad de regeneración.
- Seguir el proceso de cicatrización de las heridas por sus fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación.
- Explicar los efectos de la desnutrición, la isquemia y la privación de oxígeno; del compromiso de las respuestas inmunitaria e inflamatoria, y de la infección, la dehiscencia de la herida y los cuerpos extraños sobre la cicatrización de las heridas.

Reparación tisular

La reparación tisular, que se sobrepone al proceso inflamatorio, es una respuesta a la lesión tisular y constituye un esfuerzo por mantener la estructura y la función normales del cuerpo. Puede darse a manera de regeneración, en que las células lesionadas son sustituidas por células del mismo tipo, lo que a veces no deja huella de lesión previa, o puede depender de la sustitución con

tejido conectivo, lo que deja una cicatriz permanente. Tanto la regeneración como la reparación mediante sustitución con tejido conectivo dependen de mecanismos similares que incluyen la migración, la proliferación y la diferenciación celulares, así como la interacción con la MEC[27].

Regeneración tisular

Los órganos y los tejidos corporales están compuestos por 2 tipos de estructuras: parénquima y estroma. Los tejidos parenquimatosos contienen las células funcionales de un órgano o parte corporal (p. ej., hepatocitos, células del túbulo renal). Los tejidos del estroma están conformados por tejidos conectivos de soporte, vasos sanguíneos, la MEC y fibras nerviosas.

La regeneración tisular implica la restitución del tejido lesionado con células del mismo tipo, lo que deja escasa o nula evidencia de lesión previa. La capacidad de regeneración varía según el tejido y el tipo celular. Las células corporales se dividen en 3 tipos, de acuerdo con su capacidad para regenerarse: lábiles, estables o permanentes[28]. Las *células lábiles* son aquellas que siguen dividiéndose y multiplicándose durante toda la vida, a fin de restituir a las células que se destruyen de manera continua. Incluyen las células de la superficie epitelial de la piel, la cavidad oral, la vagina y el cuello uterino; el epitelio cilíndrico del tubo gastrointestinal, el útero y las trompas de Falopio; el epitelio transicional de las vías urinarias, y las células de la médula ósea. Las *células estables* son aquellas en las que es normal dejar de dividirse cuando termina el crecimiento. Sin embargo, son capaces de regenerarse cuando se les confronta a un estímulo apropiado y, por ende, pueden reconstituir el tejido original. Este grupo incluye a las células parenquimatosas del hígado y el riñón, a las células del músculo liso y a las del endotelio vascular. Las *células permanentes* o *fijas* no pueden sufrir división mitótica; incluyen a las neuronas, las células del músculo esquelético y las del múscu lo cardíaco. Por lo general, no se regeneran; una vez que se destruyen son sustituidas por tejido cicatricial fibroso que carece de las características funcionales del tejido destruido.

Reparación con tejido fibroso

La lesión intensa o persistente con daño tanto a las células parenquimatosas como a la MEC determina una situación en la que la reparación no puede lograrse tan solo con regeneración. En estas condiciones, la reparación se da mediante la restitución con tejido conectivo, un proceso que implica la generación de tejido de granulación y la formación de cicatriz.

El tejido de granulación es un tejido conectivo húmedo de color rojo brillante que contiene capilares de formación reciente, fibroblastos en proliferación y células inflamatorias residuales. El desarrollo del tejido de granulación implica el crecimiento de capilares nuevos (angiogénesis), fibrogénesis e involución hacia la formación de tejido cicatricial. La angiogénesis lleva implícita la generación y el brote de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Estos brotes capilares tienden a sobresalir de la superficie de la herida como gránulos rojos diminutos, de lo cual deriva el nombre del *tejido de granulación*. Finalmente, partes del lecho capilar nuevo se diferencian para constituir arteriolas y venas.

La fibrogénesis supone la llegada de fibroblastos activados, que secretan componentes de la MEC, como fibronectina, ácido hialurónico, proteoglucanos y colágeno. La fibronectina y el ácido hialurónico son los primeros que se depositan en la herida en cicatrización; los proteoglucanos aparecen después[1]. Debido a que los proteoglucanos son hidrofílicos, su acumulación contribuye al aspecto edematoso de la herida. El inicio de la síntesis de colágeno contribuye a la formación subsecuente de tejido cicatricial.

La formación de la cicatriz depende del bastidor de vasos nuevos y de MEC laxa del tejido de granulación. El proceso ocurre en 2 fases: (1) emigración y proliferación de fibroblastos hacia el sitio de la lesión y (2) depósito de MEC por la actividad de estas células. Al tiempo que la cicatrización avanza, el número de fibroblastos y vasos nuevos en proliferación disminuye, y aumenta la síntesis y el depósito de colágeno. La síntesis de colágeno es importante para el desarrollo de la resistencia en la zona de la herida. Por último, el andamiaje de tejido de granulación se convierte en una cicatriz compuesta por fibroblastos muy inactivos con forma ahusada, fibras densas de colágeno, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC. Al tiempo que la cicatriz madura, la degeneración vascular termina por transformar al tejido de granulación con gran vascularidad en una cicatriz pálida y en gran parte avascular.

Regulación del proceso de cicatrización

La cicatrización tisular se regula a partir de las acciones de mediadores químicos y factores de crecimiento que median este proceso y organizan las interacciones entre la matriz extracelular y la celular[29 a 31].

Mediadores químicos y factores de crecimiento. Un número considerable de investigaciones ha contribuido al conocimiento sobre los mediadores

químicos y los factores de crecimiento que orquestan el proceso de cicatrización[1]. Éstos se liberan de manera ordenada a partir de muchas de las células que participan en la regeneración tisular y el proceso de cicatrización. Los mediadores químicos incluyen interleucinas, interferones, FNT-α y derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) que participan en la respuesta inflamatoria[1, 11]. Los factores de crecimiento son moléculas similares a hormonas que interactúan con receptores específicos de la superficie celular para controlar los procesos involucrados en la reparación tisular y la cicatrización de las heridas[32 a 36]. Pueden actuar sobre células adyacentes o sobre la célula que los sintetiza. Los factores de crecimiento se designan según su tejido de origen (p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas [FCDP], factor de crecimiento de fibroblastos [FCF]), su actividad biológica (p. ej., factor de crecimiento transformador [FCT]) o las células sobre las que actúan (p. ej., factor de crecimiento epitelial [FCE] o factor de crecimiento del tejido conectivo tipo β [FCT-β] o VEGF)[33]. Los factores de cre cimiento controlan la proliferación, diferenciación y metabolismo de las células durante el proceso de cicatrización de la herida. Por ejemplo, el VEGF estimula la cicatrización de las heridas por medio del depósito de colágeno, la angiogénesis y la epitelización[34]. El complejo del factor de crecimiento o de la vitronectina mostró de manera específica permitir una cicatrización adecuada en las úlceras venosas, las úlceras por presión y las úlceras del pie diabético[35]. Los factores de crecimiento ayudan en la regulación del proceso inflamatorio; fungen como quimioatrayentes para neutrófilos, monocitos (macrófagos), fibroblastos y células epiteliales, estimulan la angiogénesis y contribuyen a la regeneración de la MEC.

Matriz extracelular. El conocimiento sobre la regeneración y la reparación tisulares se amplió en las últimas décadas para incluir al ambiente complejo de la MEC. La MEC se secreta en el sitio y se constituye en una red de espacios que circundan a las células tisulares. Existen 3 componentes básicos en la MEC: proteínas fibrosas estructurales (p. ej., fibras de colágeno y de elastina), geles hidratados (p. ej., proteoglucanos y ácido hialurónico) que permiten la resiliencia y la lubricación, y glucoproteínas adhesivas (p. ej., fibronectina y laminina) que conectan a los elementos de la matriz entre sí y con las células. La MEC existe en 2 formas básicas: (1) la *membrana basal* que circunda a las células epiteliales, endoteliales y del músculo liso, y (2) la *matriz intersticial*, que se encuentra en los espacios entre las células en el tejido conectivo y entre el epitelio y las células de soporte de los vasos sanguíneos.

La MEC confiere turgencia al tejido blando y rigidez al hueso; provee el sustrato para la adhesión celular; participa en la regulación del crecimiento, el movimiento y la diferenciación de las células que la circundan; permite el almacenamiento y la presentación de las moléculas reguladoras que controlan el proceso de reparación. La MEC también provee el andamiaje para la renovación tisular. Aunque las células de muchos tejidos son capaces de regenerarse, la lesión no siempre deriva en la restauración de la estructura normal, a menos que la MEC se conserve intacta. En particular, la integridad de la membrana basal subyacente es vital para la regeneración del tejido. Cuando la membrana basal se interrumpe, las células proliferan en forma desordenada, lo que origina tejidos desorganizados y no funcionales.

La transición del tejido de granulación al tejido cicatricial, que implica cambios de la composición de la MEC, es fundamental para el proceso de cicatrización de la herida. En el proceso de transición, los componentes de la MEC son degradados por proteasas (enzimas) que se secretan en el sitio a partir de distintas células (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinovia les y epiteliales). Algunas de las proteasas, como las colagenasas, son muy específicas y escinden proteínas específicas en un número limitado de sitios[36]. Esto permite que se conserve la integridad estructural de la MEC, al tiempo que se da la migración de cé lulas. Por efecto de su potencial para producir destrucción tisular, las acciones de las proteasas se encuentran bajo control estrecho. De manera característica se elaboran en una forma inactiva, que debe activarse por la acción de mediadores químicos presentes en el sitio de la lesión y luego se inactiva con rapidez por la acción de inhibidores tisulares. La investigación se ha concentrado en la acción desregulada de las proteasas en trastornos como la degradación de la matriz tisular en la artritis y la neuroinflamación en la esclerosis múltiple, así como en la rigidez arterial que propicia el aumento de la resistencia periférica[36, 37]. La evidencia de un estudio en animales respalda el hecho de que la carencia de un inhibidor tisular de la metaloproteinasa tipo 2 puede conducir a la disfunción del ventrículo izquierdo del corazón y a una remodelación insuficiente de la MEC en respuesta al estrés bioquímico[38].

Comprensión

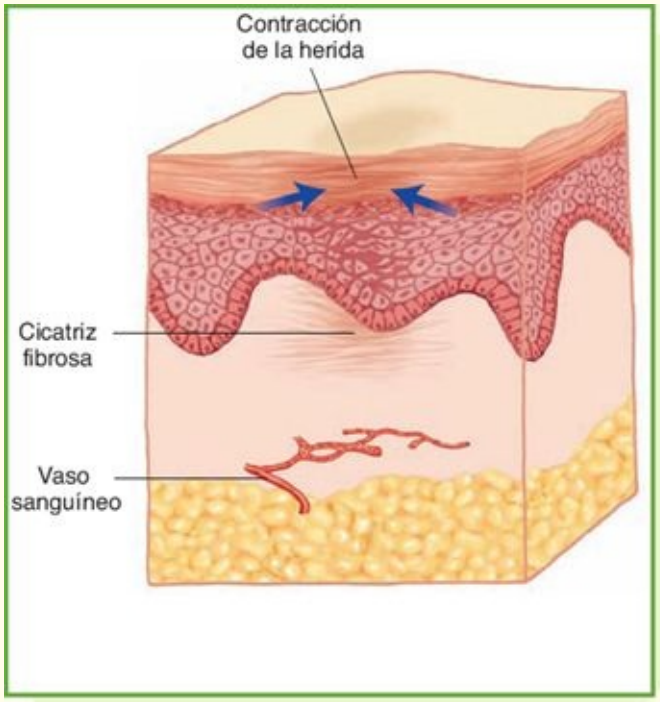
Cicatrización de las heridas

La cicatrización de las heridas implica la restauración de la integridad del tejido lesionado. La cicatrización de las heridas cutáneas, que se utiliza con frecuencia para ilustrar los principios

generales de la cicatrización de las heridas, suele dividirse en 3 fases: (1) inflamatoria, (2) proliferativa, y (3) de contracción de la herida y remodelación. Cada una de éstas es mediada por citocinas y factores de crecimiento.

Fase inflamatoria

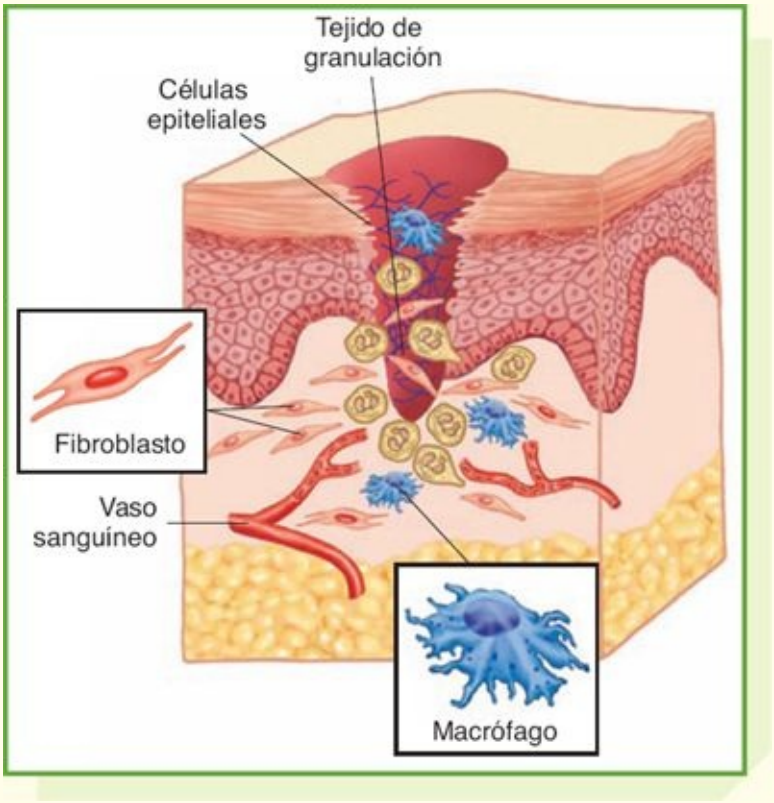
Comienza en el momento de la lesión, con la formación de un coágulo sanguíneo y la migración de leucocitos fagocíticos hacia el sitio de la herida. Las primeras células en llegar, los neutrófilos, ingieren y eliminan a las bacterias y los detritos celulares. Después de 24 h, a los neutrófilos se unen los macrófagos, que siguen ingiriendo detritos celulares y desempeñan un papel esencial en la producción de factores de crecimiento para la fase proliferativa.



Fase proliferativa

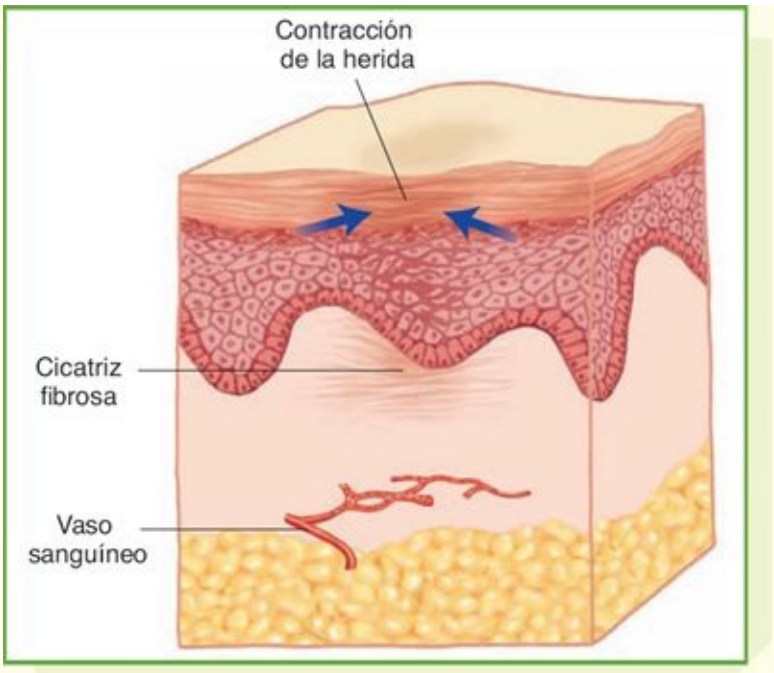
Durante esta fase, los procesos principales se concentran en la construcción de un tejido nuevo para rellenar el espacio de la herida. En este proceso, la célula clave es el *fibroblasto*, una célula del tejido conectivo que sintetiza y secreta colágeno, los proteoglucanos y la glucoproteínas que se requieren para la cicatrización de la herida. Los fibroblastos también producen una familia de factores de crecimiento que

inducen la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos nuevos), la proliferación y la migración de las células endoteliales. El componente final de la fase proliferativa es la epitelización, durante la cual las células epiteliales en los bordes de la herida proliferan para constituir una capa de superficie nueva similar a la que fue destruida por la lesión.



Contracción de la herida y fase de remodelación

Esta fase comienza con el desarrollo de la cicatriz fibrosa alrededor de 3 semanas después de la lesión y puede persistir durante 6 meses o más, lo que depende de la extensión de la herida. Durante esta fase, existe una disminución de la vascularidad y una remodelación persistente del tejido cicatricial por la síntesis simultánea de colágeno a cargo de los fibroblastos y la lisis que ejercen las enzimas colagenasas. Como resultado de estos 2 procesos, la arquitectura de la cicatriz logra incrementar su fuerza tensil y la cicatriz se retrae, de manera que es menos visible.



Cicatrización de heridas

Los tejidos lesionados se reparan a partir de la regeneración de las células del parénquima o mediante reparación con tejido co nectivo en la que el tejido cicatricial sustituye a las células parenquimatosas del tejido lesionado. El objetivo principal del proceso de cicatrización es llenar la brecha generada por la destrucción tisular y restaurar la continuidad estructural de la parte lesionada. Cuando la regeneración no es posible, la cicatrización mediante sustitución con una cicatriz de tejido conectivo constituye un medio para mantener esta continuidad. Si bien el tejido cicatricial llena la brecha generada por la muerte celular, no repara la estructura con células parenquimatosas funcionales. Debido a que las capacidades de regeneración de la mayor parte de los tejidos son limitadas, la cicatrización de las heridas suele implicar cierto grado de reparación con tejido conectivo. Los temas presentados a continuación aluden en particular a las heridas cutáneas.

Cicatrización por primera y segunda intención

Según la extensión de la pérdida tisular, el cierre de la herida y la cicatrización tienen lugar, ya sea por *primera* o *segunda intención* (figura 14-8). Una incisión quirúrgica suturada constituye un ejemplo de cierre por primera intención. Las heridas más grandes (p. ej., quemaduras y heridas en superficies

grandes) que presentan una pérdida importante de tejido y contaminación cicatrizan mediante segunda intención. La cicatrización por segunda intención es más lenta que la de primera intención y da origen a la formación de una cantidad mayor de tejido cicatricial. Una herida que pudo haber cerrado por primera intención puede infectarse y cicatrizar por segunda intención.

Fases de la cicatrización de las heridas

La cicatrización de las heridas a menudo se divide en 3 fases: (1) inflamatoria, (2) proliferativa y (3) de maduración o remodelación[1, 28]. La duración de las fases es bastante predecible en las heridas que cierran por primera intención. En las que cicatrizan por segunda intención, el proceso depende de la extensión de la lesión y del ambiente para la cicatrización.

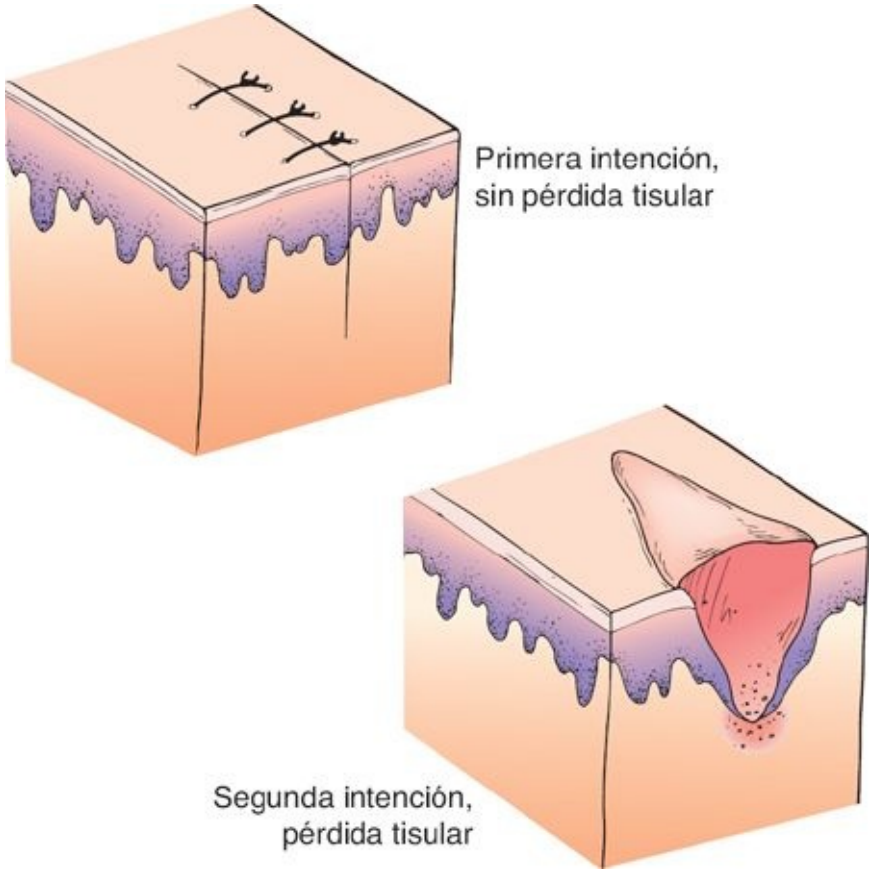


FIGURA 14-8 • Cicatrización de una herida cutánea por primera y segunda intención.

Fase inflamatoria. La fase inflamatoria de la cicatrización de la herida inicia en el momento de la lesión y constituye un período crítico, puesto que prepara el ambiente de la herida para la cicatrización. Incluye la hemostasia y las fases vascular y celular de la inflamación. Los procesos hemostáticos se activan de

inmediato en el momento de la lesión. Se presenta constricción de los vasos sanguíneos lesionados y se desencadena la coagulación de la sangre por efecto de la activación y la agregación plaquetarias. Después de un breve período de constricción, los mismos vasos se dilatan y los capilares incrementan su permeabilidad, lo que permite a los componentes del plasma y la sangre salir hacia el área lesionada. En las heridas superficiales pequeñas, el coágulo pierde fluido y se convierte en una escara (costra) dura y seca que protege el área.

La fase celular de la inflamación ocurre a continuación y se evidencia por la migración de leucocitos fagocíticos que digieren y eliminan a los organismos invasores, la fibrina, los detritos extracelulares y la materia extraña. Los neutrófilos son las primeras células en llegar y suelen estar ausentes para el tercer o cuarto días. Ingieren bacterias y detritos celulares. Después de alrededor de 24 h, los macrófagos, que son las células fagocíticas más grandes, ingresan al área de la herida y permanecen durante un período prolongado. Estas células, que derivan de los monocitos de la sangre, son esenciales para el proceso de cicatrización. Sus funciones incluyen la fagocitosis y la liberación de factores de crecimiento que estimulan el desarrollo de las células epiteliales y la angiogénesis, y atraen a los fibroblastos. Cuando existe un defecto grande en tejidos más profundos, se requiere que los neutrófilos y los macrófagos retiren los detritos y faciliten el cierre de la herida. Si bien una herida puede sanar en ausencia de neutrófilos, no puede cicatrizar si no están presentes los macrófagos.

Fase proliferativa. La fase proliferativa de la cicatrización suele comenzar en el transcurso de 2 o 3 días de producida la lesión, y puede durar hasta 3 semanas en heridas que cicatrizan por primera intención. Durante este período, los procesos principales se concentran en la construcción de tejido nuevo para rellenar el espacio de la herida. En esta fase, desempeña un papel determinante el *fibroblasto*, una célula del tejido conectivo que sintetiza y secreta colágeno y otros elementos intercelulares que se requieren para que cicatrice la herida. Los fibroblastos también producen una familia de factores de crecimiento que inducen la angiogénesis, así como la proliferación y migración de las células endoteliales.

En un lapso de 24 h a 48 h después de la lesión, los fibroblastos y las células endoteliales vasculares comienzan a proliferar para constituir el tejido de granulación, que sirve como cimiento para el desarrollo de tejido cicatricial. Este tejido es frágil y sangra con facilidad por efecto de sus brotes capilares numerosos de desarrollo reciente. Las heridas que cierran por

segunda intención tienen una mayor cantidad de detritos necróticos y exudado que deben retirarse y contienen una mayor cantidad de tejido de granulación. Los vasos sanguíneos recién formados son semipermeables y permiten que las proteínas plasmáticas y los leucocitos salgan hacia los tejidos.

El componente final de la fase proliferativa es la epitelización, que consiste en la migración, la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales en los bordes de la herida para constituir una capa superficial nueva similar a la destruida por la lesión. En las heridas que cicatrizan por primera intención, estas células epidérmicas proliferan y sellan la herida en el transcurso de 24 h a 48 h[28]. Dado que la migración de células epiteliales requiere una superficie vascular húmeda en la herida y es obstaculizada cuando la superficie se encuentra seca o necrótica, la epitelización se retrasa en las heridas abiertas hasta que se forma un lecho de tejido de granulación. Cuando se forma una escara en la herida, las células epiteliales migran entre esa estructura y el tejido viable subyacente; cuando una porción significativa de la herida queda cubierta por tejido epitelial, la costra se levanta.

En ocasiones, es posible la formación de una cantidad excesiva de tejido granulado, conocido también como *excrecencia carnosa*, que puede extenderse por encima de los bordes de la herida, lo que impide la reepitelización. La extirpación quirúrgica o la cauterización química del defecto permiten que la cicatrización prosiga.

Al tiempo que avanza la fase proliferativa, existe una acumulación persistente de colágeno y proliferación de fibroblastos. La síntesis de colágeno alcanza su máximo en el transcurso de 5 días a 7 días y continúa durante varias semanas, dependiendo de la dimensión de la herida. Para la segunda semana, los leucocitos se han retirado en gran medida del área, el edema ha disminuido y la herida comienza a palidecer, mientras que los vasos sanguíneos pequeños se trombosan y degeneran.

Fase de remodelación. La tercera fase de la cicatrización de las heridas, el proceso de remodelación, empieza alrededor de 3 semanas después de la lesión y puede continuar durante 6 meses o más, según la extensión de la lesión. Como lo implica el término, existe una remodelación persistente del tejido cicatricial por la síntesis simultánea de colágeno en los fibroblastos y la lisis por enzimas colagenasas. El resultado de estos 2 procesos es que la arquitectura de la cicatriz se reorienta para incrementar la fuerza tensil en la herida.

La mayor parte de las heridas no recupera la fuerza tensil original de la piel íntegra una vez que se completa la cicatrización. Las heridas que se

suturan en forma cuidadosa de inmediato tras la cirugía cuentan con cerca del 70% de la fuerza tensil de la piel conservada, en gran medida por la colocación de suturas. Esto permite que las personas se desplacen con libertad después de la cirugía sin temor de que se presente dehiscencia de la herida. Cuando las suturas se retiran, por lo general, al final de la primera semana, la fuerza tensil de la herida se aproxima al 10%. Incrementa con rapidez en el transcurso de las 4 semanas siguientes y luego avanza con más lentitud para alcanzar una meseta en un valor aproximado del 70% al 80% de la fuerza tensil de la piel íntegra al final de los 3 meses[28].

Una lesión que cierra por segunda intención sufre una contracción de la herida durante las fases proliferativa y de remodelación. La consecuencia es que la cicatriz que se forma es bastante menor que la herida original. Desde la perspectiva cosmética, esto pudiera ser deseable porque reduce el tamaño del defecto visible. Sin embargo, la contracción del tejido cicatricial sobre las articulaciones y otras estructuras del cuerpo tiende a limitar el movimiento y generar deformidad. Debido a la pérdida de la elasticidad, el tejido cicatricial que se estira no puede recuperar su longitud original.

Una anomalía de la cicatrización que puede presentarse es la formación de *queloides*, masas similares a los tumores que se forman a partir de una producción excesiva de tejido cicatricial (figura 14-9). La tendencia a desarrollar queloides es más común en afroamericanos y parece tener una base genética.

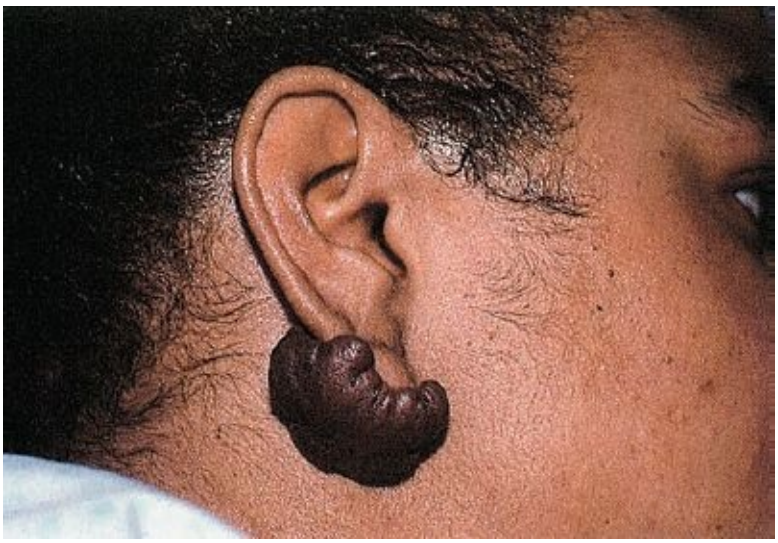


FIGURA 14-9 • Queloide. Mujer afroamericana con piel clara que desarrolló una cicatriz queloide después de una perforación del pabellón auricular (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 97). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

RERAPACIÓN TISULAR Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

- Los tejidos lesionados pueden repararse a partir de la regeneración de las células del tejido lesionado con células del mismo tejido o de tipo parenquimatoso, o por procesos de reparación conectivos en que se utiliza tejido cicatricial para lograr la reparación.
- La cicatrización de la herida se compromete al presentarse condiciones que disminuyen el flujo sanguíneo y la provisión de oxígeno, limitan el aporte de nutrientes y otros materiales necesarios en este proceso, y deprimen las respuestas inflamatoria e inmunitaria; también puede verse afectada por la infección, la dehiscencia de la herida y la presencia de cuerpos extraños.

Factores que afectan la cicatrización de las heridas

Muchos factores locales y sistémicos influyen en la cicatrización de las heridas. Entre las causas que propician anomalías en la cicatrización se encuentran la desnutrición, la aportación deteriorada de flujo sanguíneo y de oxígeno, las anomalías en las respuestas inflamatoria e inmunitaria, la infección, la dehiscencia de la herida y la presencia de cuerpos extraños, así como los efectos de la edad[39]. La diabetes mellitus, la arteriopatía periférica, la insuficiencia venosa y los trastornos nutricionales son alteraciones específicas que reducen la velocidad de la cicatrización. Si bien existen muchos factores que comprometen la cicatrización, la ciencia ha encontrado pocas formas para acelerar el proceso normal de reparación de la herida.

Desnutrición. La cicatrización exitosa de una herida depende en parte de la presencia de reservas adecuadas de proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales. La desnutrición se ha identificado como un factor importante que reduce, o incluso impide, la velocidad de la cicatrización de las heridas[40]. La insuficiencia proteica prolonga la fase inflamatoria de la cicatrización y limita la proliferación de los fibroblastos, la síntesis de colágeno y de matriz proteica, la angiogénesis, y la remodelación de la herida. Los carbohidratos son necesarios como fuente de energía para los leucocitos, además, tienen un efecto protector para las proteínas y ayudan a impedir el consumo de

aminoácidos como combustible cuando se necesitan en el proceso de cicatrización. Los lípidos, constituyentes esenciales de las membranas celulares, son indispensables para la formación de células nuevas.

Si bien la mayor parte de las vitaminas son cofactores básicos para las funciones cotidianas del organismo, las vitaminas A y C desempeñan un papel esencial en el proceso de cicatrización. La vitamina C se requiere para la síntesis del colágeno. En caso de insuficiencia, se presenta una secuenciación inapropiada de aminoácidos, no se da el enlace adecuado de los aminoácidos, los productos colaterales de la síntesis del colágeno no se retiran a partir de la célula, las heridas nuevas no cicatrizan bien y las antiguas presentan dehiscencia. La administración de vitamina C permite restaurar con rapidez el proceso de cicatrización hasta la normalidad. Por su parte, la vitamina A actúa al estimular y dar respaldo a la epitelización, la formación de capilares y la síntesis de colágeno. También se ha demostrado que contrarresta los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides y puede utilizarse para revertirlos en personas que reciben tratamiento crónico con esteroides. Las vitaminas del complejo B son cofactores importantes en las reacciones enzimáticas que contribuyen al proceso de cicatrización de las heridas. Todas son solubles en agua y, excepto por la vitamina B_{12}, que se almacena en el hígado, casi todas deben restituirse a diario. La vitamina K desempeña un papel indirecto en la cicatrización al impedir trastornos hemorragíparos que contribuyen a la formación de hematomas y a infecciones subsecuentes.

El papel de los minerales en la cicatrización de las heridas no se ha definido con claridad. Los macrominerales, que incluyen al sodio, potasio, calcio y fósforo, así como los microminerales, como cobre y zinc, deben estar presentes para permitir la función celular normal. El zinc es un cofactor en distintos sistemas enzimáticos responsables de la proliferación celular. En estudios en animales se encontró que el zinc ayuda a la reepitelización.

Flujo sanguíneo y provisión de oxígeno. A fin de lograr la cicatrización, las heridas deben tener un flujo sanguíneo adecuado para aportar los nutrimentos necesarios y retirar los desechos derivados, las toxinas locales, las bacterias y otros detritos. La cicatrización de la herida puede verse comprometida por un flujo sanguíneo insuficiente derivado de las condiciones de la herida (p. ej., edema) o de problemas de salud preexistentes. La en fermedad arterial y la patología venosa son causas bien documentadas de cicatrización deficiente. En casos de traumatismo, la disminución del volumen sanguíneo puede inducir reducción del flujo hemático hacia los tejidos lesionados.

El oxígeno molecular se requiere para la síntesis de colágeno. La hipoxia

es un factor grave que impide la cicatrización de las heridas, pues se ha demostrado que disminuye el crecimiento de los fibroblastos, la producción de colágeno y la angiogénesis[41, 42]. Las heridas en el tejido isquémico desarrollan infección con más frecuencia que las que se ubican en un tejido bien vascularizado. Los NPM y los macrófagos requieren oxígeno para destruir a los microorganismos que invaden el área. Si bien estas células pueden lograr la fagocitosis en un ambiente con anoxia relativa, no pueden digerir las bacterias.

El tratamiento con oxígeno hiperbárico ha demostrado mejorar la cicatrización de las heridas en numerosos tipos de lesiones al aportar oxígeno con una concentración del 96% al 100%, lo que supera por más de 2 veces su contenido en una presión atmosférica normal a nivel del mar[43]. La meta es incrementar la provisión de oxígeno a los tejidos al aumentar la presión parcial de oxígeno que se encuentra disuelto en el plasma. El incremento de la tensión de oxígeno tisular por efecto del oxígeno hiperbá-rico favorece la cicatrización de las heridas mediante mecanismos diversos, como el aumento en la eliminación de bacterias por los neutrófilos, la limitación del desarrollo de bacterias anaeróbicas, y la promoción de la angiogénesis y la actividad de los fibroblastos. El oxígeno hiperbárico suele reservarse para el tratamiento de heridas problemáticas en las que la hipoxia y la infección interfieren con la cicatrización.

Anomalías de las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Los mecanismos inflamatorios e inmunitarios participan en la cicatrización de las heridas. La inflamación es esencial en la primera fase de cicatrización de la herida, mientras que los mecanismos inmunitarios impiden las infecciones que comprometen la cicatrización. Entre las condiciones que alteran las funciones inflamatoria e inmunitaria se encuentran los trastornos de la función fagocítica, la diabetes mellitus y la administración terapéutica de fármacos corticoesteroides.

Los trastornos fagocíticos pueden dividirse en defectos extrínsecos e intrínsecos. Los trastornos extrínsecos son los que reducen el número total de células fagocíticas (p. ej., fármacos inmunosupresores), alteran la atracción de las células fagocíticas hacia la herida, interfieren con la endocitosis de la bacteria y los agentes extraños que llevan a cabo las células fagocíticas (p. ej., opsonización), o suprimen el número de células fagocíticas (p. ej., fármacos inmunosupresores). Los trastornos fagocíticos intrínsecos derivan de carencias de la vía metabólica para destruir las bacterias ingeridas en la célula fagocítica. Estos trastornos incluyen la enfermedad granulomatosa crónica, un

trastorno hereditario ligado al cromosoma x, en el que existe una insuficiencia de la mieloperoxidasa o de las oxidasas del NADPH. Las carencias de estos compuestos impiden la generación del superóxido y el peróxido de hidrógeno que se requieren para la eliminación de las bacterias.

Muchas personas con diabetes mellitus que presentan heridas no responden bien a los métodos tradicionales para su tratamiento, debido a elevadas concentraciones de glucosa en sangre[44]. La evidencia demuestra que, en estos casos, existe retraso en la cicatrización de las heridas y complicaciones como infecciones prolongadas[44]. De particular relevancia es el efecto de la hiperglucemia sobre la función fagocítica. Los neutrófilos, por ejemplo, muestran disminución en sus funciones quimiotáctica y fagocítica, lo que incluye la endocitosis y la eliminación intracelular de las bacterias cuando se exponen a concentraciones anómalas de glucosa. La enfermedad en los vasos sanguíneos pequeños también es frecuente entre las personas con diabetes, lo que compromete la provisión de células inflamatorias, oxígeno y nutrimentos en el sitio de la herida.

La administración terapéutica de corticoesteroides disminuye el proceso inflamatorio y puede retrasar la cicatrización. Estas hormonas abaten la permeabilidad capilar durante las fases tempranas de la inflamación, alteran las propiedades fagocíticas de los leucocitos e inhiben la proliferación y las funciones de los fibroblastos.

Infección, dehiscencia de la herida y cuerpos extraños. La contaminación y la dehiscencia de la herida, así como los cuerpos extraños, retrasan su cicatrización. La infección compromete todas las dimensiones de la cicatrización[45], prolonga la fase inflamatoria, altera la formación de tejido de granulación e inhibe la proliferación de los fibroblastos y el depósito de fibras de colágeno. Todas las heridas se encuentran contaminadas al producirse la lesión. Si bien las defensas del organismo pueden controlar la invasión de los microorganismos en el momento en que se genera la herida, las heridas muy contaminadas pueden rebasar las defensas del hospedero. El traumatismo y el compromiso de sus defensas también pueden contribuir al desarrollo de las infecciones de las heridas.

La aproximación de los bordes de la herida (p. ej., la sutura de una herida incisional) facilita en gran medida la cicatrización e impide la infección. La epitelización de una herida con bordes en proximidad estrecha se da en el transcurso de 1 o 2 días. Las heridas con defectos grandes tienden a cicatrizar con más lentitud, ya que con frecuencia resulta imposible lograr el cierre en una herida de este tipo. Factores mecánicos, como el incremento de la presión

local o la torsión, pueden hacer que los bordes de las heridas se separen o presenten *dehiscencia*. Los cuerpos extra-ños tienden a propiciar la contaminación bacteriana y a retrasar la cicatrización. Los fragmentos de madera, acero, vidrio y otros compuestos pueden ingresar a la herida en el sitio donde se presenta la lesión y pueden ser difíciles de localizar cuando se atiende la herida. Las suturas también son cuerpos extraños y, si bien son necesarias para el cierre de las heridas quirúrgicas, constituyen un impedimento para la cicatrización. Esta es la razón por la cual las suturas se retiran tan pronto como es posible después de una cirugía. Las infecciones de la herida son una inquietud particular en personas con implante de objetos extraños, como los dispositivos ortopédicos (p. ej., clavos, aparatos para estabilización), marcapasos cardíacos y catéteres para derivación. Estas infecciones son difíciles de tratar y pueden requerir el retiro del dispositivo. Nuevos elementos terapéuticos tópicos relativos a la desbridación y las técnicas diagnósticas han tenido éxito para degradar la biopelícula microbiana que se desarrolla en las superficies de la herida[46, 47].

Heridas por mordedura. Las mordeduras de animales y humanos son en particular problemáticas desde la perspectiva de la infección[48 a 52]. El animal que efectúa la mordida, su localización y el tipo de lesión constituyen determinantes relevantes para el desarrollo de infección. Las mordeduras de gato (30% a 50%) tienen más tendencia a infectarse con *Pasteurella multocida* en comparación con las mordeduras humanas[50]. Las mordeduras caninas, por razones que no están claras, se infectan sólo en alrededor del 5% de los casos y, por lo general, se debe a *P. multicida* o *Capnocytophaga canimorsus*[50]. Las mordeduras causadas por niños suelen ser superficiales y rara vez se infectan, en tanto que las generadas por adultos tienen una tasa mucho más alta de infección. Las heridas por punción tienen más probabilidad de desarrollar infección que las laceraciones, quizá debido a que estas últimas son más fáciles de irrigar y desbridar.

El tratamiento de heridas por mordedura incluye la irrigación vigorosa y la limpieza, así como la desbridación o el retiro del tejido necrótico. El cierre de este tipo de heridas con suturas para facilitar la cicatrización por primera intención depende del lugar donde se localicen y de la presencia de infección. Las heridas que no se encuentren infectadas y requieren cierre por cuestiones mecánicas o cosméticas pueden suturarse. Las heridas de la mano no suelen suturarse debido a que la infección en el espacio cerrado de la mano puede generar pérdida de la función. En general, se acostumbra administrar antibióticos con fines profilácticos a las personas con mordeduras de riesgo

elevado (p. ej., mordeduras de gato en cualquier localización y mordeduras humanas o de animales en la mano). Todas las personas con mordeduras deben ser evaluadas para determinar si requieren profilaxia antitetánica o antirrábica.

Efecto de la edad sobre la cicatrización de las heridas

Cicatrización de heridas en neonatos y niños. La cicatrización de las heridas en los niños es similar a la que se observa en el adulto[53]. El niño tiene una mayor capacidad para la reparación que el adulto, pero puede carecer de las reservas necesa rias para asegurar una cicatrización apropiada. La falta de reservas se hace evidente cuando el desequilibrio electrolítico, el cambio súbito de la temperatura y la diseminación rápida de la infección ocurren con facilidad. El neonato y el niño pequeño pueden tener un sistema inmunitario inmaduro y carecer de experiencia antigénica respecto de los organismos que contaminan las heridas. Mientras más pequeño sea el niño, existe más probabilidad de que su sistema inmunitario no esté desarrollado del todo.

La cicatrización exitosa de las heridas también depende de una nutrición adecuada. Los niños requieren calorías suficientes para mantener su crecimiento y la cicatrización de las heridas. Con frecuencia, el neonato prematuro nace con sistemas orgánicos inmaduros y reservas energéticas mínimas, pero con requerimientos metabólicos elevados, una condición que predispone al compromiso de la cicatrización de las heridas.

Los niños con ciertas afecciones comórbidas, como diabetes y problemas por malabsorción, tienen un mayor riesgo de complicación de las heridas. De igual manera, tienen más tendencia a desarrollar pérdida de la integridad de la piel o úlceras por presión. La escala Q de Braden se utiliza para valorar la pérdida de continuidad de la piel y está diseñada de manera específica para la utilización en niños[54].

Cicatrización de las heridas en adultos mayores. En la piel, en envejecimiento se presentan distintos cambios estructurales y funcionales, lo que incluye la disminución del grosor dérmico, la disminución del contenido de colágeno y la pérdida de elasticidad[55]. Los cambios que se observan en la piel al avanzar la edad se complican por los efectos de la exposición al sol. Puesto que estos efectos son acumulativos, los adultos mayores presentan más modificaciones en la estructura cutánea.

Se piensa que la cicatrización de las heridas se compromete de manera progresiva al avanzar la edad. Los adultos mayores muestran disminución en la síntesis de colágeno y fibroblastos, compromiso de la contracción de las heridas y reepitelización más lenta de las heridas abiertas[55]. Si bien la

cicatrización de una herida puede retrasarse, la mayoría cicatriza, incluso en el adulto mayor debilitado que experimenta procedimientos quirúrgicos mayores.

En comparación con personas menores, los adultos mayores son más vulnerables al desarrollo de heridas crónicas, en especial úlceras por presión, diabéticas e isquémicas, que cicatrizan con más lentitud. Sin embargo, más que a la edad, es más probable que estas heridas se deban a otros trastornos, como inmovilidad, diabetes mellitus o vasculopatía[56]. Actualmente, se estudian fórmulas nuevas específicas para adultos mayores que, por alguna enfermedad, presenten cicatrización lenta de heridas, y se analizan las evaluaciones farmacoeconómicas[56]. La evidencia sugiere que en los adultos mayores la fórmula nutricional debe valorarse para asegurar que se correlacione con las necesidades de cada persona y que incluya de manera específica arginina, zinc, proteínas y vitamina C[56].

EN RESUMEN

La capacidad de los tejidos para reparar el daño provocado por una lesión depende de la facultad del organismo para restituir las células parenquimatosas y organizarlas con base en la estructura original. La regeneración describe el proceso por el cual el tejido se sustituye por células de tipo y función similares. La cicatrización por regeneración se limita al tejido con células capaces de dividirse y sustituir a las células

lesionadas. Las células del organismo se dividen en varios tipos, de acuerdo con su capacidad para regenerarse: células lábiles, como las células epiteliales de la piel y el tubo digestivo, que siguen regenerándose durante toda la vida; células estables, como las del hígado, que no es normal que se dividan, pero son capaces de regenerarse si se les confronta con un estímulo apropiado; y células permanentes o fijas, como las neuronas, que son incapaces de regenerarse. La reparación con tejido cicatricial implica la sustitución por tejido conectivo fibroso del tejido lesionado que no puede repararse mediante regeneración.

La cicatrización de la herida puede darse por primera o segunda intención y, por lo general, se divide en 3 fases: inflamatoria, proliferativa y de maduración o remodelación. En las heridas que cicatrizan por primera intención, la duración de las fases es bastante predecible. En las heridas que cierran por

segunda intención, el proceso depende de la extensión de la lesión y del ambiente para la cicatrización. Ésta puede comprometerse o complicarse ante factores como desnutrición, limitación del flujo sanguíneo y la provisión de oxígeno, disminución de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, e infección, dehiscencia de la herida y presencia de cuerpos extraños. En los lactantes y los niños pequeños la cicatrización de las heridas, por lo general, no se compromete, a menos que exista un problema de higiene; los adolescentes tienden a presentar sequedad cutánea que puede limitar la velocidad de la cicatrización de las heridas[57]. Los adultos mayores experimentan sequedad cutánea y disminución de la grasa subcutánea, lo que pueden prolongar el tiempo de la cicatrización[57].

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un adolescente de 15 años se presenta con dolor abdominal, temperatura de 38 °C y elevación del conteo leucocitario hasta 13 000 células/µl, con incremento de los neutrófilos. Se establece un diagnóstico tentativo de apendicitis.
   A. Explique la relevancia del dolor en relación con la respuesta inflamatoria de la fiebre y el incremento del conteo leucocitario?
   B. ¿Cuál es la causa de la fiebre y el incremento del conteo leucocitario?
   C. ¿Cuál sería el tratamiento de elección para este paciente?
2. El ácido acetilsalicílico y otros AINE se utilizan para controlar las manifestaciones de los trastornos inflamatorios crónicos como la artritis.
   A. Explique su mecanismo de acción desde la perspectiva del control de la respuesta inflamatoria.
3. Después de un infarto de miocardio, el área del músculo cardíaco que sufre necrosis por la carencia de irrigación sanguínea cicatriza mediante sustitución por tejido cicatricial.
   A. Compare la función del músculo cardíaco sustituido por tejido cicatricial con la del músculo cardíaco circundante normal.
4. Un varón de 35 años se presenta con un absceso grande en la pierna. Le indica que se lesionó mientras realizaba trabajos de reparación en su casa y piensa que pudiera haber una astilla de madera en el área afectada.
   A. Explique los sucesos que participan en la formación de un absceso.
   B. Se indica al paciente que se requieren la incisión y el drenaje de la lesión para permitir su cicatrización. Explique por qué.
   C. El paciente se muestra renuente a que se le practique el procedimiento y pregunta si un antibiótico funcionaría de la misma manera. Explique la razón por la que los antibióticos aislados no suelen ser efectivos para eliminar los microorganismos contenidos en un absceso.

Referencias

1. Rubin E., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Rho Y. H., Chung C. P., Oeser A., et al. (2009). Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Arthritis Care & Research* 61(11), 1580–1585.

3. Schmid-Schonbein G. W. (2006). Analysis of inflammation. *Annual Review of Biochemistry* 8, 93–131.
4. Szekanecz Z., Koch A. E. (2004). Vascular endothelium and immune responses: Implications for inflammation and angiogenesis. *Rheumatology Clinics of North America* 30, 97–114.
5. Wiel E., Vallet B., ten Cate H. (2005). The endothelium in intensive care. *Critical Care Clinics* 21, 403–416.
6. Attia F., Maaty A., Kalil F. A. (2011). Circulating endothelial cells as marker of vascular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus by real-time polymerase chain reaction. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 135(11), 1482–1485.
7. Steinhubl S. R. (2007). Platelets as mediators of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21, 115–121.
8. Gawaz M., Langer H., May A. E. (2005). Platelets in inflammation and atherogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 115, 3378–3384.
9. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Ng M. F. Y. (2010). The role of mast cells in wound healing. *International Wound Journal* 7(1), 55–61.
12. Kindt T. J., Osborne B. A., Goldsby R. A. (2007). *Kuby immunology* (6th ed.). New York: WH Freeman.
13. Frenette P. S., Wagner D. D. (1996). Adhesion molecules: Parts I and II. *New England Journal of Medicine* 334, 1526–1529; 335, 43–45.
14. Bochner B. S. (2004). Adhesion molecules as therapeutic targets. *Immunology Clinics of North America* 24, 615–630.
15. Stein D. M., Nombela-Arrieta C. (2005). Chemokine control of lymphocyte trafficking: A general review. *Immunology* 116, 1–12.
16. Calder P. C. (2006). Long-chain polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Scandinavian Journal of Food & Nutrition* 50(Suppl 2), 54–61.
17. Well R., Ross R. P., Fitzgerald G. F., et al. (2010). Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long chain omega 3 fatty acids. *Nutrition Reviews* 68(5), 280–289.
18. Harper C. R., Jacobson T. A. (2005). Usefulness of omega-3 fatty acids and prevention of coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 96, 1521–1529.
19. vander Poll T., Boer J. D., Levi M. (2011). The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Current Opinion in Infectious Disease* 24(3), 273–278.
20. Zipfel P. F., Skerka C. (2009). Complement regulators and inhibitory proteins. *Nature Reviews Immunology* 9, 729–740.
21. Dunkelberger J. R., Song W. C. (2010). Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research* 20, 34–50.
22. Frank M. M. (2010). Complement disorders and hereditary angioedema. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 125, S262–S271.
23. Gossain A., Gamelli R. L. (2005). A primer on cytokines. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 26, 7–12.
24. Charo I., Ransohoff R. M. (2006). The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New England Journal of Medicine* 354, 610–621.
25. Gusto T. (2011). Multiple organ failure in sepsis: Prognosis and role of systemic inflammatory response. *Current Opinion in Critical Care* 17(21), 153–159.
26. Windgassen E. B., Funtowicz L., Lunsford T. N., et al. (2011). C- Reactive protein and high-sensitivity CRP: An update for clinicians. *Postgraduate Medicine* 123(1), 114–119.
27. Casey G. (2011). Wound healing—repair at the expense of function. *Kai Tiaki Nursing New Zealand* 17(6), 22–27.

28. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. (Eds.) (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (7th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
29. Whitney J. D. (2005). Overview: Acute and chronic wounds. *Nursing Clinics of North America* 40, 191–205.
30. Wei L., Dasgeb B., Phillips T., et al. (2005). Wound-healing perspectives. *Dermatology Clinics* 23, 181–192.
31. Strecker-McGraw M. K., Jones T. R., Baer D. G. (2007). Soft tissue wounds and principles of healing. *Emergency Medical Clinics of North America* 25, 1–22.
32. Cross K. J., Mustoe T. A. (2003). Growth factors in wound healing. *Surgical Clinics of North America* 83, 531–545.
33. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M., et al. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair & Regeneration* 16(5), 585–601.
34. Asadi M. R., Torkaman G., Hedayati M. (2011). Effect of sensory and motor electrical stimulation in vascular endothelial growth factor expression of muscle and skin in full thickness wound. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 48(3), 195–201.
35. Upton Z., Wallace H. J., Shooter G. K., et al. (2011). Human pilot studies reveal the potential of a vitronectin growth factor complex as a treatment for chronic wounds. *International Wound Journal* 8(5), 522–532.
36. Parks W. C. (1999). Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair and Regeneration* 7, 423–432.
37. Kandalam V., Basu R., Moore L., et al. (2011). Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress. *Circulation* 124(19), 2094–2105.
38. Briones A. M., Arribas S. M., Salaices M. (2010). Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(2), 187–194.
39. Burns J. L., Mancoll J. S., Phillips L. G. (2003). Impairments of wound healing. *Clinical Plastic Surgery* 30, 47–56.
40. Timms L. (2011). Effect of nutrition on wound healing in older people: A case study. *British Journal of Nursing* 20, S4–S10.
41. Panuncialman J., Falanga V. (2009). The science of wound bed preparation. *Surgical Clinics of North America* 89(3), 611–626.
42. Xing D., Liu L. Marti G. P., et al. (2011). Hypoxia and hypoxia-inducible factor in the burn wound. *Wound Repair & Regeneration* 19(2), 205–213.
43. Kuffler D. P. (2010). Hyperbaric oxygen therapy: An overview. *Journal of Wound Care* 19(2), 77–79.
44. Sharp A., Clark J. (2011). Diabetes and its effects on wound healing. *Nursing Standards* 25(45), 41–47.
45. Hunt T. K., Hopf H. W. (1977). Wound healing and wound infection. *Surgical Clinics of North America* 77, 587–605.
46. Wolcott R. D., Cox S. B., Dowd S. E. (2010). Healing and healing rates of chronic wounds in the age of molecular pathogen diagnostics. *Journal of Wound Care* 19(7), 272–278, 280–281.
47. Black C. E., Costerton J. W. (2010). Current concepts regarding the effect of wound microbial ecology and biofilms on wound healing. *Surgical Clinics of North America* 90(6), 1147–1160.
48. Shukla S. K., Cohen M. S. (2010). Human bite wounds to the hand. *Current Orthopedic Practice* 21(6), 556–558.
49. Hansen J. J., Ahmed A. (2010). Emergent management of bite wounds. *Emergency Medicine* 42(6), 6–11.
50. Dunphy L. M. Winland-Brown J. E., Porter B., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: F A Davis.
51. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
52. Granick M. S., Gamelli R. L. (Eds.) (2007). *Surgical wound healing and management*. New York:

Informs Healthcare USA.
53. Ball J., Bindler R., Cowen K. (2012). *Principles of pediatric nursing: Caring for children* (5th ed.). Boston, MA: Pearson.
54. Curley M. A., Razmus I. S., Roberts K. E., et al. (2003). Predicting pressure ulcer risk in pediatric patients. *The Braden Q Scale, Nursing Research* 52(1), 22–33.
55. Thomas H. A., Hardman M. J. (2009). Delayed wound healing in elderly people. *Reviews in Clinical Gerontology* 19(3), 171–184.
56. Cereda E., Gini A., Pedrolli C., et al. (2009). Disease specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: A randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatric Society* 57(8), 1395–1402.
57. Jenson S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la respuesta inmunitaria

15

Nancy A. Moriber

TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA
- Deficiencias de la inmunidad humoral (células B)
  - *Hipogammaglobulinemia transitoria del período neonatal y la lactancia*
  - *Trastornos por inmunodeficiencia humoral primaria*
  - *Trastornos por inmunodeficiencia humoral secundaria*
- Deficiencias de la inmunidad mediada por células (células T)
  - *Trastornos por insuficiencia primaria de la inmunidad mediada por células*
  - *Trastornos por insuficiencia secundaria de la inmunidad mediada por células*
- Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B
  - *Trastornos por inmunodeficiencia combinada grave*
  - *Trastornos por inmunodeficiencia combinada*
- Trastornos del sistema del complemento
  - *Trastornos primarios del sistema del complemento*
  - *Trastornos secundarios del sistema del complemento*
- Trastornos de la fagocitosis
  - *Trastornos primarios de la fagocitosis*
  - *Trastornos secundarios de la fagocitosis*
- Trasplante de células troncales

TRASTORNOS POR HIPERSENSIBILIDAD

Tipo I, trastornos por hipersensibilidad inmediata
Reacciones anafilácticas (sistémicas)
Reacciones atópicas (locales)
Tipo II, trastornos mediados por anticuerpos
Destrucción celular activada por el complemento
Citotoxicidad dependiente de anticuerpos
Inflamación mediada por complemento y anticuerpos
Disfunción celular mediada por anticuerpos
Tipo III, trastornos mediados por complejos inmunitarios
Trastornos sistémicos por complejos inmunitarios
Reacciones localizadas por complejos inmunitarios
Tipo IV, trastornos de hipersensibilidad mediada por células
Dermatitis por contacto alérgica
Neumonitis por hipersensibilidad
Alergia al látex
INMUNOPATOLOGÍA DEL TRASPLANTE
Mecanismos que participan en el rechazo del trasplante
Enfermedad de injerto contra hospedero
ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA
Tolerancia inmunitaria
Tolerancia de las células B
Tolerancia de las células T
Mecanismos de la enfermedad autoinmunitaria
Herencia
Factores ambientales
Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria

El sistema inmunitario humano es un sistema complejo y multidimensional diseñado para proteger al hospedero contra la invasión de sustancias extrañas, microorganismos y toxinas. Además, ayuda a proteger contra la proliferación de células neoplásicas y desempeña un papel fundamental en el proceso de la inflamación y la cicatrización de heridas. Desafortunadamente, bajo ciertas circunstancias el sistema inmunitario puede volverse ineficiente o hiperactivo, lo que genera el desarrollo de trastornos debilitantes o potencialmente mortales. Estos procesos de enfermedad pueden manifestarse como trastornos por inmunodeficiencia, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, rechazo de trasplante y alteraciones autoinmunitarias. De manera independiente a su

manifestación, la causa subyacente puede rastrearse hasta una anomalía de uno de los componentes celulares o químicos de la respuesta inmunitaria innata o adaptativa.

TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Identificar las diferencias entre los trastornos por inmunodeficiencia primarios y secundarios.
- Comparar y contrastar la patología y las manifestaciones clínicas de los trastornos por inmunodeficiencia humoral (células B), celular (células T) y combinada (células T y B).
- Analizar la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de los trastornos del complemento, entre otros el edema angioneurótico hereditario.

La inmunodeficiencia se define como una anomalía en uno o más de los componentes del sistema inmunitario que se traduce en un aumento en la susceptibilidad a los estados patológicos que en circunstancias normales se erradican gracias a una respuesta inmunitaria con función apropiada, lo que incluye la infección por microorganismos invasores o el desarrollo de síndromes neoplásicos. Los síndromes por inmunodeficiencia pueden clasificarse en primarios o secundarios (que se desarrollan en una fase posterior de la vida). Los trastornos por inmunodeficiencia primaria pueden ser congénitos o heredarse como un rasgo relacionado con el sexo, autosómico dominante o autosómico recesivo. Los trastornos por inmunodeficiencia secundaria se desarrollan en una fase posterior de la vida a causa de otros estados fisiopatológicos, como desnutrición, cánceres diseminados, infección de las células del sistema inmunitario—en especial el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)—, y por el tratamiento con fármacos inmunosupresores, como agentes quimioterapéuticos, corticoesteroides o medicamentos contra el rechazo del trasplante. Las manifestaciones clínicas y el impacto sobre el desempeño cotidiano del paciente dependen del trastorno por inmunodeficiencia específico y el grado de disfunción del sistema inmunitario. En el recuadro 15-1 se resumen las distintas categorías de los trastornos por inmunodeficiencia.

El sistema inmunitario está constituido por 2 sistemas distintos, pero interrelacionados: el inmunitario innato y el adaptativo. Ambos actúan de manera concertada para proteger al organismo de la infección y la enfermedad. El sistema inmunitario innato constituye la primera línea de defensa del organismo contra la infección. Recurre a respuestas celulares y químicas rápidas, pero inespecíficas. Entre éstas se encuentran los leucocitos fagocíticos (p. ej., neutrófilos, macrófagos), las células asesinas naturales (NK), los mediadores químicos como las quimiocinas y las citocinas, y el sistema del complemento. El sistema inmunitario adaptativo difiere del innato en cuanto a su capacidad para mostrar «memoria» sobre los organismos invasores y las sustancias tóxicas. La respuesta inmunitaria adaptativa se desarrolla con más lentitud pero con gran especificidad. Los linfocitos T y B del sistema inmunitario innato poseen la capacidad para expresar sus receptores (células T) y sintetizar inmunoglobulinas (Ig; células B) en miles de millones de combinaciones distintas, lo que les permite tener como blanco una cantidad idéntica de epítopes, virus y microorganismos distintos.

La capacidad del sistema inmunitario adaptativo para actuar de manera efectiva depende de la interacción de 2 mecanismos diferentes pero en conexión íntima, la respuesta humoral (mediada por células B) y la mediada por células (que depende de las células T). La respuesta inmunitaria humoral depende de la habilidad de los linfocitos B para sintetizar Igs específicas contra ciertos antígenos y células de «memoria». En contraste, la respuesta mediada por células depende de la capacidad de los linfocitos T para sintetizar distintas citocinas, de presentar antígenos a los linfocitos B para ser destruidos y, en el caso de las células T citotóxicas, de eliminar células infectadas con microorganismos intracelulares. Resulta esencial que las células de las respuestas humoral y mediada por células trabajen en conjunto en la defensa contra los microorganismos invasores y los procesos patológicos. Por ejemplo, la activación de los linfocitos B y la síntesis subsecuente de Ig (p. ej., IgG frente a IgA) dependen de la presencia de ciertas citocinas, que son producidas de manera específica por células T cooperadoras. En contraste, los linfocitos T citotóxicos dependen de la presencia de Igs específicas, sintetizada por la células B (células plasmáticas), para destruir las células con infección viral y las partículas virales libres antes de que se diseminen hacia otros blancos celulares.

Aunque las deficiencias inmunitarias primarias (DIP) son raras como procesos patológicos aislados, son más bien frecuentes como un grupo general de trastornos[1]. Cálculos recientes colocan la prevalencia general de las

DIP en Estados Unidos en 1:2 000[2]. Alrededor del 65% de estos casos se presenta como un síndrome primario por insuficiencia de anticuerpos[3]. La incidencia se ha elevado de 2,4 por 100 000 entre los años de 1976 a 1980 hasta 10,3 por 100 000 entre 2001 y 2006[4]. Este incremento se atribuye a una mayor conciencia sobre a las DIP y, por ende, a su diagnóstico y no a un aumento real del número de casos nuevos[4]. En años recientes se ha tenido gran cantidad de investigación para identificar los defectos genéticos y bioquímicos que inducen el desarrollo de las DIP. Esto llevó al desarrollo de tratamientos y terapias mejorados para los pacientes con DIP, que disminuyen la incidencia de infecciones que ponen en riesgo la vida[1]. En la actualidad existen más de 100 DIP documentadas, aunque de manera continua de identifican trastornos nuevos[5]. La mayoría de estos trastornos se heredan como rasgos autosómicos recesivos, varios se vinculan con el sexo y se deben a mutaciones del cromosoma x; las causas de algunos otros aún no se identifican[5]. La causa de raíz de muchas de las DIP implica mutaciones que afectan las vías de señalización (p. ej., citocinas y señalización para citocinas, subunidades de receptores y vías metabólicas) que determinan el desarrollo y la función de las células inmunitarias. Con frecuencia, la autoinmunidad se relaciona con las DIP, dado que la capacidad del sistema inmunitario para diferenciar lo propio de lo ajeno también se afecta[1, 6].

RECUADRO 15-1 ESTADOS DE INMUNODEFICIENCIA

Inmunodeficiencia humoral (células B)

Primaria

Hipogammaglobulinemia ligada al x.
Inmunodeficiencia común variable.
Deficiencia selectiva de IgG, IgA e IgM.

Secundaria

Aumento en las pérdidas de inmunoglobulina (síndrome nefrótico).

Inmunodeficiencia celular (células T)

Primaria

Aplasia congénita del timo (síndrome de DiGeorge).
Síndrome de hipergammaglobulinemia M.

Secundaria

Enfermedad maligna (enfermedad de Hodgkin y otras).
Supresión transitoria de la producción y la función de las células T secundaria a infección viral aguda.
VIH/sida.

Inmunodeficiencia combinada de células B y T

Primaria

Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al x.
Autosómica recesiva (insuficiencia de DAA, insuficiencia de Jak3).
Síndrome de Wiskott-Aldrich.
Ataxia-telangiectasia.
Síndrome de inmunodeficiencia combinada.

Secundaria

Radiación.
Supresión inmunitaria y fármacos citotóxicos.

Trastornos del sistema del complemento

Primaria

Insuficiencia hereditaria de proteínas del complemento.
Insuficiencia hereditaria del inhibidor C1 (edema angioneurótico).

Secundaria

Trastornos adquiridos con consumo de factores del complemento.

Trastornos de la fagocitosis

Primaria

Enfermedad granulomatosa crónica.
Síndrome de Chédiak-Higashi.

Secundaria

Inducidos por fármacos (corticoesteroides y tratamiento inmunosupresor).
Diabetes mellitus.

Muchos trastornos primarios por inmunodeficiencia tienen complicaciones debilitantes y que ponen en riesgo la vida. Aunque es posible su detección temprana, los pediatras no realizan la prueba con regularidad. Para los neonatos que nacen con inmunodeficiencia combinada grave de células T y B, el diagnóstico temprano resulta esencial antes de que desarrollen infecciones graves y se les administren vacunas con virus vivos atenuados (p. ej., sarampión, parotiditis, rubeola, varicela, bacilo Calmette-

Guérin), que pueden tener consecuencias devastadoras y amenazar la vida[7].

Los niños con DIP a menudo presentan antecedentes de infecciones recurrentes graves, refractarias al tratamiento. De hecho, la edad promedio de referencia para realizar pruebas inmunitarias tras una infección recurrente grave se aproxima a los 6 meses de edad[7]. Por lo general, las infecciones afectan las vías respiratorias y derivan de organismos que en forma tradicional no se identifican en esta población. El Primary Immunodeficiency Resource Center de la Jeffrey Modell Foundation desarrolló un listado con 10 de los signos de alerta que con más frecuencia pueden identificarse en un niño como consecuencia de una DIP[8]. En el transcurso de 1 año, éstos pueden incluir cuadros recurrentes de infecciones óticas, infecciones sinusales y neumonía que no responden a un ciclo largo (uno o dos meses) de antibióticos, la detención del crecimiento y el desarrollo durante la lactancia, la persistencia de moniliasis oral o infecciones micóticas, la formación recurrente de abscesos en la piel o en otros órganos, y el antecedente familiar de inmunodeficiencia primaria. Dado que estos trastornos son con frecuencia hereditarios, el antecedente familiar positivo puede facilitar el diagnóstico. Se demostró que las áreas del mundo donde existen tasas elevadas de consanguinidad (descendencia de un mismo ancestro) cuentan con una tasa de prevalencia mucho mayor que la que se identifica en la población general[1]. En una cohorte de pacientes del *Children's Hospital*, en El Cairo, Egipto, 62,5% de los pacientes con diagnóstico de DIP tenía progenitores consanguíneos[9]. Además, la identificación del microorganismo infectante puede hacer más fácil el establecimiento del diagnóstico de una variante específica de DIP. Las infecciones bacterianas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) se observan con frecuencia en los casos en que existe insuficiencia de anticuerpos, mientras que las infecciones graves por virus, hongos y microorganismos oportunistas se presentan la mayoría de las veces por insuficiencia de células T[5, 6]. Las infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas, en particular *S. pneumoniae*, son comunes en personas con insuficiencia del complemento[10]. Las infecciones recurrentes por estafilococos y otros microorganismos positivos a catalasa son frecuentes en personas con trastornos que afectan sobre todo la fagocitosis. La tabla 15-1 resume los tipos de infecciones que se producen con los distintos tipos de alteraciones por inmunodeficiencia primaria.

TABLA 15-1 MICROORGANISMOS INFECCIOSOS QUE SE ASOCIAN CON FRECUENCIA A LAS PRINCIPALES CATEGORÍAS DE TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA

TRASTORNO POR INMUNODEFICIENCIA	VIRUS	BACTERIAS	HONGOS	PROTOZOARIOS
Inmunodeficiencia mediada por células B (humoral)	Enterovirus	*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae*	No	*Giardia lamblia*
Inmunodeficiencia mediada por células T (mediada por células)	Herpesvirus	*Salmonella typhi*, todas las micobacterias	*Candida albicans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Aspergillus fumigatus*	
Inmunodeficiencia combinada de células T y B	Todos	*S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma hominis*, flora entérica	*C. albicans, Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*)	*Toxoplasma gondii*
Trastornos del sistema del complemento		*S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae*		
Trastornos de la fagocitosis (neutrófilos y monocitos)		*S. aureus*, enteric flora, *P. aeruginosa*, todas las micobacterias	*A. fumigatus, C. albicans, Nocardia asteroides*	

De Abbas A. K. (2005). Diseases of immunity. En Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. (Eds.), *Pathologic basis of disease* (7ª ed., p. 240). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; Verbsky J. W., Grossman W. J. (2006). Cellular and genetic basis of primary immune deficiencies. *Pediatric Clinics of North America* 53, 649–684; y Bonilla F. A., Geha R. S. (2006). Update on primary immunodeficiency diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, S435–S441.

Deficiencias de la inmunidad humoral (células B)

Las inmunodeficiencias humorales se relacionan de manera primordial con la disfunción de las células B y la disminución de la síntesis de Ig. Puesto que los linfocitos B son esenciales para montar una defensa normal contra la invasión bacteriana, las personas con inmunodeficiencias humorales tienen mayor riesgo de presentar infecciones recurrentes por *S. pneumoniae, H. influenzae, Staphylococcus aureus* y varios microorganismos gramnegativos, entre otros *Seudomonas*[6]. En general, la inmunidad humoral no suele ser tan importante en la defensa contra bacterias intracelulares (micobacterias), hongos y protozoarios, por lo que resulta habitual la infección recurrente por estos microorganismos. Ya que la función de las células T no se afecta, la respuesta del organismo humano ante la infección viral es normal.

Hipogammaglobulinemia transitoria del período neonatal y la lactancia

En el momento del nacimiento, los neonatos se encuentran protegidos de la infección por los anticuerpos IgG de la madre que atravesaron la placenta durante el desarrollo fetal. En condiciones normales, muestran insuficiencia de IgA, IgM, IgD e IgE, debido a que estas Ig normalmente no atraviesan la placenta. Durante los primeros 6 meses de vida, las concentraciones maternas de anticuerpos declinan de manera gradual, al tiempo que el sistema inmunitario humoral del lactante se encarga de la síntesis de anticuerpos, para alcanzar las concentraciones del adulto entre el primer y segundo año de edad.

En infantes con hipogammaglobulinemia transitoria del período neonatal y la lactancia (HTNL) existe reducción de uno o más de los niveles séricos de

Ig, lo que da origen a la infección recurrente[11, 12]. La mayoría de las veces, estos pacientes presentan insuficiencia, tanto de IgG como de IgA, pero se refieren casos con disminución aislada de IgA o disminución de IgG, IgA e IgM. Los síntomas de la HTNL suelen manifestarse al tiempo que las concentraciones de anticuerpos tipo IgG maternos declinan a lo largo de los primeros 6 meses de vida y el sistema inmunitario del lactante es incapaz de sintetizar una cantidad adecuada de Ig por sí mismo. Las manifestaciones clínicas que se presentan con más frecuencia incluyen infecciones de la vía respiratoria superior, infecciones de las vías respiratorias inferiores (entre otras, neumonía), alergias y asma alérgica[11]. En general, el tratamiento de la HTNL consiste en administrar antibióticos profilácticos, pero existe cierta evidencia de que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) pudiera desempeñar algún papel en el mejoramiento de la calidad de vida y la detención del ciclo de infección que con frecuencia se identifica en estos niños[13]. La mayoría de los casos de HTNL se resuelve de modo espontáneo alrededor de los 3 años de edad, aunque algunos persisten hasta la adolescencia y a menudo se relacionan con otros síndromes de inmunodeficiencia primaria[11, 12].

Trastornos por inmunodeficiencia humoral primaria

Los trastornos de inmunodeficiencia primaria que afectan la diferenciación de las células B y la síntesis de anticuerpos derivan de anomalías de la diferenciación y la maduración de las células troncales linfoides en la médula ósea. Las células B inmaduras o vírgenes que expresan IgM (IgM+) en su superficie salen de la médula ósea y migran hacia los tejidos linfoides periféricos. Tras la estimulación por antígenos y células T, sufren un «cambio de clase», en el que pierden la IgM de la superficie y se convierten en células B plasmáticas secretoras que expresan otros tipos de Ig, como IgG, IgA e IgE (figura 15-1)[6]. Los trastornos por inmunodeficiencia humoral primarios pueden interrumpir la síntesis de una o todas las Ig en cualquier punto a lo largo del ciclo de diferenciación y maduración.

Agammaglobulinemia ligada al x. La agammaglobulinemia ligada al x (ALX) es un trastorno hereditario recesivo ligado al sexo, que afecta a uno de cada 250 000 varones[14 a 16]. Es una inmunodeficiencia humoral primaria que deriva de un defecto en el desarrollo temprano de las células B, que determina una disminución intensa en la formación, maduración y sobrevivencia de los linfocitos B maduros[15, 16].

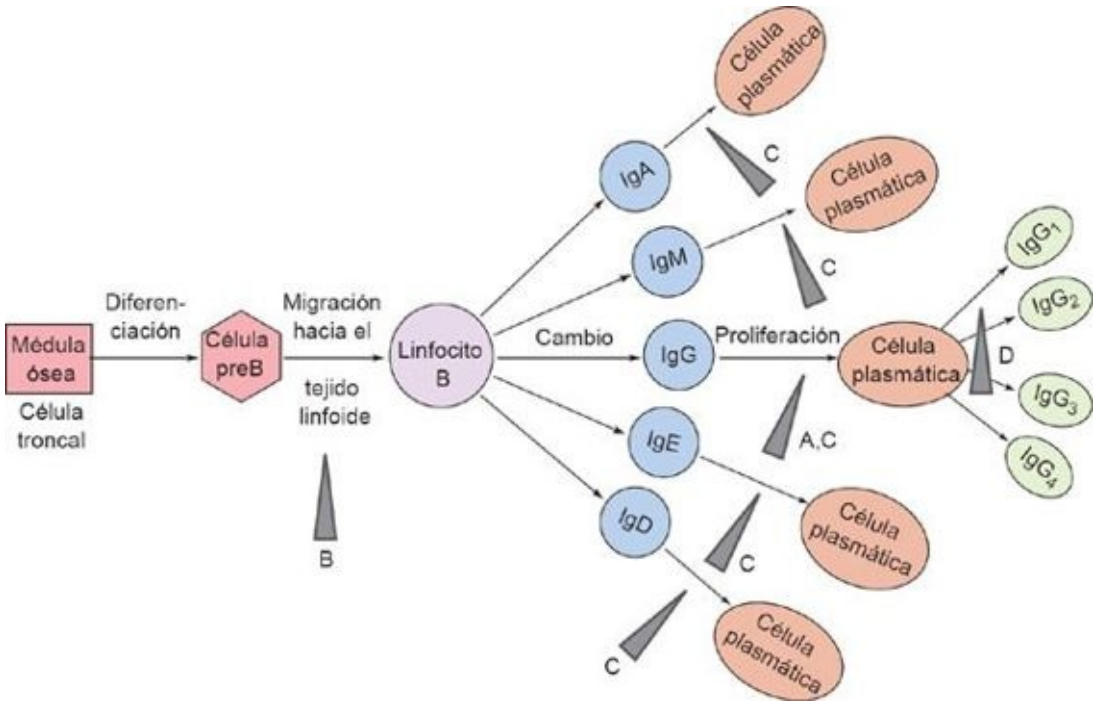


FIGURA 15-1 • Evolución de células troncales a células plasmáticas maduras secretoras de inmunoglobulinas. Las flechas indican la fase del proceso de maduración que se interrumpe en (A) la hipogammaglobulinemia transitoria, (B) la agammaglobulinemia ligada al X, (C) la inmunodeficiencia común variable y (D) la insuficiencia de subclase de IgG.

El resultado final es una hipogammaglobulinemia profunda y una susceptibilidad intensa a la infección. Los varones afectados tienden a contraer infecciones por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b, *Giardia lamblia*, meningococo y distintos enterovirus[15, 17].

En 1993 se encontró que la mutación genética de la ALX se ubica en la región Xq21,3-Xq22, que codifica una cinasa de señalización intracelular, denominada cinasa de la tirosina de Bruton (Btk)[16] a 18. La Btk se expresa durante todas las fases del desarrollo de las células B, pero su función primordial la realiza en la maduración temprana, donde participa en las vías de señalización del receptor de las células pre-B[16, 17]. La ausencia de Btk induce una detención del desarrollo de las células B. La mutación del gen *Btk* deriva en la ausencia de células B circulantes maduras y células plasmáticas. Sin embargo, los linfocitos T tienen un número y una función normales.

Casi todos los niños con ALX se encuentran asintomáticos al nacer, debido a la presencia de anticuerpos maternos circulantes. Una vez que estas concentraciones comienzan a caer, los varones afectados desarrollan infecciones que ponen en riesgo su vida y son refractarias al tratamiento con antibióticos. El diagnóstico se basa en la demostración de concentraciones

bajas o nulas de Ig. El tratamiento actual, que incluye la administración crónica de IgIV y de antibióticos profilácticos, sólo tiene eficacia parcial, es costoso y se relaciona con complicaciones graves a largo plazo. Se están probando nuevos tratamientos que recurren a la terapia genética para promover la expresión específica de la Btk en el linaje B, los que han tenido cierto éxito[16].

Inmunodeficiencia variable común. Otra variante de inmunodeficiencia primaria humoral que se asocia a anomalías en la diferenciación de las células B y la síntesis de anticuerpos es la *inmunodeficiencia variable común* (IVC). Todos los pacientes muestran concentraciones séricas bajas de IgG, aunque algunos presentan también concentraciones bajas de IgA, IgM, o ambas, lo que origina el compromiso de la respuesta de anticuerpos contra infecciones específicas y al reto vacunal[6]. La IVC es un trastorno heterogéneo; afecta a varones y mujeres por igual, y no se ha identificado en ella alguna mutación genética específica. Los pacientes con este trastorno pueden presentar insuficiencia del coestimulador inducible de células T (ICOS, por sus siglas en inglés), insuficiencia de CD19, polimorfismos del gen mutS homólogo 5 de *Escherichia coli* (MSH5) o insuficiencia del ligando de interacción activador transmembrana y movilizador del calcio (TACI, por sus siglas en inglés)[6, 19 a 21]. El resultado de estas mutaciones es un fallo en el cambio de clase en las células B vírgenes durante el proceso de maduración tardío[6]. En condiciones normales, las células B circulantes expresan IgM e IgD de superficie y, después de ser estimuladas por antígenos y células T en los tejidos linfoides, pierden estos marcadores y expresan IgG, IgA o IgE. Las células B de memoria también expresarán el marcador de superficie CD27 o el miembro 7 de la subfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRSF7, por sus siglas en inglés)[6]. De esta manera, las personas con IVC tienen un número relativamente normal de linfocitos B no funcionales. Los linfocitos T CD4 y CD8 no suelen afectarse, pero en muchos pacientes el conteo general de células CD4 puede encontrarse disminuido, en especial como consecuencia de la pérdida de células T $CD4^+$ vírgenes[22].

Las manifestaciones clínicas de la IVC pueden comenzar en cualquier momento de la vida (desde los años muy tempranos hasta la edad muy avanzada) y la mayoría de las veces incluyen infecciones bacterianas y virales recurrentes de las vías respiratorias[6, 23]. En personas con IVC es frecuente observar enfermedad autoinmunitaria (27%), relacionada tanto con una reducción del conteo general de células T reguladoras como con anomalías de su función[1, 6]. Los trastornos autoinmunitarios que se presentan o diagnostican

con más frecuencia son la púrpura trombocitopénica inmunitaria y la anemia hemolítica autoinmunitaria, aunque se refieren casos de artritis inflamatoria seronegativa aséptica no erosiva, enfermedad intestinal inflamatoria y vasculitis[6, 23]. Alrededor del 10% de las personas desarrollan algún trastorno linfoproliferativo en algún momento de su vida, entre otros, esplenomegalia, linfadenopatía, neumopatía intersticial y, en el peor de los casos, linfoma, la mayoría de las veces de tipo no Hodgkin[6, 24].

Las estrategias terapéuticas para la IVC son similares a las que se utilizan en otras inmunodeficiencias humorales primarias, siendo la base del tratamiento la IgIV. En personas con IVC con insuficiencia de IgA se refiere la presencia de anafilaxis por la presencia de IgA en la formulación de la IgIV. La IgIV carente de IgA reduce en gran medida este riesgo.

Insuficiencia selectiva de inmunoglobulina A. La insuficiencia selectiva de IgA (ISIGA) es el trastorno de inmunodeficiencia primaria más común; afecta a una de cada 200 a 900 personas[3, 25]. El síndrome se caracteriza por una reducción moderada o intensa de las concentraciones de IgA sérica y secretora. En el organismo, la IgA secretora se une a los patógenos intestinales y los neutraliza, a la vez que a sus productos tóxicos, de tal manera que este tipo de anticuerpos normalmente no se encuentra en el torrente sanguíneo, a menos que tenga lugar una invasión por la flora bacteriana. En la mayoría de los casos de ISIGA, las manifestaciones clínicas son leves o nulas. Sin embargo, la variante fulminante de la insuficiencia determina un aumento en la susceptibilidad a las infecciones, en particular de las de las vías respiratorias[26]. En personas con ISIGA, los linfocitos B expresan IgA de superficie, pero las células parecen presentar detención del desarrollo, de manera tal que no se presenta la diferenciación terminal en células plasmáticas secretoras de IgA. El mecanismo preciso de la insuficiencia de IgA se desconoce, pero en muchos casos se han identificado mutaciones en el gen TACI[26]. Otros mecanismos fisiopatológicos que se postulan incluyen la presencia de células T supresoras específicas contra IgA, una función inadecuada de las células T o la disminución de la expresión del CD40 en la superficie de los monocitos[26]. La ISIGA muestra un vínculo genético con la IVC; los dos trastornos parecen derivar de un mismo defecto molecular[27]. Muchos niños con ISIGA desarrollan IVC más adelante en la vida y viceversa. La ISIGA se presenta tanto en varones como en mujeres y en miembros de generaciones sucesivas en familias. Esto sugiere una herencia autosómica con expresión variable, puesto que muchas personas tienen antecedente familiar de ISIGA o IVC[3].

La mayoría de quienes presentan ISIGA son asintomáticos, dado que las concentraciones de IgG e IgM suelen ser normales y la respuesta humoral a la infección tiende a ser adecuada. Por lo menos un 50% de los niños afectados se sobreponen a la insuficiencia hacia los 14 años de edad. Las personas con insuficiencias graves muchas veces experimentan infecciones respiratorias y gastrointestinales repetidas, y muestran aumento en la incidencia de alergia y otros trastornos autoinmunitarios. En personas con diagnóstico de ISIGA, los anticuerpos circulantes contra IgA se detectan entre el 20% y el 40% de los casos, de tal forma que la anafilaxis y las reacciones alérgicas contra los hemoderivados constituyen una inquietud real para los clínicos[28]. Por ende, sólo deben utilizarse eritrocitos sometidos a un lavado especial, obtenidos de donadores normales o eritrocitos de donadores con insuficiencia de IgA.

No existe tratamiento definitivo para la ISIGA, a menos que haya una reducción concurrente de las concentraciones de IgG. La administración de IgA aporta un beneficio escaso, puesto que esta inmunoglobulina tiene una semivida corta y en condiciones normales se encuentra confinada a las capas mucosas. De administrarse compuestos que contengan IgA, existe un riesgo significativo de que se desencadenen reacciones anafilácticas relacionadas con los anticuerpos circulantes contra IgA. Además, si se administran compuestos que contengan IgA, existe un riesgo considerable de que se presenten reacciones anafilácticas relacionadas con anticuerpos circulantes contra IgA.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

- Los trastornos por inmunodeficiencia primaria son anomalías hereditarias de la función inmunitaria que hacen a la persona susceptible a padecer enfermedades que en condiciones normales previene el sistema inmunitario. Pueden clasificarse como mediadas por células B y T, mediadas por células T, o inmunodeficiencias combinadas, que afectan todos los aspectos de la respuesta inmunitaria humoral y la mediada por células.
- Los trastornos por insuficiencia de la inmunidad mediada por células B y T afectan la síntesis de anticuerpos e inhiben la capacidad del sistema inmunitario para defender al organismo contra las infecciones bacterianas y las toxinas que circulan en los fluidos corporales (IgM e IgG) o ingresan al organismo a través de la

superficie mucosa de las vías respiratorias o gastrointestinal (IgA).

- Los trastornos por insuficiencia de la inmunidad mediada por células T derivan de la expresión de ficien te del complejo del receptor de células T (RCT), la producción insuficiente de citocinas y los defectos para la activación de las células T. Comprometen la capacidad del sistema inmunitario para proteger al organismo contra infecciones por hongos, protozoarios, virus y bacterias intracelulares (células T citotóxicas CD8+).

Insuficiencia de subclases de inmunoglobulina G. Los anticuerpos tipo IgG pueden dividirse en 4 subclases, que se designan IgG1 a IgG4, con base en su función y estructura subyacente. Las personas pueden presentar insuficiencia de una o más subclases de IgG, aunque en general cuenten con concentraciones séricas normales de IgG. Las más frecuentes son las insuficiencias de IgG1 e IgG2, y tienen más posibilidad de asociarse a concentraciones séricas bajas de IgG, puesto que son los componentes principales de este grupo de anticuerpos[29]. La mayor parte de las IgG circulantes pertenece a las subclases IgG1 (70%) e IgG2 (20%). Por lo común, los anticuerpos que se dirigen contra las proteínas antigénicas pertenecen a las subclases IgG1 e IgG3, mientras que los anticuerpos dirigidos contra carbohidratos y antígenos polisacáridos son sobre todo de la subclase IgG2. Como consecuencia, las personas con insuficiencia de anticuerpos de la subclase IgG2 pueden presentar mayor riesgo de desarrollar sinusitis, otitis media y neumonía por microorganismos de polisacárido encapsulado como *S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis.* Sin embargo, es posible encontrar disminución de anticuerpos de una o más subclases en personas saludables. El tratamiento de la insuficiencia de subclases de IgG depende del defecto específico y la presentación clínica. Los niños con variantes leves pueden ser tratados con antibióticos profilácticos para prevenir las infecciones repetidas, mientras que la IgIV se recomienda en niños con manifestaciones graves de esta insuficiencia.

Trastornos por inmunodeficiencia humoral secundaria

Existen numerosas causas para que se presente la hipogammaglobulinemia secundaria, entre otras, desnutrición, quemaduras, pérdida gastrointestinal, síndrome nefrótico, enfermedad maligna y consumo de ciertos medicamentos (como efecto colateral)[29]. Estas condiciones pueden derivar de una intensificación de la pérdida de Ig, una disminución en la síntesis de Ig, o

ambas situaciones. Por ejemplo, el síndrome nefrótico se relaciona con pérdida de la IgG sérica como consecuencia de la filtración glomerular anómala y su eliminación subsecuente en la orina. La IgA y la IgM conservan concentraciones normales o se elevan un tanto, pues se trata de moléculas grandes con peso molecular alto que no pueden filtrarse a través del glomérulo[29]. En contraste, varias enfermedades malignas, como las leucemias y los linfomas, se relacionan con insuficiencia de anticuerpos debido a que disminuyen la síntesis general de estas moléculas. Muchos medicamentos de consumo frecuente pueden alterar la concentración de anticuerpos por cualquiera de estos mecanismos, entre otros, distintos anticonvulsivos, antihipertensivos y glucocorticoides. En general, los efectos suelen revertirse con el retiro del fármaco.

Deficiencias de la inmunidad mediada por células (células T)

Las deficiencias de la inmunidad mediada por células constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que derivan de defectos en uno o más de los componentes de la respuesta inmunitaria mediada por células. Mientras que los linfocitos B pasan por una vía definitiva de diferenciación que culmina con la síntesis de anticuerpos, las funciones de los linfocitos T maduros son diversas desde la perspectiva inmunitaria. Los linfocitos T están constituidos por 2 subpoblaciones distintas: células T cooperadoras $CD4^+$ y células T citotóxicas $CD8^+$. La subpoblaciones de linfocitos T trabajan en conjunto para proteger contra infecciones por hongos, protozoarios, virus y bacterias intracelulares; controlan la proliferación de las células malignas y coordinan la respuesta inmunitaria en general. Así, los defectos de los distintos componentes del sistema pueden dar origen a una variedad extensa de respuestas inmunitarias.

Trastornos por insuficiencia primaria de la inmunidad mediada por células

De todas las inmunodeficiencias primarias, se considera que los trastornos que dependen de las células T son los más graves. Quienes se ven afectados por éstos mueren por infecciones virales, micóticas y oportunistas graves en los primeros meses de vida[30, 31]. La presencia de anticuerpos maternos no ofrece ventaja alguna contra estos trastornos de la inmunidad mediada por células. Los niños con los defectos más graves dependientes de las células T, como el *trastorno por inmunodeficiencia combinada grave* (TICG), rara vez sobreviven más allá de la lactancia o la niñez. Otros defectos de las células T identificados

de manera reciente, como el síndrome por exceso de IgM ligado al x, tienen una evolución más favorable con un tratamiento mínimo o sin él.

Los trastornos por inmunodeficiencia primaria relacionada con las células T derivan de una expresión insuficiente del complejo del TCR, la síntesis insuficiente de citocinas y defectos de la activación de las células T. El diagnóstico suele establecerse con base en la presentación clínica y los antecedentes familiares. En las variantes más graves de inmunodeficiencia mediada por células, la evaluación inmunitaria revela disminución del número de subgrupos de linfocitos, entre otros, células T, B y NK en los frotis de sangre periférica, y depresión en la respuesta de las células T tras la estimulación con antígenos[30].

De manera tradicional, el trasplante de médula ósea ha sido el tratamiento de elección en niños con las variantes más graves de inmunodeficiencia relacionada con células T. Sin embargo, en años más recientes se ha vuelto cada vez más popular el tratamiento para la restitución inmunitaria mediante el transplante de células troncales hematopoyéticas alogénicas[30] y al tratamiento génico para trastornos específicos de las células T, como el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), la TICG ligada al x, y la insuficiencia de adenosina desaminasa (ADA)[32, 33]. La enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) constituye el riesgo más grande en los receptores de trasplante de médula ósea y células troncales.

Síndrome de DiGeorge. El síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial es un defecto del desarrollo embrionario relacionado con la delación de la región cromosómica 22q11,2[34, 35]. Se presenta en cerca de 1:4,000 nacimientos. La incidencia de este trastorno va en aumento, debido a que en la actualidad muchos de los afectados tienen hijos que también padecen el síndrome[34]. Se piensa que el defecto se desarrolla antes de la semana 12 de la gestación, cuando están desarrollándose el timo, la glándula paratiroides y partes de la cabeza, el cuello y el corazón. Los niños con síndrome de DiGeorge presentan un amplio complejo de defectos, entre otros, inmunodeficiencia leve o moderada, que deriva de la ausencia congénita del timo; anomalías cardíacas y renales, defectos faciales, hipoparatiroidismo, defectos esqueléticos y retraso en el desarrollo. El trastorno afecta a ambos sexos.

La expresión fenotípica de la anomalía cromosómica que se vincula con el síndrome de DiGeorge es en extremo variable. Los niños que nacen con este defecto suelen tener un fallo parcial o completa del desarrollo del timo y las glándulas paratiroides, además de defectos congénitos en cabeza, cuello,

paladar y corazón. En algunos casos no hay ausencia de timo, pero la glándula es en extremo pequeña y se ubica fuera del mediastino. En estos niños pudieran existir crecimiento y desarrollo del timo, y una estimulación normal del sistema inmunitario. Los trastornos faciales pueden incluir hipertelorismo (es decir, incremento de la distancia entre los ojos), micrognatia (es decir, mandíbula pequeña), pabellones auriculares de implantación baja y angulación posterior con pérdida auditiva concurrente, úvula bífida, paladar ojival o hendido, y debilidad de los músculos orofaríngeos y nasofaríngeos[36, 37]. En la mayoría de los niños afectados los defectos palatinos se asocian con dificultades para la alimentación, compromiso de la calidad del lenguaje y desarrollo tardío del mismo[34]. Las anomalías renales afectan a cerca de una tercera parte de los niños con síndrome de DiGeorge. La displasia y la agenesia renales son complicaciones que requieren diálisis inmediata; por fortuna, rara vez se presentan. La hipocalcemia y la tetania pueden desarrollarse en el transcurso de 24 h del nacimiento, por la ausencia o la hipoplasia de las glándulas paratiroides.

El sistema inmunitario se afecta en 75% de los niños con síndrome de DiGeorge como consecuencia de la hipoplasia del timo[34]. Sin embargo, el tamaño del timo guarda correlación directa con el conteo de células T circulantes, debido a la presencia de un número limitado de células tímicas en sitios aberrantes. Como resultado, la disfunción de las células T varía en intensidad, desde la ausencia de elementos circulantes hasta los conteos normales. Los niños con disfunción grave de las células T tienen una mayor tendencia a padecer infecciones recurrentes o crónicas por virus, hongos y bacterias intracelulares. La función insuficiente de las células T au xiliares compromete la presentación de antígenos a las células B y la síntesis subsecuente de anticuerpos. Este fenómeno parece limitarse al niño, dado que no existe evidencia de que el riesgo de infección aumente en los adultos.

El tratamiento del síndrome de DiGeorge depende de los síntomas que se presenten. Las anomalías cardíacas suelen repararse poco después del nacimiento. En los niños con aplasia verdadera del timo y ausencia congénita de células T, el tratamiento de elección para la reconstitución de la inmunidad celular consiste en un trasplante de timo o un trasplante de células T con compatibilidad completa. Al igual que en cualquier tipo de inmunodeficiencia primaria, la autoinmunidad es un problema potencial. Por ende, deben tomarse precauciones durante el transplante o el tratamiento transfusional para prevenir la EICH.

Inmunodeficiencia ligada al x con hiperinmunoglobulinemia M. Los

síndromes por hiperinmunoglobulinemia M (HIGM) son un grupo heterogéneo de trastornos por inmunodeficiencia primaria; derivan de insuficiencias de la recombinación para cambio de clase de las Ig durante la maduración de las células B, lo que conduce a una insuficiencia de IgG, IgA e IgE, pero elevadas concentraciones de IgM[38]. Sólo se presentan en varones. En condiciones normales, la recombinación para cambio de clase depende de la presentación de antígenos a los receptores de las células B, misma que se encuentra mediada por la interacción directa de las células T y la emisión de señales a partir del ligando CD40/receptor CD40[38, 39]. El trastorno deriva de la incapacidad de las células T para emitir señales a las células B para que experimenten un cambio de isotipo y se conviertan en IgG e IgA. De esta manera, siguen expresando tan sólo la subclase IgM de inmunoglobulinas. La mayoría de los casos es resultado de una mutación genética que tiene como consecuencia una insuficiencia del ligando CD40[38, 40]. Si bien el trastorno se identifica con base en un defecto de anticuerpos, su causa primaria es un defecto en la inmunidad mediada por células.

Las manifestaciones clínicas de la HIGM se identifican en una fase temprana de la vida, con una edad media de inicio menor a 12 meses[38]. Los niños suelen presentar infecciones sinusales y pulmonares recurrentes, que pueden avanzar hasta desembocar en bronquiectasias y neumonía. En alrededor del 40% de los casos, el síntoma de presentación es una infección oportunista, como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*[40]. Desafortunadamente, estos niños enfrentan un riesgo particular de desarrollar trastornos autoinmunitarios y afecciones malignas del árbol biliar, el intestino y el sistema neuroendocrino, por la presencia de defectos en la vía de señalización CD40[38]. El tratamiento suele consistir en la restitución de Ig y la administración de antibióticos profilácticos.

Trastornos por insuficiencia secundaria de la inmunidad mediada por células

Las insuficiencias secundarias de la inmunidad mediada por células tienen mayor prevalencia que las insuficiencias primarias y, a menudo, se asocian con infecciones virales agudas (p. ej., virus del sarampión, citomegalovirus) y con ciertas afecciones malignas, como enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Es frecuente que las infecciones virales trastornen la inmunidad celular debido a la infección directa de subpoblaciones específicas de linfocitos T (p. ej., células cooperadoras). Los virus linfotrópicos, como el VIH y el herpesvirus humano tipo 6 depletan de manera selectiva el subtipo celular que invaden, lo que ocasiona una pérdida concurrente de la función

inmunitaria en relación con ese subtipo. Las personas con afecciones malignas pueden presentar anomalías de la función de las células T por efecto, ya sea de una proliferación no regulada o por la disminución de un tipo celular específico. Algunos casos de insuficiencia de la inmunidad mediada por células T carecen de etiología conocida, pero se adquieren en una fase posterior de la vida. La linfocitopenia idiopática de células T $CD4^+$ es un trastorno raro que se caracteriza por un defecto intenso y persistente de las células T $CD4^+$ que predispone al desarrollo de infecciones oportunistas graves en ausencia de otros defectos inmunitarios[41]. Independientemente de su etiología, las personas con disfunción secundaria de la inmunidad mediada por células pueden mostrar aumento en la susceptibilidad a las infecciones generadas por patógenos de ordinario inocuos (es decir, infecciones oportunistas) o ser incapaces de montar reacciones de hipersensibilidad tardía (es decir, padecer anergia). Las personas con anergia presentan disminución o ausencia de la reacción ante un antígeno, incluso en presencia de infección reconocida.

Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B

Los trastornos combinados de las células T y B se manifiestan por defectos en las respuestas inmunitarias humorales y las mediadas por células. De manera colectiva, estos trastornos se conocen como síndrome de inmunodeficiencia combinada (SIDC), pero corresponden a un grupo diverso que deriva de mutaciones en un gran número de genes que influyen en el desarrollo o la respues ta de los linfocitos, lo que incluye a los vinculados con los receptores linfocitarios, las citocinas o los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH, por sus siglas en inglés) y pudiera determinar una inmunodeficiencia combinada. El resultado final es una disfunción de las vías de comunicación entre las células de los sistemas inmunitarios humoral y mediado por células, y un fallo en la respuesta inmunitaria adaptativa. El espectro de enfermedad que deriva de los trastornos por inmunodeficiencia combinada (TIC) varía desde los cuadros leves hasta los graves y, por último, mortales.

Trastornos por inmunodeficiencia combinada grave

Desde la perspectiva genética, los TICG son un grupo de trastornos diversos que se caracterizan por insuficiencias intensas de linfocitos T y B, y en algunas

variantes de células NK, con la pérdida subsecuente de la inmunidad tanto humoral como celular[7, 15, 45]. Según se reporta, la incidencia de los TICG es de 1:100 000 nacidos vivos y generan de manera colectiva cerca del 20% de los trastornos de inmunodeficiencia primaria.[42] Los lactantes afectados presentan linfopenia y carecen de células T, que de ordinario constituyen el 70% de los linfocitos circulantes totales. Muestran una evolución de la enfermedad que se asemeja al sida, con detención del crecimiento y el desarrollo; diarrea crónica y presencia de infecciones oportunistas graves. El TICG suele causar la muerte en el transcurso de los 2 primeros años de vida, a menos que se logre la reconstitución del sistema inmunitario mediante un trasplante de médula ósea o de células troncales hematopoyéticas. El diagnóstico temprano resulta esencial, dado que las posibilidades de éxito terapéutico son mayores en lactantes que no han experimentado infecciones oportunistas graves. Por tanto, en la actualidad los pediatras y neonatólogos recomiendan la detección de los TICG. La recepción temprana de un trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) se asocia con el grado más alto de éxito a largo plazo[42 a 44]. El tratamiento de restitución enzimática y el tratamiento génico están en proceso de investigación, y han tenido cierto éxito en niños con algunos subtipos de TICG[45-47].

Hasta la fecha se han vinculado 13 mutaciones distintas al TICG. Las mutaciones ligadas al x explican casi un 45% de los casos, como consecuencia de defectos en la cadena gamma común del receptor de citocinas[7]. Las mutaciones que se transmiten como rasgos autosómicos recesivos generan la mayoría de los casos remanentes de TICG, lo que incluye mutaciones de los genes que codifican la DAA, la cinasa tipo 3 de Janus, la cadena α del receptor de IL-7 y los genes *RAG1* y *RAG2*[7, 48, 49]. Muchas de estas mutaciones generan defectos que comprometen la maduración de las células T, entre otros, problemas en el control de la diferenciación de células T por el receptor de citocinas, la disposición del receptor de antígenos en las células T y B, o cualquier otra función de algún componente del receptor antigénico de las células T necesario para el desarrollo normal de éstas.

La variante más frecuente de TICG se encuentra ligada al x y, por ende, tiene mayor prevalencia en varones. Se debe a una mutación del gen *IL2RG*, que codifica la subunidad de la cadena gamma común (γc) de los receptores de citocinas[50]. Este receptor transmembrana es un elemento compartido por varios receptores de interleucina, lo que incluye al receptor de la IL-7, responsable de la proliferación de los precursores de los linfocitos T[50]. El compromiso de la función del receptor origina una diferenciación y una

producción insuficiente de los linfocitos T. Si bien la producción de células B no se afecta, la síntesis de anticuerpos sí se compromete debido a la ausencia de la ayuda a menudo provista por las células T.

El TICG por insuficiencia de DAA es una de las variantes hereditarias más frecuentes de TICG que se transmite como rasgo autosómico recesivo. Genera entre el 15% y el 20% de todos los casos de TICG, con tasas de prevalencia que varían de 1:375 000 a 1:660 000 nacidos vivos[51]. La DAA es una enzima clave en la vía de las purinas; cataliza la diseminación irreversible de la adenosina y la desoxiadenosina. Los defectos del gen de la DAA generan acumulación de metabolitos tóxicos de las purinas en el plasma y, por último, la destrucción de las células T[52]. Poco después del nacimiento, los neonatos desarrollan linfopenia intensa (conteo total <500 células/mm3), ausencia de inmunidad mediada por células o humoral, infecciones recurrentes y detención del crecimiento y el desarrollo[52]. La acumulación sistémica de metabolitos tóxicos de las purinas determina otros efectos de órgano terminal en el pulmón, el sistema musculoesquelético, el sistema nervioso central, el tubo digestivo y el hígado. El trasplante de médula ósea a partir de un donador (hermano) con antígeno leucocitario humano (ALH) idéntico constituye el tratamiento de elección para los niños con TICG por insuficiencia de DAA, pero sólo es posible en una minoría de los casos[51]. La restitución enzimática con un producto bovino pegilado (DAA-PEG) ha probado ser efectiva en cerca del 70% al 80% de los pacientes, pero muchas veces se relaciona con una reconstitución inmunitaria incompleta, dado que muchos pacientes desarrollan anticuerpos contra la DAA[51].

Otras etiologías menos comunes de los TICG derivan de insuficiencias del gen activador de la recombinasa (RAG, por sus siglas en ingles), la insuficiencia de la cinasa tipo 3 de Janus (Jak3) y mutaciones que afectan la expresión de las moléculas clase II del MHC (MHC-II)[7, 48, 53]. Los defectos de la actividad del *RAG* de rivan de mutaciones codificadas en la región cromosómica 11p13 y que alteran los reacomodos genéticos somáticos necesarios para la constitución de los receptores antigénicos en las células T y B[7]. La Jak3 es esencial para la transducción de señales mediada por la subunidad γc[53]. Esto es semejante al de efecto que se presenta en el TICG ligado al x; por ende, los 2 trastornos comparten muchos de los defectos moleculares subyacentes. Los defectos de las moléculas MHC-II impiden el desarrollo de células T ayudadoras $CD4^+$ normales.

Trastornos por inmunodeficiencia combinada

Los TIC son menos graves que las afecciones catalogadas como TICG, debido a que se manifiestan con disminución, más que ausencia, de la función de las células T y de la producción de anticuerpos en las células B. Al igual que los TICG, los TIC son un grupo heterogéneo de trastornos con causas genéticas diversas. Con frecuencia se asocian a otras anomalías, como la ataxiatelangiectasia (AT) y el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA).

Como en todas las inmunodeficiencias primarias, los niños con TIC tienden a desarrollar infecciones recurrentes, lo que incluye las pulmonares, las cutáneas y las de las vías urinarias. También presentan una incidencia más alta de diarrea crónica y otros trastornos gastrointestinales, así como septicemia por gramnegativos. Aunque suelen sobrevivir más tiempo que los niños con TICG, si no reciben tratamiento presentan detención del crecimiento y el desarrollo, y a menudo tienen una esperanza de vida menor.

Ataxia-telangiectasia. La AT es un trastorno autosómico recesivo raro que deriva de la mutación de un gen (ATM), localizado en la región cromosómica 11q22-23[54, 55]. El ATM codifica una cinasa de serina/treonina grande que participa en la respuesta celular a la escisión de la doble cadena de la hélice del ADN[56]. Se trata de un trastorno multisistémico complejo caracterizado por la neurodegeneración que se da de manera primordial en el cerebelo y la telangiectasia oculocutánea. Pese a ser la característica neurodegenerativa predominante, la ataxia suele pasarse por alto hasta que el niño comienza a caminar. Se asocia con deficiencias inmunitarias, entre otras, linfopenia, hipogammaglobulinemia y disfunción inmunitaria mediada por células, que tienen como consecuencia el desarrollo recurrente de infecciones sinusales y pulmonares. Las personas con ese trastorno presentan un mayor riesgo de experimenta cáncer y sensibilidad a la radiación. Las afecciones malignas que con más frecuencia se observan en esta condición son de origen linfoide, pero a menudo se reportan tumores sólidos del riñón (tumor de Wilms)[56].

El desarrollo cognitivo es normal en la fase temprana de la enfermedad, pero se desfasa durante la niñez y se detiene antes de los 10 años de edad. Los niños con AT presentan insuficiencias de la inmunidad celular y la humoral. Los conteos linfocitarios totales muestran disminución; así, existe una reducción de la proporción entre células T cooperadoras $CD4^+$ y de las células T supresoras $CD8^+$. La investigación actual indica que el efecto primario en la función de las células T es cuantitativo, no cualitativo, debido a que los linfocitos T existentes parecen tener función conservada[55]. La mayoría de los pacientes presenta insuficiencias de IgA, IgE e IgG, siendo las subclases IgG2

e IgG4 las más afectadas[56]. Entre los niños afectados, un 75% presenta elevación en las concentraciones séricas de α-fetoproteina, (AFP).

Síndrome de Wiskott-Aldrich. Es un trastorno grave y complejo ligado al cromosoma x; se caracteriza por trombocitopenia, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes, eccema, y aumento en el riesgo de desarrollar trastornos autoinmunitarios y linfomas[57, 58]. Este síndrome afecta de 1 a 10 varones recién nacidos por cada millón, y deriva de mutaciones del gen SWA (Síndrome Wiskott-Aldrich). Para los niños que carecen de expresión de la proteína SWA (PSWA), la esperanza de vida se aproxima a 15 años[57, 59]. La PSWA es una reguladora fundamental del ensamblaje de la actina en todas las células hematopoyéticas (incluidas las plaquetas), en respuesta a señales que derivan de la membrana celular[60]. La hemorragia, que va desde los cuadros leves hasta los que ponen en riesgo la vida, es frecuente y tiene lugar en más del 80% de los casos. Las anomalías de la inmunidad humoral incluyen disminución de las concentraciones séricas de IgM y elevación marcada de la IgA y la IgE en el suero. Esto puede deberse a la pérdida de la estimulación mediada por células T y a una incapacidad intrínseca de las células B para sintetizar anticuerpos contra los antígenos polisacáridos de manera independiente a las células T[55]. La disfunción de las células T es limitada al inicio, pero se intensifica al pasar el tiempo, lo que provoca una susceptibilidad creciente a la infección y al desarrollo de enfermedades malignas del sistema fagocítico mononuclear; entre otras el linfoma de Hodgkin y la leucemia.

El manejo de las personas con SWA se concentra en el tratamiento del eccema y el control de las infecciones, y de los episodios hemorragíparos. En la actualidad, el único tratamiento definitivo es el TCTH alogénico, pero se relaciona con un riesgo considerable de complicaciones: el rechazo del trasplante y la muerte, entre ellas. El tratamiento génico de las células troncales hematopoyéticas se está colocando como una estrategia terapéutica promisoria, dado que la expresión de la PSWA se encuentra limitada a este tipo de células. En estudios clínicos, los pacientes a quienes se infundieron células autólogas $CD34^+$ sometidas a transducción mediante un retrovirus que expresa PSWA mostraron reconstitución inmunitaria[58].

Trastornos del sistema del complemento

El sistema del complemento es una parte integral de la respuesta inmunitaria

innata y es esencial para la integridad del sistema inmunitario, lo que incluye la respuesta inmunitaria adaptativa. La activación del sistema del complemento tiene lugar por 1 de 3 vías: la clásica, la mediada por la lectina y la vía alterna. De manera independiente a la vía, la activación del sistema del complemento promueve la quimiotaxis, la opsonización y la fagocitosis de los patógenos invasivos, a la vez que la lisis bacteriana. Las alteraciones de cualquier componente de este sistema pueden generar aumento en la susceptibilidad a los trastornos infecciosos y al desarrollo de un proceso autoinmunitario en el hospedero.

Trastornos primarios del sistema del complemento

Los trastornos primarios del sistema del complemento pueden transmitirse como rasgos autosómicos recesivos, autosómicos dominantes o autosómicos codominantes[10, 61, 62]. En el caso de la codominancia, los heterocigotos suelen tener un gen funcional y en casi todos los casos, las concentraciones del complemento resultan suficientes para prevenir la enfermedad. La mayoría de los trastornos que se asocian al sistema del complemento derivan de una activación y una regulación inapropiadas de las proteínas del complemento, y no necesariamente de insuficiencias de las proteínas en sí mismas[61]. De hecho, rara vez se identifican insuficiencias de las proteínas de las vías clásica y alterna. Las insuficiencias de las proteínas de la vía de la lectina, si bien más frecuentes, no constituyen una causa importante de trastornos primarios del complemento.

Los trastornos primarios de este sistema pueden afectar a una o más proteínas, receptores, moléculas de control o a todas ellas, en cualquier punto a lo largo de la cascada del complemento. Sin embargo, la presentación clínica depende del componente afectado. Por ejemplo, los defectos en la vía clásica derivan de un aumento en la incidencia de la autoinmunidad y la infección por patógenos virulentos, mientras que los defectos en la vía de la lectina se relacionan con un incremento en el riesgo de infección por patógenos inusuales, como *Cryptosporidium* o *Aspergillus*[61]. Puesto que las 3 vías convergen en la activación de C3, los defectos que afectan a este componente o a las proteínas posteriores en la cascada comprometen la activación del complemento por medio de las 3 vías y se vinculan con un incremento intenso en la tasa de infección por patógenos virulentos como el *Neisseria gonorrhoeae* y *N. meningitidis*, o por el síndrome urémico hemolítico y la degeneración macular de inicio en el adulto[61, 62].

En la actualidad se sabe que el sistema del complemento desempeña un

papel clave en el control de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los sujetos con insuficiencia de proteínas del complemento con frecuencia muestran defectos relevantes en la respuesta inmunitaria adaptativa. Las insuficiencias de C1q, C3 y C4 se relacionan con una disminución en la respuesta inmunitaria, en particular contra antígenos dependientes de células T[61]. Además, tienen una actividad insuficiente en los centros germinales y memoria inmunitaria pobre. En la subunidad C1, C1q resulta esencial para la unión de los complejos inmunitarios y las células en apoptosis, lo que promueve su eliminación esporádica de la circulación[10]. Así, estos pacientes corren mayor riesgo de infección por bacterias encapsuladas, en particular *S. pneumoniae,* y de desarrollar procesos autoinmunitarios, en especial lupus eritematoso sistémico (LES) y otras variantes de vasculitis[20].

Los defectos de la vía de la lectina se definieron sólo en fecha reciente para incluir a la proteína esencial de la lectina de unión a manosa (LUM), que no requiere la presentación de anticuerpos para activarse, como sucede con C1 en la vía clásica. La LUM posee un núcleo central y brazos radiados con una estructura de colágeno en cadena entrelazada, capaces de unirse a los polisacáridos de la superficie bacteriana[61]. Un defecto genético único que se porta como rasgo autosómico dominante determina un enroscado inapropiado de la molécula de LUM y concentraciones plasmáticas bajas de ésta (<2 μg/ml)[61].

Casi todos los trastornos del complemento derivan de defectos de los receptores y las moléculas involucrados en el control de este sistema. Puesto que la regulación estricta de C3 resulta esencial para prevenir el daño al tejido del hospedero, un gran número de sustancias receptoras participan en el proceso. La insuficiencia o la activación inapropiada pueden generar enfermedad significativa, no obstante la existencia de concentraciones normales circulantes de las proteínas del complemento. En circunstancias normales, la unión de C3b a un blanco tiene 2 funciones: la continuación de la cascada del complemento y la opsonización. Los factores H e I son básicos para la inactivación de C3b en el plasma y en los eritrocitos. El factor H es un cofactor para la escisión de C3 y su insuficiencia total se relaciona con glomerulonefritis, síndrome urémicohemolítico atípico, degeneración macular vinculada con la edad y síndrome de HELPP (anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia) durante el embarazo[63]. El factor I (o 1) es un cofactor para la excisión tanto de C4 como de C3. Su insuficiencia completa se asocia con concentraciones circulantes bajas de C3 e infecciones oportunistas[63].

Edema angioneurótico hereditario. El angioedema hereditario (AEH) es un trastorno raro del complemento; pone en riesgo la vida y deriva de una insuficiencia cuantitativa (tipo i) o cualitativa (tipo II) del inhibidor de C1 (C1-INH)[64]. El AEH es un trastorno hereditario autosómico dominante que causa mutaciones en el gen SERPING1, ubicado en la región q12-q13,1 del cromosoma 11[65]. En el sistema del complemento, el C1-INH de manera habitual inhibe los componentes C1r y C1s activados en la vía clásica, así como los primeros pasos de la vía de la lectina[65]. También funge como un inhibidor de las vías de la coagulación, la fibrinolítica y la de las cininas, mediante la inactivación de la calicreína y el factor XIIa en el plasma[65, 66]. Las insuficiencias del C1-INH traen consigo la liberación descontrolada de distintas sustancias vasoactivas que promueven la permeabilidad vascular. El resultado neto es el desarrollo de episodios espontáneos de edema tisular profundo localizado en los tejidos subcutáneos de las extremidades, la cara y el torso, o en los tejidos submucosos de la vía respiratoria superior y el tubo digestivo.

El edema laríngeo es una manifestación que pone en riesgo la vida y puede conducir a la obstrucción completa de la vía respiratoria y la muerte si no se interviene. El edema de las estructuras de la mucosa gastrointestinal se relaciona con náuseas intensas, vómito y diarrea. En algunos pacientes las crisis pueden ir precedidas por el desarrollo de *eritema marginado*, un exantema eritematoso macular y no pruriginoso[61, 65]. El AEH suele manifestarse durante los primeros años de la niñez y tener gravedad progresiva hasta la adolescencia. Los síntomas pueden alcanzar un máximo en 1,5 días y luego se resuelven en un marco temporal similar. El tratamiento del trastorno incluye el manejo de urgencia en los pacientes con obstrucción grave de la vía respiratoria, lo que incluye su intubación o la traqueostomía de urgencia, la administración de concentrados de C1-INH, el consumo de antagonistas de los receptores B2 de bradicinina o de inhibidor de la calicreína. En general, el tratamiento preventivo evita los factores precipitantes, la administración de andrógenos atenuados y antifibrinolíticos, o el consumo de concentrados de C1-INH[67].

Trastornos secundarios del sistema del complemento

Las insuficiencias secundarias del complemento se presentan como consecuencia de una activación rápida o un recambio de los componentes de este sistema en presencia de concentraciones normales de los mismos, como se puede observar en los trastornos inmunitarios complejos. También se

identifican en casos de hepatopatía crónica y desnutrición, situación en que la síntesis de proteínas del complemento recibe un impacto negativo. De manera independiente a su causa, las manifestaciones de los trastornos secundarios dependen de los componentes de las vías del complemento que se afectan.

Trastornos de la fagocitosis

El sistema fagocítico está compuesto sobre todo por leucocitos polimorfonucleares (p. ej., neutrófilos y eosinófilos) y fagocitos mononucleares (p. ej., monocitos circulantes y tisulares, y macrófagos fijos). En especial, estas células son responsables de la eliminación de microorganismos, toxinas y detritos celulares del cuerpo humano. Cuando son activadas por factores quimiotácticos, las células fagocíticas migran hacia el sitio de acción y envuelven a los microorganismos invasores o las sustancias extra-ñas. Además, producen sustancias microbicidas, como enzimas y productos colaterales del metabolismo, que matan a los patógenos o permiten su digestión. Tras la resolución del proceso infeccioso, las células fagocíticas (p. ej., neutrófilos) sufren muerte celular programada, o apoptosis, a fin de impedir el daño a las células del hospedero como consecuencia de la exposición a las proteasas microbicidas activadas y las sustancias quimiotácticas[68]. Un defecto de cualesquiera de estas funciones o una reducción del número absoluto de células disponibles puede comprometer la capacidad del sistema fagocítico para desempeñarse de manera efectiva. Las personas con trastornos de la fagocitosis son en extremo susceptibles a las infecciones bacterianas y micóticas, entre otras, las producidas por *Candida*. Sin embargo, el patógeno preciso varía según el proceso de enfermedad específico. Al igual que con otras alteraciones de la función inmunitaria, los defectos de la fagocitosis pueden ser trastornos primarios o secundarios.

Trastornos primarios de la fagocitosis

Los trastornos primarios de la fagocitosis afectan la adhesión leucocitaria (p. ej., insuficiencia de adhesión leucocitaria **[** DAL], la síntesis y la actividad de sustancias microbicidas (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica [EGC]) y el proceso de desgranulación celular (p. ej., síndrome de Chédiak-Higashi [SCH]).

La DAL corresponde a un grupo raro de trastornos genéticos (≤1:1 000 000 de nacimientos) que comparte un defecto común de la adhesión de los neutrófilos. En la actualidad se han vinculado 3 mutaciones genéticas distintas

en la región cromosómica 21q22,3 con el desarrollo de DAL[69]. Estas mutaciones alteran la expresión de CD18 en los neutrófilos, lo que origina defectos de la quimiotaxis, la marginación y la adherencia. Además, existe disminución de la función de la células NK y las células T citotóxicas[69]. En las fases tempranas de la infección, la adhesión de los neutrófilos al endotelio poscapilar es débil debido a las interacciones con las selectinas durante el rodamiento. Al tiempo que se constituye la respuesta inmunitaria, las interacciones con la integrina-β fortalecen la adherencia y permiten que los neutrófilos migren hacia los tejidos circundantes. Pueden presentarse defectos con relevancia clínica en cualquier punto de este proceso.

La insuficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (DAL-I) es la variante más frecuente del trastorno y deriva de insuficiencias de la integrina CD18, necesaria para la expresión de CD11/CD18 en la superficie[68 a 70]. De manera característica, los pacientes con DAL-I presentan 1 de los 2 fenotipos, pero todos experimentan infecciones bacterianas recurrentes que ponen en riesgo la vida y úlceras que no cicatrizan y con frecuencia se les diagnostica en forma errónea colitis ulcerosa[69]. Las personas con las variantes más graves de la enfermedad tienen menos del 1% de la concentración de CD18 normal y cerca del 75% muere antes de los 2 años de edad, a menos que se les practique un trasplante de células troncales[68]. La DAL-II deriva de un defecto en el metabolismo de la fucosa, responsable de la ausencia de glucanos fucosilados en la superficie de la membrana celular y de la adhesión mediada por selectinas[68]. La DAL-III parece derivar de una activación fallida de varias integrinas necesarias para la expresión de CD18[68].

La enfermedad granulomatosa crónica es una de las variantes más comunes de la disfunción primaria de la fagocitosis; se presenta en cerca de 1:200 000 nacimientos[68]. Tiene como consecuencia un aumento en la susceptibilidad, tanto a las infecciones bacterianas como a las micóticas y, también, al desarrollo de lesiones granulomatosas[71]. La EGC se caracteriza por defectos en la síntesis de oxidantes microbicidas, de manera específica las oxidasas fagocitarias generadoras de superóxido, que se conocen como *phox*, e incapacitan a los individuos afectados para fagocitar microorganismos[68]. La molécula de la oxidasa *phox* está constituida por 6 subunidades distintas que derivan del complejo de la oxidasa del NADP[71]. Cada una se encuentra por separado en el citoplasma o en las vesículas de la membrana en los neutrófilos en reposo. Una vez que ha tenido lugar la estimulación a los neutrófilos, en condiciones normales estas subunidades se unen para constituir oxidasas activas en las membranas de los fagosomas, con lo que generan un ambiente

intracelular capaz de eliminar a los microbios ingeridos[68]. Las personas con EGC experimentan mutaciones en los genes que codifican componentes esenciales de la subunidades *phox*, que dan origen a la formación de *phox* inactivas[71]. Existen 4 variantes genéticas distintas de EGC y un 75% de los casos se hereda como un rasgo ligado al x (mutaciones en la subunidad $gp91^{phox}$)[68]. Por ende, la mayoría de los casos se diagnostica en varones.

Los niños con EGC presentan infecciones crónicas y agudas que incluyen neumonía, abscesos subcutáneos y en distintos órganos, celulitis, osteomielitis, septicemia y adenitis supurativa, a pesar del tratamiento antibiótico profiláctico y de la terapéutica agresiva[72]. Estas infecciones suelen iniciar durante los primeros 2 años de vida. Un gran número de hongos y bacterias son responsables de las infecciones, entre otros, *S. aureus, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Serratia marcescens, E. coli, Candida albicans, Granulibacter bethesdensis* y especies de *Aspergillus*[68]. La infección crónica y la inflamación traen consigo el desarrollo de masas granulomatosas fibróticas, que de manera esporádica pudieran requerir una excisión quirúrgica o que generan daño a órganos terminales. También se relacionan defectos cognitivos con la EGC, pero se ignora el mecanismo preciso mediante el que actúan. El trasplante de médula ósea es la única curación conocida para la EGC. Los cuidados de apoyo incluyen el consumo de interferón α recombinante y tratamiento antibiótico profiláctico.

El síndrome de Chédiak-Higashi es un trastorno autosómico recesivo raro (<500 casos); se caracteriza por inmunodeficiencia grave, aumento en la susceptibilidad a la infección, tendencia hemorragípara, albinismo oculocutáneo parcial y disfunción neurológica progresiva[73, 74]. En los granulocitos de la sangre y la médula ósea es posible observar con facilidad gránulos anómalos grandes y disfuncionales; también pueden estar, entre otras células, en melanocitos, fibroblastos y células endoteliales, células de Schwann y neuronas. El SCH se debe a mutaciones de un solo gen ubicado en la región cromosómica 1q42-43, que codifica al regulador de tráfico lisosómico (LYST)[73, 74]. Las células afectadas muestran defectos de la quimiotaxis, reducción de la movilidad y la actividad microtubulares, y disminución de la actividad bactericida.

El SCH se manifiesta durante la infancia y la niñez temprana y pocos enfermos sobreviven hasta la adolescencia[73]. Algún tiempo después del primer cuadro de infección, entre el 50% y el 85% de las personas ingresan a una «fase acelerada», que se caracteriza por la infiltración linfocítica de los principales órganos del cuerpo. Mientras que los microorganismos

responsables de las infecciones que se identifican en el SCH suelen ser de tipo bacteriano, el desencadenante de la fase acelerada parece ser una reactivación de una infección viral, quizá por el virus Epstein-Barr (VEB)[73]. Las personas con SCH son incapaces de eliminar la infección por VEB, lo que conduce a un estado de linfoproliferación constante, insuficiencia terminal de órgano y muerte. El tratamiento profiláctico del SCH es sintomático y consiste en la administración de antibióticos, pero desafortunadamente no puede prevenir el desarrollo de sus complicaciones. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo el tratamiento de elección para restituir la función hematológica e inmunitaria, pero no previene o revierte las complicaciones asociadas.

Trastornos secundarios de la fagocitosis

Las insuficiencias secundarias del sistema fagocítico pueden derivar de numerosos trastornos, como leucemia, desnutrición, infecciones virales o diabetes mellitus. Las personas con diabetes mellitus son más proclives a desarrollar una función fagocítica insuficiente, debido a una alteración de la quimiotaxis celular. El mecanismo preciso de la disfunción se desconoce, pero no parece relacionarse con la edad o la gravedad del trastorno endocrino. Existe cierta evidencia de que la disfunción fagocítica se hereda de forma concurrente con más frecuencia en personas con diabetes. Los medicamentos que comprometen o impiden la inflamación y la función de las células T, como los corticoesteroides o la ciclosporina, también alteran la respuesta fagocítica, como consecuencia de la modulación de las citocinas.

Trasplante de células troncales

Para la mayoría de los trastornos por inmunodeficiencia primaria, el TCTH obtenido de donadores alogénicos (hermanos) con ALH compatible constituye el tratamiento de elección, ya que permite una reconstitución inmunitaria efectiva y mejora la sobrevivencia en cerca del 90% de los casos[51, 57, 75]. Sin embargo, en menos del 20% de los casos es posible encontrar donadores compatibles para las ALH (es decir, con correspondencia en por lo menos 3 de los 6 locus ALH). En estas personas, los trasplantes se realizan utilizando células de donadores familiares con compatibilidad inexacta, o de donadores no relacionados compatibles[75]. Sin embargo, una fracción importante de estos pacientes desarrolla una reconstitución inmunitaria tardía, por debajo de lo óptimo o a corto plazo. También tienen más tendencia a desarrollar

complicaciones de la TCTH, como EICH, autoinmunidad, inflamación crónica e infección persistente. Esto condujo al desarrollo de tratamientos más nuevos, que incorporan el tratamiento génico y el acondicionamiento inmunitario previo al régimen[57, 75].

Las células troncales hematopoyéticas pueden cosecharse a partir de la médula ósea o de la sangre periférica. Sin embargo, desde 1986, cuando se introdujo el trasplante de células troncales de sangre periférica, las células sanguíneas han sustituido a la médula ósea en cerca del 100% de los trasplantes autólogos y en el 75% de los alogénicos[76]. Para que un trasplante sea efectivo, de manera tradicional se administran dosis mieloablativas efectivas de quimioterapia, a fin de suprimir por completo la función de la médula ósea del hospedero. No obstante, la investigación reciente demostró que se presenta reconstitución inmunitaria anómala a largo plazo en una proporción significativa de estas personas. Al parecer, un quimerismo mixto estable de las células del donador de todos los linajes, lo que incluye a las células B y las mieloides, resulta esencial para una reconstitución perdurable. Los regímenes para acondicionamiento quimioterapéutico no mieloablativo están diseñados para conseguir espacio en la médula ósea para alojar a las células donadoras, sin eliminar del todo la función medular, y se relacionan con mejores tasas de sobrevivencia a corto y largo plazos[51, 68, 77].

La introducción del tratamiento génico ha modificado de manera radical el trasplante de células troncales. Ha permitido utilizar células autólogas con modificación genética para corregir la disfunción celular preexistente. Se induce la transducción de vectores retrovirales que aportan un código genético apropiado a células de la sangre periférica, que luego se trasplantan de nuevo al hospedero. Dependiendo del vector genético, estas células modificadas muestran un injerto sostenido, con diferenciación de linajes múltiples, incremento de los conteos celulares y mejoramiento de las funciones celulares y humorales, sin que exista el riesgo de EICH y otras alteraciones autoinmunitarias[51].

Una tercera fuente potencial de células troncales es la sangre del cordón umbilical, una fuente rica de sangre hematopoyética primitiva, que puede colectarse en el momento del nacimiento. Es posible obtener hasta 250 ml de esta sangre sin generar efectos dañinos a la madre ni al neonato. Si bien es posible lograr en niños un injerto confiable de médula ósea, resulta incierto si la sangre del cordón umbilical contiene células troncales suficientes para concretar un injerto efectivo y sostenido en receptores de trasplante adultos.



EN RESUMEN

La respuesta inmunitaria es un proceso complejo y multidimensional que requiere actividades coordinadas, tanto del sistema inmunitario innato como del adaptativo. Dada su complejidad, no es raro que uno o más de los procesos normales se alteren. Una inmunodeficiencia se define como la pérdida absoluta o parcial de la respuesta inmunitaria normal, lo que coloca a la persona en riesgo de desarrollar alguna infección o enfermedad maligna. Los trastornos del sistema inmunitario pueden clasificarse en primarios o secundarios. Los primeros son hereditarios, puesto que el defecto genético subyacente existe en el momento de nacer, en tanto que los trastornos secundarios se desarrollan algún tiempo después, en respuesta a otra entidad o condición patológica. El grado en que alguno o todos estos componentes se

comprometen determina la gravedad de la inmunodeficiencia.

Los trastornos por inmunodeficiencia pueden afectar a cualquier componente de la respuesta inmunitaria celular o humoral. Los trastornos por inmunodeficiencia relacionada con los linfocitos B o humoral pueden afectar a todas las inmunoglobulinas circulantes, para generar agammaglobulinemia o afectar a una sola Ig (p. ej., insuficiencia de IgA). Los defectos de la inmunidad humoral incrementan el riesgo de infecciones piógenas recurrentes, pero tienen un impacto limitado sobre las defensas contra las bacterias intracelulares (micobacterias), hongos, protozoarios y la mayoría de los virus, excepto los que generan infección gastrointestinal. La inmunidad mediada por células T es responsable de la protección contra las infecciones por hongos, protozoarios, virus y bacterias intracelulares; del control de la proliferación de las células malignas y de la coordinación de la

respuesta inmunitaria en general. Los trastornos inmunitarios que afectan a los linfocitos T o la inmunidad mediada por células pueden presentarse como estados de inmunodeficiencia selectiva de células T, o como trastornos de inmunodeficiencia combinada de células T y B. Los niños que nacen con TICG cursan con infecciones oportunistas graves y tienen una evolución patológica que se asemeja al sida. La mayoría de estos niños muere antes del primer año de edad, a menos que se logre la reconstitución del sistema inmunitario mediante un trasplante de células troncales hematopoyéticas.

El sistema del complemento y las células fagocíticas son componentes integrales de la inmunidad innata y también pueden verse afectados en los trastornos por inmunodeficiencia. El sistema del complemento desempeña un papel clave en la promoción de la quimiotaxis, la opsonización y la

fagocitosis de los patógenos invasores. Las insuficiencias de las proteínas del complemento, sus moléculas de control o receptores pueden determinar un aumento en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas y los trastornos autoinmunitarios, en particular el LES. Las personas con trastornos de la fagocitosis son en extremo susceptibles a las infecciones bacterianas y micóticas, lo que incluye las producidas por *Candida*; sin embargo, el patógeno preciso varía con el proceso de enfermedad específico. Los trastornos primarios de la fagocitosis incluyen trastornos por DAL, anomalías de la desgranulación y defectos de la actividad microbicida.

TRASTORNOS POR HIPERSENSIBILIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las respuestas inmunitarias adaptativas que protegen contra los agentes microbianos, y las respuestas de hipersensibilidad.
- Discutir la respuesta inmunitaria implicada en el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad de los tipos I, II, III y IV.

- Describir la patogénesis de las reacciones de hipersensibilidad comunes, entre otras, la rinitis alérgica, la alergia alimentaria, la enfermedad del suero, la reacción de Arthus, la dermatitis por contacto y la neumonitis por hipersensibilidad.

En condiciones normales, la activación del sistema inmunitario genera la movilización y coordinación de la actividad de las células T y B, a fin de proteger al cuerpo humano de los microorganismos invasores y las sustancias tóxicas. Desafortunadamente, este mismo sistema es capaz de producir daño grave cuando no funciona según se pretende. La hipersensibilidad se define como una respuesta anómala y excesiva del sistema inmunitario activado, que ocasiona lesión y daño a los tejidos del hospedero. En conjunto, los trastornos producidos por respuestas inmunitarias se denominan *reacciones de hipersensibilidad*; se clasifican en 1 de 4 tipos: tipo I, trastornos mediados por IgE; tipo II, trastornos mediados por anticuerpos; tipo III, trastornos inmunitarios mediados por el complemento; tipo iv, trastornos mediados por células T (tabla 15-1). Difieren en relación con los componentes específicos de la respuesta inmunitaria iniciada, el desarrollo de síntomas y el mecanismo eventual de la lesión.

Tipo I, trastornos por hipersensibilidad inmediata

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I están mediadas por IgE y se desarrollan con rapidez cuando existe exposición al antígeno; representan una respuesta alérgica clásica y, en este contexto, los antígenos se denominan *alergenos*. Alergenos ambientales, médicos y farmacológicos son capaces de dar inicio a una reacción de hipersensibilidad tipo i. Entre los alergenos comunes se encuentran las proteínas del polen, los ácaros del polvo casero, la descamación de origen animal, los alimentos, los químicos caseros y fármacos, como el antibiótico penicilina. La exposición al alergeno puede darse mediante inhalación, ingestión, inyección o contacto cutáneo. Según el portal de entrada, las reacciones tipo I pueden localizarse en un área discreta del organismo (p. ej., dermatitis por contacto) o ser sistémicas y generar patología significativa (p. ej., asma) y anafilaxis que ponga en riesgo la vida.

Dos tipos de células desempeñan un papel clave en el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad tipo i: las células T cooperadoras tipo 2 (T_2A), y las células cebadas o los basófilos. Se desarrollan 2 subtipos distintos de células T cooperadoras (T A o T A) a partir de las células T cooperadoras

activadas $CD4^+$, según las citocinas que expresan las células presentadoras de antígenos (CPA) en el sitio de la activación. Los macrófagos y las células dendríticas dirigen la maduración de las células T cooperadoras $CD4^+$ hacia el subtipo T_1A; en tanto, las células cebadas y las células T inducen su diferenciación en el subtipo T_2A. Las células T_1A estimulan la diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de IgM e IgG. Las células T_2A dirigen a los linfocitos B para cambiar de clase y sintetizar los anticuerpos IgE necesarios para lograr una respuesta alérgica o de hipersensibilidad. Además, las citocinas sintetizadas por las células T_2A son responsables de la movilización y activación de las células cebadas, los basófilos y los eosinófilos, e inducen respuestas inflamatorias diferentes a las reacciones mediadas por las células T_1A[78].

Las células cebadas, los basófilos y los eosinófilos son esenciales para el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad tipo i. Son miembros del grupo de *granulocitos* de las células blancas de la sangre, puesto que contienen gránulos ricos en mediadores químicos, como histamina y heparina. Estos mediadores pueden sintetizarse de antemano o activarse por medios enzimáticos, en respuesta a las señales T_2A. Una vez que se liberan son capaces de inducir una gran variedad de respuestas celulares. Las células cebadas y los basófilos derivan de las células progenitoras $CD34^+$ y tienen histología similar[79]. Sin embargo, los basófilos se encuentran confinados al torrente sanguíneo y las células cebadas se distribuyen en todo el tejido conectivo, en particular bajo la piel y las membranas mucosas de los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, y en adyacencia a los vasos sanguíneos y linfáticos[79]. Esto coloca a las células cebadas en proximidad estrecha a las superficies con exposición frecuente a los alergenos. Las células cebadas en distintas partes del organismo e incluso en un solo sitio pueden tener diferencias relevantes en cuanto al contenido de mediadores y la sensibilidad a los agentes que inducen su desgranulación.

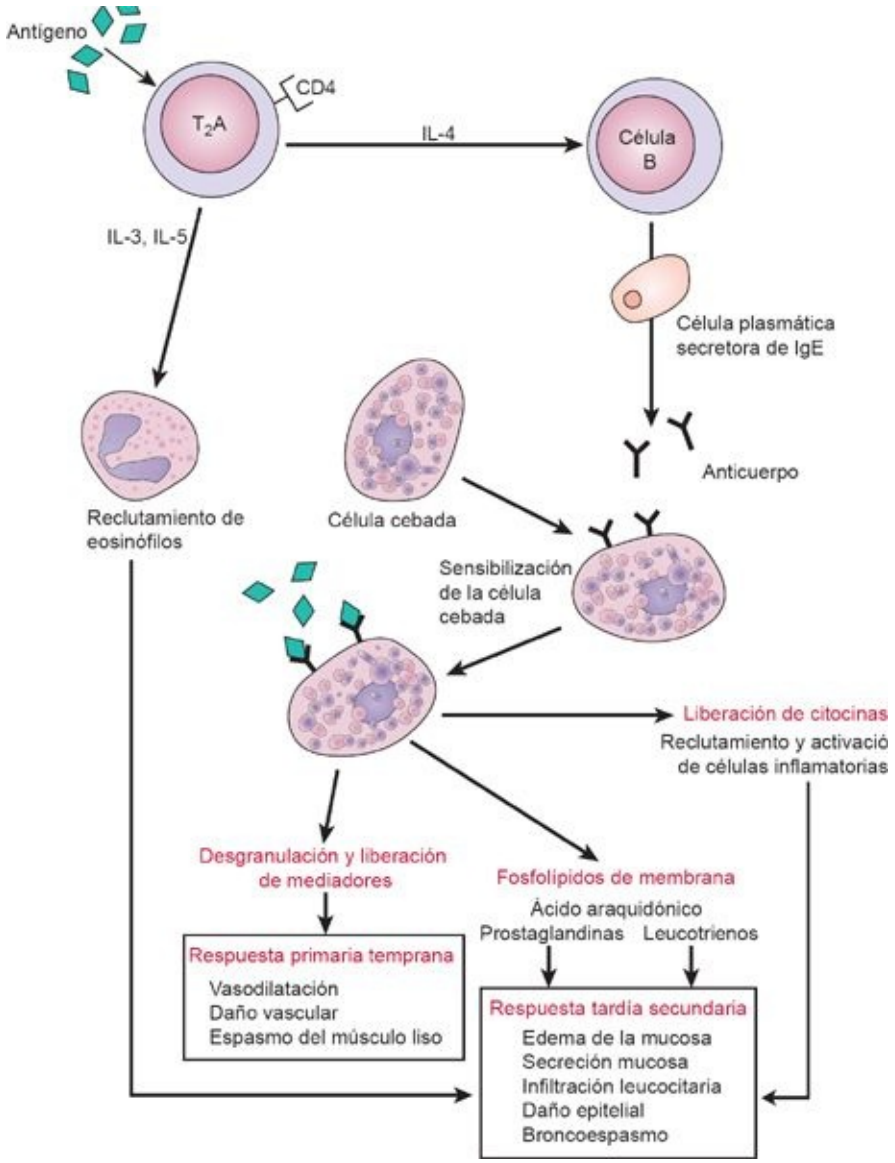


FIGURA 15-2 • Reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE. La estimulación de la diferenciación de las células B por efecto de una célula T auxiliadora tipo 2 (T_2A) estimulada por antígeno conduce a la producción de IgE en las células plasmáticas y a la sensibilización de las células cebadas. La unión subsecuente del antígeno desencadena la desgranulación de las células cebadas sensibilizada, con liberación de mediadores preformados que inducen una respuesta primaria o de fase temprana. El reclutamiento de eosinófilos a cargo de las células T_2A, a la par de la liberación de citocinas y fosfolípidos de membrana a partir de la célula cebada, conduce a una respuesta secundaria o de fase tardía.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I dependen de la activación mediada por IgE a que dan origen las células cebadas y los basófilos (figura 15-2). Durante la exposición inicial a un antígeno se sintetiza IgE específica contra el mismo, como parte de la respuesta humoral normal, así como IgE para los receptores de afinidad alta por IgE, conocidos como FcεRI, y se

expresan en la superficie de las células cebadas y los basófilos[79 a 81]. En contraste, linfocitos, eosinófilos y plaquetas se unen a la IgE mediante receptores FcεRII de afinidad baja[82]. En la exposición subsecuente a un alergeno se forman enlaces cruzados multiméricos entre los anticuerpos IgE, con lo que se constituye un puente entre 2 moléculas de IgE[82].

Cuando se agregan los receptores de IgE, inducen una transducción de señales que estimula la desgranulación de las células cebadas y la liberación de mediadores químicos vasoactivos, la síntesis y la secreción de factor activador de plaquetas (FAP) y leucotrienos, y la secreción de muchos factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas[79, 80].

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad tipo I, como el asma bronquial, se desarrollan en 2 fases distintas y bien definidas: (1) una fase primaria o inicial de respuesta, que se caracteriza por vasodilatación, fuga vascular y contracción del músculo liso, y (2) una fase secundaria o de respuesta tardía, cuya peculiaridad es la infiltración intensa de los tejidos por eosinófilos y otras células de la inflamación aguda y crónica, así como la destrucción tisular que se manifiesta por daño a las células epiteliales.

La fase de respuesta primaria o inicial suele comenzar con la exposición de 5 min a 30 min a un alergeno, y ceder en un período de 60 min. Se encuentra mediada por la desgranulación aguda de las células cebadas y la liberación de mediadores preformados que se activan por vía enzimática o de ambos tipos. Estos mediadores incluyen histamina, serotonina, acetilcolina, adenosina, mediadores quimiotácticos, factores de crecimiento y proteasas neutras como la quimasa y la tripsina, que desencadenan la generación de cininas[80, 82]. La histamina es el mediador más reconocido de las reacciones de hipersensibilidad tipo i; es una amina vasoactiva potente que incrementa la síntesis del óxido nítrico, relaja el músculo liso vascular, incrementa la permeabilidad de los capilares y las vénulas, e induce la contracción del músculo liso y los bronquios. La acetilcolina imita muchas de las acciones de la histamina e induce contracción del músculo liso bronquial y dilatación de los vasos sanguíneos pequeños mediante la activación del sistema nervioso parasimpático. La cininas son un grupo de péptidos inflamatorios potentes que una vez activados mediante modificación enzimática generan vasodilatación, además de contracción del músculo liso.

La fase secundaria o tardía de la respuesta de hipersensibilidad tipo I tiene lugar entre 2 h y 8 h después de la resolución de la fase inicial y puede persistir varios días. En algunos casos, puede mostrar prolongación significativa o resolverse sólo de manera parcial, como en el caso del asma

bronquial no controlada. Deriva de la acción de mediadores lipídicos y citocinas que se liberan a partir de las células inmunitarias como parte del proceso inflamatorio normal. Los mediadores lipídicos, que derivan de los fosfolípidos contenidos en las membranas de las células cebadas, se degradan para formar ácido araquidónico durante el proceso de desgranulación de esas células. El ácido araquidónico se utiliza entonces para la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, que inducen efectos en órganos terminales similares a los de la histamina y la acetilcolina, excepto porque tienen un inicio y una duración de acción más prolongados. Las células cebadas también sintetizan citocinas y factores quimiotácticos que promueven la migración de los eosinófilos y los leucocitos hasta el sitio de la exposición al alergeno, lo que contribuye a la respuesta de fase tardía.

Es importante señalar que no todas las reacciones mediadas por IgE tienen como consecuencia la hipersensibilidad o el desarrollo de enfermedad. La respuesta de anticuerpos mediada por IgE es un constituyente normal de la respuesta inmunitaria contra la infección parasitaria. Durante la fase tardía de la respuesta, los anticuerpos tipo IgE se dirigen contra las larvas parasitarias y estimulan el reclutamiento de grandes volúmenes de células inflamatorias, entre otras, eosinófilos, y producen citotoxicidad mediada por células. Este tipo de reacción de hipersensibilidad tipo I es en particular importante en países en desarrollo, donde gran parte de la población presenta infección por parásitos intestinales.

Reacciones anafilácticas (sistémicas)

La anafilaxis es una reacción de hipersensibilidad sistémica catastrófica que pone en riesgo la vida; es mediada por IgE, que se relaciona con una liberación generalizada de histamina a la circulación sistémica, misma que induce vasodilatación masiva, hipotensión, hipoxia arterial y edema en las vías respiratorias[82]. Deriva incluso de la presencia de cantidades minúsculas de alergenos que se introducen al organismo a través de la vía respiratoria, la piel, la sangre o la mucosa gastrointestinal. Por ende, la gravedad de la reacción depende del grado preexistente de sensibilización y no de un factor cuantitativo de la exposición.

Las manifestaciones clínicas muestran un continuo en cuanto a gravedad, y pueden calificarse en una escala de I a IV[82]. Las reacciones grado I suelen limitarse a manifestaciones en los tejidos cutáneo y mucoso, a manera de eritema y urticaria, con o sin angioedema. Las reacciones grado II evolucionan para incluir signos multisistémicos moderados, como hipotensión, taquicardia,

disnea y trastornos gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómito, diarrea, cólico abdominal por edema de la mucosa). Las reacciones grado III amenazan la vida, por efecto del desarrollo de broncoespasmo, arritmias cardíacas y colapso cardiovascular. Una vez que la reacción de hipersensibilidad alcanza el grado iv puede presentarse paro cardíaco y su manejo es exclusivamente de reanimación.

La prevención de la exposición a los desencadenantes potenciales que inducen la anafilaxia resulta esencial, ya que cualquier reacción puede poner en riesgo la vida. A todas las personas con potencial de desarrollar anafilaxia se les debe recomendar llevar consigo un brazalete, una placa o algún otro tipo de identificación de alerta para informar al personal de urgencias sobre la posibilidad de que desarrollen anafilaxis. Además, quienes tengan antecedentes de anafilaxis deben recibir jeringas precargadas con adrenalina, así como instrucción sobre su utilización.

El manejo inicial del anafilaxis depende de la fase en que se presente la persona, pero siempre debe concentrarse en el retiro del agente ofensor, el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria, el establecimiento de un acceso intravenoso apropiado, la reanimación con volumen y la administración de adrenalina[82, 83]. Es importante explicar a las personas con potencial de desarrollar anafilaxis que en caso de presentar una reacción y autoadministrarse adrenalina, resulta esencial que busquen atención profesional de inmediato, independientemente de la respuesta inicial al tratamiento aplicado, ya que las reacciones pueden reincidir.

Reacciones atópicas (locales)

Las reacciones de hipersensibilidad locales suelen presentarse cuando el alergeno ofensor se encuentra confinado a un sitio específico de exposición. El término atopia se utiliza a menudo para describir estas reacciones y alude a una predisposición genética al desarrollo de reacciones inmediatas de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE tras la exposición a antígenos ambientales frecuentes, como los pólenes, los alimentos o la descamación animal. La mayoría de las veces las reacciones atópicas se manifiestan como dermatitis urticariana (ronchas), rinitis alérgica y dermatitis atópica, así como asma bronquial. Las personas con tendencia a la atopia muchas veces desarrollan reacciones contra más de un alergeno ambiental y manifiestan síntomas en distintos períodos a lo largo del año.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata tiende a ser más alta en personas con antecedente familiar de atopia, aunque la base genética de estos trastornos no se comprende en su totalidad. Por efecto de las

diferencias genéticas subyacentes en los pacientes con hipersensibilidad tipo I, ha sido difícil definir la característica genómica precisa. Sin embargo, se ha demostrado que varias regiones cromosómicas contienen secuencias genéticas vinculadas con el desarrollo de asma y atopia, lo que incluye el cúmulo de las citocinas en el brazo cromosómico 5q y las regiones IFNG (IFNg) y STAT6 en 12q, e IL4R en 16p[84, 85]. Las personas con condiciones alérgicas ató-picas tienden a presentar concentraciones séricas de IgE elevadas totales y específicas contra el alergeno, así como aumento del número de eosinófilos, basófilos y células cebadas. Si bien la respuesta que desencadena la IgE tiene posibilidad de constituir un factor clave en la fisiopatología de los trastornos alérgicos atópicos, no es el único factor y pudiera no ser responsable del desarrollo de todas las variantes de dermatitis atópica y asma.

Rinitis alérgica. Es un trastorno frecuente por hipersensibilidad de la vía respiratoria superior, que afecta entre el 20% y el 40% de la población occidental[86]. Sus síntomas incluyen rinorrea (secreción nasal acuosa), obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal y epífora (por conjuntivitis). El diagnóstico de la rinitis se establece con base en la presentación clínica del paciente y en una prueba positiva de punción cutánea, o bien la presencia de anticuerpos séricos tipo IgE específicos contra alergenos presentes en el aire. Las personas con rinitis alérgica con frecuencia presentan otras variantes de atopia, como asma alérgica y urticaria. Las crisis graves pueden acompañarse de malestar general, fatiga, cefalea y dolorimiento muscular secundario a estornudos. No se presenta fiebre. Los alergenos asociados al desarrollo de rinitis alérgica se transportan en el aire, y por ende se depositan en forma directa en la mucosa nasal. Entre los alergenos típicos se encuentran los pólenes de la ambrosía, los pastos, los árboles y las hierbas; las esporas micóticas, los ácaros del polvo casero, la descamación de los animales y las plumas.

Las manifestaciones clínicas dependen del tiempo y la intensidad de la exposición. En personas con exposición crónica a alergenos, los síntomas pueden persistir todo el año. Esta variante de atopia se conoce como *rinitis perenne*. En contraste, se dice que quienes presentan síntomas sólo cuando se exponen a concentraciones elevadas de alergenos—durante el otoño o la primavera, por ejemplo—, padecen *rinitis alérgica estacional*. Los síntomas que se intensifican durante la noche sugieren la presencia de un alergeno en el hogar, y aquellos que desaparecen los fines de semana sugieren exposición laboral.

La respuesta alérgica en la rinitis alérgica se localiza de manera

específica en la mucosa nasal. Cuando se inhalan alergenos de origen aéreo, se depositan sobre todo en la mucosa nasal, donde son presentados a las células T por las CPA. En presencia de citocinas celulares, se da un cambio de clase de las células B, lo que origina un incremento en la síntesis de IgE[86]. Una vez que se forma el complejo alergeno-IgE, tiene lugar una infiltración de la mucosa nasal por células T_2H, células cebadas, basófilos, eosinófilos y células de Langerhans, lo que induce una respuesta inmunitaria completa mediada por células.

El tratamiento de la rinitis alérgica se concentra en la institución de medidas para evitar la exposición y para el control sintomático. Siempre que sea posible, debe eliminarse del ambiente el alergeno ofensor o mantener la exposición al mínimo. La mayoría de los síntomas pueden controlarse con antihistamínicos de venta sin receta médica y con descongestionantes nasales tópicos. Tras la administración crónica de descongestionantes nasales tópicos pueden presentarse tolerancia y congestión nasal de rebote, de manera que su utilización debe limitarse a un período menor a una semana. Es posible que los síntomas más intensos requieran el consumo de medicamentos prescritos, lo que incluye la aplicación de corticoesteroides nasales tópicos (p. ej., mometasona) y antihistamínicos (p. ej., clorhidrato de azelastina). Los estabilizadores de las células cebadas, como el cromolín sódico intranasal, que impiden la desgranulación de las células cebadas locales y la liberación de mediadores intracelulares puede ser útiles, en particular cuando se utilizan como profilaxis. Las personas cuyos síntomas no pueden controlarse con estas medidas pueden iniciar un programa de desensibilización conocido como inmunoterapia («vacunas contra la alergia»). La desensibilización implica la administración frecuente de cantidades crecientes de los antígenos ofensores. Los antígenos estimulan la síntesis de concentraciones elevadas de anticuerpos tipo IgG, capaces de combinarse con el antígeno e impedir la activación de los anticuerpos IgE unidos a las células.

Alergias alimentarias. La alergia alimentaria es muy frecuente en los países occidentales, y a menudo se manifiesta por complicaciones que ponen en riesgo la vida. De hecho, en Estados Unidos la anafilaxis inducida por alimentos es la causa principal de ingresos al Servicio de Urgencias, en particular en niños[87]. En la actualidad, la tasa de prevalencia de alergia alimentaria se ubica entre el 3% y el 6%, y de acuerdo con los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), esto representa un incremento del 18% respecto de la década anterior[88, 89]. La razón precisa del aumento de estos casos se desconoce. Cualquier alimento es capaz de inducir una reacción de

hipersensibilidad en personas susceptibles, pero la mayoría de las veces los que están involucrados incluyen cacahuates, nueces y moluscos. Además, en niños, la leche se encuentra implicada con frecuencia[87, 89]. Las personas con asma, los adolescentes y quienes tienen antecedentes personales o familiares de alergia alimentaria tienen un riesgo mayor de presentar reacciones graves.

Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria dependen de muchos factores, entre otros, la cantidad de alimento ingerido, la ingesta con estómago vacío, la enfermedad concurrente y el consumo de medicamentos, la práctica de ejercicio y la fase del ciclo menstrual[87, 90]. Las reacciones pueden diferir en una misma persona durante distintas exposiciones, pero los síntomas principales se identifican en la piel, el tubo digestivo y el sistema respiratorio en alrededor del 80% de los casos. La capacidad de un alimento específico para desencadenar una reacción de hipersensibilidad tipo I puede modificarse con el proceso de cocción, ya que el calentamiento puede modificar (desnaturalizar) la estructura proteica de un alergeno, de tal manera que ya no sea capaz de desencadenar la respuesta humoral. Los alergenos alimentarios pueden causar tanto reacciones agudas (ronchas y anafilaxis) como crónicas (asma, dermatitis atópica y trastornos gastrointestinales).

Las reacciones anafilácticas a los alergenos alimentarios son comunes y la presentación de éstas puede diferir entre adultos y niños. De manera característica, los adultos presentan síntomas graves, entre otros, colapso cardiovascular, mientras que el dolor abdominal intenso, las ronchas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis y el eritema facial son más frecuentes en niños[85]. En la población pediátrica, las sibilancias y el estridor son más frecuentes en preescolares y niños mayores, en tanto que las ronchas y el vómito suelen observarse en lactantes[91]. La mayoría de las reacciones se manifiesta en el transcurso de 1 h después de la exposición, aunque son posibles reacciones tardías secundarias a la absorción tardía del alergeno. Una variante rara de anafilaxis que se asocia a los alimentos se conoce como anafilaxis dependiente de alimentos inducida por el ejercicio (AAIE). En ésta, tanto el ejercicio como los alergenos alimentarios se toleran de manera independiente y los síntomas no se desarrollan en ausencia de ejercicio[87, 92]. Su fisiopatología no se comprende del todo, pero parece sugerir que existe un estado de tolerancia inmunitaria flexible en personas susceptibles[92]. Las alteraciones de la osmolaridad plasmática y el pH, la actividad enzimática tisular, la distribución del flujo sanguíneo y la permeabilidad gastrointestinal son posibles durante el ejercicio, lo que, en consecuencia, vuelve más fácil el reconocimiento y la unión del alergeno[92].

Las alergias alimentarias pueden presentarse a cualquier edad, pero tienden a manifestarse durante la niñez. La respuesta alérgica se activa cuando un alergeno alimentario específico entra en contacto con el anticuerpo IgE que se encuentra en la mucosa intestinal y de manera subsecuente estimula la liberación local y sistémica de histamina, y otras citocinas necesarias para la respuesta alérgica. Carbohidratos, lípidos, proteínas o aditivos alimentarios, como los conservadores, los colorantes o los saborizantes, pueden fungir como alergenos potenciales en la respuesta alérgica. Es común la reactividad cruzada contra los alergenos de los alimentos en grupos alimentarios con relación estrecha. Así, una persona puede contar con alergenos comunes de reacción cruzada. Por ejemplo, algunos individuos son alérgicos a todas las legumbres (p. ej., frijoles, chícharos y cacahuates).

El diagnóstico de las alergias alimentarias es multifacético y depende de un interrogatorio cuidadoso sobre los antecedentes alimentarios, y de pruebas de inducción con dieta. Éstas implican la eliminación sistemática de alergenos sospechosos de la dieta durante algún tiempo, para determinar si desaparecen los síntomas, para luego reintroducir los alergenos a la dieta e identificar si los síntomas reaparecen. Si se quiere establecer el diagnóstico definitivo sólo debe probarse con un alimento a la vez. También pueden analizarse las concentraciones séricas de IgE específicas contra alergenos en caso de que el riesgo por una prueba de inducción con alimentos sea demasiado alto.

El tratamiento de la alergia alimentaria se enfoca de manera específica a evitar el alergeno ofensor. Sin embargo, esto pudiera ser difícil, en particular en personas con sensibilidad extrema a una proteína alimentaria específica, ya que los alimentos (procesados o frescos) pueden contaminarse con la proteína durante la manipulación de los productos. Los alimentos que se preparan en las mismas plantas de procesamiento que manejan nueces pueden ser fuentes potenciales de alergenos y, por ende, inducir una respuesta alérgica en personas susceptibles. Como consecuencia, se colocan leyendas de alerta en todos los productos que se procesan en fábricas que manejan alimentos con gran capacidad alergénica. Las personas con alergias graves o antecedente de anafilaxis deben ser educadas para llevar consigo una jeringa precargada con adrenalina y solicitar atención de urgencia inmediata luego de una exposición.

Tipo II, trastornos mediados por anticuerpos

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II (mediadas por anticuerpos) o *citotóxicas* se encuentran mediadas por anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra antígenos blanco específicos en superficies celulares o tejidos determinados del hospedero. Los antígenos pueden ser intrínsecos, como parte inherente de la célula del hospedero, o ser extrínsecos, incorporados a la superficie celular tras la exposición a una sustancia extraña o un agente infeccioso. Así, los tejidos que expresan los antígenos blanco determinan las manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad tipo II. Estos antígenos se conocen como *antígenos específicos del tejido*[93]. Existen 4 mecanismos generales por los que pueden propagarse las reacciones de hipersensibilidad tipo II, pero de manera independiente a la vía siempre inician a partir de la unión de un anticuerpo IgG o IgM a antígenos específicos del tejido. Estos mecanismos incluyen la destrucción celular activada por el complemento, la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, la inflamación mediada por complemento y anticuerpos, y la modulación dependiente de anticuerpos de los receptores de superficie celular normales (figura 15-3)[93].

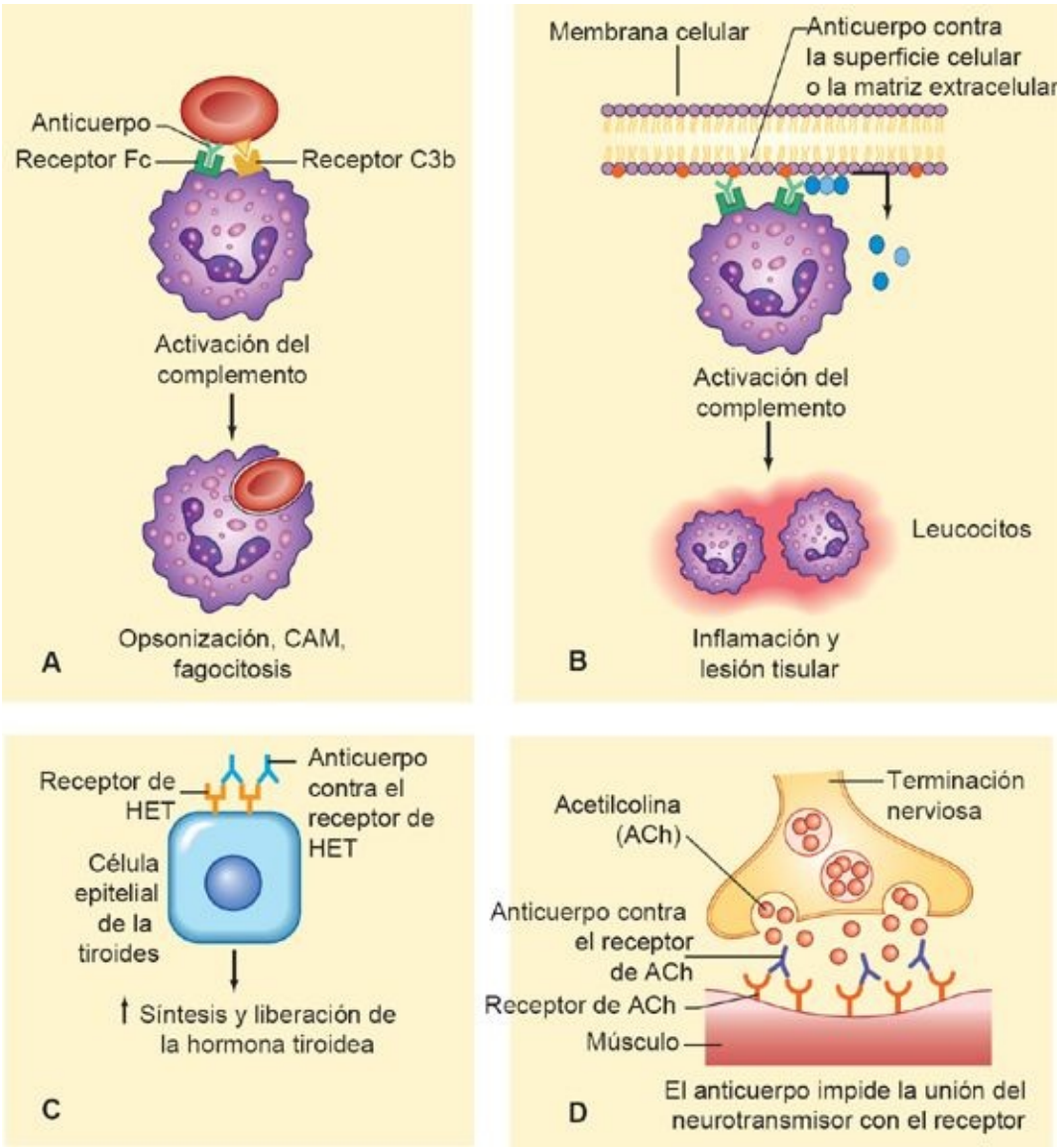


FIGURA 15-3 • Las reacciones de hipersensibilidad tipo II son consecuencia de la unión de anticuerpos a antígenos de superficie normales o alterados. (A) Opsonización y fagocitosis mediada por complemento o receptor de anticuerpos, o lisis celular por medio del complejo de ataque a la membrana (CAM). (B) Inflamación mediada por complemento o receptor de anticuerpos, que deriva del reclutamiento y la activación de los leucocitos inductores de inflamación (neutrófilos y monocitos). (C) Disfunción celular mediada por anticuerpos, en que el anticuerpo contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (HET) incrementa la síntesis de hormonas tiroideas, y (D) el anticuerpo contra el receptor de acetilcolina inhibe la unión del neurotransmisor a esa estructura en la miastenia grave.

Destrucción celular activada por el complemento

La destrucción de células blanco en las reacciones de hipersensibilidad tipo II puede presentarse como consecuencia de la activación del sistema del complemento mediante la vía clásica. En primer lugar, la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) por la activación de C5-C9 permite

el paso de iones, moléculas pequeñas y agua hacia el interior de la célula, lo que induce la lisis directa de ésta. Además, la IgG y el fragmento C3b del complemento actúan como opsoninas, al unirse a los receptores ubicados en las superficies celulares de los macrófagos. Este proceso activa a los macrófagos, que destruyen entonces las células blanco mediante fagocitosis. Así, la activación del sistema del complemento genera una respuesta doble que culmina en la destrucción celular.

En personas con anemia hemolítica autoinmunitaria, los autoanticuerpos se dirigen contra epítopes ubicados en los eritrocitos[94, 95]. Los eritrocitos cubiertos por estos autoanticuerpos son destruidos por fagocitos en el hígado o el bazo. Algunos tipos de autoanticuerpos, pero no todos, también inducen la fagocitosis y la lisis celular por mediación del sistema del complemento. El mismo proceso se observa *in utero* durante el desarrollo de la *eritroblastosis fetal* o la incompatibilidad por Rh. Las mujeres con Rh negativo carecen del antígeno RhD en sus eritrocitos, pero sintetizan anticuerpos anti-D. En el feto Rh positivo, los anticuerpos maternos anti-D recubren a los eritrocitos que contienen RhD, lo que les permite ser eliminados de la circulación fetal por la fagocitosis mediada por macrófagos y monocitos[95].

Citotoxicidad dependiente de anticuerpos

La citotoxicidad dependiente de anticuerpos (CDAC) incorpora componentes de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa para la destrucción de las células blanco, pero no depende de la activación o la utilización de proteínas del complemento. Más bien, el mecanismo depende de la actividad de células NK inespecíficas, aunque se ha implicado a otras células, como los macrófagos y los eosinófilos[96]. El fragmento Fc del anticuerpo IgG se une al receptor Fc (FcεR) en la superficie de la célula efectora, y el fragmento variable se une al epítope en la superficie de la célula blanco, lo que induce la liberación de sustancias quimiotácticas y la destrucción de la célula blanco[96]. La CDAC es un mecanismo antiviral común; se le ha relacionado con el desarrollo de varios trastornos autoinmunitarios, entre otros, el *pénfigo vulgar*.

Inflamación mediada por complemento y anticuerpos

Cuando los antígenos que normalmente se expresan en las paredes vasculares o que circulan en el plasma se depositan en la superficie de las células endoteliales o los tejidos extracelulares, las manifestaciones son consecuencia de la inflamación localizada, y no de la destrucción celular. La presencia de

anticuerpos en los tejidos activa la cascada del complemento, lo que conlleva la liberación de las proteínas activadas del complemento C3a y C5a, que a su vez atraen a los neutrófilos hacia el área y estimulan el depósito de la proteína del complemento C3b[93]. Los neutrófilos se unen al fragmento Fc del anticuerpo o a C3b, pero más que destruir las células mediante fagocitosis, inducen desgranulación y liberación de los mediadores químicos (enzimas y oxidasas) involucrados en la respuesta inflamatoria. La inflamación mediada por anticuerpos es responsable de la lesión tisular que se presenta en la enfermedad de Goodpasture, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra el dominio α3NC1 del colágeno tipo iv, una proteína esencial en las membranas basales de riñones y pulmones[95]. De no iniciarse un tratamiento inmunosupresor, la activación de los neutrófilos mediada por anticuerpos induce el desarrollo del glomerulonefritis, insuficiencia renal aguda y neumopatía hemorrágica.

Disfunción celular mediada por anticuerpos

En algunas reacciones tipo II, la unión del anticuerpo a receptores celulares blanco hace que la célula muestre alguna disfunción, en vez de desencadenar el proceso de destrucción celular. El complejo anticuerpo-receptor que se forma modula la función del receptor al impedir o intensificar sus interacciones con los ligandos normales, al reemplazar al ligando y estimular de manera directa a los receptores, o al destruir por completo al receptor. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad tipo II que derivan de la disfunción celular mediada por anticuerpos dependen de los receptores específicos afectados. En la enfermedad de Graves existen autoanticuerpos conocidos como *Ig inhibidora de la unión de tirotropina*, que se unen a los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (HET) en las células tiroideas, y los activan, con lo que estimulan la síntesis de tiroxina y el desarrollo de hipertiroidismo[98, 99]. En contraste, en la miastenia grave los anticuerpos se dirigen contra los receptores nicotínicos de acetilcolina que se ubican en la placa motora terminal de la unión neuromuscular, donde bloquean la acción de la acetilcolina y estimulan la destrucción de los receptores; lo anterior determina una disminución de la función neuromuscular.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS ALÉRGICOS Y POR HIPERSENSIBILIDAD

- Las reacciones de hipersensibilidad tipo I dependen de la activación de las células cebadas y los basófilos que media la IgE y la liberación subsecuente de los mediadores químicos de la respuesta inflamatoria.
- La hipersensibilidad tipo II (mediada por anticuerpos) o reacciones de hipersensibilidad citotóxicas se encuentran mediadas por anticuerpos tipo IgG o IgM que se dirigen contra antígenos blanco en las superficies celulares o los tejidos específicos del hospedero, y conllevan la fagocitosis mediada por el complemento y la lesión celular.
- La hipersensibilidad tipo III (por complejos inmunitarios) deriva de la formación de complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo en el torrente sanguíneo, que de manera subsecuente se depositan en el epitelio vascular o los tejidos extravasculares, y que activan al sistema del complemento e inducen una respuesta inflamatoria masiva.
- La hipersensibilidad tipo IV (mediada por células) implica un daño tisular en que las respuestas inmunitarias mediadas por células, que derivan de linfocitos T sensibilizados; generan lesión celular y tisular. Si bien todas estas reacciones se encuentran mediadas por las células T, los mecanismos fisiopatológicos y las poblaciones de células T sensibilizadas que participan son diferentes.

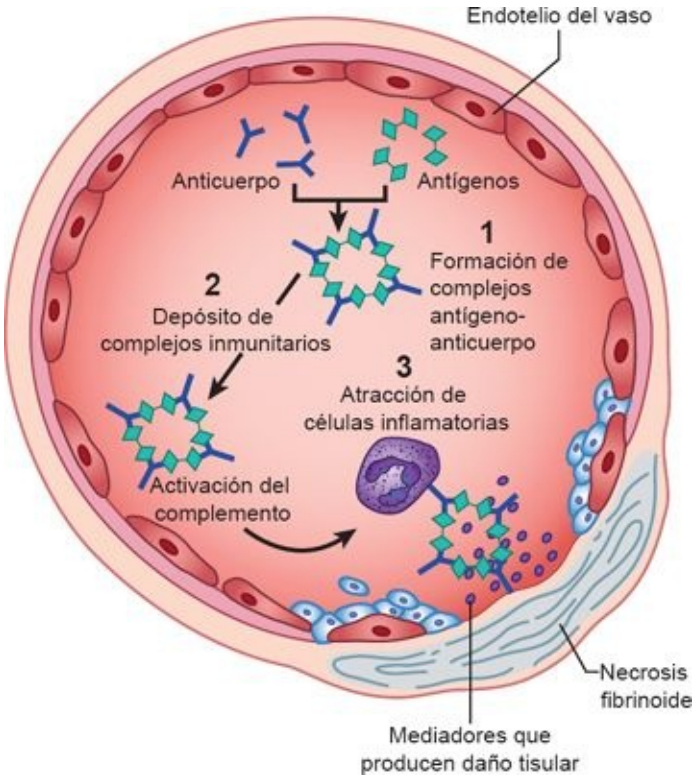


FIGURA 15-4 • Reacciones tipo III por complejos inmunitarios que implican la participación de inmunoglobulinas tipo IgG o IgM activadoras del complemento con (1) formación de complejos inmunitarios transportados por la sangre que (2) se depositan en los tejidos. La activación del complemento en el sitio en que se deposita el complejo inmunitario (3) conduce a la atracción de los leucocitos responsables de la lesión vascular y tisular.

Tipo III, trastornos mediados por complejos inmunitarios

Los trastornos alérgicos por complejos inmunitarios se deben a la formación de complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo en el torrente sanguíneo, que más tarde se depositan en el epitelio vascular o en los tejidos extravasculares (figura 15-4). El depósito de estos complejos en los tejidos activa al sistema del complemento e induce una respuesta inflamatoria masiva. Al igual que las reacciones de hipersensibilidad tipo II, los anticuerpos IgG e IgM activan los trastornos mediados por complejos inmunitarios. Sin embargo, en las reacciones tipo III primero se forman en el plasma complejos antígeno-anticuerpo y luego se depositan en los tejidos. Las manifestaciones clínicas pueden así tener poca relación con el blanco antigénico específico, y más bien depender del sitio en que se depositan los complejos inmunitarios. Los complejos inmunitarios que se forman en la circulación pueden generar daño

en las estructuras vasculares de cualquier órgano terminal, entre éstas, las que irrigan al glomérulo renal, la piel, el pulmón y la sinovial de las articulaciones. Los trastornos pueden ser generalizados y los complejos inmunitarios pueden depositarse en muchos órganos, o limitarse a un solo órgano, como los riñones, las articulaciones o los vasos sanguíneos pequeños de la piel. Una vez que se depositan, los complejos inmunitarios inducen una respuesta inflamatoria al activar al complemento y generar factores quimiotácticos que reclutan a los neutrófilos y a otras células de la respuesta inflamatoria. La activación de estas células inflamatorias por los complejos inmunitarios y el complemento, a la par de la liberación de mediadores inflamatorios potentes, es la responsable directa de la lesión. Las reacciones tipo III son las causantes de la vasculitis que se identifica en muchos trastornos autoinmunitarios, entre otros, el LES y la glomerulonefritis aguda.

Trastornos sistémicos por complejos inmunitarios

La enfermedad del suero es un síndrome clínico que deriva de la formación de complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo insolubles en presencia de un exceso de antígeno y el depósito generalizado subsecuente de los mismos en los tejidos blanco, como vasos sanguíneos, articulaciones, corazón y riñones. Los complejos inmunitarios depositados activan la cascada del complemento, incrementan la permeabilidad vascular y estimulan el reclutamiento de células fagocíticas. El resultado neto es el daño tisular y el edema generalizados. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran exantema, fiebre, linfadenopatía generalizada y artralgias, que suelen iniciar alrededor de 1 o 2 semanas después de la exposición inicial al antígeno y ceden tras el retiro del agente ofensor[100]. En personas con sensibilización previa, se refieren reacciones graves y que ponen en riesgo la vida. La enfermedad del suero fue descrita por primera vez en personas que recibían suero extraño, como suero de caballo, para el tratamiento de la difteria y la fiebre escarlatina. Esta carga antigénica era capaz de estimular la producción de grandes cantidades de complejos inmunitarios que se depositaban en los tejidos y generaban la activación de células cebadas, monocitos, leucocitos polimorfonucleares y plaquetas[101]. En la actualidad, la infusión de grandes volúmenes de proteínas ajenas rara vez se encuentra indicada, pero distintos fármacos, entre otros, los antibióticos β-lactámicos y las sulfonamidas, son capaces de inducir reacciones similares[100].

El tratamiento de la enfermedad del suero suele concentrarse en el retiro del agente sensibilizador y la provisión de alivio sintomático. Esto puede incluir la administración de ácido acetilsalicílico para el control del dolor

articular y de antihistamínicos para el prurito. Para las reacciones graves pueden utilizarse adrenalina o corticoesteroides sistémicos.

Reacciones localizadas por complejos inmunitarios

La *reacción de Arthus* es una reacción localizada por complejos inmunitarios; se relaciona con necrosis tisular discreta, por lo general, en la piel. Es causada por la exposición local repetida a un antígeno, donde existen concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes preformados. Los síntomas suelen comenzar en el transcurso de 1 h después de la exposición y alcanzan un máximo en un lapso de 6 h a 12 h[93]. En forma característica, las lesiones se observan eritematosas, elevadas e inflamadas. Es frecuente la formación de úlceras en el centro de éstas por efecto de la liberación de citocinas inflamatorias. El mecanismo del que deriva la reacción de Arthus no se conoce por completo, pero se piensa que resulta del contacto localizado del antígeno inyectado con anticuerpos de IgG circulantes. Esta reacción es el prototipo para el desarrollo de la vasculitis localizada que se asocia con ciertas reacciones farmacológicas en el humano.

Tipo IV, trastornos de hipersensibilidad mediada por células

Las reacciones de hipersensibilidad tipo iv difieren de las de tipo I a III en el sentido de que son mediadas por células y tardías, más que mediadas por anticuerpos e inmediatas (figura 15-5). De manera habitual, la respuesta inmunitaria mediada por células es el principal mecanismo de defensa contra diversos microorganismos, incluidos patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* y virus, así como agentes extracelulares como hongos, protozoarios y parásitos. Sin embargo, puede causar muerte celular y lesión tisular en personas sensibilizadas en respuesta a la administración tópica de antígenos químicos (dermatitis por contacto), la exposición a antígenos sistémicos o como parte del proceso autoinmunitario.

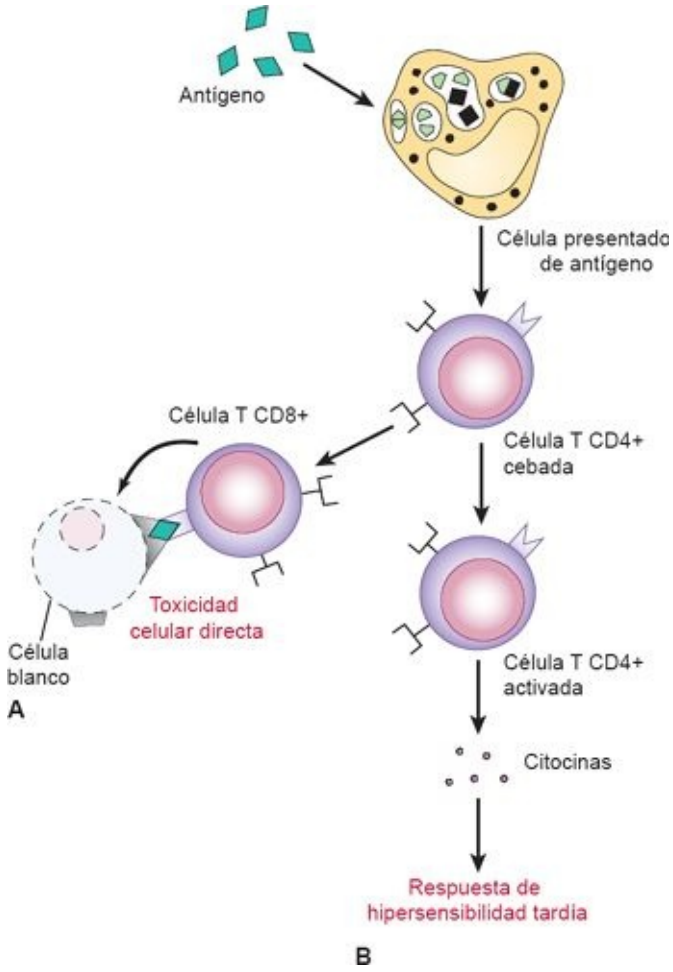


FIGURA 15-5 • Reacciones de hipersensibilidad tipo IV, mediadas por células, que incluyen (A) la citotoxicidad directa mediada por células, en que las células T CD8+ eliminan las células blanco que muestran el antígeno, y (B) reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío en que las células CD4+ sensibilizadas liberan en forma previa citocinas que causan daño celular.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo iv corresponden a un espectro de trastornos que varía en su presentación clínica desde lo leve hasta lo grave. Si bien todas están mediadas por células T, los mecanismos fisiopatológicos y las poblaciones de células T sensibilizadas difieren. Por efecto de la heterogeneidad de las reacciones de hipersensibilidad tardías, en la actualidad los expertos en inmunología dividen las reacciones tipo iv en 4 subtipos (IVa, IVb, IVc y IVd), de acuerdo con la respuesta inmunitaria, la población de células T y las características patológicas implicadas[102, 103]. Además, con base en la reacción, es posible que se activen distintos subgrupos de células T, con funciones citotóxicas y reguladoras diversas, en varias fases del proceso patológico.

En las reacciones de hipersensibilidad tipo iva (p. ej., eccema), las células

T A $CD4^+$ activan los monocitos y los macrófagos mediante la secreción de grandes cantidades de inter-1 ferón (IFN-γ). Los monocitos activados estimulan la producción de anticuerpos fijadores del complemento; activan respuestas proinflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral α [FNT-α] e interleucina 12 [IL-12]), y mediadas por $CD8^{+}$[102, 103]. Dado que las respuestas tipo iva requieren la síntesis de moléculas efectoras, pudieran necesitarse hasta 24 h a 72 h para desarrollarse, razón por la cual se denominan trastornos de hipersensibilidad «de tipo tardío».

Las reacciones tipo ivb y ivd también se consideran reacciones de hipersensibilidad tardías. Las reacciones tipo ivb (p. ej., *exantema maculopapular y exantema buloso*) derivan de la activación de células T_2 A y la infiltración eosinofílica de los tejidos[103]. Las células T_2A secretan las citocinas IL-4 e IL-5, necesarias para la activación de las células cebadas y las respuestas eosinofílicas. Además, estas citocinas desactivan los macrófagos y promueven la síntesis de IgE e IgG en los linfocitos B. Las reacciones tipo ivd son muy raras e implican el reclutamiento y la activación de neutrófilos por la acción de linfocitos T, que secretan de manera específica IL-8[103]. El único trastorno de este subtipo es la *pustulosis exantematosa aguda generalizada*, que se manifiesta por pústulas estériles cutáneas repletas de neutrófilos, fiebre y leucocitosis masiva[102].

Las reacciones de hipersensibilidad tipo ivc son respuestas citotóxicas mediadas por linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ que secretan perforina y granzima B[102]. Los linfocitos citotóxicos (LCT) se unen a fragmentos antigénicos que se presentan en las moléculas MHC ubicadas en la superficie de las CPA. Los péptidos que derivan de los antígeno citosólicos (p. ej., virales) se presentan mediante las moléculas MHC-I y activan las células T $CD8^+$, que eliminan cualquier célula que muestre el antígeno extraño. Los péptidos que derivan de las proteínas degradadas como consecuencia de la ingestión fagocítica (p. ej., bacterias) se presentan en las moléculas MHC-II, que activan las células T $CD4^+$. Una vez que se activan de esta forma, las células T $CD4^+$ pueden considerarse citotóxicas, ya que son capaces de activar otras células efectoras; esto incluye a células $CD8^+$ citotóxicas, macrófagos y linfocitos B. En las infecciones virales, el daño celular es con frecuencia resultado de las respuestas de los LCT, más que de los efectos citotóxicos del microorganismo invasor. Mientras algunos virus denominados citopáticos causan lesión directa a las células infectadas, otros virus que no son citopáticos no lo hacen. Ya que los LCT no pueden distinguir entre los virus citopáticos y los que no lo son, destruyen casi todas las células infectadas, independientemente de si el virus es

peligroso para ellas. En ciertas variantes de hepatitis, por ejemplo, la destrucción de los hepatocitos se debe a la respuesta del hospedero mediada por LCT y no al virus.

Dermatitis por contacto alérgica

La dermatitis por contacto alérgica es una reacción de hipersensibilidad tipo iv que se asocia con la activación de linfocitos T_1H y ayudadores (17)[104]. La respuesta inflamatoria tiene lugar en 2 fases, la de sensibilización y la de evocación. Suele confinarse a sitios de la piel que entran en contacto directo con el hapteno (p. ej., cosméticos, tintes para el cabello, metales, fármacos tópicos, aceites vegetales)[104]. Durante la fase de sensibilización, los haptenos son capturados por células dendríticas, que luego migran hacia los ganglios linfáticos regionales y estimulan la producción de células T. Además, los queratinocitos locales detectan a los haptenos, y desencadenan y amplifican la respuesta inmunitaria local. La exposición repetida al hapteno específico induce con rapidez el reclutamiento y la activación de las células T de memoria específicas. La variante más frecuente de este trastorno es la dermatitis que se presenta tras un contacto estrecho con los antígenos de la hiedra venenosa; no obstante, muchas otras sustancias pueden desencadenar una reacción.

Las manifestaciones clínicas de la dermatitis por contacto incluyen un exantema eritematoso, papular y vesicular que se relaciona con prurito intenso y exudación (lesión llorosa). El área afectada con frecuencia desarrolla edema y aumento de la temperatura, con formación de exudado y costras. No es raro el desarrollo de infección secundaria. La localización de las lesiones muchas veces provee una clave en torno al antígeno que induce el trastorno. Sin embargo, en los mismos casos de dermatitis por contacto (p. ej., por hiedra venenosa), el alergeno puede diseminarse sin conocimiento de una parte del organismo a otra. La gravedad de las reacciones varía desde las leves hasta las intensas, lo que depende del individuo y el alergeno. Los síntomas suelen aparecer entre 12 h y 24 h después de la exposición. Según el antígeno y la duración de la exposición, la reacción puede durar días o semanas.

El diagnóstico de la dermatitis por contacto se establece con base en las características y la distribución del exantema, así como a partir de la relación temporal de la exposición al alergeno sospechoso. Pueden realizarse pruebas con parche para confirmar el diagnóstico. El tratamiento incluye la eliminación del agente agresor tras la aplicación de preparaciones tópicas (p. ej., ungüentos, cremas con corticoesteroides) para aliviar las lesiones cutáneas

sintomáticas y prevenir las infecciones bacterianas secundarias. Las reacciones graves pudieran hacer necesaria la administración de tratamiento sistémico con corticoesteroides.

Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, es una variante de neumopatía inflamatoria, que deriva de una respuesta inmunitaria exagerada tras la exposición a muy diversas partículas orgánicas inhaladas o antígenos relacionados con el medio laboral[105]. Fue descrita por primera vez por Pepys y cols.[106], después de la exposición a granos y paja enmohecidos, y se le denominó «pulmón del granjero». El agente ofensor se identificó como *Actinomyces*, una bacteria que a menudo se encuentra en el follaje mohoso. El mecanismo fisiopatológico preciso de la neumonitis por hipersensibilidad sigue sin quedar claro, pero la evidencia respalda la participación de respuestas inmunitarias de los tipos III y IV[105]. Las personas muestran concentraciones elevadas de IgG específica contra el antígeno en el suero, además de infiltración celular mixta y formación de granulomas[107]. Las células T_1A parecen desempeñar un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad, debido a la producción y liberación de TNF, IFN-γ, IL-12 e IL-18 en el tejido pulmonar[108, 109]. Los síntomas, que incluyen esfuerzo respiratorio, tos seca, escalofrío y fiebre, cefalea y malestar general, suelen comenzar varias horas después de la exposición y desaparecen en cuestión de horas, luego de la eliminación de los antígenos sensibilizadores. Sin embargo, se refieren secuelas a largo plazo.

El diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad se basa en la existencia de un antecedente adecuado (laboral o de otro tipo) de exposición a antígenos potenciales. La tomografía axial computarizada del tórax revela áreas de vascularidad lobar y presencia de nódulos centrolobulillares[107]. La eliminación del agente lesivo y la administración oral de corticoesteroides son los únicos tratamientos disponibles.

Alergia al látex

Con la institución de medidas preventivas universales en la década de 1980, la utilización de productos que contienen látex de hule na tu ral se incrementó de manera radical. El látex de hule natural se produce a partir de la savia lechosa del árbol *Hevea brasi-liensis*. Desde entonces se han aislado, por lo menos, 13 proteínas alergénicas; cualquiera de éstas puede inducir una respuesta alérgica

en personas susceptibles[110]. Además, es un componente co-nocido de más de 40 000 productos que se utilizan en la vida cotidiana[111]. En consecuencia, la alergia al látex se ha ubicado como un problema médico relevante en las sociedades occidentalizadas. De mediados de los 90 a fines de esta década, en el momento en que el látex alcanzó su máxima utilización, entre el 25% y el 50% de las personas con espina bífida o anomalías genitourinarias que experimentaron procedimientos quirúrgicos frecuentes, y un 17% de los trabajadores del ámbito de la salud desarrollaron alergia al látex como resultado de la exposición crónica[110].

Si bien la exposición al látex de hule natural es necesaria para la sensibilización, otros factores desempeñan un papel clave en el desarrollo de la alergia. Las personas con antecedente de reacciones atópicas, alergias alimentarias y reacciones por hipersensibilidad tardía tienen mayor riesgo de manifestar una respuesta alérgica al látex. Las proteínas que se encuentran en éste se presentan de manera natural en muchas sustancias, entre otras, pólenes de árboles, aguacate, plátano, apio y peras, por lo que es posible la sensibilización cruzada. En el desarrollo de la reacción alérgica se ha implicado a polimorfismos genéticos en más de 30 genes ubicados en 15 cromosomas distintos, pero no se han identificado de manera definitiva en torno a la hipersensibilidad al látex[110].

La exposición al látex puede darse por distintos mecanismos, entre los que se incluye el contacto con la piel y las membranas mucosas, la inhalación, el contacto con tejidos internos, o mediante la inyección intravascular. Las reacciones más graves derivan del contacto de las proteínas del látex con las membranas mucosas de la boca, la vagina, la uretra o el recto. Los niños con mielomeningocele (espina bífida) y anomalías genitourinarias que experimentan exploraciones frecuentes y tratamientos que involucran a la superficie mucosa de la vejiga o el recto se encuentran en un riesgo particular de desarrollar alergia al látex[111]. Se han presentado reacciones anafilácticas por la exposición de los órganos internos a los guantes de látex durante la cirugía.

Cuando el hule natural se procesa para fabricar productos que contienen látex, se agregan al látex líquido varios aceleradores, fármacos curadores, antioxidantes y estabilizadores. Dado que cualquiera de estas sustancias con potencial alergénico contenidas en la mezcla final del látex puede desencadenar una respuesta alérgica, en ocasiones esto podría dificultar la identificación del agente alergénico lesivo. La situación se complica aún más cuando a los guantes que se fabrican para utilización médica se les agrega

polvo de almidón de maíz para facilitar su colocación en las manos. Desafortunadamente, este polvo desempeña un papel importante en la respuesta alérgica, ya que las partículas proteicas del látex son absorbidas con facilidad por el polvo de los guantes y pueden diseminarse durante la colocación y el retiro de los mismos, lo que genera el desarrollo de síntomas en personas sensibles. Esto es en particular válido en el quirófano, donde es posible identificar concentraciones elevadas de aerosoles de látex.

La alergia al látex puede manifestarse como una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE, una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por células, o una combinación de ambos tipos. Con frecuencia el mecanismo fisiopatológico preciso no queda claro, debido al vínculo tan íntimo entre la activación de las respuestas inmunitarias humorales y celulares.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE se desarrollan en respuesta a la sensibilización a una o más proteínas específicas del látex; son inmediatas y a menudo ponen en riesgo la vida, al desencadenarse pocos minutos después de la exposición. Las manifestaciones clínicas varían entre los cuadros leves y los graves, e incluyen urticaria, sibilancias, congestión nasal, rinorrea acuosa, rinoconjuntivitis, broncoespasmo, hipotensión sistémica, anafilaxis y colapso cardiovascular.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo iv a los guantes de látex son la variante más frecuente de la alergia a esta sustancia. En ésta, las personas suelen desarrollar, en el transcurso de 48 h a 96 h después de la exposición, dermatitis por contacto causada por uno de los aditivos químicos, más que por las proteínas del látex. Con frecuencia, la dermatitis por contacto afecta el dorso de las manos y se caracteriza por un exantema vesicular pruriginoso. Cuando persiste el contacto con el guante, el área desarrolla costras y engrosamiento (hiperqueratosis). El tratamiento consiste en la aplicación tópica de corticoesteroides durante la fase aguda y en evitar todos los productos que contengan látex.

El diagnóstico de la alergia al látex se basa en los antecedentes de la persona y en la presencia de síntomas tras la exposición a productos con esta sustancia. Dado que muchas de las reacciones a los guantes de látex que se reportan derivan de una dermatitis irritativa no inmunitaria, es importante diferenciar las reacciones cutáneas alérgicas de las que no lo son. El diagnóstico definitivo se establece mediante la prueba de pinchazo cutáneo o la inyección intradérmica del alergeno, y se confirma con inmunoensayos para detección de IgE específica contra el látex en el suero. En las personas con inmunoensayos negativos puede realizarse una prueba de contacto cuando los

antecedentes son muy sugestivos, dada la posibilidad de obtener resultados negativos falsos. Independientemente de la técnica a la que se recurra, debe tenerse a disposición inmediata todo el equipo y los medicamentos necesarios para el tratamiento de la anafilaxis.

El tratamiento de la alergia al látex consiste sobre todo en medidas para evitar el contacto, y requiere una instrucción intensiva para la persona sensible al látex y su familia. Las personas con alergia conocida al látex deben evitar el contacto con cualquier producto en que se sospeche la presencia de la sustancia hasta que lo verifique con el fabricante. Todos los procedimientos quirúrgicos y médicos que se lleven a cabo en personas con alergia al látex deben realizarse en un ambiente libre del producto. Los individuos con reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE deben ser instruidos para conseguir y utilizar un brazalete o una placa de alerta médica. Los trabajadores de la atención de la salud con alergia intensa y que pone en riesgo la vida pudieran verse obligados a cambiar de empleo. Si se presentan reacciones tipo I, se manejan con adrenalina, antihistamínicos (bloqueadores H1 y H2) y corticoesteroides sistémicos, a fin de mantener la permeabilidad de la vía respiratoria y recuperar la estabilidad hemodinámica[111].

EN RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas inmunitarias exageradas a antígenos ambientales, alimentarios o farmacológicos que no afectarían a la mayor parte de la población. Existen 4 categorías básicas para las respuestas de hipersensibilidad: (1) respuestas tipo I, mediadas por Ig del tipo de la IgE e incluyen al *shock* anafiláctico, la fiebre del

heno y el asma bronquial; (2) respuestas tipo II, que implican la destrucción celular activada por el complemento (incompatibilidad por Rh), la CDAC, la inflamación mediada por complemento y anticuerpos (p. ej., enfermedad de Good-pasture) y la disfunción celular mediada por células (p. ej., enfermedad de Graves y miastenia grave); (3) tipo III, trastornos por hipersensibilidad mediada por complejos inmunitarios, que implica la formación y depósito de complejos antígenoanticuerpo insolubles en los vasos sanguíneos, que generan el desarrollo de vasculitis y daño orgánico, como en el caso del LES o la glomerulonefritis aguda, la enfermedad sistémica por complejos inmunitarios (enfermedad del suero) y la enfermedad local por complejos inmunitarios (reacción de Arthus); y (4) tipo iv, reacciones de hipersensibilidad mediadas por células, que se dividen en 4 subtipos distintos, de acuerdo con la población de células T implicada y la

respuesta fisiopatológica.

La alergia al látex puede ocasionar una reacción tipo I mediada por IgE, o una respuesta tipo IV mediada por células. La variante más común de la respuesta alérgica al látex es una dermatitis por contacto que deriva de una reacción de hipersensibilidad tardía de tipo IV a los aditivos del hule. Una respuesta tipo I mediada por IgE por sensibilización a la proteína del látex es menos frecuente, pero puede precipitar reacciones anafilácticas mucho más graves.

INMUNOPATOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes onjetivos:

- Discutir la lógica en que se basa la determinación de la compatibilidad del ALH o el MHC en el trasplante de órganos.
- Describir los mecanismos inmunitarios involucrados en el rechazo del trasplante alogénico.
- Describir los mecanismos y las manifestaciones de la EICH.

De manera tradicional, el trasplante puede definirse como el proceso de tomar células, tejidos u órganos, que se denominan *injerto*, de una persona y trasplantarla a otro individuo, en el que llevan a cabo la función normal de los tejidos sustituidos. Los injertos que se obtienen a partir de otra persona se

llaman *aloinjertos*. En ciertas circunstancias, los injertos pueden tomarse de una parte del cuerpo y trasplantarse a otra en la misma persona. Estos injertos se denominan *autoinjertos*. A quien aporta el injerto se le llama *donador*, en tanto el individuo que recibe el injerto se conoce como *receptor* u *hospedero*. El trasplante tisular se ha convertido en un procedimiento de rutina, debido al avance de la tecnología médica, pero aún se presentan complicaciones graves. La más importante de éstas es el rechazo del injerto, mediado por el sistema inmunitario del hospedero.

Para que un trasplante sea exitoso, resulta esencial que el sistema inmunitario del hospedero reconozca el injerto como «propio», más que como «ajeno». Es función de los linfocitos T responder a un número ilimitado de antígenos, mientras que, al mismo tiempo, ignoran a los antígenos propios expresados en los tejidos. Las moléculas de MHC o de ALH que se expresan en la superficie de las células permiten a los linfocitos hacer justo esto. Los linfocitos B y T circulantes destruyen las células que expresan fragmentos peptídicos no familiares en la MHC. El tejido trasplantado puede clasificarse como injerto *autólogo* (autoinjerto) si el donador y el receptor son la misma persona; injerto *singénico*, si el donador y el receptor son gemelos idénticos, y *alogénico* (o aloinjerto) si el donador y el receptor no tienen relación familiar pero comparten una expresión tisular similar de ALH. Las moléculas de ALH que se reconocen como ajenas en los aloinjertos se denominan *aloantígenos*. Los donadores de órganos sólidos para trasplante pueden estar vivos o muertos (donador cadavérico) y tener relación familiar o no (trasplante heterólogo). La posibilidad de rechazo varía en relación indirecta con el grado de similitud que haya entre el ALH del donador y el del receptor.

Mecanismos que participan en el rechazo del trasplante

El proceso de rechazo de un injerto implica una respuesta inmunitaria compleja pero coordinada, mediada por células y por anticuerpos. Mientras que los linfocitos T han recibido la mayor parte de la atención como mediadores del rechazo del trasplante, en la actualidad se sabe que las células B, los macrófagos, los eosinófilos y las células NK tienen un impacto significativo en la calidad e intensidad del proceso de rechazo[112]. De hecho, cuando se recurre a regímenes para la disminución de células T antes del trasplante, la importancia de éstas en el proceso de rechazo se hace más evidente[113]. Existen 3 variantes clásicas de rechazo: el rechazo mediado por

células, el mediado por anticuerpos y el crónico; no obstante, también existe un patrón mixto.

La variante más frecuente de rechazo agudo de aloinjerto se da por mediación de las células T y se conoce como *rechazo celular*. Se desencadena por la presentación de aloantígenos del donador a los linfocitos T del hospedero a cargo de las células dendríticas presentadoras de antígenos y los macrófagos[114]. Las CPA pueden provenir del tejido del receptor o del donador. Cuando derivan del donador, se dice que la activación de los linfocitos T tiene lugar por la vía directa[114]. Cuando las CPA son células innatas del receptor, se dice que la activación de los linfocitos T ocurre por la *vía indirecta*, lo que se asemeja al mecanismo de ordinario implicado en el reconocimiento de las sustancias extra-ñas[114]. La mayor parte del aloantígeno se presenta asociado a las moléculas MHC-I o MHC-II, lo que tiene como consecuencia la destrucción de las células del injerto por la acción de células T citotóxicas $CD8^+$ o el inicio de una reacción de hipersensibilidad tardía provocada por células T cooperadoras $CD4^+$[114, 115].

Las células T del receptor reconocen a las moléculas MHC alogénicas en la superficie de las CPA que migraron hacia el tejido linfoide o se encuentran en el injerto mismo. Las células $CD8^+$ reconocen a las moléculas MHC-I y se diferencian en LCT maduros, que eliminan en forma directa al tejido injertado, como lo harían con cualquier sustancia extraña. Las células T ayudadoras $CD4^+$ reconocen a las moléculas MHC-II y se diferencian en células T ayudadoras efectoras, que secretan citocinas que influyen sobre casi todas las otras células de la respuesta inmunitaria; esto incluye a linfocitos B, células T citotóxicas ($CD8^+$), macrófagos y células NK. Además, las citocinas inducen un incremento de la permeabilidad vascular y acumulación local, y activación de los macrófagos, a la vez que el posible daño al injerto. Mientras tradicionalmente se creía que las células T_1A ayudadoras mediaban el rechazo, y que las células T_2A promovían la tolerancia, ahora se sabe que las células T_2A ayudadoras pueden por sí mismas ser responsables del rechazo de injerto mediado por la activación de los eosinófilos[114].

El rechazo mediado por anticuerpos o **humoral** se debe a la proliferación de los linfocitos B y su diferenciación en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos específicos contra el donador (ACED)[112]. Estos anticuerpos pueden encontrarse ya sintetizados si el sistema inmunitario se expuso antes del trasplante, o pueden producirse *de novo* una vez realizado el trasplante. Los linfocitos B también desempeñan un papel independiente de los anticuerpos en

el rechazo del injerto, debido a la secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, y a la participación en la presentación de antígenos[112]. El rechazo mediado por anticuerpos puede ser hiperagudo o agudo en su origen. El *rechazo hiperagudo* se presenta casi de inmediato después de la reperfusión vascular del tejido injertado. Los anticuerpos preformados contra los antígenos ALH se depositan en el endotelio tisular y la microvasculatura, donde activan la vía clásica del complemento e inducen necrosis tisular y lesión del injerto[114]. El rechazo hiperagudo se considera una respuesta de hipersensibilidad tipo III. El *rechazo agudo mediado por anticuerpo* s tiene lugar en el transcurso de días o semanas luego del trasplante. El marco temporal depende de si el receptor recibió o no tratamiento inmunosupresor antes del trasplante. La exposición previa a antígenos ALH relevantes es la responsable, pero a diferencia del rechazo hiperagudo, no existen concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes en el momento del trasplante[116]. Durante un período de días se generan títulos altos de anticuerpos fijadores de complemento que, mediante distintos mecanismos, inducen lesiones como citotoxicidad dependiente del complemento, inflamación, y citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos. De manera independiente al mecanismo, el blanco inicial de estos anticuerpos en el rechazo parece ser la vasculatura del injerto.

El *rechazo crónico* implica una lesión inflamatoria de mediación inmunitaria contra un injerto, que se desarrolla durante un período prolongado. La mayoría de las veces se debe a la inca pacidad para mantener una inmunosupresión adecuada, necesaria para controlar a los linfocitos T o los anticuerpos residuales circulantes dirigidos contra el injerto. El rechazo crónico se manifiesta por un descenso progresivo de la función tisular, que suele derivar de una lesión vascular y del compromiso de la irrigación sanguínea[115]. Los linfocitos T y los macrófagos infiltran el injerto y establecen una respuesta inmunitaria crónica que genera hipertrofia celular y engrosamiento subendotelial. El rechazo mediado por anticuerpos puede ser responsable del rechazo crónico en pacientes con concentraciones bajas no detectadas de ACED preexistentes o de síntesis *de novo*. En el trasplante renal se caracteriza por un incremento gradual de la creatinina sérica en un período de 4 a 6 meses.

Enfermedad de injerto contra hospedero

La EICH es una complicación importante que la mayoría de las veces se presenta tras un trasplante de células troncales alogénicas. Existen 3 requisitos

fundamentales para el desarrollo de la EICH:

1. El injerto debe contener células competentes desde la perspectiva inmunitaria.
2. Las células del receptor deben expresar antígenos que no existen en las células del donador.
3. El receptor debe mostrar compromiso inmunitario y ser incapaz de montar una respuesta inmunitaria efectiva[117, 118].

También se refieren casos de EICH en otras situaciones, en las que los tejidos que contienen linfocitos T, como los hemoderivados, la médula ósea o los órganos sólidos (hígado), se trasplantan a personas con inmunocompromiso[117].

La EICH tiene lugar cuando las células T del donador reaccionan contra los ALH existentes en las células del hospedero. La incidencia de EICH aguda guarda una correlación directa con el grado de incompatibilidad entre las proteínas ALH del receptor y el donador. Las proteínas ALH de clase I (A, B y C) se expresan en casi todas las células nucleadas del cuerpo humano. Las proteínas ALH de la clase II (DR, DQ y DP) se expresan sobre todo en las células hematopoyéticas, lo que incluye a los linfocitos B, las células dendríticas y los monocitos. La expresión de proteínas ALH de clase II también puede ser estimulada en otro tipo de células durante la inflamación y la lesión de tejidos11[7]. La expresión de proteínas ALH de clase II se estudia en donadores y receptores para identificar su correspondencia en torno a los antígenos ALH de clase I (A, B y C) y los antígenos CRB1 de clase II, a fin de disminuir la posibilidad de que se presente rechazo. Sin embargo, incluso cuando existe correspondencia tisular, un 40% de los receptores de injerto con ALH idéntico desarrollan signos de EICH sistémica, lo que hace necesario el tratamiento con dosis elevadas de esteroides. Se piensa que la EICH deriva de diferencias genéticas en los genes que codifican proteínas de histocompatibilidad menores[119].

El desarrollo de EICH implica un proceso de 3 pasos: (1) activación de las CPA del receptor; (2) activación, proliferación, diferenciación y migración de los linfocitos T del donador, y (3) destrucción del tejido blanco[117]. Antes del trasplante, las CPA del hospedero se encuentran en un estado de activación exacerbada, a consecuencia del proceso patológico subyacente y de los regímenes de acondicionamiento para el TCTH. Como resultado de lo anterior, estas células muestran amplificación de la expresión de las moléculas de adhesión, los antígenos MHC y las moléculas coestimuladoras. Después del

trasplante, los linfocitos T del donador entran en contacto con estas CPA «con sensibilidad exacerbada» y activan tanto a células T $CD4^+$ como $CD8^+$. El resultado final es la estimulación de una cascada compleja de mediadores celulares y agentes inflamatorios solubles que amplifican de lesión tisular y promueven la destrucción del tejido.

La EICH puede ser aguda o crónica. La primera suele desarrollarse en el transcurso de 100 días después de realizado el trasplante, en tanto que la EICH crónica se presenta algún tiempo después. Sin embargo, se refieren casos de EICH aguda de inicio tardío y, en algunas situaciones, los pacientes presentan características de ambas reacciones[120]. Signos y síntomas suelen manifestarse primero en la piel, lo que coincide con el prendimiento de las células del donador. Las personas presentan un exantema maculopapular pruriginoso, que comienza en las manos y los pies, pero que al final se extiende a todo el cuerpo. En los casos graves, la piel puede desarrollar ámpulas y ulceraciones. Entre los síntomas gastrointestinales se encuentran náuseas, anorexia, diarrea y dolor abdominal. La hemorragia gastrointestinal es un signo ominoso, que revela la ulceración de la mucosa. La hepatopatía es frecuente, pero muchas veces es difícil de diferenciar de la afectación hepática que normalmente se observa tras el trasplante. Puede avanzar hasta complicarse con enfermedad venooclusiva, toxicidad farmacológica, infección viral, sobrecarga de hierro, obstrucción biliar extrahepática, septicemia y coma[120]. La gravedad de la EICH aguda depende de la afectación de los 3 órganos blanco que se lesionan de manera primordial (piel, sistema gastrointestinal e hígado). La EICH grave se relaciona con un pronóstico malo y una tasa de sobrevivencia a largo plazo del 5%.

La EICH crónica es una causa tardía importante de muerte después del TCTH HDCT. Puede avanzar para constituirse en la variante aguda de la enfermedad, reincidir algún tiempo después de la resolución del proceso agudo o desarrollarse *de novo*. Los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de la EICH crónica son la edad avanzada del receptor y el antecedente de EICH aguda. Los signos y síntomas de la EICH crónica son típicos de un proceso autoinmunitario y pueden afectar a los principales sistemas orgánicos.

La prevención de la EICH se centra en los regímenes que depletan de manera específica a los linfocitos T del donador, aunque han tenido un éxito variable a largo plazo. Se han estudiado en forma extensa los regímenes que recurren a la eliminación de las células T del injerto del donador antes del trasplante y a la administración de anticuerpos contra las células T *in vivo*,

pero se relacionan con tasas elevadas de fallo del injerto. Los medicamentos inmunosupresores o antiinflamatorios, como la ciclosporina y el tacrolimus, o los glucocorticoides, pueden utilizarse para bloquear la activación de las células T y la acción de las citocinas.

EN RESUMEN

El trasplante puede definirse como el proceso en que se toman células, tejidos u órganos, que se denominan *injerto*, de una persona para trasplantarla a otro individuo, en el que se encargan de la función normal de los tejidos sustituidos. Si bien los avances de la medicina han mejorado en grado radical la sobrevivencia a largo plazo tras el trasplante, el rechazo aún se presenta como una barrera importante para el éxito. El rechazo es un proceso por el cual el sistema inmunitario del receptor reconoce al injerto como ajeno, integra una respuesta inmunitaria y destruye el tejido. La destrucción de las células o los tejidos del injerto puede ser mediada por células o por anticuerpos, o derivar de una

combinación de ambos procesos. El rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos tiene lugar casi de manera inmediata después del trasplante y se debe la existencia en el receptor de anticuerpos contra los antígenos del injerto, que dan inicio a una reacción de hipersensibilidad inmediata en los vasos sanguíneos del tejido injertado. El rechazo *agudo mediado por anticuerpos* se presenta en el transcurso de días o semanas tras el trasplante. La exposición previa a antígenos ALH relevantes es la responsable, pero a diferencia del rechazo hiperagudo, no existen concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes en el momento del trasplante. El rechazo crónico tiene lugar en un período largo y deriva de las citocinas sintetizadas por las células T, que estimulan la fibrosis del tejido injertado.

La EICH tiene lugar cuando se trasplantan células inmunocompetentes del donador a receptores con compromiso inmunitario. Existen 3

requisitos básicos para el desarrollo de la EICH: (1) las células del donador deben ser inmunocompetentes, (2) el tejido del receptor debe mostrar antígenos extraños para las células del donador y (3) el receptor debe presentar compromiso inmunitario, de modo que no puede destruir las células trasplantadas.

ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Discutir los mecanismos de la tolerancia a los elementos propios en relación con el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria.
- Discutir los mecanismos potenciales de la enfermedad autoinmunitaria subyacente.
- Describir los criterios para establecer una base autoinmunitaria en un proceso patológico.

Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de trastornos que se presentan cuando el sistema inmunitario del organismo no puede diferenciar lo «propio» de lo «ajeno», e integra una respuesta inmuntaria contra los tejidos del hospedero. Las enfermedades autoinmunitarias pueden afectar a casi cualquier tipo de célula, tejido o sistema orgánico. Algunas alteraciones autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, son específicas de un tejido. Otras, como el LES, son de tipo sistémico y afectan a múltiples órganos y sistemas. El recuadro 15-2 enumera algunos de los trastornos autoinmunitarios más frecuentes.

Tolerancia inmunitaria

Una característica clave del sistema inmunitario es su capacidad para distinguir los antígenos extraños de los propios; a esta capacidad se le denomina *tolerancia*. El desarrollo de tolerancia depende de 2 procesos coordinados: *tolerancia central*, que consiste en la eliminación de los linfocitos autorreactivos durante su maduración en los tejidos linfoides centrales, y *tolerancia periférica*, que consiste en la supresión funcional de los linfocitos autorreactivos en los tejidos periféricos una vez que escapan a la destrucción en el timo[121]. La *autorreactividad* es el proceso por el que un organismo actúa contra su propio tejido.

La activación del sistema inmunitario requiere la presentación de antígenos extraños a las células B y T con actividad inmunitaria. La expresión de los antígenos se codifica en los genes MHC, que determinan los antígenos ALH específicos existentes en las superficies celulares. Durante el desarrollo de las células T en el timo, los linfocitos T (protimocitos) experimentan reacomodo aleatorio de los locus genéticos específicos encargados de la codificación de los receptores de antígenos. Los protimocitos que cuentan con TCR capaces de unirse de manera apropiada a los MHC sufren una selección positiva, en tanto los antígenos propios o con autorreactividad destruyen a los protimocitos con afinidad alta. Procesos similares tienen lugar en la eliminación de los linfocitos B que tienen afinidad alta por los autoantígenos[122]. Desde la perspectiva inmunitaria, el objetivo principal es producir una población de linfocitos B y T que no responda ante la presencia de antígenos propios, previo a su liberación hacia la circulación central. La anergia es la pérdida completa de respuesta linfocitaria ante un antígeno, y puede dar origen a una disminución de la respuesta inmunitaria celular, humoral o de ambos tipos, o bien a la ausencia de éstas.

RECUADRO 15-2 ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS PROBABLES*

Sistémicas

Enfermedad mixta del tejido conectivo.
Polimiositis-dermatomiositis.
Artritis reumatoide.

Escleroderma.
Síndrome de Sjögren.
Lupus eritematoso sistémico.

Hematológicas

Anemia hemolítica autoinmunitaria.
Neutropenia y linfopenia autoinmunitarias.
Púrpura trombocitopénica idiopática.

Otros órganos

Polineuritis idiopática aguda.
Gastritis atrófica y anemia perniciosa.
Adrenalitis autoinmunitaria.
Síndrome de Goodpasture.
Tiroiditis de Hashimoto.
Diabetes mellitus tipo 1.
Miastenia grave.
Insuficiencia gonadal prematura (ovárica).
Cirrosis biliar primaria.
Oftalmía simpática.
Arteritis temporal.
Tirotoxicosis (enfermedad de Graves).
Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.

**Los ejemplos no constituyen un listado completo.*

Tolerancia de las células B

En circunstancias normales, los linfocitos B circulantes no sintetizan anticuerpos contra los tejidos del hospedero. En condiciones apropiadas, la síntesis de anticuerpos en las células B y T se mantiene bajo control con la ayuda de las células T cooperadoras $CD4^+$. Además, los linfocitos B autorreactivos pueden eliminarse mediante apoptosis en los tejidos linfoides centrales, el bazo y los ganglios linfáticos periféricos, o pueden sufrir inactivación funcional mediante un proceso conocido como *anergia*. Sin embargo, en muchos trastornos autoinmunitarios el sistema inmunitario pierde su capacidad para reconocerse y sintetiza anticuerpos, también conocidos como *autoanticuerpos*, contra los tejidos propios. Por ejemplo, en la enfermedad de Graves, el hipertiroidismo es resultado de la hiperactividad inducida por anticuerpos del receptor de HET (figura 15-3).

Tolerancia de las células T

El mecanismo principal de la tolerancia de las células T implica un proceso de selección positiva y negativa de los linfocitos en maduración (figura 15-6). Cuando los linfocitos inmaduros migran hacia el timo, el linaje de células T experimenta un reacomodo genético del TCR en los locus α y β[121]. En ese momento, los linfocitos pueden madurar para convertirse en células $CD4^+$ o $CD8^+$, y se considera que tienen positividad doble ($CD4^+/8^+$). Después del reacomodo, las células T con TCR que responden en forma apropiada a los complejos péptidos propios-MHC y poseen poca avidez por el antígeno reciben señales mediadas por la liberación de citocinas y quimiocinas para migrar hacia la médula del timo y madurar a fin de convertirse en linfocitos $CD4^+/8^-$ y $CD4^-/8^+$ o con positividad única[123, 124]. Esto se conoce como *selección positiva*. En contraste, las células T con TCR que poseen avidez elevada por los complejos péptidos propiosMHC son obligados a experimentar apoptosis o muerte celular programada[125]. Esto se conoce como delección clonal o *selección negativa*; también tiene lugar en la médula del timo. Mientras los procesos que gobiernan la selección y la maduración de los linfocitos T son numerosos, las células T autorreactivas pueden escapar hacia la periferia, situación en que los mecanismos periféricos para el desarrollo de tolerancia.

Se dispone de varios mecanismos periféricos para enfrentar a las células autorreactivas que escapan a la selección central. Un mecanismo importante inicia con el desarrollo de una subpoblación especializada de linfocitos T. Las células T reguladoras $CD4^+/CD25^+$ son un subgrupo de linfocitos T producidos en el timo que regula la tolerancia a antígenos específicos. Estas células T reguladoras actúan contra las células T autorreactivas que se liberaron hacia la circulación periférica y abolen su respuesta, al interrumpir la síntesis y liberación de IL-2[121]. También son capaces de inducir tolerancia a antígenos extraños, al bloquear la activación y proliferación de células T $CD4^+$ vírgenes en respuesta a un antígeno[121, 126].

La actividad las células T autorreactivas también puede inhibirse mediante factores anatómicos y fisiológicos locales. Algunas células T se ubican en regiones del organismo en que no pueden entrar en contacto con sus antígenos correspondientes (p. ej., barrera hematoencefálica), de tal manera que, desde la perspectiva inmunitaria, se mantienen inactivas. En otros casos, las células T autorreactivas se encuentran con sus antígenos correspondientes, pero no existen los factores coestimuladoras necesarios para su activación. La activación periférica de las células T requiere la presentación de un antígeno

peptídico asociado a las moléculas MHC en las CPA, así como una serie de factores coestimuladores secundarios. Dado que en la mayoría de los tejidos normales las señales coestimuladoras no se expresan con intensidad, el encuentro de las células T autorreactivas con sus antígenos específicos no puede dar inicio a una respuesta inmunitaria, lo que origina el desarrollo de anergia.

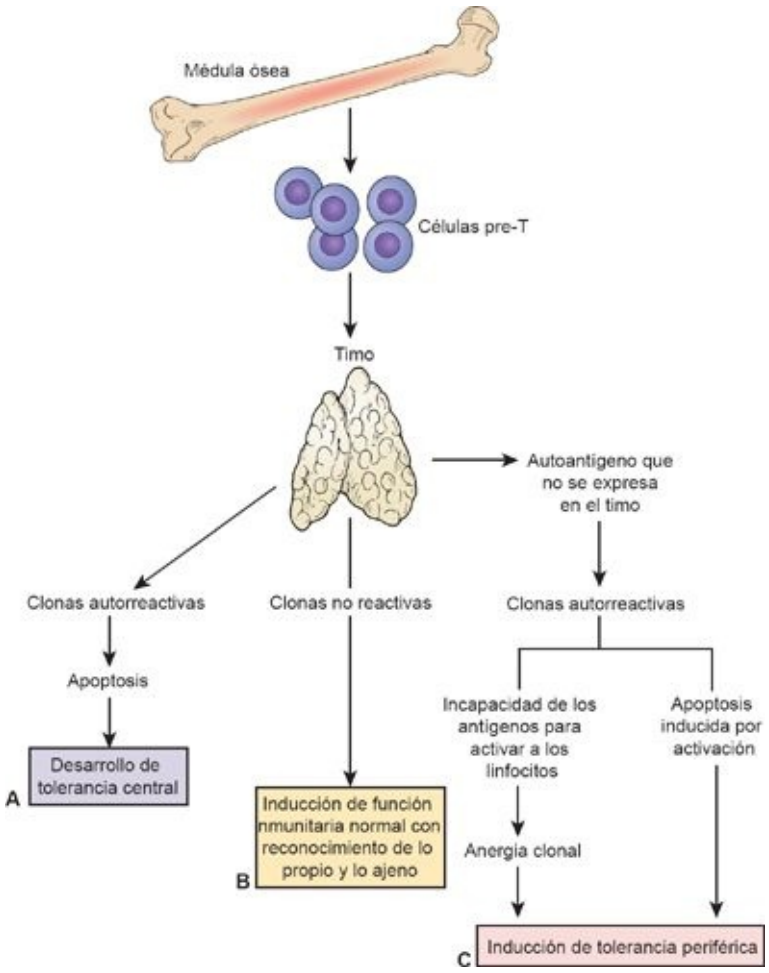


FIGURA 15-6 • Desarrollo de la tolerancia inmunitaria. (**A**) desarrollo de la tolerancia central con delección de los linfocitos T autorreactivos en el timo. (**B**) Linfocitos no reactivos con desarrollo de función inmunitaria normal. (**C**) Inducción de tolerancia periférica en las células autorreactivas que no son eliminadas en el timo.

Otro mecanismo esencial para el mantenimiento de la tolerancia funcional implica la muerte de las células T autorreactivas por apoptosis cuando ha tenido lugar una activación excesiva o repetida de los RCT. Este proceso se denomina muerte celular inducida por activación (MCIA)[127]. La MCIA es necesaria para impedir que las células T activadas induzcan una

respuesta autoinmunitaria. Se trata de un proceso normal del sistema inmunitario, diseñado para mantener una homeostasis interna. La MCIA se encuentra mediada por la interacción entre un receptor apoptótico de superficie celular (denominado FAS), que se ubica en la célula T, y una molécula mensajera soluble de membrana que se conoce como ligando FAS. La unión del FAS con su ligando activa los procesos intracelulares que propician la muerte celular programada. La expresión del receptor FAS se incrementa en forma notable en las superficies de las células T activadas. Por ende, la expresión de la molécula mensajera para el FAS en la misma cohorte de células T autorreactivas activadas puede dar origen a la eliminación de la población de la circulación.

PUNTOS CLAVE

TOLERANCIA INMUNITARIA

- La tolerancia inmunitaria es la capacidad del sistema inmunitario para distinguir entre los antígenos propios y los ajenos. Se encuentra mediada por mecanismos centrales y periféricos que eliminan las células inmunitarias autorreactivas o las vuelven incapaces de responder a un antígeno propio.
- El desarrollo de tolerancia depende de 2 procesos coordinados: la tolerancia central (la eliminación de los linfocitos autorreactivos durante la maduración en los tejidos linfoides centrales), y la tolerancia periférica (la supresión funcional de los linfocitos autorreactivos en los tejidos periféricos una vez que escapan a la destrucción en el timo).

Mecanismos de la enfermedad autoinmunitaria

Si bien está claro que el trastorno autoinmunitario deriva de la pérdida de la tolerancia, sus mecanismos precisos se desconocen en gran medida. Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de trastornos, de tal manera que en éstas una combinación de factores genéticos y ambientales desempeña un papel significativo. El sexo también puede ser un factor contribuyente, puesto que muchos de los trastornos autoinmunitarios, como el LES, se observan de modo predominante en mujeres, lo que sugiere que las

hormonas femeninas, como los estrógenos, juegan algún papel en el desarrollo de este tipo de padecimientos. Se ha comprobado que los estrógenos tienen efectos inmunomoduladores potentes, lo que incluye la estimulación de los linfocitos B autorreactivos para la síntesis de anticuerpos, el incremento de la adhesión leucocitaria a las células endoteliales y el aumento en la producción de citocinas[128].

Herencia

Mientras la fisiopatología de la enfermedad autoinmunitaria es compleja e involucra factores tanto ambientales como genéticos, se sabe que la herencia tiene un impacto significativo sobre la prevalencia de estos trastornos. Los trastornos autoinmunitarios no se heredan con el patrón tradicional, como sucede con una mutación genética única. Más bien, las personas con enfermedades autoinmunitarias muestran *genes de susceptibilidad*, que actúan de manera concertada o con los factores ambientales para incrementar el riesgo de la persona a desarrollar el proceso patológico[129]. Además, muchos de estos genes son compartidos por trastornos autoinmunitarios que cuentan con características subyacentes similares. Por ejemplo, el IFN tipo I es un mediador central de la respuesta inmunitaria innata que estimula la maduración de los monocitos y de las células plasmáticas, el cambio de clase de Ig, así como la actividad de las células T citotóxicas. Los pacientes con LES o esclerosis sistémica muestran defectos en el gen del factor regulador de IFN tipo 5 (*FRI5*), que da origen a una transcripción anómala del IFN[129]. En otros casos se presentan cambios hereditarios causados por modificaciones de la expresión genética, más que cambios en la secuencia del ADN. A esto se denomina *epigenética*. Es resultado de la metilación de las bases de desoxicitosina en los pares de bases citosina-guanina del ADN[130]. Como consecuencia de lo anterior, la estructura de la cromatina se modifica de tal forma que no puede accederse a ella durante los procesos normales de transcripción del ADN, y cesan las funciones codificadas por esa secuencia de ADN.

Las tasas de concordancia altas entre parientes en primer grado y gemelos monocigóticos constituyen una evidencia sólida del papel que juega la herencia en los trastornos autoinmunitarios. Los parientes en primer grado de personas con artritis reumatoide presentan un riesgo relativo de padecerla de 2 a 4 veces mayor, en comparación con la población general[131, 132]. Los estudios realizados en gemelos monocigóticos y dicigóticos evidencian que la artritis reumatoide tiene una posibilidad de heredarse del 65%, y muchas de las

personas afectadas comparten los alelos para el mismo anticuerpo contra el péptido cíclico citrulinado (anti-PCC)[131]. Resulta claro que la autoinmunidad no se desarrolla en todas las personas con predisposición genética. Por ello, otros factores conocidos como «acontecimiento desencadenante» interactúan para precipitar la condición inmunitaria alterada. En la mayoría de los casos, el suceso o sucesos que desencadenan el desarrollo de una respuesta autoinmunitaria se desconocen pero, al parecer, en un número significativo de casos el «desencadenante» pudiera ser una infección viral, una sustancia química o un antígeno propio de algún tejido corporal que se mantuvo oculto del sistema inmunitario durante el desarrollo y se expresa de manera súbita.

Factores ambientales

El papel del ambiente en el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria es complejo. La incidencia de algunos trastornos autoinmunitarios, como la diabetes mellitus tipo 1, se incrementó en años recientes con mayor rapidez de lo que se esperaría sólo a partir de los mecanismos genéticos, lo que sugiere un aumento del impacto de los factores ambientales sobre las personas con susceptibilidad genética[133]. Los factores ambientales, entre otros la infección viral, la falta de exposición a los anticuerpos por medio de la leche materna, el tabaquismo materno y la exposición a químicos peligrosos, parecen estar implicados en la patogénesis de los trastornos autoinmunitarios, pero se desconoce en gran medida su papel preciso en la incitación de la respuesta autorreactiva. Varios factores actúan en conjunto, dando como resultado la pérdida de la tolerancia, lo que incluye la pérdida de la anergia de las células T, la liberación de antígenos secuestrados, el mimetismo molecular y el desarrollo de superantígenos.

Pérdida de la anergia de las células T. La *anergia* es un estado que se caracteriza por la disminución de la función de las células T y en el que, ante un antígeno, una célula inmunocompetente específica es incapaz de responder a un estímulo apropiado[134]. La anergia puede desarrollarse si existe pérdida de los factores coestimuladores normales en presencia de una activación normal de las células T o bien por anomalías o cronicidad de la estimulación de los TCR. La anergia primaria de las células T $CD4^+$ y $CD8^+$ se caracteriza por defectos en la producción de IFN-γ y TNF-α[134]. Además, las células T reguladoras controlan la activación de las células T al no expresar citocinas inflamatorias estimuladoras para las mismas. La mayor parte de los tejidos normales no expresan moléculas coestimuladoras y, en consecuencia, se

encuentran protegidos de las células T autorreactivas circulantes. Sin embargo, si se induce a las células normales para expresar factores coestimuladores, se inhibe la anergia normal y puede desarrollarse autoinmunidad. Esto puede tener lugar después de una infección o en situaciones en las que exista necrosis tisular e inflamación local.

Liberación de antígenos secuestrados. Bajo circunstan cias normales, el organismo no produce anticuerpos contra los antígenos propios. Si existen antígenos propios que se han mantenido secuestrados por completo durante el desarrollo de las células T y vuelven a presentarse al sistema inmunitario, existe la posibilidad de que sean tratados como antígenos extraños. Esto se ha documentado en los casos de uveítis postraumática y orquitis, tras la liberación sistémica de espermatozoides y antígenos oftálmicos. En otras ocasiones, los antígenos propios pueden modificar su estructura y, al entrar en contacto con las células T, dejar de ser reconocidos como innatos al hospedero. Una vez que da inicio un proceso de autoinmunidad, tiende a amplificarse y avanzar, a veces con recaídas y remisiones esporádicas. Esto sucede porque el proceso inflamatorio inicial libera a estos antígenos propios alterados en el sitio en que entran en contacto con las células del sistema inmunitario. La consecuencia es una activación persistente de los linfocitos nuevos, que identifican los epítopes antes ocultos.

Mimetismo molecular. Se sabe que las infecciones virales pueden fungir como desencadenantes en muchos procesos autoinmunitarios, pero el mecanismo por el que esto tiene lugar se desconoce en su totalidad. El *mimetismo molecular* es una teoría postulada para describir los mecanismos mediante los cuales los agentes infecciosos u otras sustancias extrañas desencadenan una respuesta inmunitaria contra los antígenos propios. Si un hospedero susceptible se expone a un antígeno extraño que presenta similitud inmunitaria con sus propios antígenos (epítopes compartidos), pero difiere en grado suficiente para desencadenar una respuesta inmunitaria, es posible que se presente reactividad cruzada entre los 2 antígenos y daño a los tejidos del hospedero[135].

El mimetismo molecular se ha utilizado para explicar el daño cardíaco relacionado con la fiebre reumática aguda tras la infección por estreptococos β-hemolíticos del grupo A y la le sión por desmielinización en la esclerosis múltiple[135]. Las personas con fiebre reumática tienen concentraciones altas de anticuerpos circulantes contra la proteína M tipo 5 del estreptococo, un antígeno que se encuentra en la membrana de la célula microbiana y muestra

reactividad cruzada con la miosina cardíaca. Numerosos virus que son destruidos por las células T citotóxicas ($CD8^+$) comparten epítopes comunes con las proteínas básicas de la mielina que son atacadas en quienes presentan esclerosis múltiple. Sin embargo, no todas las personas expuestas a estos microorganismos desarrollan autoinmunidad. Esto pudiera deberse a diferencias en cuanto a la expresión de ALH. El tipo de ALH que se expresa en la célula determina con precisión los fragmentos del patógeno que se integran en la superficie de las CPA para ser presentados a las células T. Algunos fragmentos pudieran tener reactividad cruzada, pero otros no. En las espondiloartropatías existe reactividad cruzada mediada por linfocitos B con los péptidos de membrana de las bacterias gramnegativas y se ha implicado a antígenos ALH-B27 específicos del hospedero en el desarrollo de la enfermedad[135, 136].

Superantígenos. Son una familia de sustancias relacionadas, que incluyen exotoxinas estafilocócicas y estreptocócicas; inducen la proliferación y la activación descontroladas de los linfocitos T, lo que genera fiebre, *shock* y muerte. A diferencia de los antígenos, los superantígenos se unen como moléculas completas a una gran variedad de moléculas MHC-II en las CPA, y luego al TCR en la región variable de la cadena β (TCRVβ)[137]. Cada superantígeno es capaz de unirse a un gran subgrupo de dominios TCRVβ y, como resultado, activar hasta un 20% de todas las células T[137]. Esto puede alcanzar hasta el 20% en comparación con la cifra de sólo 1 de 10^5 a 10^6 células T vírgenes que responde a un antígeno peptídico convencional. Los superantígenos están involucrados en distintos trastornos, entre éstos, la intoxicación alimentaria y el síndrome de *shock* tóxico.

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria

El diagnóstico de los trastornos autoinmunitarios no siempre es sencillo. Existen más de 80 trastornos autoinmunitarios identificados y muchos tienen cuadros clínicos sobrepuestos. Además, gran número de las manifestaciones son inespecíficas y con frecuencia se identifican en otros procesos patológicos que carecen de etiología autoinmunitaria. Así, el diagnóstico se establece con base en la evidencia de autoinmunidad, según lo revelan los antecedentes clínicos y los hallazgos físicos y serológicos. Cada trastorno autoinmunitario se relaciona con ciertos signos clínicos y hallazgos de laboratorio, que los

médicos buscan durante el proceso de estudio diagnóstico. Dado que la etiología de la inmunidad es multifactorial, es poco probable que una sola prueba genética específica permita determinar un diagnóstico con una certidumbre del 100%.

La base de la mayoría de los ensayos serológicos es la demostración de anticuerpos dirigidos contra antígenos tisulares o componentes celulares. Los resultados de las pruebas serológicas se correlacionan con los hallazgos físicos durante el proceso de valoración diagnóstica. Por ejemplo, un niño con antecedentes crónicos o agudos de fiebre, artritis y exantema macular, y que presenta concentraciones elevadas de anticuerpos antinucleares tiene un diagnóstico probable de LES. La detección de autoanticuerpos en el laboratorio suele lograrse mediante 1 de 3 métodos: ensayos con anticuerpos fluorescentes indirectos (AFI), ensayo de inmunosorbencia ligado a enzimas (ELISA) o aglutinación de partículas de algún tipo. Cada técnica se basa en la especificidad del anticuerpo contra el antígeno. En el caso del ELISA y el AFI, se diluye el suero de la persona y se permite que reaccione con una superficie recubierta con antígenos (p. ej., células enteras en fijación para la detección de anticuerpos antinucleares), de tal forma que el anticuerpo existente en la muestra pueda unirse al antígeno. El anticuerpo sérico se enlaza entonces con una enzima o anticuerpo secundario para producir una reacción visible que permita cuantificar los anticuerpos presentes. Los ensayos por aglutinación de partículas son mucho más simples, puesto que la unión del anticuerpo de la persona a las partículas recubiertas con antígeno induce una reacción de aglutinación visible, y no se requiere una reacción secundaria.

El tratamiento de los trastornos autoinmunitarios depende de la magnitud de las manifestaciones de presentación y los mecanismos que subyacen al proceso patológico. Puesto que en muchos casos los mecanismos fisiopatológicos no siempre se conocen, el tratamiento puede ser sólo sintomático. Los corticoesteroides y los fármacos inmunosupresores son la piedra angular del tratamiento que se prescribe para detener o revertir el daño celular inducido por la respuesta autoinmunitaria. En casos graves se ha recurrido a la plasmaféresis, a fin de retirar las células autorreactivas de la circulación.

El tratamiento en los trastornos autoinmunitarios se centra en atacar a los linfocitos y las citocinas específicos que participan en la respuesta autoinmunitaria. Por ejemplo, los interferones tipo I (IFN-α) se encuentran implicados en el desarrollo de muchos procesos autoinmunitarios, entre otros el LES. Se ha demostrado que el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el IFN inhibe la expresión excesiva de los genes de IFN y suprime la

expresión de las citocinas que dependen del mismo (p. ej., FNT-α, IL-10 e IL-1).[138, 139] Otros tratamientos recientes depletan las células B autorreactivas, al tomar como blanco la molécula CD20 (rituximab), modular la actividad de las células B, sin depletar el linaje de linfocitos (epratuzumab), bloquear los factores de crecimiento de las células B (belimumab), o impedir la comunicación entre las células T y B, al bloquear los factores coestimuladores (Ig contra CTLA-4)[138]. Desafortunadamente, el éxito de estos tratamientos ha sido inconstante.

EN RESUMEN

Las enfermedades autoinmunitarias se deben a la pérdida de la tolerancia inmunitaria, que desemboca en el daño a los tejidos corporales. Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de trastornos y, según el blanco que tengan los linfocitos autorreactivos, pueden afectar casi cualquier célula o tejido del organismo. La capacidad del sistema inmunitario para diferenciar entre lo propio y lo ajeno se denomina *tolerancia*, y normalmente se mantiene mediante mecanismos centrales que eliminan a los linfocitos autorreactivos antes de que

entren en contacto con algún antígeno propio. Las células que escapan a la delección por los mecanismos centrales pueden ser suprimidas o inactivadas en la periferia. Los defectos de cualquiera de estos mecanismos pueden ser responsables del desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

La actividad de las células T se modula mediante la expresión del complejo ALH-MHC en las superficies celulares. En condiciones normales, los antígenos se presentan a los RCT tras combinarse con moléculas del MHC. Esta interacción activa diversos procesos inmunitarios que culminan en la destrucción del «antígeno extraño». La alteración de cualquier paso en el proceso de reconocimiento de antígenos puede traer consigo la pérdida de la tolerancia, lo que incluye el abatimiento de la anergia de las células T, la liberación de antígenos secuestrados, el mimetismo molecular y el desarrollo de superantígenos. El

diagnóstico de la enfermedad autoinmunitaria se establece con base en la evidencia de autoinmunidad, según lo revelan los antecedentes y los hallazgos físicos y serológicos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 20 años recibe el diagnóstico de insuficiencia de IgA. Se ha visto afectada por cuadros frecuentes de bronquitis e infecciones sinusales.
   A. ¿Por qué son en particular prominentes estos tipos de infecciones cuando existe insuficiencia de IgA? B. Se le indica que necesita estar alerta sobre la posibilidad de desarrollar una reacción grave al recibir transfusiones de sangre sin preparación especial (lavado). Explique.
2. Las personas con compromiso de la inmunidad celular pudieran no responder a la prueba de tuberculina, incluso si cursan con infección por *Mycobacterium tuberculosis*.
   A. Explique.
3. Un varón de 32 años acude a la clínica de alergia con sintomatología de rinitis alérgica o fiebre del heno. Sus principales molestias son prurito nasal (comezón), congestión nasal con rinorrea acuosa profusa, estornudos e irritación oftálmica. La exploración física revela edema e inflamación de la mucosa nasal y eritema conjuntival. Refiere que esto le sucede cada otoño, durante la «temporada de ambrosía».
   A. Explique los mecanismos inmunitarios responsables de los síntomas de este hombre.
   B. ¿Qué tipo de prueba diagnóstica pudiera utilizarse?
   C. ¿Qué tipo de tratamientos pudieran administrarse para aliviar sus síntomas?

4. Las personas con parásitos intestinales y las que presentan alergias pueden mostrar aumento en las concentraciones de eosinófilos en la sangre.
   A. Explique.

Referencias

1. Savides C., Shaker M. (2010). More than just infections: an update on primary immune deficiencies. *Current Opinion in Pediatrics* 22, 647–654.
2. Turvey S. E., Bonilla F. A., Junker A. K. (2009). Primary immunodeficiency diseases: A practical guide for clinicians. *Postgraduate Medical Journal* 85, 660–666.
3. Boyle J. M., Buckley R. H. (2007). Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *Journal of Clinical Immunology* 27, 497–502.
4. Joshi A. Y., Iyer V. N., Hagan J. B., et al. (2009). Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: A population-based cohort study. *Mayo Clinical Proceedings* 84, 16–22.
5. Notarangelo L. D., Fischer A., Geha R. S., et al. (2009). Primary immunodeficiencies: 2009 update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124, 1161–1178.
6. Bonilla F. A., Geha R. S. (2009). Common variable immunodeficiency. *Pediatric Research* 65, 13R–9R.
7. Adeli M. M., Buckley R. H. (2010). Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: A case report. *Pediatrics* 126, e465–e469.
8. 10 warning signs of primary immunodeficiency 2011. Accessed September 9, 2011, at http://www.info4pi.org/aboutPI/index.cfm?section=aboutPI&content=warningsigns&CFID=67212&CFTOKEN=37730718.
9. Reda S. M., Afifi H. M., Amine M. M. (2009). Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: A single-center study. *Journal of Clinical Immunology* 29, 343–351.
10. Vassallo G., Newton R W., Chieng S. E., et al. (2007). Clinical variability and characteristic autoantibody profile in primary C1q complement deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 46, 1612–1614.
11. Keles S., Artac H., Kara R., et al. (2010). Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'Similarities and differences'. *Pediatric Allergy and Immunology* 21, 843–851.
12. Horwitz A., Kung S. J., McGeady S. J. (2010). Infants with low immunoglobulin levels: Isolated low IgA level vs other immunoglobulin abnormalities. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 105, 295–298.
13. Duse M., Iacobini M., Leonardi L., et al. (2010). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Intravenous immunoglobulin as first line therapy. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 3, 349–353.
14. Houlihan D. D., Storan E. R., Lee J. M. (2009). Sustained virologic response following HCV eradication in two brothers with X-linked agammaglobulinaemia. *World Journal of Gastroenterology* 15, 3944–3946.
15. Winkelstein J. A., Conley M. E, James C., et al. (2008). Adults with X-linked agammaglobulinemia: Impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and reproductive attitudes. *Medicine* 87, 253–258.
16. Kerns H. M., Ryu B. Y., Stirling B. V., et al. (2010). B cell-specific lentiviral gene therapy leads to sustained B-cell functional recovery in a murine model of X-linked agammaglobulinemia. *Blood* 115, 2146–2155.
17. Teimourian S., Nasseri S., Pouladi N., et al. (2008). Genotype-phenotype correlation in Bruton's tyrosine kinase deficiency. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology: official journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology* 30, 679–683.

18. Jacobs Z. D., Guajardo J. R., Anderson K. M. (2008). XLA-associated neutropenia treatment: A case report and review of the literature. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology: Official Journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology* 30, 631–634.
19. Salzer U., Maul-Pavicic A., Cunningham-Rundles C., et al. (2004). ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology* 113, 234–240.
20. van Zelm M. C., Reisli I., van der Burg M., et al. (2006). An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *The New England Journal of Medicine* 354, 1901–1912.
21. Bacchelli C., Buckridge S., Thrasher A. J., et al. (2007). Translational mini-review series on immunodeficiency: Molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clinical and Experimental Immunology* 149, 401–409.
22. Giovannetti A., Pierdominici M., Mazzetta F., et al. (2007). Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *Journal of Immunology* 178, 3932.
23. Chapel H., Lucas M., Lee M., et al. (2008). Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 112, 277–286.
24. Chua I., Quinti I., Grimbacher B. (2008). Lymphoma in common variable immunodeficiency: Interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Current Opinion in Hematology* 15, 368–374.
25. Saghafi S., Pourpak Z., Aghamohammadi A., et al. (2008). Selective immunoglobulin A deficiency in Iranian blood donors: Prevalence, laboratory and clinical findings. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology* 7, 157–162.
26. Bukowska-Strakova K., Kowalczyk D., Baran J., et al. (2009). The B-cell compartment in the peripheral blood of children with different types of primary humoral immunodeficiency. *Pediatric Research* 66, 28–34.
27. Vorechovsky I., Zetterquist H., Paganelli R., et al. (1995). Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology and Immunopathology* 77, 185–192.
28. Chowdary P., Nair D., Davies N., et al. (2010). Anaphylactic reaction with prothrombin complex concentrate in a patient with IgA deficiency and anti-IgA antibodies. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 21, 764–765.
29. Agarwal S., Cunningham-Rundles C. (2007). Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 99, 281–283.
30. Amariglio N., Lev A., Simon A., et al. (2010). Molecular assessment of thymus capabilities in the evaluation of T-cell immunodeficiency. *Pediatric Research* 67, 211–216.
31. Buckley R. H. (2004). Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annual Review of Immunology* 22, 625–655.
32. Fischer A., Hacein-Bey-Abina S., Cavazzana-Calvo M. (2011). Gene therapy for primary adaptive immune deficiencies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127, 1356–1359.
33. Balci Y. I., Turul T., Daar G., et al. (2008). Hematopoietic stem cell transplantation from a donor with Klinefelter syndrome for Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatric Transplantation* 12, 597–599.
34. McDonald-McGinn D. M., Sullivan K. E. (2011). Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 90, 1–18.
35. Shaikh T. H., O'Connor R. J., Pierpont M. E., et al. (2007). Low copy repeats mediate distal chromosome 22q11.2 deletions: Sequence analysis predicts breakpoint mechanisms. *Genome Research* 17, 482–491.
36. Digilio M. C., McDonald-McGinn D. M., Heike C., et al. (2009). Three patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and microdeletion 22q11.2. *American Journal of Medical Genetics* 149A, 2860–2864.
37. McDonald-McGinn D. M., Kirschner R., Goldmuntz E., et al. (1999). The Philadelphia story: The 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genetic Counseling* 10, 11–24.
38. Davies E. G., Thrasher A. J. (2010). Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *British Journal of Haematology* 149, 167–180.
39. Longo N. S., Lugar P. L., Yavuz S., et al. (2009). Analysis of somatic hypermutation in X-linked hyper-

IgM syndrome shows specific deficiencies in mutational targeting. *Blood* 113, 3706–3715.
40. Winkelstein J. A., Marino M. C., Ochs H., et al. (2003). The X-linked hyper-IgM syndrome: Clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine* 82, 373–384.
41. Scott-Algara D., Balabanian K., Chakrabarti L. A., et al. (2010). Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia is associated with impaired membrane expression of the chemokine receptor CXCR4. *Blood* 115, 3708–3717.
42. Lipstein E. A., Vorono S., Browning M. F., et al. (2010). Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 125, e1226–e1235.
43. Myers L. A., Patel D. D., Puck J. M., et al. (2002). Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 99, 872–878.
44. Kane L., Gennery A. R., Crooks B. N., et al. (2001). Neonatal bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 85, F110–F113.
45. Chan B., Wara D., Bastian J., et al. (2005). Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clinical Immunology* 117, 133–143.
46. Schmidt M., Hacein-Bey-Abina S., Wissler M., et al. (2005). Clonal evidence for the transduction of CD34+ cells with lymphomyeloid differentiation potential and self-renewal capacity in the SCID-X1 gene therapy trial. *Blood* 105, 2699–2706.
47. Hacein-Bey-Abina S., Garrigue A., Wang G. P., et al. (2008). Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *Journal of Clinical Investigation* 118, 3132–3142.
48. Roberts J. L., Lengi A., Brown S. M., et al. (2004). Janus kinase 3 (JAK3) deficiency: Clinical, immunologic, and molecular analyses of 10 patients and outcomes of stem cell transplantation. *Blood* 103, 2009–2018.
49. Puel A., Ziegler S. F., Buckley R. H., et al. Defective IL7R expression in T (−) B (+) NK (+) severe combined immunodeficiency. *Nature Genetics* 20, 394–397.
50. Amorosi S., Russo I., Amodio G., et al. (2009). The cellular amount of the common gamma-chain influences spontaneous or induced cell proliferation. *Journal of Immunology* 182, 3304–3309.
51. Sauer A. V., Aiuti A. (2009). New insights into the pathogenesis of adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency and progress in gene therapy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 9, 496–502.
52. Cassani B., Mirolo M., Cattaneo F., et al. (2008). Altered intracellular and extracellular signaling leads to impaired T-cell functions in ADA-SCID patients. *Blood* 111, 4209–4219.
53. Schwarz K., Gauss G. H., Ludwig L., et al. (1996). RAG mutations in human B cell-negative SCID. Science 274, 97–99.
54. Verhagen M. M., Abdo W. F., Willemsen M. A., et al. (2009). Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 73, 430–437.
55. Heath J., Goldman F. D. (2010). Idiopathic thrombocytopenic purpura in a boy with ataxia telangiectasia on immunoglobulin replacement therapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology: Official Journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology* 32, e25–e27.
56. Pietrucha B. M., Heropolitanska-Pliszka E., Wakulinska A., et al. (2010). Ataxia-telangiectasia with hyper-IgM and Wilms tumor: Fatal reaction to irradiation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology: Official Journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology* 32, e28–e30.
57. Bosticardo M., Marangoni F., Aiuti A., et al. (2009). Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 113, 6288–6295.
58. Boztug K., Schmidt M., Schwarzer A., et al. (2010). Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *The New England Journal of Medicine* 363, 1918–1927.
59. Ochs H. D., Thrasher A. J. (2006). The Wiskott-Aldrich syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, 725–738; quiz 39.

60. Grozovsky R., Hoffmeister K. M., Falet H. (2010). Novel clearance mechanisms of platelets. *Current Opinion in Hematology* 17, 585–589.
61. Frank M. M. (2010). Complement disorders and hereditary angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125, S262–S271.
62. Sjoholm A. G., Jonsson G., Braconier J. H., et al. (2006). Complement deficiency and disease: An update. *Molecular Immunology* 43, 78–85.
63. Kim D. D., Song W. C. (2006). Membrane complement regulatory proteins. *Clinical Immunology* 118, 127–136.
64. Adhikesavan L. G., Olenginski T. P. (2008). Hereditary angioedema in a family presenting as transient periarthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 14, 289–291.
65. Papadopoulou-Alataki E. (2010). Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10, 20–25.
66. Csuka D., Kelemen Z., Czaller I., et al. (2011). Association of celiac disease and hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Screening patients with hereditary angioedema for celiac disease: Is it worth the effort? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23, 238–244.
67. Bowen T., Cicardi M., Bork K., et al. (2008). Hereditary angioedema: A current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 100, S30–S40.
68. Malech H. L., Hickstein D. D. (2007). Genetics, biology and clinical management of myeloid cell primary immune deficiencies: Chronic granulomatous disease and leukocyte adhesion deficiency. *Current Opinion in Hematology* 14, 29–36.
69. Jain A. K., Motil K. J., Abramson S. L., et al. (2010). Rectal ulcer with an elusive diagnosis: All that ulcers is not Crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 51, 367–369.
70. Uzel G., Tng E., Rosenzweig S. D., et al. (2008). Reversion mutations in patients with leukocyte adhesion deficiency type-1 (LAD-1). *Blood* 111, 209–218.
71. Beaute J., Obenga G., Le Mignot L., et al. (2011). Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: A multicenter study in France. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 30, 57–62.
72. Damen G. M., van Krieken J. H., Hoppenreijs E., et al. (2010). Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 51, 690–697.
73. Nargund A. R., Madhumathi D. S., Premalatha C. S., et al. (2010). Accelerated phase of Chediak Higashi syndrome mimicking lymphoma—a case report. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology: Official Journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology* 32, e223–e226.
74. Kaplan J., De Domenico I., Ward D. M. (2008). Chediak-Higashi syndrome. *Current Opinion in Hematology* 15, 22–29.
75. Ferrua F., Brigida I., Aiuti A. (2010). Update on gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10, 551–556.
76. Korbling M., Freireich E. J. (2011). Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 117, 6411–6416.
77. Ficara F., Superchi D. B., Hernandez R. J., et al. (2004). IL-3 or IL-7 increases ex vivo gene transfer efficiency in ADA-SCID BM CD34+ cells while maintaining in vivo lymphoid potential. *Molecular Therapy* 10, 1096–1108.
78. Koyasu S., Moro K. (2011). Innate Th2-type immune responses and the natural helper cell, a newly identified lymphocyte population. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11, 109–114.
79. Nauta A., Knippels L., Garssen J., et al. (2007). Animal models of anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 7, 355–359.
80. Kalesnikoff J., Galli S. J. (2010). Anaphylaxis: Mechanisms of mast cell activation. *Chemical Immunology and Allergy* 95, 45–66.
81. Vultaggio A., Maggi E., Matucci A. (2011). Immediate adverse reactions to biologicals: From pathogenic mechanisms to prophylactic management. *Current Opinion in Allergy and Clinical*

Immunology 11, 262–268.
82. Dewachter P., Mouton-Faivre C., Emala C. W. (2009). Anaphylaxis and anesthesia: Controversies and new insights. *Anesthesiology* 111, 1141–1150.
83. Reisacher W. R. (2008). Anaphylaxis in the operating room. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 16, 280–284.
84. Sleiman P. M., Hakonarson H. (2010). Recent advances in the genetics and genomics of asthma and related traits. *Current Opinion in Pediatrics* 22, 307–312.
85. Steinke J. W., Borish L. (2006). Genetics of allergic disease. *The Medical Clinics of North America* 90, 1–15.
86. Rondon C., Canto G., Blanca M. (2010). Local allergic rhinitis: A new entity, characterization and further studies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10, 1–7.
87. Jarvinen K. M. (2011). Food-induced anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11, 255–261.
88. Sicherer S. H. (2011). Epidemiology of food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127, 594–602.
89. Sackesen C., Assa'ad A., Baena-Cagnani C., et al. (2011). Cow's milk allergy as a global challenge. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11, 243–248.
90. Calvani M., Alessandri C., Frediani T., et al. (2007). Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatric Allergy and Immunology* 18, 583–588.
91. Rudders S. A., Banerji A., Clark S., et al. (2011). Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *Journal of Pediatrics* 158, 326–328.
92. Robson-Ansley P., Toit G. D. (2010). Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10, 312–317.
93. Rote N. E. (2010). Alterations in Immunity and Inflammation. In McCance K. L., Huether S. E. (Eds.) *Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children* (pp. 256–292). Maryland Heights, MO: Mosby Elsevier.
94. Zeerleder S. (2011). Autoimmune haemolytic anaemia—a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. Netherlands Journal of Medicine 69(4), 177–184.
95. Gehrs B. C., Friedberg R. C. (2002). Autoimmune hemolytic anemia. American Journal of Hematology 69, 258–271.
96. Tudor D., Bomsel M. (2011). The broadly neutralizing HIV-1 IgG 2F5 elicits gp41-specific antibody-dependent cell cytotoxicity in a Fcgamma-RI-dependent manner. *Aids* 25, 751–759.
97. Pedchenko V., Vanacore R., Hudson B. (2011). Goodpasture's disease: Molecular architecture of the autoantigen provides clues to etiology and pathogenesis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 20, 290–296.
98. Vos X. G., Smit N., Endert E., et al. (2009). Variation in phenotypic appearance of Graves' disease: Effect of genetic anticipation and duration of complaints. *European Journal of Endocrinology* 161, 113–118.
99. Vos X. G., Smit N., Endert E., et al. (2009). Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves' disease in newly diagnosed patients. *European Journal of Endocrinology* 160, 193–199.
00. Kanji S., Chant C. (2010). Allergic and hypersensitivity reactions in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 38, S162–S168.
01. Guidry M. M., Drennan R. H., Weise J., et al. (2011). Serum sepsis, not sickness. *The American Journal of Medical Sciences* 341, 88–91.
02. Pichler W. J. (2003). Delayed drug hypersensitivity reactions. *Annals of Internal Medicine* 139, 683–693.
03. Mayorga C., Torres M. J., Fernandez J., et al. (2009). Cutaneous symptoms in drug allergy: What have we learnt? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 9, 431–436.

04. Albanesi C. (2010). Keratinocytes in allergic skin diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10, 452–456.

05. Girard M., Lacasse Y., Cormier Y. (2009). Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 64, 322–334.

06. Pepys J., Jenkins P. A., Festenstein G. N., et al. (1963). Farmer's Lung. Thermophilic Actinomycetes as a Source of "Farmer's Lung Hay" Antigen. *Lancet* 2, 607–611.

07. Girard M., Cormier Y. (2010). Hypersensitivity pneumonitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10, 99–103.

08. Mroz R. M., Korniluk M., Stasiak-Barmuta A., et al. (2008). Upregulation of Th1 cytokine profile in bronchoalveolar lavage fluid of patients with hypersensitivity pneumonitis. *Journal of Physiology and Pharmacology* 59(Suppl 6), 499–505.

09. Ye Q., Nakamura S., Sarria R., et al. (2009). Interleukin 12, interleukin 18, and tumor necrosis factor alpha release by alveolar macrophages: Acute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 102, 149–154.

10. Monitto C. L., Hamilton R. G., Levey E., et al. (2010). Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients. *Anesthesia and Analgesia* 110, 1310–1317.

11. Deval R., Ramesh V., Prasad G. B., et al. (2008). Natural rubber latex allergy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 74, 304–310.

12. Zarkhin V., Li L., Sarwal M. (2008). "To B or not to B?" B-cells and graft rejection. *Transplantation* 85, 1705–1714.

13. Wu T., Bond G., Martin D., et al. (2006). Histopathologic characteristics of human intestine allograft acute rejection in patients pretreated with thymoglobulin or alemtuzumab. *The American Journal of Gastroenterology* 101, 1617–1624.

14. Nankivell B. J., Alexander S. I. (2010). Rejection of the kidney allograft. *The New England Journal of Medicine* 363, 1451-62.

15. Law Y. M. (2007). Pathophysiology and diagnosis of allograft rejection in pediatric heart transplantation. *Current Opinion in Cardiology* 22, 66–71.

16. Terasaki P. I. Humoral theory of transplantation. *American Journal of Transplantation* 3, 665–673.

17. Ferrara J. L., Levine J. E., Reddy P., et al. (2009). Graft-versus-host disease. *Lancet* 373, 1550–1561.

18. Billingham R. E. (1966). The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lectures* 62, 21–78.

19. Bleakley M., Riddell S. R. (2004). Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nature Reviews. Cancer* 4, 371–380.

20. Griffith L. M., Pavletic S. Z., Lee S. J., et al. (2008). Chronic graft-versus-host disease—implementation of the National Institutes of Health Consensus Criteria for Clinical Trials. Biology *of Blood and Marrow Transplantation* 14, 379–384.

21. Griesemer A. D., Sorenson E. C., Hardy M. A. (2010). The role of the thymus in tolerance. *Transplantation* 90, 465–474.

22. Chatenoud L. (2009). Progress towards the clinical use of CD3 monoclonal antibodies in the treatment of autoimmunity. *Current Opinion in Organ Transplantation* 14, 351–356.

23. Takahama Y. (2006). Journey through the thymus: Stromal guides for T-cell development and selection. *Nature Reviews. Immunology* 6, 127–135.

24. Starr T. K., Jameson S. C., Hogquist K. A. (2003). Positive and negative selection of T cells. *Annual Review of Immunology* 21, 139–176.

25. Baldwin T. A., Sandau M. M., Jameson S. C., et al. (2005). The timing of TCR alpha expression critically influences T cell development and selection. *The Journal of Experimental Medicine* 202, 111–121.

26. Shevach E. M. (2000). Regulatory T cells in autoimmunity*. *Annual Review of Immunology* 18, 423–

449.
27. Yu Y., Iclozan C., Yamazaki T., et al. (2009). Abundant c-Fas-associated death domain-like interleukin-1-converting enzyme inhibitory protein expression determines resistance of T helper 17 cells to activation-induced cell death. *Blood* 114, 1026–1028.
28. Ryan M. J. (2009). The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 296, R1258–R1267.
29. Allanore Y., Dieude P., Boileau C. (2010). Genetic background of systemic sclerosis: Autoimmune genes take centre stage. *Rheumatology* 49, 203–210.
30. Patel D. R., Richardson B. C. (2010). Epigenetic mechanisms in lupus. *Current Opinion in Rheumatology* 22, 478–482.
31. Raychaudhuri S. (2010). Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 22, 109–118.
32. Hemminki K., Li X., Sundquist J., et al. (2009). Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis and Rheumatism* 60, 661–668.
33. Ellis J. A., Munro J. E., Ponsonby A. L. (2010). Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 49, 411–425.
34. Wells A. D. (2009). New insights into the molecular basis of T cell anergy: anergy factors, avoidance sensors, and epigenetic imprinting. *Journal of Immunology* 182, 7331–7341.
35. Oldstone M. B. (1998). Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *The FASEB Journal* 12, 1255–1265.
36. de Vries R. (2011). Genetics of rheumatoid arthritis: Time for a change! *Current Opinion in Rheumatology* 23, 227–232.
37. Proft T., Fraser J. D. (2003). Bacterial superantigens. *Clinical and Experimental Immunology* 133, 299–306.
38. Lateef A., Petri M. (2010). Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 22, 504–509.
39. Ronnblom L., Alm G. V., Eloranta M. L. (2009). Type I interferon and lupus. *Current Opinion in Rheumatology* 21, 471–477.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

16

Sheila Grossman

EPIDEMIA DEL SIDA Y TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH
Surgimiento del sida
Transmisión de la infección por VIH
FISIOPATOLOGÍA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA
Características moleculares y biológicas del VIH
Clasificación y fases de la infección por VIH
Sistema de clasificación para la infección por VIH y definición de caso de sida
Fases de la infección por VIH
Evolución clínica
Infecciones oportunistas
Manifestaciones respiratorias
Manifestaciones gastrointestinales
Manifestaciones neurológicas
Cánceres y afecciones malignas
Síndrome de desgaste
Trastornos metabólicos y morfológicos
PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Prevención

Técnicas diagnósticas
Tratamiento
Manejo farmacológico
Prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas
INFECCIÓN POR VIH EN EL EMBARAZO Y EN NEONATOS, LACTANTES Y NIÑOS
Prevención de la transmisión perinatal del VIH
Diagnóstico de la infección por VIH en niños
Presentación clínica de la infección por VIH en niños

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es una enfermedad producida por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y se caracteriza por una inmunosupresión profunda que se asocia a infecciones oportunistas, enfermedades malignas, desgaste y degeneración del sistema nervioso central (SNC). El sida se considera en la actualidad una enfermedad crónica.



EPIDEMIA DEL SIDA Y TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Señalar al virus responsable del sida y explicar el sentido en que difiere de la mayor parte de los virus.
- Describir los mecanismos de la transmisión del VIH y relacionarlos con la necesidad de mantener un estado de alerta pública, y atención en torno a la diseminación del sida.

Como problema nacional y global, el grado de morbilidad y mortalidad inducido por el VIH, así como su impacto sobre los recursos para la atención de la salud y la economía, es enorme y no muestra desaceleración. Al final del año 2010, se calculaba que existían alrededor de 34 millones de personas en todo el mundo con VIH/sida[1]. Los informes de vigilancia del sida de las Naciones Unidas (UNAIDS, por sus siglas en inglés) indican que desde el año 1997 el número de infecciones nuevas por VIH disminuyó un 27% y que las muertes relacionadas con el sida disminuyeron en un 24% desde 1995[1].

Debido a que el informe de los casos no es uniforme en todo el mundo, muchos países pudieran no estar bien representados por esta cifra. La mayor parte de las infecciones nuevas en todo el mundo se identifica en personas menores de 25 años que viven en países en desarrollo.

En Estados Unidos, al final del 2008 vivían 1 178 350 personas con infección por VIH[2]. Cada año, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dan seguimiento a la incidencia del VIH/sida. En 2009, existieron alrededor de 48 000 casos nuevos de VIH[3]. Los CDC determinaron que el 67% de estos casos nuevos se presentó en varones homosexuales y bisexuales de origen afroamericanos, en quienes la incidencia de la infección por VIH es 7 veces más alta en comparación con los varones homosexuales y bisexuales caucásicos[4]. En 2009, se identificaron alrededor de 31 872 casos nuevos en varones, 9 973 en mujeres y 166 en niños menores de 13 años[2].

Surgimiento del sida

En comparación con otros patógenos humanos, el VIH evolucionó en fecha bastante reciente. En 1981, los clínicos de Nueva York, San Francisco y Los Ángeles reconocieron un síndrome de inmunodeficiencia nuevo en varones homosexuales. Al inicio, el síndrome se denominó «síndrome de inmunodeficiencia relacionado con la homosexualidad». Para fines de 1981 se habían informado varios cientos de casos, y el nombre de la enfermedad se cambió por síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida[5]. Pronto se hizo evidente que este trastorno no se limitaba a un solo segmento de la población sino que también se identificaba en usuarios de drogas intravenosas, personas con hemofilia, receptores de hemotransfusiones, neonatos de madres afectadas y heterosexuales con riesgo elevado. Los estudios de estos grupos diversos condujeron a la conclusión de que el sida era una enfermedad infecciosa que se transmitía por medio de la sangre, el contacto sexual y la transmisión perinatal de la madre al hijo.

El conocimiento acerca de la biología del sida avanzó con una eficiencia impresionante. En el transcurso de 3 años del reconocimiento de los primeros casos se había identificado al virus causante del sida. En un principio, el virus se conoció por distintos nombres, entre otros, virus linfotrópico de las células T humano tipo 3 (VLTH-III), virus asociado a linfadenopatía (VAL) y retrovirus asociado al sida (RAS)[5]. En 1986 se aceptó en el medio internacional el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana[5]. La página electrónica de los CDC define al VIH y el sida con base en las definiciones de

caso 2009 de los CDC, y con datos de vigilancia diversos, entre otros las categorías de transmisión[5].

PUNTOS CLAVE

EPIDEMIA DEL SIDA Y TRANSMISIÓN DEL VIH

- El sida es producido por el VIH.
- El VIH se transmite por medio de la sangre, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna.
- Las personas con infección por VIH transmiten el virus incluso si se encuentran asintomáticas.

Transmisión de la infección por VIH

El VIH es un retrovirus que ataca en forma selectiva a los linfocitos T $CD4^+$, las células inmunitarias responsables de orquestar y coordinar la respuesta inmunitaria contra la infección. Como consecuencia, las personas con infección por VIH muestran deterioro del sistema inmunitario y, por ende, son más susceptibles a las infecciones graves causadas por microorganismos de ordinario inocuos. El responsable de la mayor parte de los casos de infección por VIH en todo el mundo se denomina VIH tipo 1 (VIH-1). Un segundo tipo, el VIH tipo 2 (VIH-2) es endémico en muchos países del Oeste de África, pero rara vez se identifica en otras partes del mundo[6]. La mayor parte de las personas con infección por VIH-2 no tiende a desarrollar sida[6]. La BioRad Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test es la prueba diagnóstica más precisa autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para diferenciar los 2 tipos de VIH[6]. El VIH se transmite de una persona a otra por medio del contacto sexual, contacto de sangre con sangre o por vía perinatal. La clasificación de los CDC con base en la transmisión del VIH en niños incluye a la vía perinatal y otras[5]. Las clasificaciones para el adulto incluyen el contacto sexual entre varones, el consumo de drogas intravenosas, el contacto heterosexual y otras vías[4].

Varios estudios en los que se incluyó a más de 1 000 contactos caseros de personas con infección por VIH, no sexuales y sin infección (lo que incluye a hermanos, progenitores e hijos), no arrojaron evidencia de transmisión

casual[4]. La transmisión puede presentarse cuando la sangre, el semen o las secreciones vaginales infectadas de una persona se depositan en una membrana mucosa o en el torrente sanguíneo de otro individuo.

El contacto sexual es la modalidad de transmisión más frecuente para el VIH. El VIH se encuentra en el semen y en las secreciones vaginales. Existe riesgo de transmisión del VIH cuando estos fluidos entran en contacto con alguna parte corporal que le permite ingresar al torrente sanguíneo. Esto incluye la mucosa vaginal y la anal, las laceraciones superficiales, las heridas o las úlceras cutáneas[4]. El contacto con el semen ocurre durante el coito vaginal y anal, el sexo oral y la inseminación artificial. La exposición a las secreciones vaginales o cervicouterinas se presenta durante el coito vaginal y el sexo oral. En la mayor parte de las ciudades de Estados Unidos, la transmisión sexual del VIH se relaciona ante todo con el coito vaginal o anal. Sin embargo, el empleo de condones es muy efectivo para prevenir la transmisión del VIH.

Puesto que el VIH se encuentra en la sangre, el empleo de agujas, jeringas y otros dispositivos para inyección intravenosa, constituye una vía directa para la transmisión. Entre los casos informados de sida en Estados Unidos, alrededor del 25% se verifica en individuos que se inyectan drogas[4]. Las transfusiones de sangre entera, plasma, plaquetas o células hemáticas antes de 1985 permitieron la transmisión del VIH. Entre las personas con hemofilia tratadas con complementos de factor VIII antes de 1985, entre el 70% y el 80% se infectó con VIH[4]. A partir de 1985, toda la sangre donada en Estados Unidos se somete a detección del virus, de tal manera que ya no constituye un riesgo de transmisión. Otros hemoderivados, como la γ-globulina o la inmunoglobulina contra el virus de la hepatitis B no se han implicado en la transmisión del VIH.

La transmisión de la madre al neonato es la modalidad más frecuente por la que los niños adquieren infección por VIH. El VIH puede transmitirse de las mujeres infectadas a sus hijos *in utero*, durante el trabajo de parto y el parto, o por medio de la lactancia materna[7]. De los niños infectados, el 90% adquirió el virus de su madre. Sin embargo, la evidencia sugiere que si la madre y el neonato reciben tratamiento con 1 o 2 medicamentos antirretrovirales aunados a zidovudina (la práctica estandarizada consiste en la administración aislada de zidovudina), se presenta una reducción estadística significativa de la transmisión del VIH[8].

La infección laboral por VIH se identifica con poca frecuencia en trabajadores de la atención de la salud. Hasta diciembre del 2001, los CDC

habían recibido notificación de sólo 57 infecciones por VIH de origen laboral documentadas en Estados Unidos, sin que se informaran otros casos[9]. Deben aplicarse precauciones universales para el manejo de la sangre y los fluidos corporales al proveer cuidados a todas las personas en el ámbito de la atención de la salud, puesto que debe asumirse que cualquier individuo puede padecer una infección transmisible[9]. El riesgo laboral de infección para los trabajadores de la atención de la salud se asocia la mayoría de las veces a la inoculación percutánea (p. ej., punción con aguja) de sangre proveniente de una persona con infección por VIH. La transmisión se relaciona con el tamaño de la aguja, la cantidad de sangre presente, la profundidad de la lesión, el tipo de fluido contaminante, la fase en que se encuentra la enfermedad y la carga viral de la misma.

Los individuos con otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) presentan un riesgo más alto de infección por VIH. El riesgo de transmisión del VIH aumenta en presencia de ETS con ulceración genital (p. ej., sífilis, infección por virus del herpes simple y chancroide) y en las ETS no ulcerativas (p. ej., gonorrea, infección por *chlamydia* y tricomoniasis). El VIH prolonga la duración y la recurrencia de las lesiones de las ETS, los fallos terapéuticos y la presentación atípica de los trastornos ulcerativos genitales, debido a la supresión del sistema inmunitario.

La persona con infección por VIH es contagiosa incluso si no presenta síntomas. El momento en el cual una persona infectada deja de ser negativa en cuanto a la presencia de anticuerpos contra el VIH en la sangre y se vuelve positiva se denomina seroconversión. La seroconversión de ordinario ocurre en el transcurso de 1 a 3 meses tras la exposición al VIH, pero puede tomar hasta 6 meses[10 a 12]. El período que transcurre entre la infección y la seroconversión se conoce como *período de ventana*. Durante el período de ventana los resultados de la prueba de anticuerpos contra el VIH en la persona son negativos. En ocasiones aisladas, puede presentarse infección por la transfusión de sangre sometida a detección de anticuerpos contra VIH e identificada como negativa, por efecto de una infección reciente en el donador y su permanencia en el período de ventana. En consecuencia, la FDA solicita a los bancos de sangre realizar un tamizaje de los donadores potenciales por medio de entrevistas diseñadas para identificar comportamientos reconocidos como riesgosos para la infección por VIH.



RESUMEN

El sida es una enfermedad infecciosa que afecta al sistema inmunitario causado por el VIH, un retrovirus que induce inmunosupresión intensa. Descrita por primera vez en junio de 1981, la enfermedad es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La gravedad de la enfermedad clínica y la ausencia de una cura o vacuna preventiva incrementaron la conciencia y la preocupación públicas. En fecha más reciente, el mayor aumento en la incidencia en la enfermedad se ha identificado en mujeres y personas jóvenes de 15 a 24 años de edad[1 a 3]. No obstante, el número de casos nuevos de VIH, en general, en toda la población va en disminución[1 a 3].

El VIH se transmite de una persona a otra por medio del contacto sexual, el contacto de una sangre con otra o por vía perinatal. La transmisión

ocurre cuando la sangre, el semen o las secreciones vaginales infectados de una persona se depositan en una membrana mucosa o en el torrente sanguíneo de otro individuo. Las vías principales para la transmisión son el coito, el consumo de drogas intravenosas y la transmisión de la madre al neonato. Las transfusiones hemáticas y de otros hemoderivados siguen siendo vías de transmisión en algunos países no desarrollados. La exposición laboral en el ámbito de la atención a la salud sólo genera un porcentaje diminuto de los casos de transmisión del VIH. La infección por VIH no se transmite por medio del contacto casual o por insectos vectores. Existe evidencia creciente de una asociación entre la infección por VIH y otras ETS. Los individuos infectados pueden transmitir el virus a otros antes de que sus propias infecciones se detecten por medio de pruebas de anticuerpos.

FISIOPATOLOGÍA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la estructura del VIH, y seguir su ingreso y los pasos para la multiplicación dentro del linfocito T $CD4^+$.
- Describir las alteraciones de la función inmunitaria que se observan en las personas con sida.
- Relacionar el compromiso de la función inmunitaria en los pacientes con infección por VIH y sida con el desarrollo de infecciones oportunistas, tumores malignos, manifestaciones del sistema nervioso, síndrome de desgaste y trastornos metabólicos.

Características moleculares y biológicas del VIH

El VIH-1 es un miembro de la familia de los retrovirus con cubierta, de manera específica de la subfamilia de los lentivirus[3]. Todos pueden generar enfermedades mortales con evolución lenta, entre las que se encuentran síndromes de desgaste y degeneración del SNC. Dos variantes del VIH, con diferencia genética pero con relación antigénica, el VIH-1 y el VIH-2 se han aislado en las personas con sida. El VIH-1 es la variante que se relaciona con el mayor número de casos de sida en Estados Unidos, Europa y África central, en tanto el VIH-2 induce una enfermedad similar ante todo en el oeste de África. El VIH-2 parece transmitirse de la misma forma que el VIH-1; también puede inducir inmunodeficiencia, como lo evidencian la reducción del número de células T $CD4^+$ y el desarrollo de sida. Si bien el espectro de enfermedad de la infección por VIH-2 es similar a la propia del VIH-1, se disemina con más lentitud y genera enfermedad con evolución más lenta que el VIH-1. En la actualidad se dispone de pruebas específicas para el VIH-2 y la sangre que se obtiene para transfusión se somete por rutina a pruebas para VIH-2. Puesto que la mayor parte de las personas con VIH presenta en VIH-1, el análisis se concentra en este virus.

El VIH infecta a un número limitado de tipos celulares en el organismo humano, lo que incluye a un subgrupo de linfocitos denominados linfocitos T $CD4^+$ (también conocidos como células T cooperadoras o células T $CD4^+$), macrófagos y células dendríticas[12]. Las células T $CD4^+$ son necesarias para

una función inmunitaria normal. Entre otras funciones, la célula T $CD4^+$ reconoce antígenos extraños y ayuda a activar a los linfocitos B productores de anticuerpos[12]. Las células T $CD4^+$ también orquestan la inmunidad mediada por células, en que las células T $CD8^+$ citotóxicas y las células citotóxicas naturales (NK, por sus siglas en inglés) destruyen de manera directa a las células infectadas por el virus, a los bacilos tuberculosos y a los antígenos extraños. La función fagocítica de los monocitos y los macrófagos también recibe influencia de las células T $CD4^+$.

Al igual que otros retrovirus, el VIH porta su información genética en forma de ácido ribonucleico (ARN) y no como ácido desoxirribonucleico (ADN)[13]. El virión del VIH tienen forma esférica y contiene un centro electrodenso circundado por una cubierta o envoltura lipídica (figura 16-1). El núcleo o cápside del virus contiene la proteína principal de la cápside p24, 2 copias de ARN genómico y 3 enzimas virales (proteasa, transcriptasa reversa e integrasa). Debido a que la p24 es el antígeno que se identifica con más facilidad, constituye el blanco de los anticuerpos utilizados para la detección de la infección por VIH. El núcleo viral esta circundado por una proteína de matriz conocida como p17, que se ubica por debajo de la cubierta viral. La cubierta viral está tachonada con 2 glucoproteínas virales, gp120 y gp41, que son críticas para la infección de las células.

La multiplicación del VIH se esquematiza en la figura 16-2. Cada uno de estos pasos provee información para el desarrollo de las estrategias utilizadas para la prevención o el tratamiento de la infección. El *primer paso* incluye la unión del virus a la célula T $CD4^+$. Una vez que el VIH ingresa al torrente sanguíneo, se adhiere a la superficie de las células T $CD4^+$ al enlazarse con un receptor CD4 con afinidad alta por el VIH. Sin embargo, la unión al receptor CD4 no es suficiente para la infección; el virus también debe enlazarse con otras moléculas de superficie (correceptores de quimiocinas, como CCR5 y CXCR4), que se unen a las glucoproteínas gp120 y gp41 de la cubierta. Este proceso se conoce como *acoplamiento*. El *segundo paso* permite la internalización del virus. Después del acoplamiento, los péptidos de la cubierta viral se funden con la membrana de la célula T $CD4^+$. La fusión da origen a la *pérdida de la cubierta* del virus, lo que permite que el contenido de la cápside viral (2 segmentos de ARN monocatenario viral y las enzimas transcriptasa reversa, integrasa y proteasa) ingrese a la célula del hospedero. Los correceptores de quimiocinas son componentes críticos para el proceso de infección del VIH.

El *tercer paso* consiste en la síntesis de ADN. Para poder reproducirse, el

VIH debe lograr la conversión de su ARN en ADN. Lo hace al utilizar la *transcriptasa reversa*. La transcriptasa reversa hace una copia del ARN viral y luego, en reversa, sintetiza otra copia con imagen en espejo. El resultado es un ADN de doble cadena que codifica las instrucciones para la multiplicación viral. El *cuarto paso* se denomina *integración*. Durante la integración, el ADN nuevo ingresa al núcleo de la célula T $CD4^+$ y, con la ayuda de la integrasa, se inserta en el ADN original de la célula. El *quinto paso* implica la *transcripción* del ADN viral de doble cadena para constituir un ARN mensajero (ARNm) monocatenario, con las instrucciones para la integración de virus nuevos. La transcripción implica la activación de la célula T y la inducción de factores de transcripción del hospedero, como factor nuclear κβ (FN-κβ)[14]. Para terminar el ciclo, el ARN ribosómico (ARNr) utiliza las instrucciones del ARNm para generar una cadena de proteínas y enzimas denominada *poliproteína*. Estas poliproteínas contienen los componentes necesarios para las fases siguientes de la construcción de viriones nuevos. El *séptimo paso* se denomina *escisión*. Durante la escisión, la proteasa corta la cadena de poliproteínas para obtener proteínas independientes que permitirán constituir los nuevos virus. Por último, las proteínas y el ARN viral se ensamblan para conformar viriones de VIH nuevos que se liberan de la célula T $CD4^+$14.

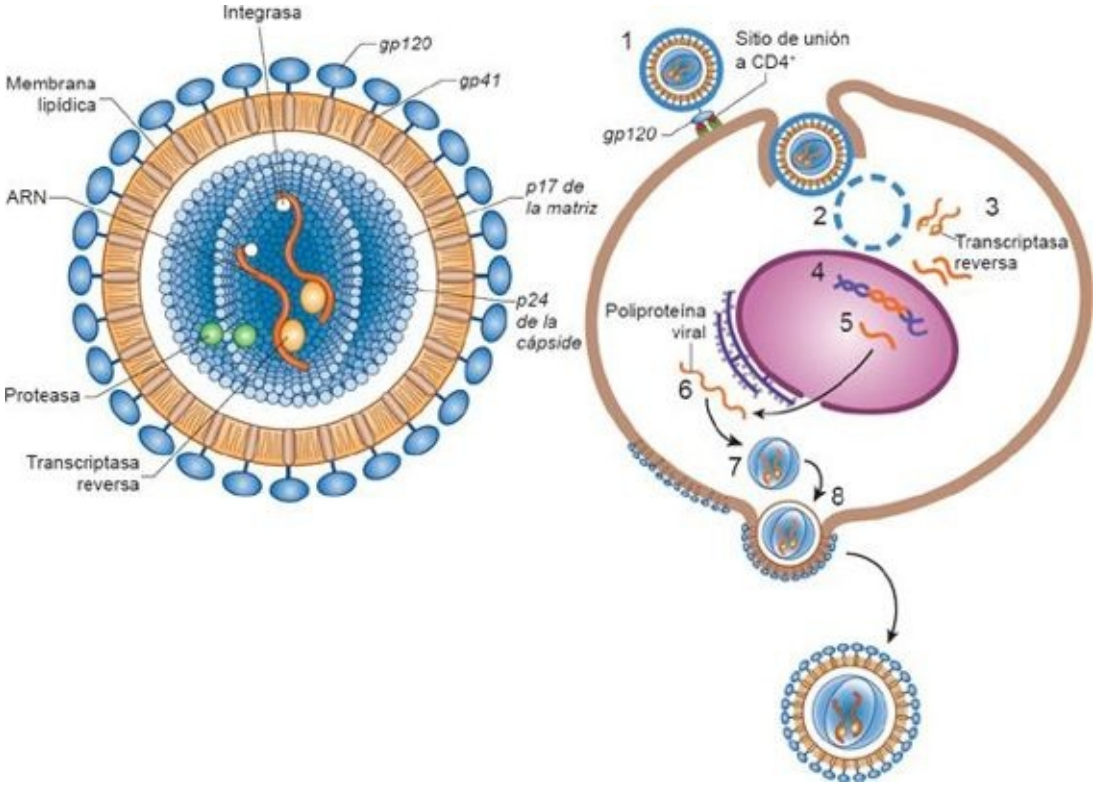


FIGURA 16-1 • Virus del VIH. Virus circundado por una cubierta lipídica.

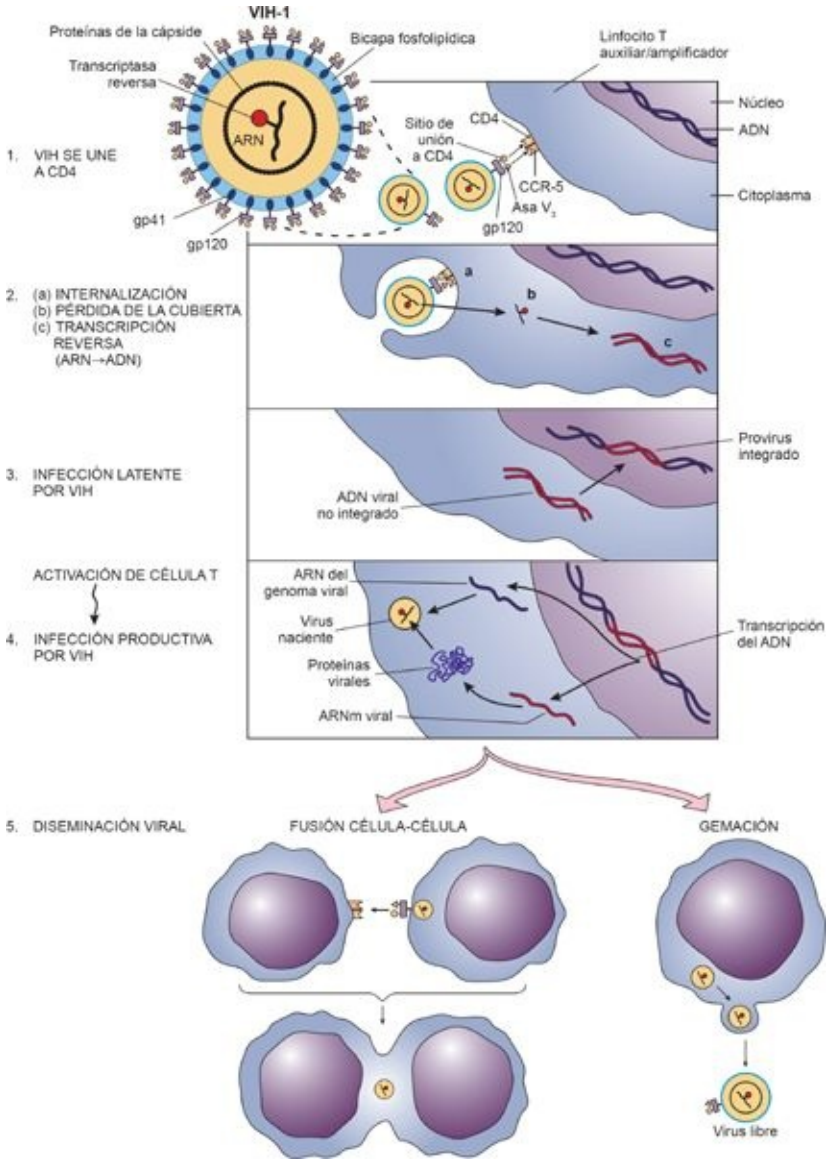


FIGURA 16-2 • Ciclo de vida del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 151). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

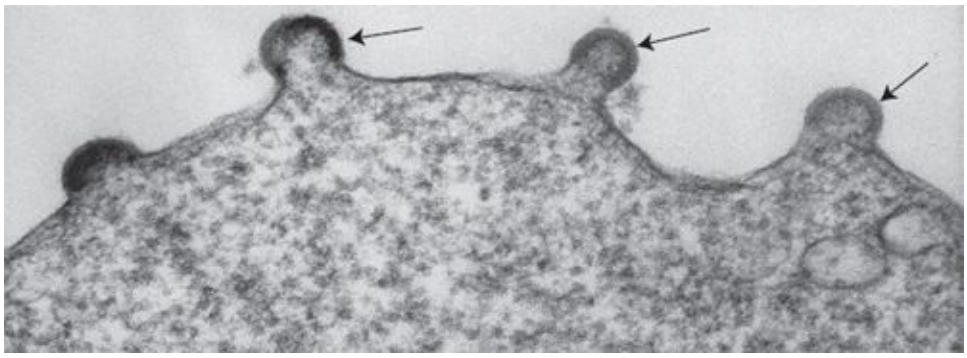


FIGURA 16-3 • Viriones del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Los viriones se observan gemando de las células infectadas *flechas* (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 152). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento del VIH/sida depende del consumo de fármacos que interrumpen los pasos del proceso de multiplicación del VIH. En la actualidad existen numerosas clases farmacológicas de antivirales. La administración de tratamiento antirretroviral con actividad alta (TARAA), también conocida como tratamiento antirretroviral combinada (TARC), que en forma característica incluye una combinación de 3 o 4 antivirales, se ha convertido en el estándar de atención actual[15].

La multiplicación del VIH implica la eliminación de la célula T $CD4^+$ y la liberación de las copias del VIH en el torrente sanguíneo. Estas partículas virales, o *viriones*, invaden a otras células T $CD4^+$, lo que permite que la infección avance (figura 16-3). Cada día, se destruyen millones de células T $CD4^+$ infectadas, para liberar miles de millones de partículas virales hacia el torrente sanguíneo, no obstante casi todas las células T $CD4^+$ se sustituyen a diario y casi todas las partículas virales se destruyen. El problema es que al transcurrir los años el conteo de células T $CD4^+$ disminuye de manera gradual por efecto de este proceso, y el número de virus que se detecta en la sangre de las personas con infección por VIH aumenta[13, 14].

Hasta que el conteo de células T $CD4^+$ se reduce hasta un nivel muy bajo, la persona con infección por VIH puede permanecer asintomática, no obstante, todavía está ocurriendo la multiplicación viral activa y las pruebas serológicas son capaces de identificar anticuerpos contra el VIH[14]. Desafortunadamente, estos anticuerpos no confieren protección contra el virus. Si bien los síntomas no son evidentes, la infección procede en el nivel microbiológico, lo que incluye la invasión y la destrucción selectiva de las células T $CD4^+$. La disminución continua de las células T $CD4^+$ coloca a la persona con infección

por VIH en riesgo elevado de desarrollar cáncer u otras infecciones.

PUNTOS CLAVE

FISIOPATOLOGÍA DEL VIH/SIDA

- El VIH es un retrovirus que destruye el sistema inmunitario del organismo al invadir y destruir a las células T $CD4^+$.
- En el proceso de invasión de la célula T $CD4^+$, el virus se acopla a los receptores de las células $CD4^+$, se fusiona a la célula e ingresa a ella, incorpora su ARN al ADN de la célula y luego utiliza al ADN de las células CD4 para reproducir grandes cantidades de VIH, que se liberan hacia la sangre.
- Al tiempo que disminuye el conteo de células T $CD4^+$, el organismo se vuelve susceptible a las infecciones oportunistas.

Clasificación y fases de la infección por VIH

Sistema de clasificación para la infección por VIH y definición de caso de sida

En efecto a partir del 1 de enero de 1993, los CDC implementaron un sistema para clasificación de la infección por VIH y una definición de caso para el sida en adolescentes y adultos, que hace énfasis en la importancia clínica del conteo de células $CD4^+$ para la clasificación de las condiciones clínicas relacionadas con el VIH[16]. El sistema de clasificación define 3 categorías que corresponden a los conteos de células $CD4^+$ por microlitro (µl) de sangre: *categoría 1* (>500 células/µl), *categoría 2* (200 células/µl a 499 células/µl) y *categoría 3* (<200 células/µl).

También existen 3 categorías clínicas. La *categoría clínica A* incluye a las personas que se mantienen asintomáticas o muestran linfadenopatía generalizada persistente (LGP) o síntomas de infección primaria por VIH (p. ej., enfermedad aguda por seroconversión). La *categoría clínica B* incluye a individuos con síntomas de inmunodeficiencia que carecen de gravedad suficiente para definir el sida. La *categoría clínica C* incluye a las enfermedades definitorias del sida que se listan en la definición de caso para vigilancia del sida. A cada persona con infección por VIH se le asigna una

categoría de conteo de células T $CD4^+$ y una categoría clínica. La combinación de estas categorías, las categorías para conteo de células $CD4^+$ 1, 2 y 3, aunadas a las categorías clínicas A, B y C, se generó en un inicio para orientar las decisiones clínicas y terapéuticas en torno al manejo de la infección por VIH[16]. Este esquema de clasificación rara vez se utiliza en la práctica clínica actual, pero sigue siendo una herramienta para el informe epidemiológico. De acuerdo con la definición de caso de 1993, se considera que las personas en la categoría 3 o la categoría C padecen sida.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) también cuenta con un marco de trabajo de categorías clínicas para adultos y adolescentes mayores de 15 años. Este sistema es útil puesto que no recurre a las cifras de células T $CD4^+$, sino a los síntomas clínicos[16]. Las fases de la OMS corresponden a la *fase clínica 1*, que incluye a la persona en general asintomática y con LGP; la *fase clínica 2*, que incluye a individuos con herpes zóster, pérdida ponderal moderada inexplicable (<10% del peso corporal asumido), queilitis angular, infecciones respiratorias recurrentes, ulceraciones orales recurrentes, erupciones papulares pruriginosas, dermatitis seborreica e infecciones micóticas ungueales; la *fase clínica 3*, que incluye la diarrea crónica inexplicable con duración superior a un mes, la pérdida ponderal intensa inexplicable (>10% del peso corporal asumido), la fiebre persistente inexplicable con duración mayor de un mes (>37,6 °C), la candidiasis oral persistente, la leucoplaquia pilosa oral, la tuberculosis (TB), las infecciones graves con posible origen bacteriano, la neutropenia (<500 células/µl), la anemia inexplicable (hemoglobina <8 g/dl), la estomatitis ulcerativa necrosante aguda y la trombocitopenia (plaquetas <50 000 células/µl); y la *fase clínica 4*, que incluye al síndrome de desgaste por VIH, a la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ), la neumonía bacteriana recurrente, el herpes simple, la TB extrapulmonar, la candidiasis esofágica, el sarcoma de Kaposi (SK), la infección por citomegalovirus (CMV), la toxoplasmosis del SNC, la encefalopatía por VIH, la criptococosis, la infección diseminada por micobacterias no tuberculosas, la leucoencefalopatía progresiva, la candidiasis tra queal, la criptosporidiosis, la isosporiosis, las micosis diseminadas, el linfoma, la bacteremia recurrente por *Salmonella*, el carcinoma cervicouterino invasivo, y la nefropatía y la miocardiopatía sintomáticas relacionadas con el VIH[16].

Fases de la infección por VIH

La evolución típica de la infección por VIH se define en 3 fases, que suelen

verificarse en un período de 8 a 12 años. Las 3 fases corresponden a la fase de infección primaria, la fase asintomática crónica o de latencia, y la fase de sida evidente[17].

Muchas personas, al infectarse en forma inicial por VIH, desarrollan un síndrome agudo similar a la mononucleosis que se conoce por *infección primaria*, y puede durar unas cuantas semanas. Esta fase aguda puede caracterizarse por fiebre, fatiga, mialgias, irritación faríngea, diaforesis nocturna, problemas gastrointestinales, linfadenopatía, exantema maculopapular y cefalea (recuadro 16-1). Durante la fase de infección primaria existe un incremento de la multiplicación viral, que conduce al desarrollo de cargas virales muy altas, en ocasiones superiores a 1 millón de copias/ml y a una disminución del conteo de células T $CD4^+$. Los signos y los síntomas de la infección primaria por VIH suelen manifestarse alrededor de un mes después de la exposición al VIH, pero pueden desarrollarse con más rapidez[18, 19]. Tras varias semanas, el sistema inmunitario actúa para controlar la multiplicación viral y reduce la carga viral hasta un nivel más bajo, en el que con frecuencia permanece durante varios años.

RECUADRO 16-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VIH

- Fiebre.
- Fatiga.
- Exantema.
- Cefalea.
- Linfadenopatía.
- Faringitis.
- Diaforesis nocturna.
- Problemas gastrointestinales.
- Artralgias.
- Mialgias.
- Meningitis aséptica.
- Úlceras orales o genitales.

Las personas en quienes se diagnostica infección por VIH mientras se

encuentran en la fase de infección primaria pueden tener una oportunidad única de tratamiento. Algunos expertos tienen la hipótesis de que si se inicia de forma temprana, el tra tamiento puede reducir el número de células infectadas por VIH que sobreviven por un período prolongado (p. ej., células $CD4^+$ de memoria)[19]. El tratamiento temprano también pudiera proteger a las células T $CD4^+$ funcionales infectadas por VIH y a las células T citotóxicas. Por último, el tratamiento temprano pudiera tener el potencial de ayudar a mantener una población viral homogénea, que puede controlarse mejor mediante el tratamiento antirretroviral y por la acción del sistema inmunitario.

A la fase primaria sigue la fase de latencia, durante el cual una persona carece de signos o síntomas de enfermedad. La mediana de duración de la fase de latencia es de alrededor de 10 años. Durante este período, el conteo de células T $CD4^+$ cae en forma gradual desde un intervalo normal de 800 a 1 000 células/µl hasta 200 células/µl o menos. Datos más recientes sugieren que la disminución de células T $CD4^+$ pudiera no ocurrir siguiendo una pendiente constante con base en las concentraciones de ARN del VIH, y los factores relacionados con la variabilidad de la disminución de las células $CD4^+$ se encuentran en investigación[20]. Algunos individuos experimentan aumento del volumen de los ganglios linfáticos en ese período. La LGP suele definirse como la persistencia de adenomegalias durante más de 3 meses en por lo menos 2 sitios, sin incluir la región inguinal. Los ganglios linfáticos pueden mostrar hipersensibilidad o ser identificables a simple vista.

La tercera fase, el sida evidente, se presenta cuando una persona tiene un conteo de células $CD4^+$ inferior a 200 células/µl o padece alguna enfermedad definitoria de sida[18]. Sin el tratamiento antirretroviral, esta fase puede conducir a la muerte en el transcurso de 2 o 3 años, o en algunos casos inducirla con más rapidez. El riesgo de desarrollar infecciones oportunistas y muerte se incrementa en grado significativo cuando el conteo de células $CD4^+$ cae por debajo de 200 células/µl (figura 16-4).

Evolución clínica

La evolución clínica de la infección por VIH varía de una persona a otra. La mayor parte, del 60% al 70%, de los afectados por VIH desarrolla sida en el transcurso de 10 a 11 años de la infección. Estos individuos son quienes presentan *progresión típica* (figura 16-5)[21]. Otro 10% al 20% de las personas infectadas evoluciona con rapidez y desarrolla sida en menos de 5 años, lo que

se denomina *progresión rápida*[21]. El 5% al 15% restante muestra una *progresión lenta* y en estos individuos no progresa el sida por más de 15 años[21]. Existe un subgrupo de personas con progresión lenta, en quienes se identifica la *falta de progresión a largo plazo*, que corresponde al 1% de todos los infectados por el VIH. Estos individuos se han mantenido infectados durante por lo menos 8 años, no han recibido tratamiento con antirretrovirales, cuentan con conteos elevados de células $CD4^+$ y suelen tener cargas virales muy bajas. En este grupo existen personas que desarrollan una supresión viral espontánea y sostenida sin el consumo de fármacos antirretrovirales. Este grupo de personas con infección por VIH actualmente está en investigación para ayudar a determinar las interacciones inmunitarias y viroló gicas que les permiten mantener la supresión del VIH[22].

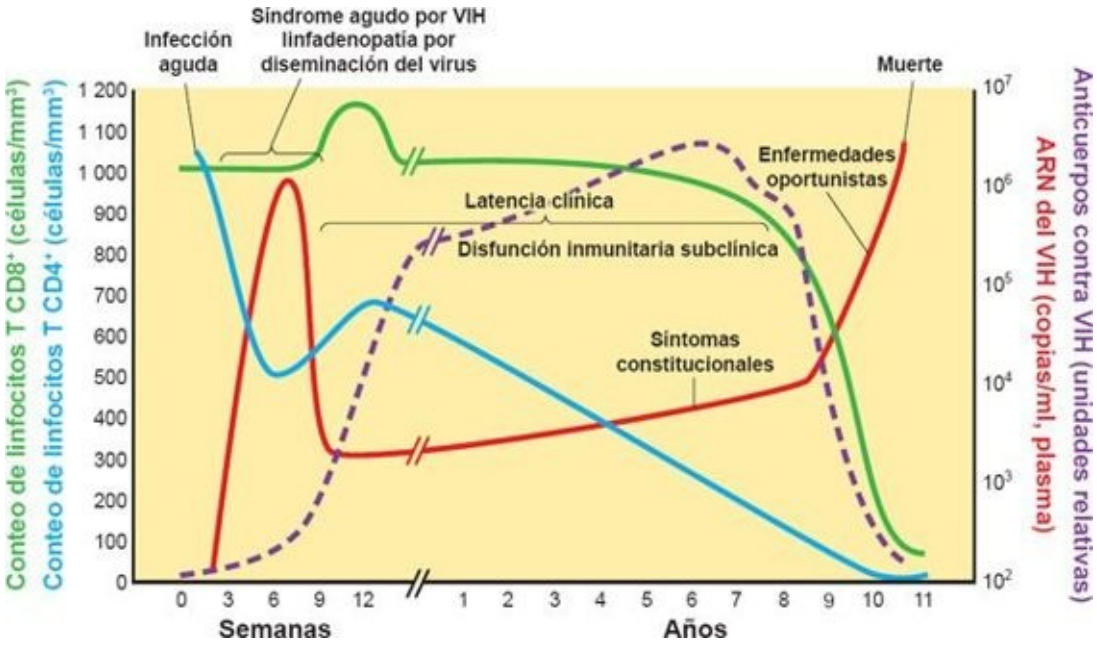


FIGURA 16-4 • Evolución temporal general de la infección por VIH-1. El marco temporal ilustra el síndrome clónico, las cargas virales, y las cifras de células CD4+ y CD8+ al pasar el tiempo (de Rubin, R., Strayer, D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 153). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

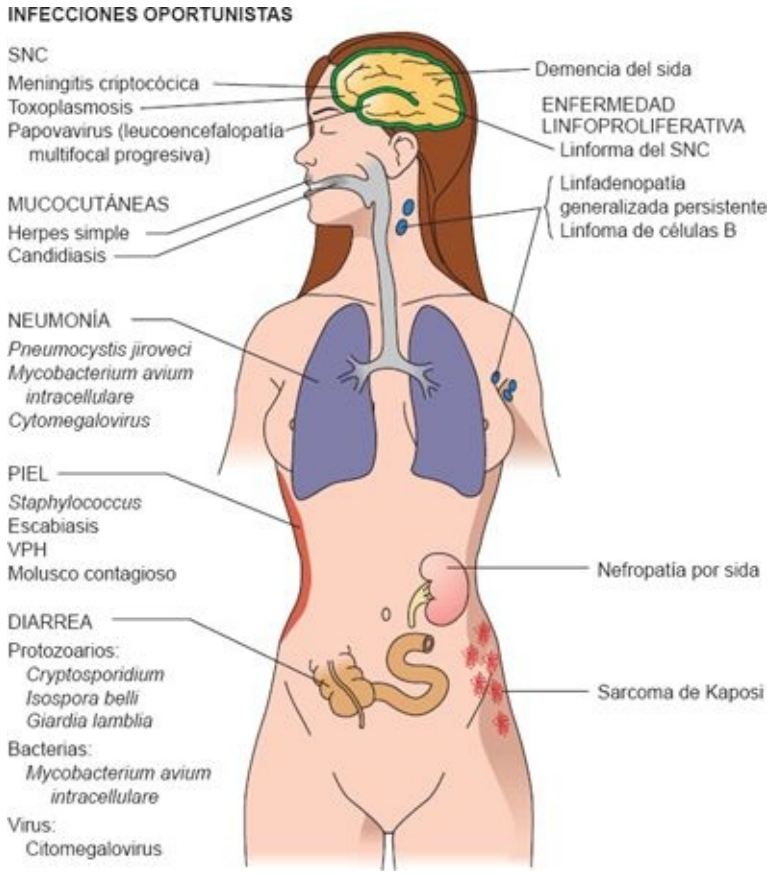


FIGURA 16-5 • La destrucción del sistema inmunitario celular mediada por el VIH-1 evoluciona al sida (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 153). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas comienzan a desarrollarse al tiempo que el sistema inmunitario desarrolla compromiso intenso. El número de células T $CD4^+$ guarda correlación directa con el riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas. Además, la cifra basal de ARN del VIH contribuye y actúa como factor de riesgo independiente[18]. Las infecciones oportunistas incluyen a microorganismos comunes que no generan infección a menos que exista compromiso de la función inmunitaria. Si bien una persona con sida puede vivir muchos años tras su primera enfermedad grave, al tiempo que el sistema inmunitario falla, estas enfermedades oportunistas se vuelven cada vez más graves y difíciles de tratar. Las infecciones oportunistas se catalogan la mayoría de las veces según el tipo de microorganismo que las causa (p. ej., micóticas, por protozoarios, bacterianas y micobacterianas, virales). Las infecciones oportunistas por bacterias y micobacterias incluyen a la neumonía

bacteriana, la salmonelosis, la bartonelosis, y las producidas por *Mycobacterium tuberculosis* (TB) y el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC). Entre las infecciones oportunistas micóticas se encuentran candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, peniciliosis y neumocistosis. Las infecciones oportunistas por protozoarios incluyen la criptosporidiosis, la microsporidiosis, la isosporiosis y la toxoplasmosis. Las infecciones virales derivan del CMV, de los virus del herpes simple y varicela zóster, de los virus del papiloma humano (VPH) y del virus JC, el agente causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Manifestaciones respiratorias

Las causas más comunes de enfermedad respiratoria en las personas con infección por VIH son la neumonía bacteriana, la NPJ y la TB pulmonar. Otros microorganismos que generan infecciones pulmonares oportunistas en los individuos con sida incluyen a CMV, MAC, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*. La neumonía también puede presentarse por la infección producida por patógenos bacterianos pulmonares más frecuentes, entre otros *Streptococcus pneumoniae*. Algunas personas pueden ser infectadas por microorganismos múltiples y no es raro encontrar más de un patógeno presente. El SK también puede presentarse en los pulmones.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La NPJ fue la manifestación de presentación más frecuente en el sida durante la primera década de la epidemia. La NPJ es producida por *P. jiroveci*, un microorganismo común en la tierra, las casas y muchos otros sitios en el ambiente. En las personas con sistemas inmunitarios saludables, *P. jiroveci* no genera infección o enfermedad. En los pacientes con infección por VIH, *P. jiroveci* puede multiplicarse con rapidez en los pulmones e inducir neumonía. Al tiempo que la enfermedad avanza, los alvéolos se llenan con un fluido espumoso rico en proteínas, que impide el intercambio gaseoso (figura 16-6). Desde que se instituyeron el empleo de TARAA y la profilaxis contra la NPJ, su incidencia disminuyó[23]. La NPJ aún es común en personas que no están conscientes de cursar con infección por VIH, en individuos sin esta infección pero con otros trastornos por inmunodeficiencia, en quienes deciden no recibir tratamiento para su infección por VIH y en personas con acceso inadecuado a la atención de la salud. El elemento que mejor predice el desarrollo de la NPJ es un conteo de células $CD4^+$ inferior a 200 células/μl, y es en ese momento en que se recomienda con intensidad la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (o

algún fármaco alternativo en caso de presentarse reacciones adversas a la sulfas)[18].

Los síntomas de la NPJ pueden ser agudos o de evolución gradual. Los enfermos pueden presentarse con síntomas de tos leve, fiebre, disnea y pérdida ponderal. La exploración física puede revelar tan sólo fiebre y taquipnea, y los ruidos respiratorios pueden ser normales. La radiografía torácica simple pudiera revelar infiltrados intersticiales, pero algunos individuos con NPJ carecen de una imagen radiológica diagnóstica. El diagnóstico de la NPJ se establece a partir de la identificación del microorganismo en las secreciones pulmonares. Esto puede realizarse por medio del análisis del esputo obtenido mediante expectoración inducida, con lavado bronquioalveolar, por biopsia transbronquial y, en ocasiones infrecuentes, por medio de biopsia pulmonar abierta. Se desarrolló un instrumento para calificación progresiva para optimizar la identificación de los pacientes con NPJ[17].

Mycobacterium tuberculosis. La tuberculosis es la causa principal de muerte en personas con infección por VIH en todo el mundo, y con frecuencia es la primera manifestación de esa infección. En el año 2009, un 10% de los 13 millones de estadounidenses con tuberculosis presentaba coinfección con VIH[24]. Distintos factores contribuyeron a este incremento, entre otros los cambios en los patrones de inmigración y el aumento del número de personas que habitaban en ambientes grupales, como prisiones, albergues y asilos, no obstante el factor más importante fue la infección por VIH[25].

Los pulmones son el sitio en que se presenta con más frecuencia la infección por *M. tuberculosis*, pero en personas con infección por VIH también se presenta con distribución extrapulmonar, como en el riñón, la médula ósea y otros órganos. Ya sea que se padezca TB pulmonar o extrapulmonar, la mayor parte de las personas suele presentarse con fiebre, diaforesis nocturna, tos y pérdida ponderal. Los individuos con infección por *M. tuberculosis* (es decir, aquéllos con resultados positivos en la prueba de tuberculina) tienen más probabilidad de desarrollar una reactivación de la TB si adquieren la infección por VIH. Las personas con coinfección (es decir, quienes padecen a la vez infección por VIH y TB) también tienen más probabilidad de desarrollar una variante de evolución más rápida de TB. De igual importancia es el hecho de que las personas con infección por VIH y TB concurrente suelen mostrar un incremento de la carga viral, que se reduce con el tratamiento exitoso de la TB. También muestran un aumento del número de infecciones oportunistas distintas y una tasa de mortalidad mayor.

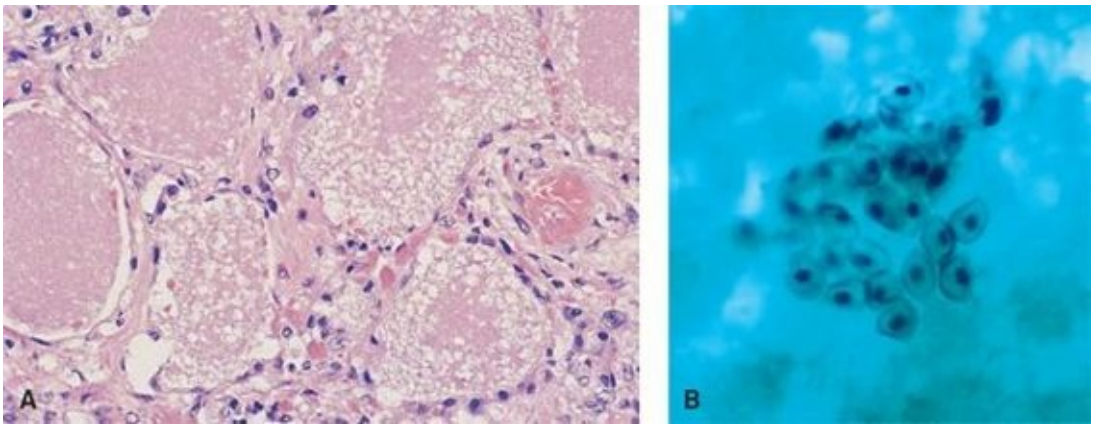


FIGURA 16-6 • Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. (**A**) Los alvéolos se encuentran ocupados por un exudado espumoso, y el intersticio se aprecia engrosado y contiene un infiltrado inflamatorio crónico. (**B**) Un especimen centrifugado de lavado broncoalveolar con tinción de plata muestra un cúmulo de quistes de *Pneumocystis* (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Desde el final de la década de 1960, la mayor parte de los individuos con TB ha respondido bien al tratamiento. Sin embargo, en la década de los 90 se presentaron brotes de TB con resistencia polifarmacológica (RPF). Para poder clasificarse como TB RPF, el bacilo tuberculoso debe ser resistente por lo menos a isoniazida y rifampicina[26]. Los bacilos tuberculosos desarrollaron en fecha reciente una resistencia más amplia, contra fluoroquinolonas y fármacos de segunda línea, entre otros capreomicina y kanamicina. Estas cepas de TB generan la denominada TB con farmacorresistencia extendida[26]. Desde el brote original de TB RPF al inicio de la década de los 90, los casos informados han disminuido en número, en gran medida por el mejoramiento de las prácticas para control de la infección y la extensión de los programas de tratamiento bajo observación directa. La evidencia sugiere que las vacunas nuevas contra la TB que recurren al interferón γ pudieran proteger a las personas con infección por VIH+ de la TB relacionada con este virus[25].

Manifestaciones gastrointestinales

Las enfermedades del sistema gastrointestinal se encuentran entre las complicaciones más frecuentes de la infección por VIH y el sida. De hecho, el 80% de los individuos con VIH tiene algún tipo de infección gastrointestinal a lo largo de la evolución de su enfermedad y la mayoría de las veces afecta al esófago, el colon o ambas[27]. Si una persona con infección por VIH+ tiene una cifra de células CD4 de 200 células/µl, es común que en algún momento desarrolle esofagitis de alguna de las variedades siguientes: candidiasis

esofágica, infección por CMV e infección por virus del herpes simple[28]. Los individuos con VIH padecen infecciones colónicas que se deben con más frecuencia a *Salmonella*, *Shigella*, CMV, *Campylobacter* o todos ellos[28]. Las úlceras aftosas que se presume induce el VIH también son frecuentes. Las personas que experimentan estas infecciones suelen referir disfagia y dolor retroesternal. La presentación clínica puede variar desde el cuadro asintomático hasta la incapacidad absoluta para la deglución, lo que da origen a la deshidratación. Se requiere una endoscopia o una esofagografía baritada para establecer el diagnóstico definitivo.

La diarrea o la gastroenteritis constituyen un problema frecuente en personas con infección por VIH. De hecho, hasta el 40% de los individuos con esta infección experimenta por lo menos un cuadro de diarrea por mes y el 25% desarrolla diarrea crónica[29]. Es importante evaluar a las personas con VIH para descartar las mismas etiologías frecuentes de diarrea de la población general. La infección oportunista por protozoarios que genera diarrea con más frecuencia se debe a *Cryptosporidium parvum*. Las características clínicas de la criptosporidiosis pueden variar entre la diarrea leve hasta la diarrea acuosa grave, con pérdida de varios litros de agua por día. La variante más grave suele desarrollarse en individuos con conteos de células $CD4^+$ inferior a 100 células/µl.

Manifestaciones neurológicas

La infección por VIH, en particular en sus fases avanzadas de inmunocompromiso grave, deja al sistema nervioso vulnerable a una serie de trastornos neurológicos, entre otros los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNCV), la toxoplasmosis y la LMP. Estos trastornos pueden afectar al sistema nervioso perifé-rico o al SNC, y contribuir a la morbilidad y la mortalidad de los individuos con infección por VIH.

Trastornos neurocognitivos asociados al VIH. En el 2007, el National Institute of Mental Health y el National Institute of Neurological Disorders and Stroke desarrollaron una clasificación nueva con criterios diagnósticos estandarizados. Las 3 condiciones que constituyen los TNCV son la disfunción neurocognitiva asintomática asociada al VIH, el trastorno neurocognitivo leve asociada al VIH y la demencia asociada al VIH (DAV, antes complejo de demencia del sida)[23]. Los TNCV se caracterizan por un síndrome con disfunción cognitiva concurrente a disfunción motora, o síntomas conductuales o psicosociales, que se relaciona con la infección por VIH en sí

misma[23]. Para el año 2015, el 50% de los individuos con infección por VIH en Estados Unidos tendrá una edad superior a 50 años[30]. La evidencia sugiere que la inflamación producida por la infección por VIH+ influye sobre un envejecimiento acelerado y también incrementa el riesgo de desarrollar trastornos neurodegenerativos como el Parkinson, Alzheimer o ambos[30]. No existen datos de causa efecto conocidos en relación con que el empleo largo plazo de antirretrovirales también incremente la posibilidad de que se desarrolle algún trastorno neurodegenerativo, pero existe la sospecha.[30] La investigación sí respalda la relación entre el consumo a largo plazo de antirretrovirales y el aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en individuos con infección por VIH[30].

La DAV suele ser una complicación tardía de la infección por VIH. Las características clínicas de la DAV son el compromiso de la atención y la concentración, la disminución de la velocidad de procesamiento y la agilidad mentales, la ralentización de las actividades motoras y la conducta apática. El diagnóstico de la DAV se establece por exclusión y es necesario descartar cualquier otra etiologías potenciales. El tratamiento de la DAV consiste en la administración de TARAA para disminuir los síntomas, y pudiera producir una mejoría significativa tanto de las habilidades motoras como de las cognitivas. El antecedente familiar de demencia también se vincula con una pérdida más intensa del desempeño neuropsicológico cuando existe infección por VIH+[31].

Toxoplasmosis. La toxoplasmosis es una infección oportunista común en personas con sida. *Toxoplasma gondii* es un parásito que afecta las más de las veces al SNC (figura 16-7)[32]. La toxoplasmosis suele corresponder a una reactivación de una infección latente por *T. gondii*, que se mantenía en estado de silente en el SNC y se manifiesta luego una vez que la función inmunitaria disminuye. Su presentación típica incluye fiebre, cefalea y disfunción neurológica, que puede caracterizarse por confusión y letargo, trastornos visuales y convulsiones. Deben llevarse a cabo de inmediato estudios de tomografía computarizada o, de preferencia, imágenes por resonancia magnética (IRM), con el objetivo de detectar la presencia de lesiones neurológicas. El tratamiento con sulfadiazina, dapsona-pirimetamina y leucovorín ha probado ser efectivo contra *T. gondii* una vez que el conteo $CD4^+$ cae por debajo de 100 células/µl[33].

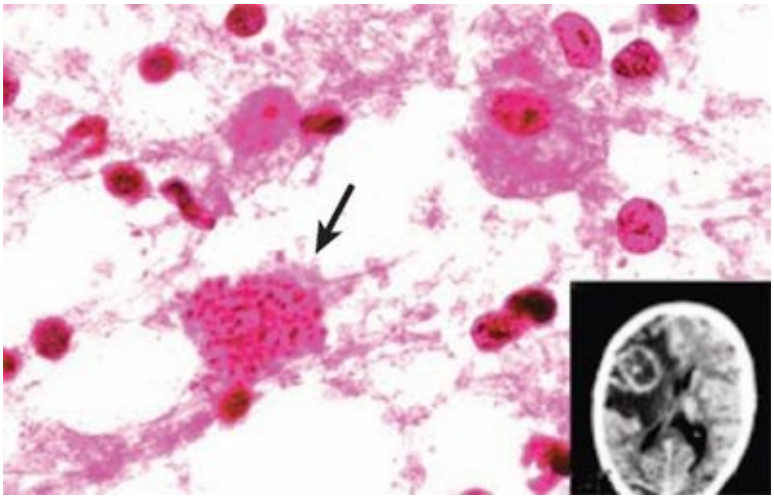


FIGURA 16-7 • Toxoplasmosis en una persona con VIH. Este paciente antes asintomático se presentó con una masa con edema circundante, que se sospechó era una neoplasia. Se aprecia *T. gondii* (*flecha*) sobre un fondo inflamatorio necrótico (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1331). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

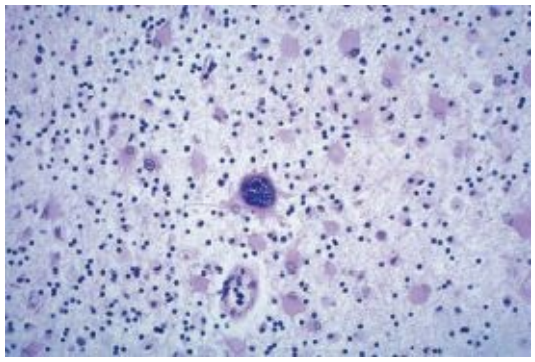


FIGURA 16-8 • Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se observa un astrocito (**centro**), que pudiera hacer sospechar una neoplasia. Sin embargo, las inclusiones en vidrio molido y la presencia de macrófagos deben redirigir el diagnóstico de una posible neoplasia hacia la LMP (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1330). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva. La LMP es un trastorno desmielinizante de la sustancia blanca del cerebro, que se debe al virus JC, un poliomavirus de ADN que ataca a los oligodendrocitos (figura 16-8)[14]. La LMP se caracteriza por debilidad progresiva de las extremidades, pérdida sensorial, dificultad para el control de los dedos de las manos, trastornos visuales, cambios del estado mental, ataxia, diplopía y convulsiones[14]. La tasa de mortalidad es elevada y el período de sobrevivencia promedio se aproxima a los 6 meses[14]. Su diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y en la IRM, y se confirma mediante la detección de la presencia del virus JC[14]. No existe

cura comprobada para la LMP, pero puede presentarse mejoría después del inicio de una TARAA efectiva. Sin embargo, en las personas que desarrollan LMP mientras reciben TARAA, la evolución pudiera ser más grave como consecuencia del síndrome de reconstitución inmunitaria[32].

Cánceres y afecciones malignas

Las personas con sida tienen una incidencia alta de ciertas afecciones malignas, en particular SK, linfoma no Hodgkin y carcinoma cervicouterino no invasivo. El aumento de la incidencia de enfermedades malignas quizá sea una consecuencia de las alteraciones de la inmunidad mediada por células. Al tiempo que las personas con infección por VIH viven más tiempo, se reciben informes de la incidencia creciente de enfermedades malignas específicas para la edad y el sexo[34]. Los individuos con infección por VIH parecen tener un aumento del riesgo de cáncer pulmonar, incluso después de ajustar las cifras con base en el antecedente de consumo de tabaco y otras afecciones malignas[35]. Los trastornos malignos que no son definitorios de sida generan una mayor morbilidad y mortalidad que las afecciones malignas definitorias de sida en esta etapa el tratamiento antirretroviral[35]. Los factores de riesgo tradicionales desempeñan un papel significativo en el incremento del riesgo de desarrollo de afecciones malignas no definitorios de sida en personas con infección por VIH, pero no explican del todo el riesgo más intenso de cáncer[35]. Se ha demostrado la existencia de una incidencia más elevada de enfermedad de Hodgkin, cánceres de pulmón, cabeza y cuello, y conjuntiva, y hemopatías en la era posterior a la TARAA[35].

Sarcoma de Kaposi. El SK es una afección maligna de las células endoteliales que recubren a los vasos sanguíneos pequeños en todo organismo[14]. Un tipo de cáncer oportunista, el SK se desarrolla en personas con inmunosupresión (p. ej., receptores de trasplante o individuos con sida). El SK fue de los primeros cánceres oportunistas que se asociaron al sida y sigue siendo la enfermedad maligna más frecuente en relación con la infección por VIH[14].

El SK se vincula con un herpesvirus (herpesvirus tipo 8, HHV8), también es conocido como virus del herpes asociado al SK (VHSK)[14]. En más del 95% de las lesiones de SK, de manera independiente al subtipo de origen o clínico, se refiere a la identificación de infección por VHSK; también se vincula con la enfermedad de Castleman y con los linfomas de efusión primarios[14].

Las lesiones del SK pueden identificarse en la piel y en la cavidad oral, el sistema gastrointestinal y los pulmones. Muchos enfermos con lesiones

cutáneas también presentan lesiones gastrointestinales. La afección suele iniciar a manera de una o más máculas, pápulas o lesiones cutáneas de tono violeta, que crecen y se vuelven más oscuras (figura 16-9). Pueden aumentar de tamaño hasta constituir placas elevadas o tumores (figura 16-10). Estos tumores con forma irregular pueden medir entre 2 cm y 4 cm. Los nódulos tumorales con frecuencia se ubican en el tronco, el cuello, la cabeza y, en particular, la punta de la nariz. Suelen ser indoloros en sus fases tempranas, pero pueden generar malestar al tiempo que se desarrolla el tumor. Es común que se presente invasión de los órganos internos, entre otros los pulmones, el sistema gastrointestinal y el sistema linfático. La evolución del SK puede ser lenta o rápida.

El diagnóstico de presunción del SK suele establecerse a partir de la identificación visual de lesiones eritematosas o violáceas en la piel o la boca[14, 36]. Debe practicarse la biopsia de por lo menos una lesión para establecer el diagnóstico y distinguir al SK de otras lesiones cutáneas que pudieran asemejarse. El diagnóstico de SK gastrointestinal o pulmonar solitario es más difícil debido a que la endoscopia y la broncoscopia son necesarias para establecer el diagnóstico, y existe contraindicación para tomar biopsia de tales lesiones por el riesgo de hemorragia intensa. Una TARAA efectiva es el tratamiento de elección en el SK localizado.



FIGURA 16-9 • Sarcoma de Kaposi. Esta neoplasia oportunista deriva de la condición de disfunción inmunitaria (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 310). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

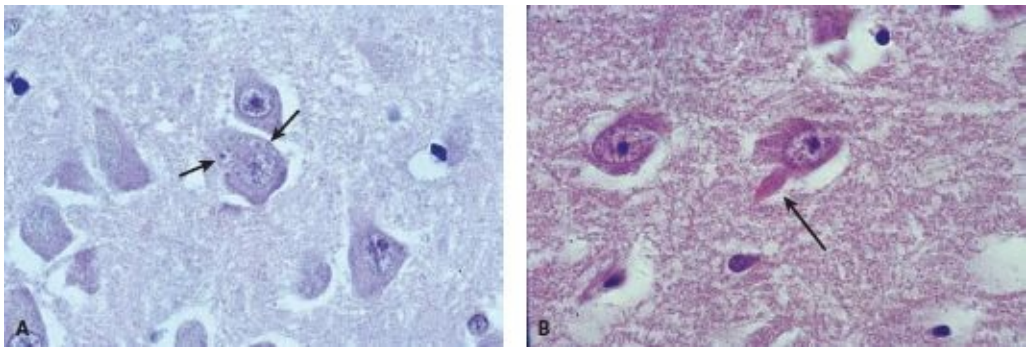


FIGURA 16-10 • Sarcoma de Kaposi. (**A**) Un nódulo está compuesto por células endoteliales en proliferación que forman fascículos y espacios vasculares. (**B**) Una imagen de mayor resolución revela atipia en las células en huso. Se aprecian eritrocitos aglutinados (*flechas*) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1167, figura 24-90). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Linfoma no Hodgkin. Se desarrolla en el 3% al 4% de los individuos con infección por VIH. Sus características clínicas son fiebre, sudoración nocturna y pérdida ponderal. Puesto que las manifestaciones del linfoma no Hodgkin se asemejan a las de otras infecciones oportunistas, el diagnóstico suele ser complicado. Puede establecerse mediante biopsia del tejido afectado. Su tratamiento consiste en la administración de quimioterapia combinada agresiva, que puede incluir un componente intratecal.

Carcinoma cervicouterino y anal no invasivo. El VPH se ha vinculado con el desarrollo de los carcinomas cervicouterino y anal tanto en varones como en mujeres con infección por VIH[14]. Las mujeres con infección por VIH experimentan una incidencia más alta de neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) que las mujeres sin la infección por el virus VIH[14]. Las mujeres y los varones con infección por VIH experimentan con más frecuencia enfermedad anogenital persistente recurrente asociada al VPH. El desarrollo de displasia cervicouterina se detecta mediante un estudio de Papanicolaou y con colposcopia cervicouterina; también puede utilizarse para la detección de cáncer rectal en varones. Se dispone de 2 vacunas desarrolladas para inducir inmunidad contra el VPH, de manera específica los subtipos 16 y 18[37, 38]. Se está estudiando la seguridad y la inmunogenicidad de estas vacunas en varones y mujeres con infección por VIH.

Síndrome de desgaste

El síndrome de desgaste es una enfermedad definitoria de sida, y es frecuente en individuos con infección por VIH o sida. El desgaste se caracteriza por una

pérdida involuntaria de peso de por lo menos el 10% a partir del referente inicial, en presencia de diarrea, con más de 2 evacuaciones por día, o una enfermedad crónica y fiebre[39]. Este diagnóstico se establece cuando no es posible identificar otras infecciones oportunistas o neoplasias como inductoras de estos síntomas. Los factores que contribuyen al desgaste son la anorexia, las anomalías metabólicas, la disfunción endocrina, los trastornos de la barrera entérica, la inflamación del tejido linfático asociado al intestino, la malabsorción y la regulación anómala de las citocinas[39, 40]. El tratamiento del desgaste incluye intervenciones nutricionales, la administración de complementos orales, o la nutrición enteral o parenteral.

Trastornos metabólicos y morfológicos

Existe una gran variedad de trastornos metabólicos y morfológicos que se relacionan con la infección por VIH, entre otros la lipoatrofia y los trastornos mitocondriales, la lipohipertrofia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. El término *lipodistrofia* se utiliza con frecuencia para describir cambios de la composición corporal, con o sin otras anomalías metabólicas. Las complicaciones metabólicas en las personas con infección por VIH que reciben TARAA han ido en aumento desde la introducción de la TARAA potente[41]. La resistencia a la insulina y la diabetes parecen tener una *incidencia mayor* en personas con infección por VIH en comparación con la población general, no obstante los factores de riesgo tradicionales contribuyen en grado significativo[42]. La resistencia a la insulina y la diabetes también parecen tener una asociación mayor con el consumo de nucleósidos específicos combinados con inhibidores de la proteasa, en mayor medida que con la administración aislada de inhibidores de la proteasa, como se pensó al inicio[43]. Aún se desconoce la razón por la cual las personas con infección por VIH desarrollan resistencia a la insulina, y casi todos los expertos consideran que es un efecto secundario a la regulación anómala de las vías metabólicas o a efectos indirectos mediados por toxicidad mitocondrial vinculada con efectos tóxicos en los adipocitos. El tratamiento de la resistencia a la insulina es el mismo que se provee a individuos sin infección por VIH, e incluye una dieta saludable y equilibrada, ejercicio y reducción ponderal, en caso necesario.

El VIH y sus tratamientos se relacionaban con dislipidemias, incluso antes del desarrollo de la TARAA. La intensidad de la dislipidemia y el patrón típico del perfil lipídico difieren entre las distintas clases de antirretrovirales y al interior de cada una de ellas[44]. La clase de los inhibidores de la proteasa suele

asociarse a la elevación del colesterol total y los triglicéridos. Los antirretrovirales de la clase de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) se relacionan con concentraciones altas de colesterol en lipoproteínas de alta densidad (LAD) y colesterol total. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) constituyen una clase heterogénea en relación con su efecto sobre los lípidos. La estavudina se vincula con más frecuencia con dislipidemia caracterizada por elevación del colesterol total, el colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LBD) y los triglicéridos.

Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, debe solicitarse un perfil lipídico preprandial, repetirlo de 3 a 6 meses, y luego cada año[45]. Una estrategia para intentar corregir o revertir estas anomalías es cambiar el régimen de TARAA por otro con capacidad de supresión idéntica, que contenga medicamentos con menos probabilidad de generar dislipidemia. Es importante ponderar en forma cuidadosa los riesgos de la pérdida potencial de la supresión viral al modificar la TARAA. Las estatinas son medicamentos que se recomiendan para controlar la elevación del colesterol en LBD. Sin embargo, debe tenerse cautela puesto que pueden producirse interacciones graves del metabolismo farmacológico entre los inhibidores de la proteasa, los INNTR y las estatinas.

Lipodistrofia. La lipodistrofia en relación con la infección por VIH incluye síntomas que pertenecen a 2 categorías: cambios de la composición corporal y cambios metabólicos[45]. Las alteraciones del aspecto corporal son el incremento del perímetro abdominal, el desarrollo de giba de búfalo (distribución anómala de la grasa en la región supraclavicular), desgaste del tejido adiposo en la cara y las extremidades, y aumento del volumen mamario en varones y mujeres. La mayor parte de los individuos experimenta ya sea lipohipertrofia o lipoatrofia. Los metabólicos incluyen elevación del colesterol sérico, concentraciones bajas de colesterol en LAD, elevación de las concentraciones de triglicéridos y resistencia a la insulina. En su origen atribuidos al consumo de inhibidores de la proteasa, la patogénesis de estos trastornos metabólicos es compleja y pudieran coincidir en ella factores numerosos que generen confusión[45].

El diagnóstico de la lipodistrofia es complicado, debido a que pudiera depender de medidas subjetivas de referencia de modificación de la configuración corporal, y también porque el término no se ha estandarizado. El Lypodistrophy Case Definition Study Group desarrolló una definición que incorporaba 10 variables clínicas, metabólicas y de composición corporal que

permitían el diagnóstico de lipodistrofia con una precisión del 80%[46]. El Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM) también desarrolló un modelo para definir la lipodistrofia[46]. Sin embargo, ninguna de las definiciones de estos estudios tuvo aceptación, y la mayor parte de los clínicos prefiere describir el espectro de signos y síntomas que experimentan sus pacientes. Por ende, resulta crítico al interpretar el gran número de estudios clínicos y prestar atención a la definición utilizada en el estudio en cuestión. Se dispone de algunos datos preliminares sobre el consumo de hormona del crecimiento humana recombinante para disminuir el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo[48]. La metformina y las tiazolidinedionas, fármacos hipoglucemiantes orales, también se han estudiado; los resultados son inconstantes. Algunos expertos recomiendan el cambio del régimen de TARAA, de tal manera que no se base en el consumo de inhibidores de la proteasa, para el manejo de la lipohipertrofia, no obstante esto no ha generado tampoco resultados constantes. Existe cierta evidencia de que el cambio de un análogo de la timidina por un análogo no timidínico puede mejorar la lipoatrofia. Se ha recurrido a la intervención quirúrgica (p. ej., liposucción, implantación o inyección de sustancias sintéticas) con cierto éxito.

Trastornos mitocondriales. Las mitocondrias controlan muchas de las reacciones químicas oxidativas que liberan energía a partir de la glucosa y otras moléculas orgánicas. Las mitocondrias transforman esta energía de liberación reciente en trifosfato de adenosina (ATP), que las células utilizan como fuente de energía. En ausencia de una función mitocondrial normal, las células pasan al metabolismo anaeróbico, lo que trae consigo la generación de ácido láctico. Los trastornos mitocondriales que se identifican en personas con infección por VIH se atribuyen al consumo de INTR, en particular los análogos de la timidina[42]. Las manifestaciones más frecuentes son la lipoatrofia y la neuropatía periférica, no obstante pudieran no experimentarse ambas. Los pacientes también pueden presentarse con síntomas gastrointestinales inespecíficos, entre otros náuseas, vómito y dolor abdominal. Pueden desarrollarse anomalías de la función hepática y acidosis láctica. Desde que se reconoció el síndrome de polineuropatía ascendente y con la recepción de informes de insuficiencia hepática por el empleo de tratamiento combinado con estavudina y didanosina, los informes de acontecimientos que ponen en riesgo la vida por toxicidad mitocondrial se han reducido en grado radical.

EN RESUMEN

El VIH es un retrovirus que infecta a las células T $CD4^+$ y a los macrófagos. El material genético del VIH se integra al ADN de la célula del hospedero, de tal manera que es posible sintetizar nuevas partículas de VIH.

Las manifestaciones de la infección, como los síntomas similares a un cuadro agudo de mononucleosis, pueden presentarse poco después de la infección, a esto sigue una fase latente que puede durar muchos años. El final del estado latente queda marcado por el desarrollo de infecciones oportunistas y cánceres al tiempo que a la persona se le diagnostica sida. Las complicaciones de estas infecciones pueden manifestarse en los sistemas respiratorio, gastrointestinal y nervioso, e incluir neumonía, esofagitis, diarrea, gastroenteritis, desarrollo de tumores, síndrome de desgaste, alteración del estado mental,

convulsiones, defectos motores y trastornos metabólicos.

PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre las pruebas para detección de anticuerpos mediante inmunoensayo enzimático (ensayo de inmunosorbente ligado a enzimas) y Western Blot en la infección por VIH.
- Comparar las acciones de los inhibidores de la transcriptasa reversa (p. ej., inhibidores nucleósidos/nucleó tidos de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa), los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la fusión, desde la perspectiva del control de la multiplicación del VIH.

A partir de la primera descripción del sida, se han hecho avances considerables en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. El virus y su mecanismo de acción, las pruebas para detección de anticuerpos contra el VIH y algunos métodos terapéuticos se descubrieron en el transcurso de pocos años tras el reconocimiento de los primeros casos. Se sigue logrando un avance adicional en el conocimiento de la fisiopatología del sida y en el desarrollo de tratamientos más potentes.

Prevención

Puesto que no existe una cura para la infección por VIH o el sida, la adopción de conductas libres de riesgos o bajas en riesgo es la mejor protección contra la enfermedad. La abstinencia y las relaciones monógamas a largo plazo entre 2 personas sin infección son las mejores alternativas para evitar la infección por VIH y otras ETS. El empleo correcto y constante de condones de látex puede dar protección del VIH al no permitir el contacto con el semen o las secreciones vaginales durante el coito[4, 49]. Los condones naturales o de piel de oveja no proveen la misma protección contra el VIH en comparación con el látex, debido a que el material tiene poros más grandes. Sólo deben utilizarse

lubricantes con base de agua con los condones; los productos del petróleo (con base oleosa) debilitan la estructura del látex.

Para la prevención del VIH es importante evitar el consumo de drogas intravenosas para recreación y, en particular, evitar el empleo de jeringas utilizadas por otros individuos. Las autoridades médicas y de salud pública recomiendan que quienes deciden inyectarse drogas utilicen una jeringa estéril nueva para cada inyección o, cuando esto no sea posible, las limpien de forma cuidadosa utilizando un producto blanqueador casero. Otras sustancias que alteran las inhibiciones pueden conducir a la adopción de conductas sexuales de riesgo e incrementar la posibilidad de exposición al VIH. La adicción a drogas puede inducir a un incremento de la frecuencia de la adopción de conductas sexuales inseguras y del número de parejas, puesto que el usuario participa en prácticas sexuales a manera de intercambio por dinero o drogas. Las personas preocupadas en relación con su riesgo deben ser impulsadas a obtener información y asesoría, y someterse a pruebas para determinar si se encuentran infectadas.

Los programas de salud pública en Estados Unidos han sido afectados por la epidemia del VIH. No obstante las estrategias estandarizadas para la intervención en las enfermedades y el análisis estadístico fueron aplicadas para la infección por VIH, los programas han adquirido una mayor orientación de respuesta a inquietudes comunitarias, cuestiones sobre la confidencialidad y seguimiento a largo plazo de los individuos, como resultado directo de la epidemia del VIH[49]. En 2006, los CDC emitieron una actualización de recomendaciones para los análisis para VIH[50]. Recomiendan que las personas entre 13 y 64 años se sometan a detección de rutina del VIH. Cualquier persona que permanezca en riesgo persistente de infección por VIH debe ser sometida a estudios por lo menos una vez al año. Quienes se encuentran en riesgo elevado, entre ellos usuarios de drogas intravenosas y sus parejas, personas que intercambian sexo por dinero o drogas, y cualquiera que haya tenido más de una pareja sexual desde su última prueba para VIH, debe someterse a estudios con más frecuencia.

Entre los elementos esenciales para cualquier interacción para prevención o asesoría relativas al VIH se encuentran la valoración del riesgo y la integración de un plan preventivo personalizado[5]. La instrucción y la intervención conductual siguen siendo las bases de los programas preventivos contra el VIH. La valoración del riesgo personal y la instrucción relativa a la transmisión del VIH, así como en cuanto a técnicas o habilidades potenciales para prevención se ponen a disposición de las personas que acuden a los

ámbitos clínicos y para quienes se encuentran en el ámbito comunitario y tienen riesgo elevado de contraer la infección. La educación a toda la comunidad tiene lugar en escuelas, ámbitos laborales y medios de comunicación. El entrenamiento de los profesionales puede tener impacto sobre la diseminación del VIH y constituye un elemento importante para la prevención. La adición constante de información nueva sobre el VIH hace de la prevención un tema siempre cambiante y que implica un reto.

Técnicas diagnósticas

Las técnicas diagnósticas que se utilizan en caso de infección por VIH incluyen los análisis de laboratorio que permiten identificar la infección y las estrategias clínicas diseñadas para valorar el avance de la enfermedad. La estrategia más precisa y económica para identificar la infección por VIH es la prueba para detección de anticuerpos contra el virus. Los primeros ensayos comerciales para la detección de VIH se introdujeron en 1985, con el objetivo de hacer detecciones en la sangre donada. A partir de entonces, el empleo de pruebas para detección de anticuerpos se ha extendido para permitir la evaluación de personas con riesgo elevado de sufrir infección por VIH. El procedimiento para la detección de anticuerpos contra VIH consiste en la detección mediante un inmunoensayo enzimático (IEE), que también se conoce como ensayo de inmunosorbente ligado a enzimas, ELISA, por sus siglas en inglés), a la que sigue la realización de una prueba de confirmación, el ensayo Western Blot, que se solicita cuando se tiene un resultado positivo de IIE[51]. En vista de las cuestiones psicológicas relacionadas con la infección por VIH y el sida, la implementación de la prueba debe estar rodeada de sensibilidad y confidencialidad.

El IEE permite detectar anticuerpos sintetizados en respuesta a la infección por VIH[15]; al agregar la sangre los anticuerpos contra el VIH se unen a los antígenos del VIH. El complejo antígeno anticuerpo puede detectarse entonces mediante el empleo de un anticuerpo dirigido contra la inmunoglobulina G (IgG) humana, que se encuentra conjugado con una enzima como la fosfatasa alcalina. Se agrega luego un sustrato con el que la enzima interactúa para generar un cambio de coloración. Se cuantifica el desarrollo de color, que revela la cantidad de anticuerpos contra el VIH. La prueba se considera reactiva o positiva si desarrolla color, y negativa o no reactiva si no desarrolla color. Las pruebas de IEE tienen tasas elevadas de positivos falsos, por eso las muestras con resultado positivo se vuelven a

analizar con una prueba como el Western Blot para su confirmación.

El Western Blot es más específico que el IEE, y en el caso de obtener un resultado positivo falso con este último, la prueba del Western Blot puede identificar a la persona como no infectada. El Western Blot es un ensayo más sensible que busca la presencia de anticuerpos contra antígenos virales específicos[15]. Para realizar la prueba, se separan los antígenos del VIH mediante electroforesis con base en su peso, luego se les transfiere a un papel de nitrocelulosa en el que se distribuyen en bandas, ubicándose las proteínas más grandes en la parte superior y las más pequeñas en la parte inferior. Se agrega entonces una muestra sérica. Si existen anticuerpos contra el VIH, se unen al antígeno viral específico en el papel. Se agregan entonces una enzima y un sustrato para generar una reacción de color, al igual que en el IEE. Si no se identifican bandas de color, la prueba es negativa. Una prueba es positiva cuando se identifican ciertas combinaciones de bandas. Un análisis puede tener resultados indeterminados si existen bandas pero no cumplen los criterios para un resultado positivo. Un resultado indeterminado o positivo falso puede derivar del período de ventana previo a la seroconversión. Cuando un resultado de una prueba de anticuerpos séricos es reactiva o limítrofe según el IEE, pero positivo con el Western Blot, se considera que la persona presenta infección por VIH. Cuando una prueba de IEE es reactiva y el Western Blot es negativo, la persona no cursa con infección por VIH. Las 2 pruebas son importantes debido a que en ciertas situaciones puede producirse información errónea al realizar de manera aislada la prueba de IEE, toda vez que existen muchas condiciones capaces de generar resultados positivos falsos (recuadro 16-2) o negativos falsos de IEE. El Western Blot es así una prueba esencial para determinar qué personas con resultados positivos de IEE padecen en realidad la infección.

RECUADRO 16-2

CAUSAS DE RESULTADOS POSITIVOS FALSOS O NEGATIVOS FALSOS EN EL ELISA PARA VIH

Resultados positivos falsos

- Trastornos hematológicos malignos (p. ej., melanoma maligno).
- Infecciones por virus de ADN (p. ej., mononucleosis infecciosa (virus Epstein-Barr).
- Trastornos autoinmunitarios.
- Cirrosis biliar primaria.
- Vacunaciones (p. ej., influenza, hepatitis).
- Transferencia pasiva de anticuerpos contra el VIH (madre a hijo).
- Anticuerpos contra leucocitos de clase II.
- Insuficiencia renal crónica/trasplante renal.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Prueba de reagina rápida en plasma positiva.

Resultados negativos falsos

- Período de «ventana» tras la infección.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Exanguinotransfusión.
- Disfunción de células B.
- Trasplante de médula ósea.
- Contaminación del especimen con polvo de almidón de los guantes.
- Empleo de equipos que detectan ante todo anticuerpos contra la proteína p24 de la cápside viral.

Alrededor de 16 a 22 millones de personas en Estados Unidos se someten cada año a pruebas para VIH[50]. La tecnología nueva ha conducido al desarrollo de alternativas innovado ras para la realización de pruebas, como la prueba oral, los equi pos para pruebas en el hogar y la prueba rápida en sangre nueva. Los fluidos orales contienen anticuerpos contra el VIH. Los equipos para prueba de VIH utilizados en el hogar pueden comprarse sin receta. Los equipos autorizados por la FDA, permiten a las personas recolectar su propia muestra de sangre por medio de un proceso de punción digital, enviar el especimen a un laboratorio para la realización de IEE y pruebas de Western Blot confirmatorias, y recibir los resultados por vía telefónica de 3 a 7 días. La aplicación de una prueba rápida debe facilitar la recepción más regular de los resultados de las pruebas de VIH, debido a que los individuos no necesitan regresar por sus resultados 2 semanas después a menos que se obtenga una prueba positiva o exista inquietud en torno a que la persona se encuentre en el período de ventana previo a la conversión y requiera someterse de nuevo a la

prueba en el futuro.

La *reacción en cadena de la polimerasa* (RCP) es una técnica para la detección del ADN de VIH. La RCP detecta la presencia del virus y no del anticuerpo, que detectan tanto el IEE como el Western Blot. La RCP es útil para establecer el diagnóstico de infección por VIH en neonatos de mujeres infectadas, puesto que estos pacientes cuentan con anticuerpos contra VIH de su madre de manera independiente a si padecen o no la infección. Puesto que la cantidad de ADN viral en las células infectadas por VIH es pequeña en comparación con la cantidad de ADN humano, es difícil la detección directa del material genético viral. La RCP es una técnica para amplificar del ADN viral hasta un millón de veces o más, para mejorar la probabilidad de detectarlo.

Tratamiento

No existe curación para la infección por VIH. Los medicamentos que se encuentran disponibles en la actualidad para el tratamiento de la infección por VIH disminuyen la cantidad de virus en el organismo, pero no lo erradican. El manejo de la infección por VIH se ha modificado de manera radical desde la mitad de la década de los 90. Este cambio se debe a un conocimiento más preciso de la patogénesis de la infección por VIH, el surgimiento de las pruebas para la cuantificación de la carga viral y el aumento del número de medicamentos disponibles para atacar al virus. Una vez que se confirma la infección por el VIH, debe realizarse una evaluación inicial. Esta valoración debe incluir la realización de un interrogatorio clínico y una exploración física completos, así como la solicitud de pruebas de laboratorio iniciales que incluyan una biometría hemática completa (BHC) con diferencial. Los cuidados de rutina para seguimiento de una persona estable y asintomática con infección por VIH deben incluir la anamnesis y exploración física, aunadas a la realización de pruebas para conteo de células $CD4^+$ y carga viral cada 3 o 4 meses. Los individuos sintomáticos pudieran requerir atención más frecuente.

Las intervenciones terapéuticas se determinan con base en el grado de actividad de la enfermedad según lo definen la carga viral, el grado de inmunodeficiencia que revela el conteo de células $CD4^+$ y la aparición de infecciones oportunistas específicas. Los National Institutes of Health revisan cada año el Use of Antiretroviral Agents for HIV-1-Infected Adults and Adolescents[44]. Debido a los avances frecuentes en el manejo de la infección por VIH, los proveedores de atención primaria deben estar preparados para

actualizar su conocimiento en cuanto al diagnóstico, las pruebas, la evaluación y la intervención médica. El tratamiento de la infección por VIH es uno de los campos con más rapida evolución en la medicina. La Infectious Diseases Society of America/HIV Medicine Association, los CDC, el Department of Health and Human Services y el U.S. Public Health Service emiten con regularidad directrices para ayudar a los clínicos a cuidar de las personas con infección por VIH.

Manejo farmacológico

Debido a que los distintos fármacos actúan sobre fases distintas del ciclo de multiplicación, el tratamiento óptimo incluye una combinación de estos medicamentos. El primer fármaco autorizado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH fue la zidovudina, en 1987. A partir de entonces, la FDA ha autorizado un número creciente de medicamentos para el tratamiento de infección por VIH. En la actualidad se cuenta con 5 clases de fármacos antirretrovirales contra el VIH:

- Inhibidores de la transcriptasa reversa.
- Inhibidores de la proteasa.
- Inhibidores de la fusión o entrada.
- Inhibidores de la integrasa.
- Productos combinados con varios fármacos[52].

Cada tipo de fármaco trata de interrumpir la multiplicación viral en un punto distinto. Todavía se encuentran en proceso de desarrollo los inhibidores de la maduración, y de resultar efectivos, su acción consistirá en impedir que el VIH adquiera una cubierta externa y emerja de las células[52].

Los *inhibidores de la transcriptasa reversa* bloquean la multiplicación del VIH al actuar sobre la enzima transcriptasa reversa. Existen 3 tipos de fármacos contra el VIH que actúan sobre esta enzima: los inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa re ver sa (INNTR). Los *inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa* y los *inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa* actúan al bloquear la elongación de la cadena de ADN y evitan que se agreguen más nucleósidos. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa actúan al unirse a la enzima, para que no sea capaz de copiar el ARN del virus y producir ADN.

Los *inhibidores de la proteasa* se unen a la enzima e impiden su actividad.

La inhibición impide la escisión de la cadena de poliproteínas para obtener las proteínas específicas, que se utilizarían para construir virus nuevos. Debido a que la información dentro del núcleo no se integra en forma apropiada, los virus nuevos que se liberan en el organismo son inmaduros y carecen de capacidad infectante.

Las 2 clases más recientes de fármacos antirretrovirales son los *inhibidores de entrada* y los *inhibidores de integrasa*. Los inhibidores de entrada impiden que el VIH ingrese o se fusione a las células $CD4^+$, con lo que impiden que el virus inserte su información genética en la célula T $CD4^+$52. Existen 2 tipos de inhibidores de entrada: *inhibidores de la fusión* y *antagonistas* de CCR5. Los inhibidores de la integrasa bloquean el paso de la integración en el ciclo viral, lo que impide que el genoma del VIH se integre al genoma del hospedero. En diciembre de 2011, otra vacuna contra el VIH desarrollada en una universidad canadiense recibió autorización de la FDA, para la que se comenzaron las pruebas de primera fase al inicio de 2012. Todas las vacunas previas contra el VIH han fallado.

Prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas

Debe recomendarse a las personas con infección por VIH que eviten las infecciones en el grado de lo posible y soliciten evaluación pronta cuando las desarrollen. La inmunización es importante, puesto que los individuos con infección por VIH tienen un riesgo más alto de contraer otras enfermedades infecciosas. Algunos de estos trastornos pueden evitarse mediante la vacunación, en tanto se conserva en grado relativo la capacidad de respuesta del sistema inmunitario. Las personas con infección asintomática por VIH y conteos de células $CD4^+$ superiores a 200 células/µl, deben someterse a vacunación contra sarampión, parotiditis y rubeola. La vacuna antineumocócica debe aplicarse una vez, tan pronto como sea posible, después del diagnóstico de la infección por VIH, y luego cada 10 años, en tanto la vacuna contra la influenza debe aplicarse cada año[53]. No deben aplicarse vacunas con virus vivos a personas con infección por VIH. Sin embargo, existe gran interés en la posibilidad de inmunizar a las personas con infección por VIH con la vacuna contra el virus de varicela-zóster (VVZ), con el objetivo de disminuir su riesgo de presentar recurrencia de la enfermedad por VVZ o herpes zóster.



RESUMEN

Puesto que no existe curación para la infección por VIH, la mejor protección contra la misma son las conductas seguras o de bajo riesgo. La abstinencia o las relaciones sexuales monógamas a largo plazo entre 2 personas sin infección, el empleo de condones, evitar el consumo de drogas y la utilización de jeringas estériles en caso de no poderse evitar el consumo de drogas, resultan esenciales para detener la transmisión del VIH.

La infección por el VIH se diagnostica mediante la realización de un IEE o una prueba rápida junto con un ensayo de Western Blot, que detecta anticuerpos. El estrés emocional, los sentimientos de aislamiento y la tristeza que experimentan las personas con infección por VIH o sida pueden ser abrumadores, pero casi todos los individuos se adaptan a la vida con la infección por VIH. El diagnóstico y el

tratamiento de los trastornos cognitivos y afectivos constituyen una parte esencial de la atención permanente de la persona con infección por VIH. Debe ponerse a disposición un tratamiento apropiado cuando se identifican la dependencia de alcohol o de otras drogas.

El manejo de la infección por VIH y el sida incorpora 5 clases distintas de fármacos, que incluyen tratamiento combinado con TARAA, reconocimiento y manejo tempranos de las infecciones oportunistas y de otros trastornos clínicos, y la vigilancia del perfil del VIH.



INFECCIÓN POR VIH EN EL EMBARAZO Y EN NEONATOS, LACTANTES Y NIÑOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Discutir la transmisión vertical del VIH de la madre al hijo y las medidas de prevención recomendadas.
- Comparar la evolución de la infección por VIH en los neonatos, los lactantes y los niños con la infección por VIH en el adulto.

En una fase temprana de la epidemia, los niños que se contagiaban con VIH podían haberlo adquirido por medio de productos hemáticos o por vía

perinatal. En la actualidad, casi todos los niños que desarrollan infección por VIH a edad temprana en Estados Unidos adquieren la infección por vía perinatal. Por fortuna, la incidencia de la infección perinatal en Estados Unidos ha presentado una disminución intensa, del 90%[54]. Las mujeres infectadas pueden transmitir el virus a sus hijos *in utero*, durante el trabajo de parto y parto, o por medio de la leche materna[54]. El riesgo de transmisión se incrementa si la madre tiene enfermedad avanzada por VIH, según lo revelan los conteos bajos de células $CD4^+$ o las cifras elevadas de VIH en la sangre (carga viral alta), si transcurrió un tiempo largo desde la rotura de las membranas hasta el nacimiento, si la madre alimenta a su hijo con leche materna o si existe una exposición intensa del feto a la sangre de la madre[54].

PUNTOS CLAVE

INFECCIÓN POR VIH EN EL EMBARAZO, Y EN NEONATOS, LACTANTES Y NIÑOS

- El VIH puede transmitirse de la madre al neonato durante el trabajo de parto y parto, o por medio de la lactancia materna.
- La evolución de la infección por VIH difiere entre niños y adultos.

Prevención de la transmisión perinatal del VIH

Todas las mujeres con infección por VIH reciben zidovudina durante el embarazo o incluso sólo durante el trabajo de parto y el parto si no recibieron atención prenatal, para prevenir la transmisión perinatal al neonato en el momento de nacer. De hecho, se recomienda a todas las mujeres someterse a pruebas para determinar su condición de infección por VIH cuando se embarazan y también en el momento del trabajo de parto y el parto, puesto que resulta crucial que reciban la zidovudina si padecen la infección por el virus. Esto se hace debido a que se descubrió que las mujeres que reciben tratamiento antirretroviral con cargas virales inferiores a 1 000 copias/ml tienen tasas muy bajas de transmisión perinatal. Una limitante para el tratamiento antirretroviral durante el embarazo es que el efavirenz no puede utilizarse durante el primer trimestre, debido a que es un teratógeno que genera defectos del tubo neural. Los beneficios de la realización voluntaria de pruebas para

madres y neonatos incluyen la disminución de la morbilidad por la posibilidad de administrar tratamiento intensivo y atención de respaldo a la salud, la oportunidad de que la madre y el hijo reciban un tratamiento antirretroviral temprano, y la información relativa al riesgo de transmisión por medio de la leche materna. Puesto que las mujeres embarazadas en países menos desarrollados no siempre tienen acceso a la zidovudina, se están realizando estudios para determinar si es posible utilizar otros regímenes antirretrovirales más simples y menos costosos, para disminuir la transmisión del VIH de la madre al neonato.

Diagnóstico de la infección por VIH en niños

El diagnóstico de la infección por VIH en niños que nacen de mujeres con infección por VIH se complica por el hecho de que los neonatos cuentan con anticuerpos tipo IgG de origen materno contra el VIH durante alrededor de 6 meses. En consecuencia, los neonatos que nacen de mujeres con infección por VIH pueden tener anticuerpos positivos contra el VIH con base en la prueba de ELISA hasta los 18 meses de edad, incluso si no cursan con la infección. Las pruebas de PCR para el ADN del VIH se utilizan la mayoría de las veces para diagnosticar la infección por VIH en lactantes menores de 18 meses de edad. Se requieren 2 pruebas positivas de PCR de ADN del VIH para confirmar el diagnóstico de infección por VIH en un niño. Se considera que los niños que nacen de madres con infección por VIH no padecen infección si sus títulos de anticuerpos contra el virus se vuelven negativos después de los 6 meses de edad, carecen de evidencia de laboratorio adicional de infección por VIH y no cumplen los criterios de vigilancia para definición de caso de sida para niños.

Presentación clínica de la infección por VIH en niños

Los niños pueden tener un cuadro clínico de presentación de la infección por VIH distinto al de los adultos. Las manifestaciones primarias más prominentes en los niños son la interrupción del crecimiento, las anomalías del SNC y el retraso del desarrollo[55]. Los neonatos que nacen con infección por VIH suelen tener un peso y una talla menores que los neonatos no infectados. Una causa importante de mortalidad temprana en los niños con infección por VIH es la NPJ, que también pudiera mostrar transmisión vertical. En contraste con los adultos, en quienes la NPJ se desarrolla en fases tardías, esta afección se

presenta en forma temprana en los niños, con una edad máxima de inicio de 3 a 6 meses. Por esta razón, se inicia la profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol entre las 4 y 6 semanas de edad en todos los neonatos nacidos de madres con infección por VIH, de manera independiente a su conteo de células $CD4^+$ o a si padecen esta infección.

EN RESUMEN

Las mujeres infectadas pueden transmitir el virus a sus hijos *in utero*, durante el trabajo de parto y el parto, o por medio de la leche materna. Se recomienda que todas las mujeres embarazadas se sometan a pruebas para detección del VIH en el momento del diagnóstico del embarazo, y de nuevo durante el trabajo de parto y el parto. El diagnóstico de la infección por VIH en niños que nacen de madres infectadas por VIH se complica por la presencia de anticuerpos maternos contra el VIH, que atraviesan la placenta y llegan al feto. Estos anticuerpos suelen desaparecer en el transcurso de 18 meses en los niños sin infección. La administración del tratamiento antirretroviral

a la madre durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto, y al neonato al nacer, disminuye la transmisión perinatal.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 29 años acude a la clínica para su primera consulta obstétrica, con cerca de 10 semanas de embarazo.
   A. Esta mujer se encuentra en una relación monógama. ¿Debe una prueba de VIH formar parte de sus análisis en sangre iniciales? ¿Por qué?
   B. La prueba de VIH de la mujer tiene resultado positivo. ¿Qué debe hacerse para disminuir el riesgo de que transmita el VIH a su hijo?
   C. El neonato nace y su primera prueba de anticuerpos es positiva. ¿Significa esto que padece la infección? ¿Cómo se establece el diagnóstico de infección por VIH en un lactante menor de 18 meses de edad, y por qué difiere esto de la estrategia diagnóstica para el adulto?
2. Un varón de 40 años de edad se presenta a la clínica con gran disnea, y con base en una radiografía y la exploración física, se le diagnostica NPJ. Su médico solicita una prueba de VIH, que resulta positiva. Al realizarle estudios adicionales, se encuentra que el conteo $CD4^+$ del hombre es de 100 células/µl y que su carga viral es de 250 000 copias/ml.
   A. ¿Por qué solicitó el médico una prueba de VIH tras diagnosticar NPJ en este hombre?
   B. ¿Existe alguna estrategia para prevenir la NPJ?
   C. ¿Qué clasificación de los CDC le corresponde a este varón con base en su conteo $CD4^+$ y la sintomatología? ¿Por qué?

Referencias

1. UNAIDS. (2011). About AIDS. [Online]. Available: http://www.unaids.org/en/. Retrieved December 23,

2012.
2. Centers for Disease Control HIV Surveillance—United States, 1981–2008. (2011). *Morbidity and Mortality Weekly Report 60* (21), 689–693.
3. Prejean J., Song R., Hernandez A., et al. (2011). Estimated HIV incidence in the United States, 2006–2009. *PLoS ONE* 6(8), e17502.
4. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). AIDS definition. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/index.htm. Retrieved December 23, 2011.
5. UNAIDS. (2011). A year in review 2011. [Online]. Available: http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2011/december/20111223yearreview/. Retrieved December 23, 2012.
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). HIV/AIDS 2009 case definitions. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 60(29), 985–988. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/basic.htm. Retrieved December 23, 2011.
7. Contraceptive Technology Update. (2011). Science alert: HIV drug regimen cuts mother-to-infant transmission: Expanding treatment reduces transmission rate by more than 50%. *Contraceptive Technology Update* 32(6), 61–72.
8. Nielsen-Saines K., Watts H., Veloso V. G., et al. Phase III randomized trial of the safety and efficacy of 3 neonatal ARV regimens for prevention of intrapartum HIV-1 transmission: NICHD HPTN 040/PACTG 1043. Presented at the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA; March 2011.
9. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Occupational HIV transmission and prevention among health care workers. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/PDF/hcw.pdf
10. Hecht F. M., Wellman R., Busch M. P., et al. (2011). Identifying the early post-HIV antibody seroconversion period. *Journal of Infectious Disease* 204(4), 526–533.
11. Kirton C. A. (2009). Excess mortality after HIV seroconversion has greatly decreased in last 10 years. *Evidence Based Nursing* 12(1), 26.
12. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
13. Self W. H. (2010). Acute HIV infection: Diagnosis and management in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics of North America* 28(2), 381–392.
14. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Healey J. (2011). *HIV and AIDS*. Australia: The Spinney Press.
16. U. S. Department of Health and Human Services. (2011). HIV classification: CDC and WHO staging systems. [Online]. Available: http://hab.hrsa.gov/deliverhivaidscare/clinicalguide11/cg-205_hiv_classification.html. Retrieved May 28, 2013.
17. Armstrong-James D., Copas A. J., Walzer P. D., et al. (2011). A prognostic scoring tool for identification of patients at high and low risk of death from HIV associated *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. *International Journal of STDs and AIDS* 22(11), 628–634.
18. Masci J. R. (2011). *Outpatient management of HIV infections*. New York: Informa Healthcare.
19. Hecht F. M., Wang L., Collier A. (2006). A multicenter observational study of potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute infection. *Journal of Infectious Disease* 194, 725–733.
20. Rodriguez B., Sethi A. K., Cheruvu V. K. (2006). Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *Journal of the American Medical Association* 296, 1498–1506.
21. Sabharwal C. J., Sepkowitz K., Mehta R., et al. (2011). Impact of accelerated progression to AIDS on public health monitoring of late HIV diagnosis. *AIDS Patient Care and STDs* 25(3), 143–151.
22. Walker B. (2007). Elite control of HIV infection: Implications for vaccine and treatment. *Top HIV MED* 15(4), 134–136. Review.

23. Antinori A., Arendt G., Becker J. T. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69, 1789–1799.
24. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). HIV and TB. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hivtb.htm. Retrieved December 26, 2011.
25. Lahey T., Sheth S., Matee M., et al. (2010). Interferon (gamma) responses to mycobacterial antigens protect against subsequent HIV-associated TB. *Journal of Infectious Diseases* 202(8), 1265–1272.
26. Skripeonoka V., Zarovoska E., Kirvelaite G., et al. (2011). Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course, and mortality in MDR-TB patients. *Epidemiology and Infection* 139(1), 113–120.
27. Wilcox C. M., Saag M. S. (2008). Gastrointestinal complications of HIV infection: Changing priorities in the HAART era. *Gut* 57(6), 861–870.
28. Neumann H., Monkemuller K., Wilcox C. M. (2009). Gastrointestinal manifestations in patients with AIDS. *Gastrointestinal Nursing* 7(2), 18, 20–26.
29. Beatty G. W. (2010). Diarrhea in patients infected with HIV presenting to the emergency department. *Emergency Medicine Clinics of North America* 28(2), 299–310.
30. National Institute of Mental Health. (2011). Pathophysiology of HIV-associated neurodegeneration in aging population on long-term anti-retroviral therapy. [Online]. Available: http://www.nimh.nih.gov/research-funding/grants/concept-clearances/2011/pathophysiologyof-hiv-associated-neurodegeneration-in-aging-populations-on-long-term-anti-retroviral-therapy.shtml. Retrieved December 26, 2012.
31. Moore D. J., Avce M., Mosely S., et al. (2011). Family history of dementia predicts worse neuropsychological functioning among HIV infected patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 23(3), 316–323.
32. Carr R. L., Traufler R. (2011). Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *Dimensions of Critical Care Nursing* 30(3), 139–143.
33. Jayawardena S., Singh S., Burzyantseva O., et al. (2010). Cerebral toxoplasmosis in adult patients with HIV infection. *Hospital Physician* 46(3), 17–24.
34. Silverberg M. J., Abrams D. I. (2007). AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: Cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Current Opinion in Oncology* 19, 446–451.
35. Bonnet F., Chene G. (2008). Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Current Opinion in Oncology* 20(5), 534–540.
36. Ganitt S., Casper C. (2011). Human herpes-8—associated neoplasms: The roles of viral replication and antiviral treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases* 24(4), 295–301.
37. Luciani S., Prieto-Lara E., Vicari A. (2011). Providing vaccines against HPV to adolescent girls in the Americas: Battling cervical cancer, improving overall health. *Health Affairs* 30(6), 1084–1095.
38. Garland S. M., Smith J. S. (2010). HPV vaccines: Current status and future prospects. *Drugs* 70(9), 1079–1098.
39. Wasserman P., Segal-Maurer S., Wehbeh W., et al. (2011). Wasting disease, chronic immune activation, and inflammation in the HIV-infected patient. *Clinical Therapeutics* 26(1), 14–28.
40. Polsky B., Kotler D., Steinhart C. (2004). Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *HIV Clinical Trials* 5, 50–61.
41. Umeh O. C., Currier J. S. (2005). Lipids, metabolic syndrome, and risk factors for future cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Current HIV/AIDS Reports* 2, 132–139.
42. Lehmann H. C., Chen W., Borzan J., et al. (2011). Mitochondrial dysfunction in distal axons contributes to human immunodeficiency versus sensory neuropathy. *Annals of Neurology* 69(1), 100–110.
43. Tungsiripat M., Aberg J. A. (2005). Dyslipidemia in HIV-infected individuals [invited review]. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 72, 1113–1120.
44. National Institution of Health. (2011). Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. [Online]. Available: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Retrieved December 26, 2011.
45. Battistini T. R. B., Sami R. O. S., deSouza F. I. S., et al. (2010). Lipodystrophy, lipid profile changes, and

low serum retinal and carotenoid levels in children and adolescents with AIDS. *Nutrition* 26(6), 612–616.
46. Carr A., Law M. (2003). HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group: An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the lipodystrophy case definition score. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 33, 571–576.
47. Tien P. C., Benson C., Zolopa A. R., et al. (2006). The Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM): Methods, design, and sample characteristics. *American Journal of Epidemiology* 163, 860–869.
48. Rosenbloom AL. (2009). Mecasermin (recombinant human insulin-like growth factor 1). *Advances in Therapy* 26(1), 40–54.
49. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). HIV/AIDS prevention. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/hiv/aboutdhap.htm. Retrieved December 26, 2011.
50. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). HIV testing. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/. Retrieved December 26, 2011.
51. Centers for Disease Control and Prevention. (2006). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in healthcare settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 55(RR14), 1–17.
52. Lehne R. (2010). *Pharmacology for nursing care*. St. Louis, MO: Elsevier.
53. Dunphy L. M., Winland-Brown J., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing*. Philadelphia, PA: FA Davis.
54. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Racial/ethnic disparities among children with diagnoses of perinatal HIV infection-34 states, 2004-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59(4), 97–99.
55. Ball J., Bindler R., Cowen K. (2012). *Principles of pediatric nursing: Caring for children* (5th ed.). Boston, MA: Pearson.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 5

Trastornos d e la función neuronal

La Srita. Ulrie, una estudiante universitaria de 22 años, presenta visión borrosa, debilidad en las extremidades superiores y hormigueo, así como entumecimiento en ambas manos. Está preocupada porque podría tener esclerosis múltiple (EM), ya que su abuela materna padeció este trastorno. En un estudio neurológico, tiene visión borrosa en el ojo derecho, debilidad motora y la sensación de tener clavados alfileres y agujas en las manos. Los análisis de sangre fueron normales, lo que incluye la concentración de hemoglobina; el conteo total y diferencial de glóbulos blancos; la tasa de sedimentación globular; los niveles de vitamina B_{12} y de folacina; y la serología de sífilis. El estudio de resonancia magnética revela 1 o 2 placas periventriculares desmielinizadas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) que se extrajo mediante una punción lumbar contiene cantidades normales de proteína (0,40 mg/dl) y linfocitos (3 células observadas en la muestra). El análisis ulterior del LCR realizado con electroforesis en gel revela la presencia de múltiples bandas oligoclonales. Estas bandas representan tipos específicos de inmunoglobulinas y son raras en individuos que no tienen EM o trastornos similares del sistema nervioso central. Están presentes en 90% de las personas con esclerosis múltiple. Los síntomas de la Srita. Ulrie y los resultados de las pruebas llevan al diagnóstico de EM. Los capítulos 17 y 19 analizan con más detalle la fisiopatología de la EM y las consecuencias que tendrán en la vida de la Srita. Ulrie.

Organización y control de la función neuronal

17

Cynthia Bautista

CÉLULAS DEL TEJIDO NERVIOSO
- Neuronas
- Células neurogliales
  - *Células neurogliales del sistema nervioso central*
  - *Células neurogliales del sistema nervioso periférico*
- Requisitos metabólicos del tejido nervioso

NEUROFISIOLOGÍA
- Potenciales de acción
  - *Potencial de reposo de la membrana*
  - *Despolarización*
  - *Repolarización*
- Transmisión sináptica
  - *Potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios*
- Moléculas mensajeras
  - *Neurotransmisores*
  - *Neuromoduladores*
  - *Factores neurotróficos*

ORGANIZACIÓN DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO
- Desarrollo embrionario

Organización segmentaria
Columnas celulares
Tractos longitudinales
ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL Y EL ENCÉFALO
Médula espinal
Nervios espinales
Reflejos espinales
Encéfalo
Rombencéfalo
Mesencéfalo
Prosencéfalo
Meninges
Sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo
Barreras hematoencefálicas y del líquido cefalorraquí deo y el encéfalo
SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
Vías eferentes autónomas
Sistema nervioso simpático
Sistema nervioso parasimpático
Vías integradoras centrales
Neurotransmisión autónoma
Acetilcolina y receptores colinérgicos
Catecolaminas y receptores adrenérgicos

Las funciones principales del sistema nervioso son detectar, analizar y transmitir información. El sistema sensitivo, integrado por el encéfalo, genera las señales para que los sistemas motores y autónomos controlen el movimiento, y las funciones viscerales y endocrinas. Estas acciones son controladas por las neuronas, las cuales forman una red de señalizadores que incluye un sistema motor y sensitivo[1].

El sistema nervioso se puede dividir en 2: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC consta del encéfalo y la médula espinal. El SNP está compuesto por nervios craneales (NC), que vienen en pares y se originan en el encéfalo, y los nervios espinales, que se originan en la médula espinal. Las células nerviosas de ambos sistemas forman las vías sensitivas aferentes y las vías motoras eferentes. Este capítulo está dividido en 5 partes:

1. Las células del tejido nervioso.
2. La neurofisiología.
3. La organización del desarrollo del sistema nervioso.
4. La estructura y función de la médula espinal y del encéfalo.
5. El Sistema nervioso autónomo (SNA).

CÉLULAS DEL TEJIDO NERVIOSO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Distinguir entre las funciones de las neuronas y las células neurogliales del sistema nervioso.
- Describir la estructura y función de las 3 partes de una neurona.
- Describir los requisitos metabólicos del tejido nervioso.

El tejido nervioso contiene 2 tipos de células: las neuronas y las células neurogliales. Las neuronas son las células funcionales del sistema nervioso. Muestran excitabilidad y conducen los impulsos para que éste funcione. Las células neurogliales protegen al sistema nervioso y dan apoyo a las neuronas.

PUNTOS CLAVE

ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL SISTEMA NERVIOSO

- El sistema nervioso está dividido en 2 partes: el SNC, que está compuesto del encéfalo y de la médula espinal (localizados en el cráneo y la columna vertebral) y el SNP, que se localiza fuera de estas estructuras.
- El sistema nervioso contiene 2 tipos principales de células: las neuronas, que son las células funcionales del sistema nervioso, y las células neurogliales, que protegen el sistema nervioso y proporcionan apoyo metabólico.

Neuronas

Las neuronas son las células funcionales del sistema nervioso. Las neuronas aferentes (o sensitivas) transmiten información al SNC, mientras que las neuronas eferentes (o motoras) envían la información que sale del SNC (figura 17-1). Intercaladas entre las neuronas aferentes y eferentes se halla una red de neuronas interconectadas (llamadas también *interneuronas o neuronas intercaladas*) que modulan y controlan la respuesta del cuerpo a los estímulos sensitivos tanto de entornos internos como externos.

Las neuronas constan de 3 partes: el cuerpo celular, las dendritas y los axones. Estas estructuras forman las conexiones funcionales, o sinapsis, con otras células nerviosas, con células receptoras o con células efectoras. Los procesos axonales están diseñados especialmente para lograr una rápida comunicación con otras neuronas y con las muchas estructuras corporales enervadas por el sistema nervioso.

El cuerpo celular (o soma) de una neurona contiene un núcleo vesicular grande con 1 o más núcleos distintos y un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado. El núcleo de una neurona tiene el mismo contenido de ácido desoxirribonucleico (ADN) y código genético que el que se encuentra en otras células del cuerpo. Su nucléolo, que está compuesto por partes de diversos cromosomas, produce ácido ribonucleico (ARN) necesario para la síntesis proteica. El citoplasma contiene grandes masas de ribosomas que son prominentes en la mayoría de las neuronas. Estas masas ácidas de ARN, que participan en la síntesis de proteínas, tiñen de oscuro los cuerpos de Nissl con tintes histológicos básicos (figura 17-1).

Las dendritas son múltiples ramificaciones cortas del cuerpo de la célula nerviosa. Transmiten la información hacia el cuerpo celular y son la fuente principal de información para la neurona. Las dendritas y el cuerpo celular están repletos de terminales sinápticas que se comunican con los axones y las dendritas de otras neuronas.

Los axones son largas prolongaciones eferentes que salen del cuerpo celular. La mayoría de las neuronas sólo tienen un axón. Sin embargo, los axones pueden exhibir múltiples ramificaciones que dan como resultado muchas terminales axónicas. El axón de una neurona conduce los impulsos nerviosos desde el cuerpo celular hasta su sinapsis. También proporciona un conducto físico para el transporte de materiales entre el cuerpo celular y las terminales sinápticas del axón. El cuerpo celular de la neurona está preparado para llevar a cabo un alto nivel de actividad metabólica. Esto es necesario porque el cuerpo celular debe sintetizar los elementos citoplásmicos y membranales que se necesitan para mantener la función del cuerpo celular más las muchas proteínas y otros materiales citoplásmicos que el axón y sus

terminales sinápticas utilizan. Los axones pueden ser muy cortos (0,1 mm) o muy largos (3,0 m)[2] y su diámetro puede variar. Los de diámetro grande conducen los impulsos rápidamente y los de diámetro pequeño lo hacen más despacio.

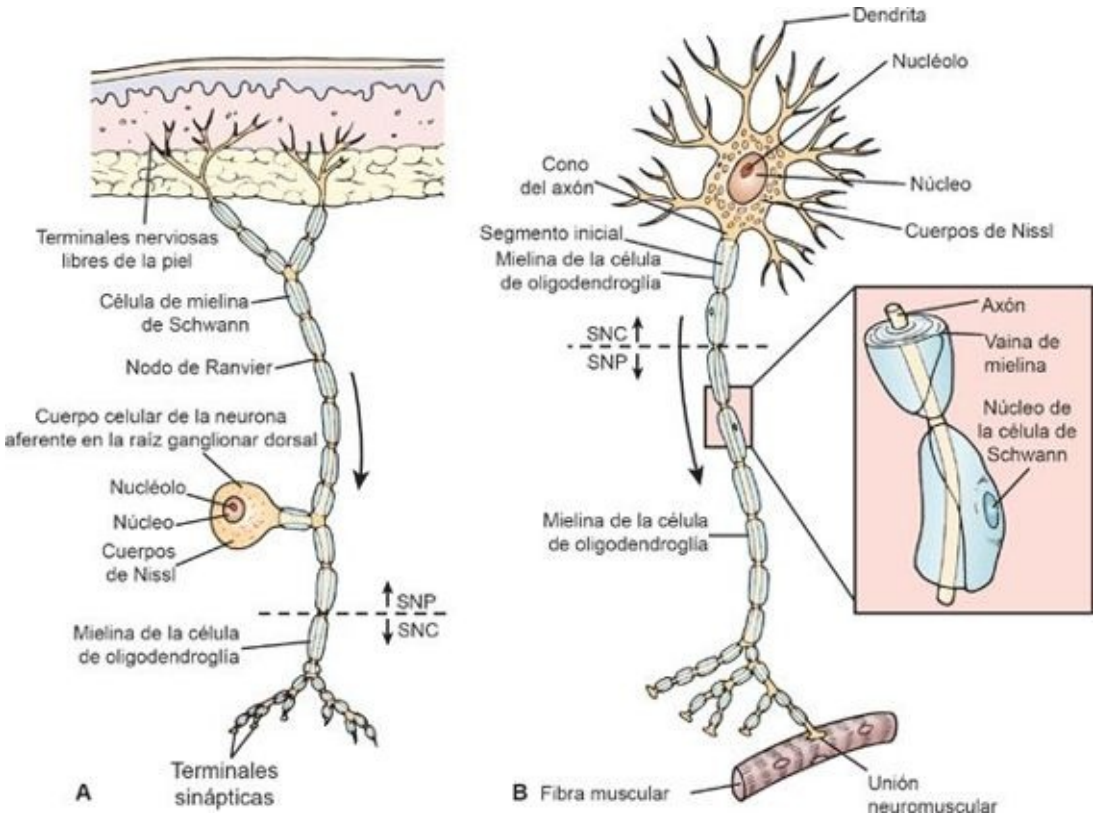


FIGURA 17-1 • Neuronas aferentes (A) y eferentes (B), mostrando el soma o cuerpo celular, las dendritas y el axón. Las *flechas* indican la conducción de los potenciales de acción.

El transporte de los materiales ocurre desde el cuerpo celular hasta las terminales de los axones (transporte anterógrado) y en menor medida en la dirección opuesta (transporte retrógrado). El componente anterógrado consta de elementos rápidos y lentos. Los sistemas anterógrados rápidos transportan moléculas, como gránulos neurosecretores, mediante un sistema dependiente de energía a una tasa de 100 mm/día a 400 mm/día[2]. Otro elemento del sistema anterógrado rápido transporta organelos, entre ellos las mitocondrias. La hormona antidiurética y la oxitocina emplea el sistema anterógrado rápido para viajar desde las neuronas del hipotálamo a través de sus axones hasta la pituitaria posterior, donde las hormonas se liberan en la sangre. El componente anterógrado lento transporta material como enzimas tubulinas y citoplásmicas a una tasa de 0,1 mm/día a 3,0 mm/día[2]. Un componente

retrógrado rápido del transporte axonal lleva material que es devuelto al cuerpo celular para su degradación o reutilización. Aunque gran parte de este material se degrada en lisosomas, el transporte retrógrado también se emplean para enviar señales al cuerpo celular.

En el proceso de transporte participan 2 proteínas motoras (kinesina y dieína). Las kinesinas, por lo general, son proteínas motoras dirigidas a los extremos positivos que transportan su carga anterógrada hacia la sinapsis. Las dineínas citoplásmicas son proteínas motoras dirigidas a los extremos negativos que transportan su carga retrógrada hacia el cuerpo celular.

Células neurogliales

Las células neurogliales del sistema nervioso, incluyendo diversos tipos de células neurogliales del SNC, así como las células de Schwann y satélites del SNP, protegen a las neuronas y les proporcionan soporte metabólico. Las células neurogliales separan a las neuronas en compartimentos metabólicos aislados, lo que es necesario para la función neuronal normal. Algunos tipos de células neurogliales (los astrocitos) ayudan a formar la barrera hematoencefálica que impide que los materiales tóxicos que se encuentran en la sangre entren al encéfalo.

Dos tipos de células neurogliales (los oligodendrocitos en el SNC y las células de Schwann en el SNP) producen la mielina que se emplea para aislar los procesos celulares nerviosos y aumentar la velocidad de los impulsos nerviosos. La mielina tiene un alto contenido en lípidos, lo cual le da un color blanquecino y el nombre de *sustancia blanca* que se le da a las masas de fibras mielinizadas de la médula espinal y el encéfalo. Además de su función para aumentar la velocidad de conducción, la vaina de mielina es esencial para la supervivencia de los procesos neuronales más grandes, quizá por la secreción de los compuestos neurotróficos. La formación de mielina es esencialmente la misma en los sistemas nerviosos central y periférico. Ambos contienen proteína básica de mielina y participan en el enrollamiento de las membranas plasmáticas alrededor de la fibra nerviosa. Durante el enrollamiento de la mielina, se expulsa el citoplasma que se encuentra entre los 2 paquetes internos adyacentes de la membrana plasmática. Estos 2 paquetes internos adyacentes y cualquier residuo de citoplasma aparecen como una línea oscura llamada *línea densa principal*. De igual manera, durante el enrollamiento de las membranas plasmáticas para formar la mielina, los paquetes de membrana adyacentes externos de plasma se oponen, creando el interperíodo o la *línea densa menor*.

En algunos transtornos patológicos, la mielina se puede degenerar o destruir. Esto deja a una sección del proceso axonal sin mielina (desmielinizada) mientras deja a las células oligodendrogliales o de Schwann intactas. A menos que se produzca una remielinización, el axón morirá. En un estudio enfocado en la esclerosis mútliple (una enfermedad que se caracteriza por lesiones (o placas) desmielinizadas en el SNC), hubo significativamente más lesiones desmielinizadas que remielinizaron en su etapa temprana en comparación con el tipo crónico de la enfermedad. El estudio también halló que la ubicación anatómica de la lesión desmielinizada puede influir en el grado de remielinización[3]. Por lo general, este es el caso de una persona a la que se diagnostica esclerosis múltiple desde una etapa temprana, cuando comienza a tener los síntomas.



¿Recuerda a la Srita. Ulrie, la joven que conoció al principio de la unidad? Esta joven estudiante universitaria fue diagnosticada con esclerosis múltiple que remitía y recaía. Ella siguió teniendo exarcebaciones de su enfermedad cada pocos meses. Se mantuvo con un agente modificador de la enfermedad y se le trató con esteroides durante las exarcebaciones. Se le realizaba una IRM cada 3 a 6 meses para valorar las placas periventriculares desmielinizadas. A medida que su enfermedad avance, su IRM mostrará cada vez más placas escleróticas.

Células neurogliales del sistema nervioso central

Las células neurogliales del SNC están compuestas de oligodendrocitos, astrocitos, microglías y células ependimarias (figura 17-2). Los *oligodendrocitos* forman la mielina del SNC. En lugar de formar una cubierta de mielina para un único axón, estas células llevan a cabo diversos procesos, enrollándose y formando un segmento multicapa de mielina alrededor de varios axones diferentes. Al igual que ocurre con las fibras mielinizadas periféricas, la cobertura de los axones del SNC aumenta la velocidad de la conducción nerviosa.

Los *astrocitos*, las células neurogliales más numerosas, son particularmete prominentes en la sustancia gris del SNC. Estas células grandes tienen muchos procesos, algunas llegando a la superficie de los capilares, otras a la superficie de las células nerviosas y otras más que llenan la mayor parte del espacio intercelular dentro del SNC. Los astrocitos mantienen un vínculo importante entre las neuronas (especialmente entre la sinapsis) y el flujo sanguíneo capilar. También ayudan a mantener la concentración correcta

de iones de potasio en el espacio extracelular que hay entre las neuronas. Dado que los astrocitos son sumamente permeables al potasio, pueden tomar el exceso de esta sustancia y proteger así a otras neuronas. Además, los astrocitos toman neurotransmisores de las zonas sinápticas después de su liberación y ayudan así a regular la actividad sináptica. Las investigaciones sugieren que los astrocitos también desempeñan un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo a la sustancia gris[4]. También son las células principales responsables de reparar y de la formación de cicatrices en el encéfalo. Pueden llenar su citoplasma con microfibrillas (es decir, astrocitos fibrosos) y masas de estas células forman el tipo especial de tejido de cicatriz que se desarrolla en el SNC cuando se destruye el tejido. Este proceso se llama *gliosis*.

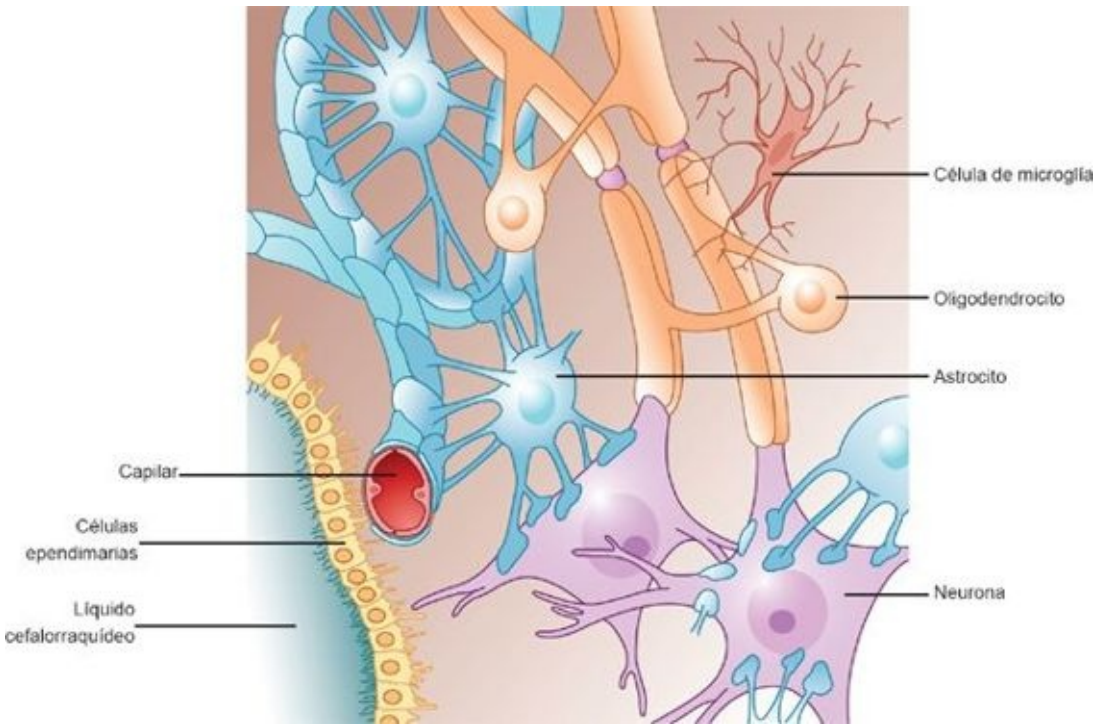


FIGURA 17-2 • Células de soporte del SNC. Vista esquemática de las relaciones existentes entre los elementos neurogliales (astrocito, oligodendrocito, célula de microglía y células ependimarias), los capilares, el LCR y los cuerpos celulares de las neuronas del SNC.

Un tercer tipo de célula neuroglial, la *microglía*, es una pequeña célula fagocítica que aparece para limpiar los desechos que quedan después de un daño o infección celular, o una muerte celular. El cuarto tipo de célula, la *célula ependimaria*, forma el revestimiento de la cavidad del tubo neural, esto es, el sistema ventricular. En algunas zonas, estas células se combinan con una rica red vascular para formar el *plexo coroide*, donde tiene lugar la producción del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Células neurogliales del sistema nervioso periférico

Las células satélite y las de Schwann son los 2 tipos de células neurogliales del SNP. Por lo general, los cuerpos celulares nerviosos del SNP se reúnen en los ganglios, como la raíz dorsal y los ganglios autónomos. Las células satélite son células capsulares planas que segregan una membrana de fondo que protege al cuerpo celular de la difusión de moléculas grandes. Una única capa de células satélite separa cada uno de los cuerpos celulares, y los procesos de los nervios periféricos se separan del marco de tejido conectivo del ganglio.

Las células de Schwann son parientes cercanos de las células satélite. La membrana celular y el citoplasma de las células de Schwann rodean los procesos de las neuronas aferentes y eferentes más grandes. Durante la mielinización, la célula de Schwann se enrolla varias veces alrededor de cada proceso nervioso (figura 17-3). Las células de Schwann se alinean a lo largo del proceso neuronal y cada una de ellas forma su propio segmento de mielina discreto. El final de cada segmento de mielina se adhiere a la membrana celular del axón mediante uniones intercelulares. Las células de Schwann sucesivas están separadas por pequeñas interrupciones de líquido extracelular, llamadas *nódulos de Ranvier*, donde falta la mielina y se concentran canales de sodio dependientes del voltaje (figura 17-4). Los nódulos de Ranvier aumentan la conducción nerviosa ya que permiten que el impulso salte de un nódulo a otro a través del líquido extracelular en un proceso llamado *conducción saltatoria*. De esta manera, el impulso puede viajar más rápidamente que si se tuviera que mover sistemáticamente a lo largo de todo el proceso nervioso. Este aumento de la velocidad de conducción reduce mucho el tiempo de reacción, es decir, el tiempo entre la aplicación del estímulo y la respuesta motora subsecuente. El breve tiempo de reacción es especialmente importante en el caso de los nervios periféricos con largas distancias (a veces de 1 m a 1,5 m) para la conducción entre el SNC y los órganos efectores distantes.

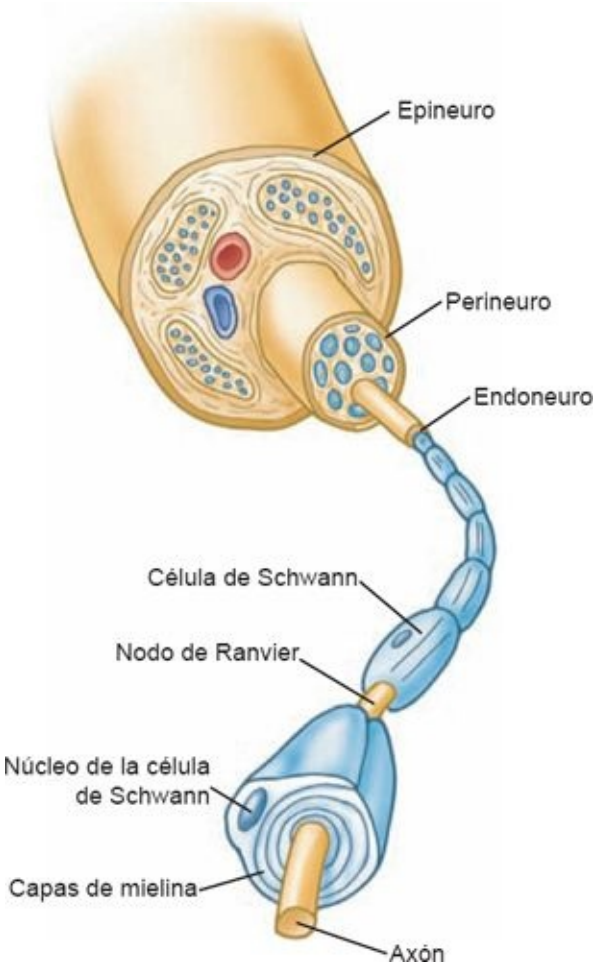


FIGURA 17-3 • Sección de un nervio periférico que contiene neuronas motoras aferentes (sensitivas) y eferentes (motoras). Las células de Schwann forman una cubierta de mielina alrededor de las fibras nerviosas más grandes del SNP. Las siguientes células de Schwann se separan mediante pequeños saltos de líquido intracelular llamados *nodos de Ranvier*, donde se pierde la mielina y se concentran los canales de sodio regulados por el voltaje.

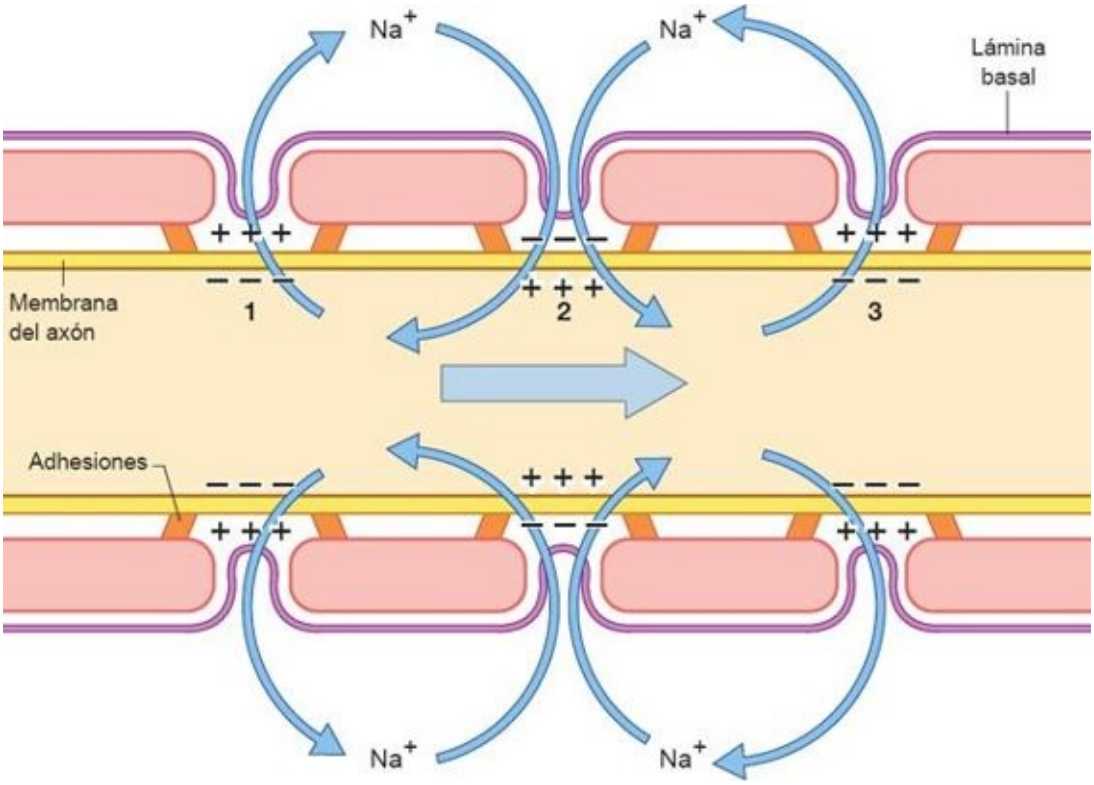


FIGURA 17-4 • Dibujo esquemático de una sección longitudinal de un axón mielinizado del SNP. Las células de Schwann aíslan el axón, disminuyendo el flujo a través de la membrana. Los potenciales de acción ocurren en los nodos de Ranvier, los cuales son áreas desmielinizadas de la lámina basal que se encuentra entre las células de Schwann. Los impulsos saltan de nodo en nodo en un proceso llamado conducción saltatoria, la cual aumenta de gran manera la velocidad de conducción. (1) Representa la región hiperpolarizada que queda detrás del potencial de acción, (2) la región hipopolarizada en el potencial de acción, y (3) el área hiperpolarizada que va delante del potencial de acción. Las adhesiones de las células de Schwann (en rojo) hacia la membrana plasmática del axón bloquea la fuga de corriente bajo de la mielina.

Cada una de las células de Schwann que se encuentran a lo largo de un nervio periférico está encapsulada en un tubo continuo de la membrana base, que a su vez está rodeado de una vaina de capas múltiples de tejido conectivo laxo conocido como el *endoneurio* (figura 17-3). La vaina endoneurial, que es esencial para la regeneración de los nervios periféricos, proporciona un tubo de colágeno mediante el cual un axón regenerador puede llegar otra vez a su objetivo anterior. La vaina endoneurial no penetra el SNC. Se cree que la ausencia de vainas endoneuriales es un factor importante en la regeneración axonal limitada de los nervios del SNC en comparación con los del SNP.

Las vainas endoneuriales se unen con las vasos sanguíneos en pequeños haces o racimos de nervios llamados *fascículos*. En el nervio, otra cubierta protectora llamada perinerio rodea los fascículos. La *vaina epineural* de gran protección del nervio periférico rodea aún más los fascículos. Las capas

protectoras que rodean los procesos nerviosos periféricos son continuas con la cápsula de tejido conectivo de las terminaciones nerviosas sensitivas y el tejido conectivo que rodea las estructuras efectoras, como la célula músculo esquelética. Centralmente, las capas de tejido conectivo continúan a lo largo de las raíces ventrales y dorsales del nervio, y se fusionan con las meninges que rodean la médula espinal y el encéfalo.

Requisitos metabólicos del tejido nervioso

El tejido nervioso tiene una tasa alta de metabolismo. El encéfalo recibe del 15% al 20% (aproximadamente 750 ml/min) del total del gasto cardíaco en reposo y consume un 20% de su oxígeno[5]. A pesar de sus importantes requisitos de energía, el encéfalo no puede almacenar oxígeno o participar de manera eficaz en el metabolismo anaeróbico. Una interrupción en el suministro de sangre u oxígeno al encéfalo lleva rápidamente a signos y síntomas clínicamente observables. Casi de manera simultánea aparecen la inconciencia y el paro cardíaco, y la muerte de las células cerebrales comienza de 4 min a 6 min. La interrupción del flujo sanguíneo también lleva a la acumulación de productos secundarios metabólicos que son tóxicos para el tejido neuronal.

La glucosa es la mayor fuente de combustible del sistema nervioso, pero las neuronas no tienen la posibilidad de almacenarla. Los quetones pueden satisfacer determinados requisitos energéticos de forma temporal. Sin embargo, estas fuentes se agotan rápidamente. A diferencia de las células musculares, las neuronas no tienen almacenes de glucógeno y dependen de la glucosa en sangre, o de los almacenes de glucógeno de las células neurogliales de soporte. Las personas que reciben insulina para la diabetes pueden experimentar signos de disfunción neuronal e inconciencia (es decir, reacción a la insulina o *shock*) cuando la glucosa en la sangre desciende debido a un exceso de insulina.

EN RESUMEN

El tejido nervioso está compuesto de 2 tipos de

células: las neuronas y las células neurogliales. Las neuronas están compuestas de 3 partes: un cuerpo celular, que controla la actividad celular; las dendritas, que conducen la información hacia el cuerpo celular; y el axón, que lleva los impulsos desde el cuerpo celular. Los mecanismos de transporte axonal proporcionan los medios para llevar los materiales desde y hasta el cuerpo celular y las terminales del axón. Las células neurogliales constan de diferentes tipos de células neurogliales en el SNC, y las células de Schwann y satélite del SNP. Las células neurogliales protegen y proporcionan soporte metabólico a las neuronas, ayudan a regular el flujo sanguíneo y sirven de ayuda para separarlas en compartimentos aislados, lo cual es necesario para la función neuronal normal. La función del sistema nervioso demanda un gran porcentaje de energía meta-bólica. La glucosa es el combustible principal del sistema nervioso. El encéfalo constituye sólo el

2% del peso corporal, pero recibe del 15% al 20% del gasto cardíaco restante.

NEUROFISIOLOGÍA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las 3 etapas de un potencial de acción y relacionarlas con la importancia funcional de los canales de iones.
- Caracterizar el rol de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios cuando se relacionan con la suma total espacial y temporal de los potenciales de membrana.
- Describir como se sintetizan, almacenan, liberan e inactivan los neurotransmisores.

Las neuronas se caracterizan por la capacidad de comunicarse con otras neuronas mediante impulsos eléctricos o potenciales de acción. Transfieren información de un lugar a otro mediante la frecuencia y el patrón de los potenciales de acción.

Potenciales de acción

Las señales nerviosas se transmiten por los potenciales de acción, que son cambios abruptos y por pulsos en el potencial de la membrana que duran 5 mseg aproximadamente[2]. Las membranas celulares del tejido excitable, incluyendo las de las células nerviosas y musculares, contienen canales de iones que son responsables de generar estos potenciales de acción. Los controles dependientes del voltaje, que se abren y cierran cuando el potencial de la membrana cambia, controlan los canales de iones de la membrana. Existen canales dependientes del voltaje separados para los iones de sodio, potasio y calcio. Cada tipo del canal de iones tiene un potencial de membrana característico que abre y cierra sus canales. También hay canales ligando dependientes que responden a mensajeros químicos como los neurotransmisores; canales controlados mecánicamente que responden a cambios físicos en la membrana y canales dependientes de la luz que

responden a las fluctuaciones en los niveles de luz.

La excitabilidad de las neuronas puede verse afectada por las condiciones que alteran el potencial de la membrana en reposo, acercándola o alejándola del potencial umbral. La *hipopolarización* aumenta la excitabilidad de la neurona postsináptica al acercar el potencial de membrana al potencial umbral de tal forma que es necesario un estímulo subsecuente más pequeño para hacer que la neurona lance una señal. La *hiperpolarización* aleja el potencial de membrana del umbral y tiene el efecto opuesto, es decir, inhibitorio, disminuyendo la probabilidad de que se genere un potencial de acción.

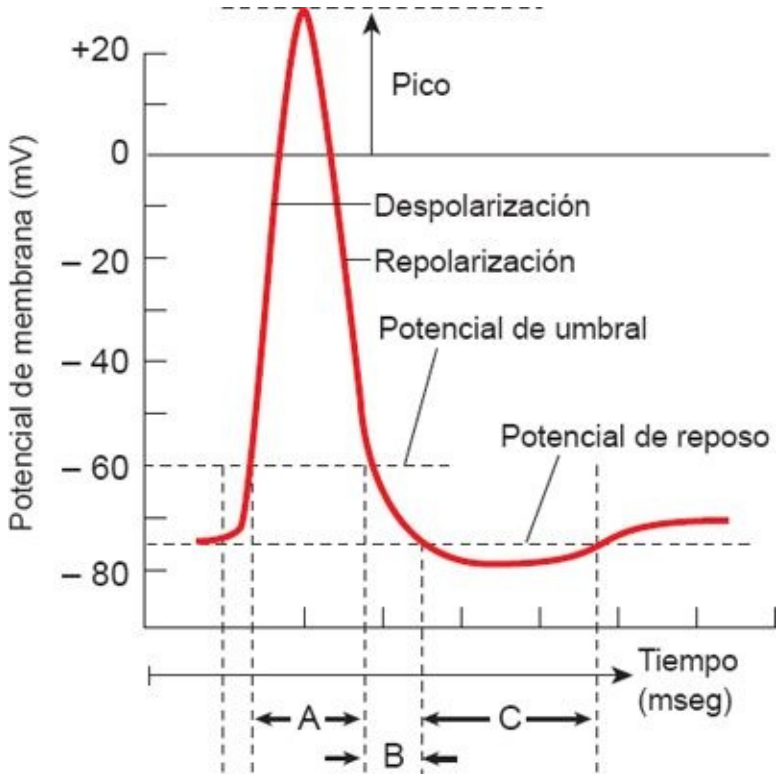


FIGURA 17-5 • Curso de tiempo del potencial de acción registrado en un punto de un axón con un electrodo dentro y uno fuera de la membrana plasmática. La parte ascendente del potencial de acción se llama *pico*. La fase ascendente más aproximadamente la primera mitad de la fase de repolarización es el período refractario absoluto (**A**). La parte de la fase de repolarización que se extiende desde el potencial de umbral hasta el potencial de reposo de la membrana representa el período refractario relativo (**B**). La parte restante de la fase de repolarización hasta el potencial de reposo de la membrana es el pospotencial negativo (**C**). El período refractario relativo es el período en el que la membrana se hiperpolariza a medida que el potencial desciende por debajo del potencial de membrana.

Los potenciales de acción se pueden dividir en 3 etapas: el estado de reposo o polarización, despolarización y repolarización (figura 17-5).

Potencial de reposo de la membrana

El *potencial de reposo de la membrana* (de aproximadamente −70 mV para las fibras nerviosas grandes) es el período tranquilo del potencial de acción durante el cual el nervio no transmite impulsos. Durante este período, se dice que la membrana está *polarizada* debido a la gran separación de la carga (es decir, positiva en el exterior y negativa en el interior). La fase de reposo del potencial de membrana continúa hasta que algún suceso hace que esta aumente su permeabilidad al sodio. Un *potencial umbral* (de aproximadamente −55 mV en las fibras nerviosas grandes) representa el potencial de membrana en el que las neuronas u otros tejidos excitables se estimulan para lanzar una señal[6]. Cuando se alcanza el potencial umbral, las estructuras en forma de compuertas de los canales de iones se abren. Por debajo del potencial umbral, estas compuertas permanecen firmemente cerradas. Las compuertas funcionan en una base de todo o nada, es decir, están totalmente abiertas o totalmente cerradas. En circunstancias normales, el estímulo umbral es suficiente para abrir muchos canales de iones, poniendo en marcha la desporalización masiva de la membrana (el potencial de acción).

Despolarización

La **despolarización** se caracteriza por el flujo de iones cargados eléctricamente. Durante la fase de despolarización, la membrana se vuelve de repente permeable a los iones de sodio. La rápida entrada de iones de sodio produce corrientes locales que viajan a través de la membrana adyacente, haciendo que los canales de sodio de esta parte de la membrana se abran. En las neuronas, las compuertas de iones de sodio permanecen abiertas durante aproximadamente un cuarto de milisegundo. Durante esta etapa del potencial de acción, la cara interna de la membrana se hace positiva (aproximadamente +30 mV).

Repolarización

La **repolarización** es la etapa durante la cual se restablece la polaridad del potencial en reposo de la membrana. Esto se logra con el cierre de los canales de sodio y la apertura de los canales de potasio. La salida de iones de potasio cargados positivamente a través de la membrana celular devuelve el potencial de membrana a la negatividad. La bomba sodio-potasio trifosfatasa de adenosina (Na^+/K^+−ATPasa) restablece gradualmente las concentraciones iónicas de reposo en cada lado de la membrana. Las membranas de las células excitables deben repolarizarse lo suficiente antes de que puedan volver a excitarse. Durante la repolarización, la membrana sigue siendo refractaria

hasta que la repolarización esté aproximadamente a un tercio de completarse. Este período, que dura de 0,4 mseg a 4 mseg, se llama *período refractorio absoluto*. Durante una parte del período de recuperación, la membrana se puede excitar, aunque sólo por un estímulo más fuerte de lo normal. Este período se llama el *período refractario relativo.*

Transmisión sináptica

Las neuronas se comunican entre sí mediante estructuras llamadas *sinapsis*. En el sistema nervioso hay 2 tipos de sinapsis: eléctricas y químicas. Las *sinapsis eléctricas* permiten el paso de iones portadores de corriente a través de pequeñas aperturas llamadas *uniones comunicantes* que penetran la unión celular de células adyacentes y permiten que la corriente viaje en cualquier dirección. Las uniones comunicantes permiten que un potencial de acción pase directa y rápidamente de una neurona a otra. Pueden enlazar neuronas que tengan relaciones funcionales cercanas formando circuitos.

El tipo más común es la *sinapsis química*. Las sinapsis químicas implican estructuras de membrana presinápticas y postsinápticas especiales, separadas por una hendidura sináptica. La terminal presináptica segrega una molécula transmisora química y a menudo varias. Los neurotransmisores segregados se difunden en la hendidura sináptica y se unen a los receptores de la membrana postsináptica. A diferencia de la sinapsis eléctrica, la química sirve como rectificador, permitiendo la comunicación en un sólo sentido. Las sinapsis químicas se dividen en 2 tipos: excitatorias e inhibitorias. En las sinapsis excitatorias, la unión del neurotransmisor con el receptor produce la despolarización de la membrana postsináptica. La unión del neurotransmisor con el receptor en una sinapsis inhibitoria reduce la capacidad de la neurona postsináptica de generar un potencial de acción. La mayor parte de los neurotransmisores inhibitorios inducen la hiperpolarización de la membrana postsináptica haciendo que esta sea más permeable al potasio, al cloruro o a ambos.

Las sinapsis químicas son el componente más lento en la comunicación progresiva a través de una secuencia de neuronas, como por ejemplo, en un reflejo espinal. A diferencia de la conducción de los potenciales eléctricos de acción, cada acontecimiento sucesivo en la sinapsis química (la secreción de transmisores, la difusión a través de la hendidura sináptica, la interacción con los receptores postsinápticos y la generación de un potencial de acción subsiguiente en la neurona postsináptica) consume tiempo.

El cuerpo celular de una neurona y las dendritas están cubiertas de miles de sinapsis y cualquiera de ellas pueden estar activas en cualquier momento. Debido a la interacción de esta rica entrada sináptica, cada neurona se parece a un pequeño integrador en el cual los circuitos de muchas neuronas interactúan entre sí. Es la complejidad de estas interacciones y las sutiles integraciones que participan en la producción de las respuestas conductuales lo que otorga al sistema su inteligencia.

Las sinapsis químicas muestran varias relaciones. Los axones pueden formar sinapsis con las dendritas (axodendríticas), con el cuerpo celular (axosomáticas) o con el axón (axoaxónicas). Las dendritas pueden formar sinapsis con los axones (dendroaxónicas), con otras dendritas (dendrodendríticas) o con el cuerpo celular de otras neuronas (dendrosomáticas). También se han observado sinapsis entre el cuerpo celular nervioso y los axones (sinapsis somatoaxónicas). Las sinapsis que ocurren entre el cuerpo celular de las neuronas vecinas (somatosomáticas) son poco frecuentes, excepto entre algunos núcleos eferentes. El mecanismo de comunicación entre la neurona presináptica y la postsináptica es parecido en todos los tipos de sinapsis. El potencial de acción se propaga en las terminales axónicas de la neurona aferente y provoca la rápida liberación de las moléculas neurotransmisoras desde la superficie axonal, o presináptica.

Potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios

Un neurotransmisor puede causar un potencial graduado excitatorio o inhibitorio. Cuando la combinación de un neurotransmisor con un sitio receptor causa una despolarización parcial de la membrana postsináptica, se llama *potencial excitatorio postsináptico* (PEPS). En otras sinapsis, la combinación de un transmisor con el sitio de un receptor es inhibitoria en el sentido que causa que la membrana nerviosa local se hiperpolarice y sea menos excitable. A esto se le llama *potencial inhibitorio postsináptico* (PIPS).

Los potenciales de acción no empiezan en la membrana adyacente a la sinapsis. Comienzan en el segmento inicial del axón, cerca del *cono del axón* (figura 17-1), que se encuentra justo antes del primer segmento de mielina. El segmento inicial del axón es más excitable que el resto de la neurona. Las corrientes locales que resultan de un PEPS (a veces llamadas *generadores de potencial*), por lo general, son insuficientes para llegar al umbral y causar la despolarización del segmento inicial del axón. Si suceden varias PEPS simultáneamente, el área de despolarización puede llegar a ser lo suficientemente grande y las corrientes en el segmento inicial pueden ser lo suficientemente fuertes para exceder el potencial umbral e iniciar un potencial

de acción. Esta suma de todas las áreas despolarizadas se llama *suma espacial*. Los PEPS también pueden sumarse y provocar un potencial de acción si ocurren en una sucesión rápida. Este aspecto temporal de la ocurrencia de 2 o más PEPS se llama *suma temporal*.

Los PIPS también pueden experimentar suma espacial y temporal con los demás y con los PEPS, reduciendo la eficacia de estos últimos en una suma algebraica normal. Si la suma de PEPS y PIPS mantiene la despolarización en el segmento inicial por debajo de los niveles umbral, entonces no se da el potencial de acción.

La suma espacial y temporal durante la actividad sináptica sirve como un interruptor sensible y complicado que requiere la combinación correcta de actividad de entrada antes de que la célula pueda obtener un potencial de acción. La ocurrencia y frecuencia de los potenciales de acción en los axones constituyen una situación de todo o nada, la cual varía sólo según la presencia o ausencia de dichos impulsos y su frecuencia.

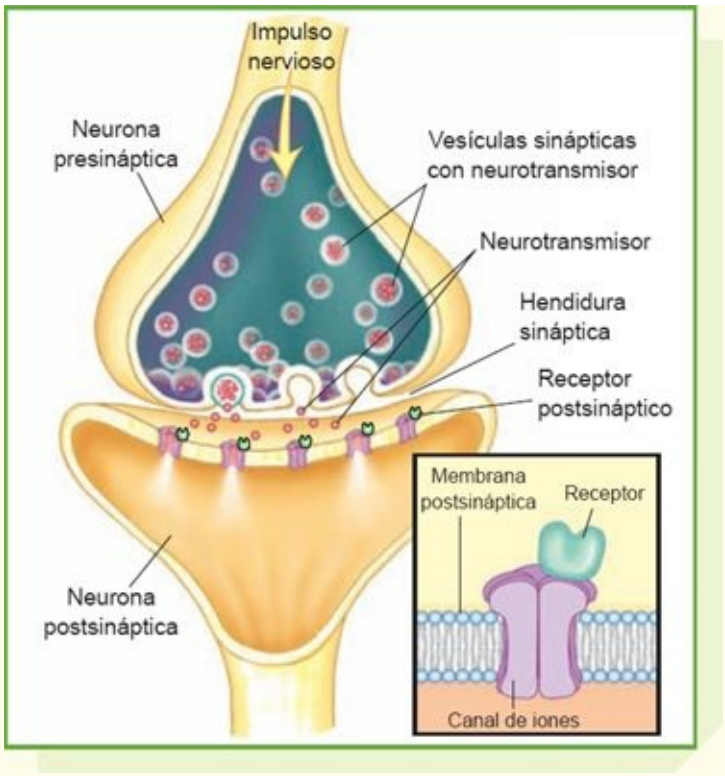
Comprensión

Transmisión sináptica

Las neuronas se comunican entre sí mediante sinapsis químicas y la utilización de neurotransmisores. Las sinapsis químicas consisten de una neurona presináptica, una hendidura sináptica y una neurona postsináptica. El proceso de comunicación depende de (1) que una neurona presináptica sintetice y libere el neurotransmisor, (2) que el neurotransmisor se una a los receptores de la neurona postsináptica y (3) que el neurotransmisor se retire del sitio receptor.

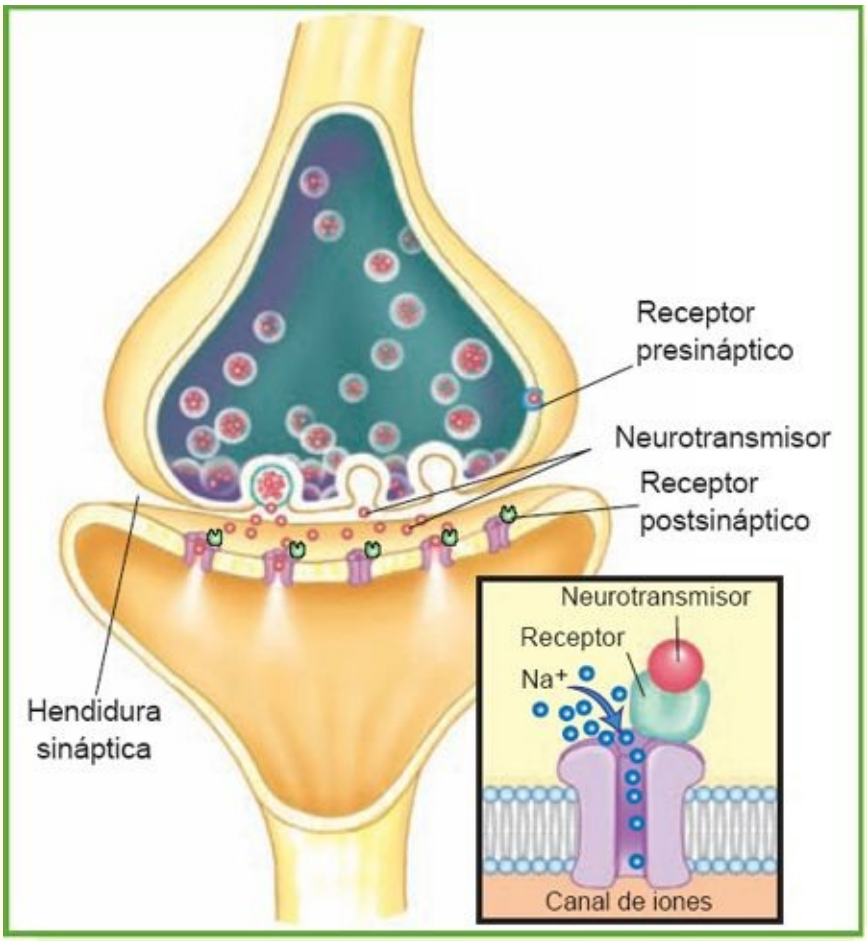
Síntesis y liberación de los neurotransmisores

Los neurotransmisores se sintetizan en la neurona presináptica y luego se almacenan en las vesículas sinápticas. La comunicación entre las 2 neuronas comienza con un impulso nervioso que estimula la neurona presináptica, seguido por el movimiento de las vesículas sinápticas hasta la membrana celular y la liberación del neurotransmisor en la hendidura sináptica.



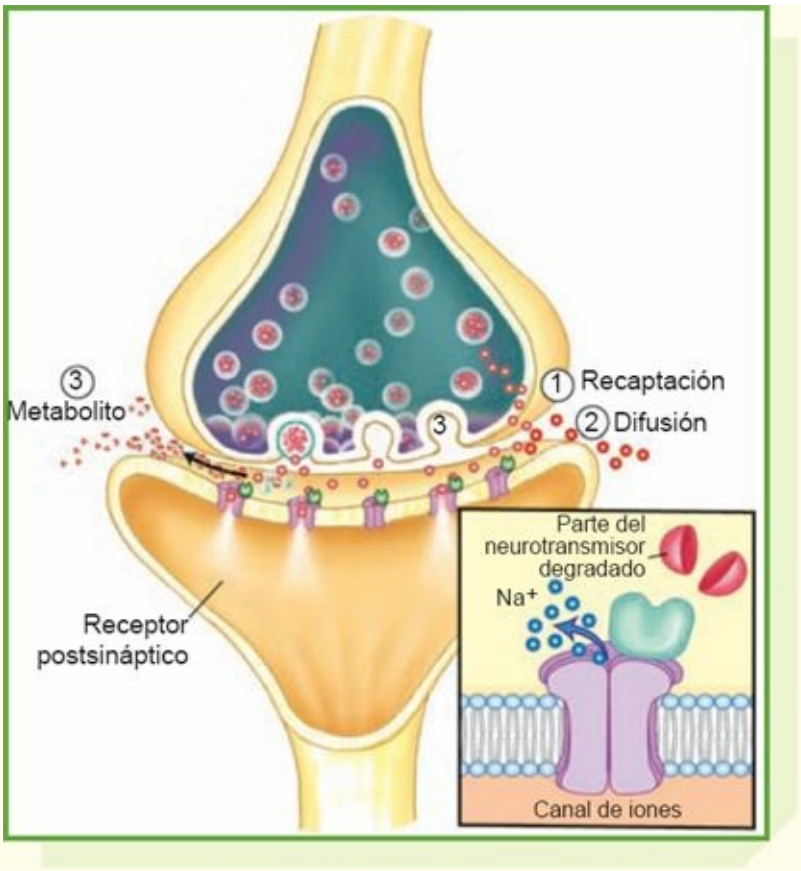
Fijación al receptor

Una vez liberado de la neurona presináptica, el neurotransmisor pasa por la hendidura sináptica y se une a los receptores de la neurona postsináptica. La acción de un neurotransmisor está determinada por el tipo de receptor (excitatorio o inhibitorio) al que se une. La unión de un neurotransmisor a un receptor con una función excitatoria a menudo da como resultado la apertura de un canal de iones, como por ejemplo, el canal de sodio. Muchas neuronas presinápticas también tienen receptores a los que se une un neurotransmisor. Los receptores presinápticos funcionan de manera de retroalimentación negativa para inhibir que se sigan liberando neurotransmisores.



Remoción de los neurotransmisores

El control preciso de la función sináptica depende de la rápida remoción del neurotransmisor del sitio del receptor. Un neurotransmisor liberado puede (1) regresarse a la neurona en un proceso llamado recaptación, (2) salir por difusión de la hendidura sináptica, o (3) descomponerse por la acción de las enzimas formando sustancias inactivas o metabolitos. La acción de la norepinefrina concluye en gran parte por el proceso de recaptación, en el cual el neurotransmisor es devuelto a la neurona sin que cambie de forma y es reutilizado. Las enzimas que se encuentran en la hendidura sináptica o en las terminales nerviosas pueden también descomponerlo. El neurotransmisor acetilcolina se descompone rápidamente por la acción de la enzima acetilcolinesterasa.



Moléculas mensajeras

La función del sistema nervioso depende de los mensajeros químicos. Estos mensajeros incluyen los neurotransmisores, neuromoduladores y factores neurotróficos o de crecimiento nervioso.

Neurotransmisores

Los neurotransmisores son sustancias químicas que excitan, inhiben o modifican la respuesta de las células cerebrales. Incluyen aminoácidos, neuropéptidos y monoaminas. Los *amioácidos* son los elementos básicos de las proteínas y están presentes en los fluídos corporales. Los aminoácidos glutamina, glicina y el ácido γ-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) funcionan como neurotransmisores en la mayoría de las sinapsis del SNC. El GABA media la mayor parte de la inhibición sináptica en el SNC. Los *neuropéptidos* son moléculas de bajo peso molecular formadas por 2 o más aminoácidos. Incluyen la sustancia P, las endorfinas y encefalinas que

participan en la sensación y percepción del dolor. Una *monoamina* es una molécula amina que contiene un grupo amina (NH_2). La serotonina, dopamina, norepinefrina y la epinefrina son monoaminas sintetizadas a partir de aminoácidos.

El proceso de la neurotransmisión incluye la síntesis, el almacenamiento y la liberación de un neurotransmisor, la reacción del neurotransmisor con un receptor y la terminación de la acción del receptor. Los neurotransmisores se sintetizan en el citoplasma del terminal axónico. La síntesis de los transmisores pueden requerir 1 o más pasos de enzimas catalizadoras (p. ej., 1 para la acetilcolina y 3 para la norepinefrina). Las neuronas están limitadas al tipo de transmisor que pueden sintetizar por sus sistemas de enzimas. Después de la síntesis, las moléculas neurotransmisoras se almacenan en el terminal axónico en diminutos sacos unidos a la membrana llamados *vesículas sinápticas*. Estas vesículas protegen a los neurotransmisores de ser destruidos por las enzimas en la terminal nerviosa. Puede haber miles de vesículas en una única terminal, cada una de ellas conteniendo de 10 000 a 100 000 moléculas transmisoras. La llegada de un impulso a una terminal nerviosa hace que las vesículas se muevan hacia la membrana celular y liberen sus moléculas transmisoras en el espacio sináptico.

Los neurotransmisores ejercen sus acciones mediante proteínas específicas, llamados *receptores*, engastados en la membrana postsináptica. Estos receptores están adaptados para coincidir con precisión con el tamaño y la forma del transmisor. La interacción entre un transmisor y un receptor da como resultado una respuesta fisiológica específica. La acción de un transmisor está determinada por el tipo de receptor (excitatorio o inhibitorio) al cual se une. La acetilcolina es excitatoria cuando se libera en una unión mioneuronal, y es inhibitoria cuando se libera en el nódulo sinoatrial del corazón. Los receptores se nombran según el tipo de neurotransmisor con el que interactúan (p. ej., un *receptor colinérgico* es aquel que se une con la acetilcolina).

Para mantener el control preciso de la transmisión neuronal es necesario que el transmisor se elimine rápidamente una vez que haya ejercido sus efectos en la membrana postsináptica. Un transmisor liberado puede sufrir uno de estos 3 procesos:

1. Las enzimas lo pueden descomponer en sustancias inactivas.
2. Se puede regresar a la neurona presináptica en un proceso llamado *recaptación*.
3. Se puede difundir en el líquido intracelular hasta que su concentración

sea demasiado baja como para influir en la excitabilidad postsináptica.

Un ejemplo de estos procesos es cuando la acetilcolina se descompone rápidamente por la acción de la acetilcolinesterasa en ácido acético y colina, y esta última regresa a la neurona presináptica para su reutilización en la síntesis de la acetilcolina. Las catecolaminas regresan en gran parte a la neurona sin cambiar de forma para su reutilización. Las enzimas que se encuentran en el espacio sináptico o en las terminales nerviosas también pueden degradar las catecolaminas.

Neuromoduladores

Otro tipo de moléculas mensajeras, conocidas como *neuromoduladores*, también pueden liberarse de las terminales axónicas. Las moléculas neuromoduladoras reaccionan con receptores presinápticos o postsinápticos para alterar la liberación de los neurotransmisores o la respuesta ante ellos. Los neuromoduladores pueden actuar en los receptores postsinápticos para producir cambios más lentos y de mayor duración en la excitabilidad de la membrana. Esto altera la acción de las moléculas neurotransmisoras de actuación más rápida aumentando o disminuyendo su eficacia. Al combinarse con autoreceptores en su propia membrana presináptica, un transmisor puede actuar como un neuromodulador para aumentar o inhibir más la actividad nerviosa. En algunos nervios, como los simpáticos periféricos, una molécula mensajera puede tener funciones transmisoras y moduladoras. Por ejemplo, la norepinefrina puede activar los receptores α_1-adrenérgicos postsinápticos para producir vasoconstricción o estimular los receptores α_2-adrenérgicos presinápticos para inhibir la liberación de norepinefrina.

Factores neurotróficos

Se requieren factores neurotróficos o de crecimiento de los nervios para mantener la supervivencia a largo plazo de la célula postsináptica; estos factores son secretados por terminales axónicas independientes de los potenciales de acción. Algunos ejemplos son los factores tróficos de neurona a neurona en la sinapsis secuencial de las neuronas sensitivas del SNC. También se han demostrado factores tróficos desde las células blanco que entran en el axón y que son necesarios para la supervivencia a largo plazo de las neuronas presinápticas. Los factores tróficos desde la célula blanco a las neuronas probablemente tengan mucha importancia en la formación de conexiones neuronales específicas durante el desarrollo embrionario normal.

EN RESUMEN

Las neuronas se caracterizan por la capacidad de comunicase con otras neuronas y células corporales mediante señales eléctricas llamadas *potenciales de acción*. Las membranas celulares de las neuronas contienen canales de iones que son responsables de generar los potenciales de acción. Las compuertas dependientes del voltaje que se abren y cierran con los cambios que suceden en el potencial de la membrana controlan estos canales. Los potenciales de acción se dividen en 3 partes: el potencial de membrana en reposo, durante el cual la membrana está polarizada pero no hay actividad eléctrica; la etapa de despolarización, durante la cual se abren los canales de sodio, permitiendo una entrada rápida de los iones de sodio que generan el impulso eléctrico; y la etapa de repolarización, durante la cual la

membrana es permeable a los iones de potasio, lo que permite el eflujo de iones de potasio y el retorno al potencial de membrana en reposo.

Las sinapsis son estructuras que permiten la comunicación entre las neuronas. Se han identificado 2 tipos de sinapsis: eléctricas y químicas. Las primeras constan de uniones comunicantes entre las células adyacentes que permiten que los potenciales de acción se muevan rápidamente de una célula a otra. Las sinapsis químicas tienen estructuras presinápticas y postsinápticas especiales, separadas por una hendidura sináptica. Dependen de mensajeros químicos, liberados por la neurona presináptica, que cruzan la hendidura sináptica y luego interactúan con los receptores de la postsináptica.

Los neurotransmisores son mensajeros químicos que controlan la función neuronal. Provocan de manera selectiva la

excitación o la inhibición de los potenciales de acción. Se conocen 3 tipos principales de neurotransmisores: los aminoácidos, como el ácido glutámico y el ácido γ amino butírico (GABA), los neuropéptidos como las endorfinas y las encefalinas, y los monoaminas como la epinefrina y la norepinefrina. Los neurotransmisores interactúan con los receptores de la membrana celular para producir acciones excitatorias o inhibitorias. Los neuromoduladores son mensajeros químicos que reaccionan con los receptores de las membranas para producir cambios más lentos y de mayor duración en la permeabilidad de la membrana. Se requieren factores neurotróficos o de crecimiento, que también se liberan desde las terminales presinápticas, para mantener la supervivencia de largo plazo de las neuronas postsinápticas.

ORGANIZACIÓN DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos *aferente, eferente, ganglios, neurona de asociación, columna celular* y *tracto.*
- Describir el origen y el destino de las fibras nerviosas en las raíces dorsales y ventrales.
- Describir las estructuras inervadas por las siguientes neuronas: aferente somática general, aferente visceral especial, aferente visceral general, aferente somática especial, eferente visceral general, eferente faríngea y eferente somática general.

La organización del sistema nervioso se puede describir en términos de su desarrollo, en el que como resultado de la modificación y aumento de estructuras más primitivas surgen funciones nuevas y de mayor complejidad. Así, el extremo rostral o cefálico del SNC se especializó, reteniendo la organización más antigua en el tronco encefálico y la médula espinal. La dominancia del extremo frontal del SNC se refleja en lo que ha sido denominado una *jerarquía de control*, en la que el prosencéfalo controla el tronco encefálico y tronco encefálico controla la médula espinal. En el proceso de desarrollo, se agregaron funciones nuevas a la superficie de los sistemas funcionalmente más antiguos. Conforme las funciones nuevas se concentraron en el extremo rostral del sistema nervioso, también se hicieron más vulnerables a las lesiones. Nada ejemplifica mejor este principio que el estado vegetativo persistente. Esto ocurre cuando alguna lesión cerebral grave causa un daño irreversible a los centros corticales superiores, mientras que los centros raquídeos inferiores, como los del control de la respiración, siguen siendo funcionales.

Desarrollo embrionario

Todos los tejidos y órganos corporales se han desarrollado a partir de las 3 capas embrionarias (es decir, ectodermo, mesodermo y endodermo) que aparecieron durante la tercera semana de la vida embrionaria. El cuerpo se organiza en el soma y vísceras. El soma, o pared corporal, incluye todas las estructuras derivadas del ectodermo embrionario, como la epidermis de la piel

y el SNC. Los tejidos conectivos mesodérmicos del soma incluyen la dermis de la piel, el músculo esquelético, los huesos y el recubrimiento externo de las cavidades corporales (es decir, la pleura parietal y el peritoneo). El sistema nervioso inerva todas las estructuras somáticas más las estructuras internas formando las vísceras. Las *vísceras* incluyen los grandes vasos sanguíneos derivados del mesodermo intermedio, el sistema urinario y las estructuras de las gónadas. También incluye el recubrimiento interior de las cavidades corporales, como la pleura visceral y el peritoneo, y los tejidos mesodérmicos que rodean el intestino cubierto de endodermo y sus órganos derivados (p. ej., pulmones, hígado, páncreas).

El sistema nervioso aparece desde las primeras etapas del desarrollo embrionario (tercera semana). Este desarrollo temprano es esencial porque influye en el desarrollo y la organización de muchos otros sistemas corporales, incluyendo el esqueleto axial, los músculos esqueléticos y los órganos sensoriales, como los ojos y los oídos. En el transcurso de la vida, la organización del sistema nervioso retiene muchos patrones que se establecieron a lo largo de la vida embrionaria. Este patrón temprano de desarrollo segmentario en el embrión es el que se presenta como un marco para entender el sistema nervioso.

Durante la segunda semana de desarrollo, el tejido embrionario consta de 2 capas, el endodermo y el ectodermo. A principios de la tercera semana, el ectodermo comienza a invaginarse y migra entre las 2 capas, formando una tercera capa llamada mesodermo (figura 17-6). El mesodermo forma, a lo largo de toda la línea media del embrión, una cuerda especializada de tejido embrionario llamada *notocordio*. El notocordio y el mesodermo adyacente proporcionan la señal de inducción necesaria para que el excesivo ectodermo se diferencie y forme una estructura engrosada llamada *placa neural*, el primigenio del sistema nervioso. Dentro de la placa neural se desarrolla un surco axial (es decir, el surco neural) y se hunde en el mesodermo subyacente, lo que permite que sus paredes se fusionen por la parte superior y formen un tubo ectodérmico llamado *tubo neural*. Este proceso, llamado *cierre*, ocurre durante la tercera y cuarta semana de gestación y es vital para la supervivencia del embrión.

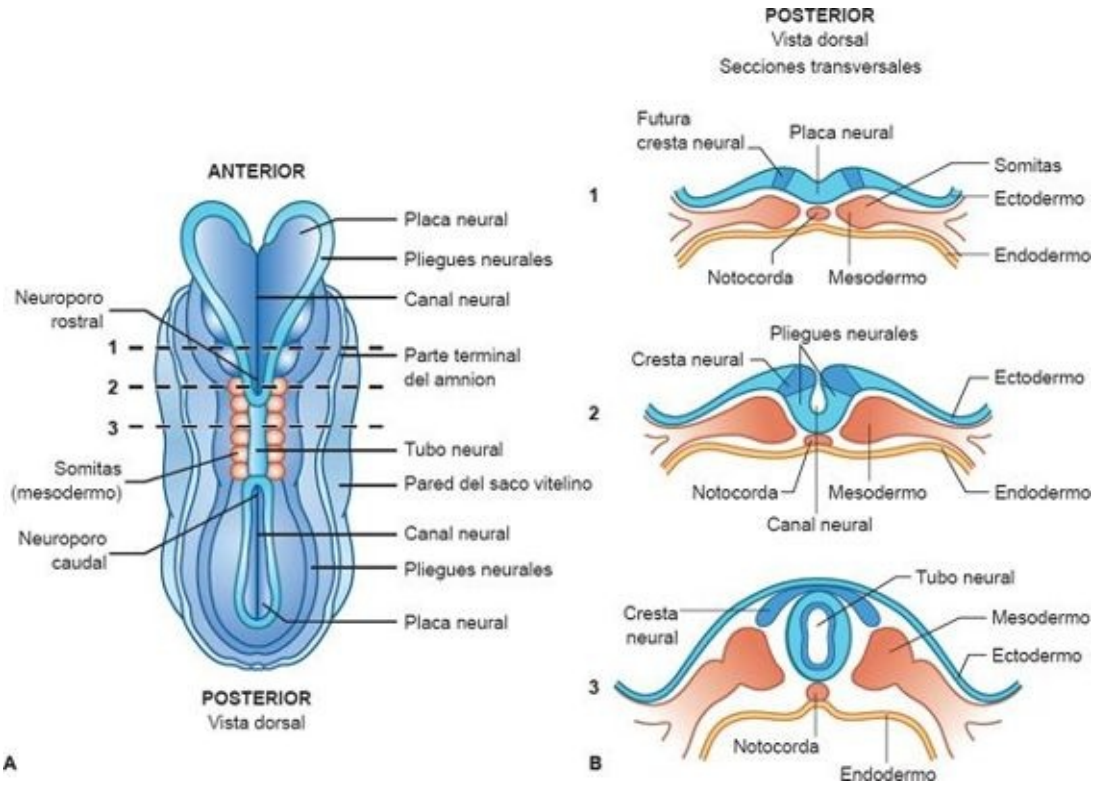


FIGURA 17-6 • Pliegues del tubo neural. (**A**) Vista dorsal de un embrión de 6 somitas (de 22 a 23 días) que muestra los pliegues neurales, el canal neural y el tubo neural fusionado. El neuroporo anterior cierra aproximadamente en el día 25 y el neuroporo posterior aproximadamente en el día 27. (**B**) Tres secciones transversales tomadas en los niveles indicados en **A**. Las secciones indican donde se está empezando a formar el tubo neural.

Durante el desarrollo embrionario, el tubo neural se desarrolla para formar el SNC, mientras que el notocordio se convierte en la base alrededor de la cual se desarrollará finalmente la columna vertebral. El ectodermo superficial se separa del tubo neural y se fusiona en la parte superior convirtiéndose en la capa externa de la piel. El cierre inicial del tubo neural comienza en los niveles cervicales y torácicos altos, y se cierra rostralmente hacia el extremo cefálico del embrión y caudalmente hacia el sacro. El cierre completo ocurre aldededor del día 25 en el extremo más rostral del encéfalo (es decir, el neuroporo anterior) y alrededor del día 27 en la región lumbosacra (es decir, el neuroporo posterior).

A medida que se cierra el tubo neural, las células ectodérmicas llamadas *crestas neurales* migran separándose de la superficie dorsal del tubo neural para convertirse en progenitoras de las neuronas y de las células de soporte del SNP. Durante este período del desarrollo embrionario, se producen moléculas adhesivas a las células neuronales (MACN) para disminuir la migración de las células de las crestas neurales. Además, se producen

moléculas de fibronectina para aumentar la formación de vías que guíen las células de la cresta neural durante su migración. Algunas de estas células se agrupan para formar los *ganglios de la raíz dorsal* a los lados de cada segmento de la médula espinal y los ganglios craneales que están presentes en la mayor parte de los segmentos cerebrales. Las neuronas de estos ganglios se convierten en neuronas aferentes o sensitivas del SNP. Otras células de la cresta neural se convierten en células pigmento de la piel o contribuyen a la formación de las meninges, muchas estructuras de la cara y las células de los ganglios periféricos del SNA, incluyendo las de la corteza suprarrenal.

Durante el desarrollo, las partes más rostrales del tubo neural embrionario (aproximadamente 10 segmentos) sufren una gran modificación y aumento para formar el encéfalo (figura 17-7). En el embrión temprano, se desarrollan 3 protuberancias, o vesículas primarias, subdividiéndose estos 10 segmentos en el prosencéfalo, que contiene los 2 primeros segmentos; el mesencéfalo, o encéfalo medio, que se desarrolla a partir del tercer segmento; y el romboencéfalo, que se desarrolla de los segmentos 4 a 10. El tronco encefálico se forma por las modificaciones de los 10 segmentos rostrales de la pared del tubo neural. En el prosencéfalo, se desarrollan 2 pares de divertículos laterales: la vesícula óptica, que se convierte en el nervio óptico y la retina, y las vesículas telencefálicas, que se convierten en los hemisferios cerebrales. Dentro del prosencéfalo, el canal central hueco se expande para convertirse en cavidades llenas de líquido cefalorraquídeo, esto es, los ventrículos (laterales) primero y segundo. El resto de la parte diencefálica del tubo neural se desarrolla para formar el tálamo y el hipotálamo. Crece la neurohipófisis (pituitaria posterior) como un brote ventral de la línea media en las uniones de los segmentos 1 y 2. Un brote dorsal, el cuerpo pineal, se desarrolla entre los segmentos 2 y 3.

Todos los segmentos cerebrales, excepto el segmento 2, retienen parte de la organización segmentaria básica del sistema nervioso. El desarrollo evolutivo del encéfalo se refleja en los nervios segmentarios de pares craneales y pares cervicales. Esto refleja el patrón original de un tubo neural segmentado, en el que cada segmento tiene ramificaciones pareadas múltiples que contienen un agrupamiento de axones. Un segmento tendría ramificaciones pareadas a los músculos del cuerpo y otro grupo a las estructuras viscerales, etcétera. El patrón clásico de organización de los nervios espinales, que consiste en un par de raíces dorsales y un par de raíces ventrales, es un desarrollo evolutivo tardío que no se da en los NC. En consecuencia, los NC que están numerados de manera arbitraria del 1 al 12, mantienen el patrón antiguo, con más de una ramificación NC a partir de un único segmento. El

patrón nervioso verdaderamente segmentario de los NC está alterado porque faltan todas las ramificaciones desde el segmento 2 y la mayor parte de las ramificaciones del segmento 1. El NC II, también llamado *nervio óptico*, no es un nervio segmentario. Es un tracto cerebral que conecta la retina (encéfalo modificado) con el primer segmento prosencéfalico del cual se desarrolla.

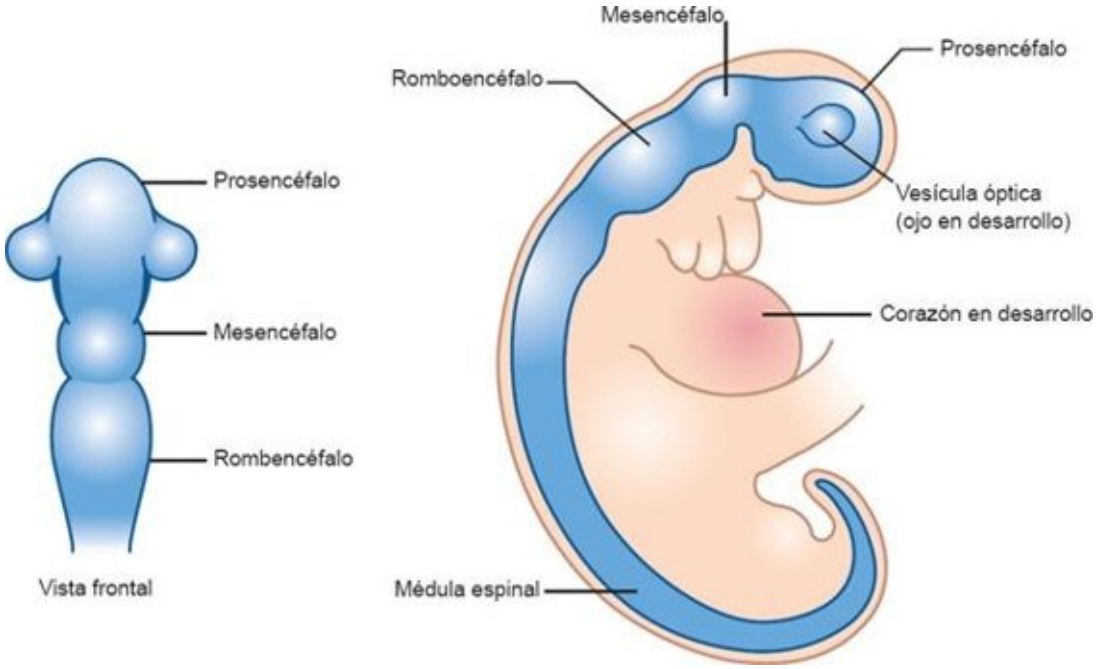


FIGURA 17-7 • Vistas frontal y lateral de un embrión en la quinta semana que muestra los vesículos cerebrales y 3 divisiones embrionarias del encéfalo y del tallo cerebral.

PUNTOS CLAVE

ORGANIZACIÓN DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

- En el proceso de desarrollo, el patrón organizacional básico es el de una serie longitudinal de segmentos, en la que cada uno de ellos repite el mismo patrón básico fudamental de organización: una pared corporal o soma que contiene el esqueleto axial y un tubo neural, el cual se desarrolla para formar el sistema nervioso.
- Conforme se desarrolla el sistema nervioso, este se segmenta con un patrón repetitivo de axones de neuronas aferentes que forman las raíces dorsales de cada nervio segmentario subsiguiente, y de neuronas eferentes que salen y forman las raíces ventrales de cada nervio segmentario subsiguiente.

Organización segmentaria

En el desarrollo, el patrón organizacional básico del cuerpo es el de una serie longitudinal de segmentos, cada uno de los cuales repite el mismo patrón fundamental. Aunque los sistemas muscular, esquelético, vascular y excretor temprano, y los nervios que suministran las estructuras somáticas y viscerales tienen el mismo patrón segmentario, es el sistema nervioso el que más claramente retiene esta organización en la vida posnatal. El SNC y sus nervios periféricos asociados constan de aproximadamente 43 segmentos, 33 de ellos forman la médula espinal y los nervios espinales, y 10 el encéfalo y sus NC.

Los pares bilaterales de fibras nerviosas atadas, o raíces; un par ventral y un par dorsal acompañan a cada segmento del SNC (figura 17-8). Las raíces dorsales pareadas conectan un par de ganglios de raíces dorsales y su segmento del SNC correspondiente. Los ganglios de las raíces dorsales contienen muchos cuerpos celulares de nervios aferentes, cada uno de los cuales tienen 2 procesos parecidos a los axones: uno que termina en un receptor periférico y otro que entra en el segmento neuronal central. Estos procesos parecidos a los axones que entran en el segmento neuronal central se comunican con neuronas llamadas *neuronas de asociación de entrada* (AE). Las neuronas aferentes somáticas (AS) transmiten información desde el soma a las neuronas somáticas de asociación de entrada (SAE), y las neuronas aferentes viscerales (AV) transmiten la información desde la víscera a las neuronas viscerales de asociación de entrada (VAE). Las raíces ventrales pareadas de cada segmento son haces de axones que proporcionan una salida eferente a los sitios efectores como los músculos y las células glandulares del segmento corporal.

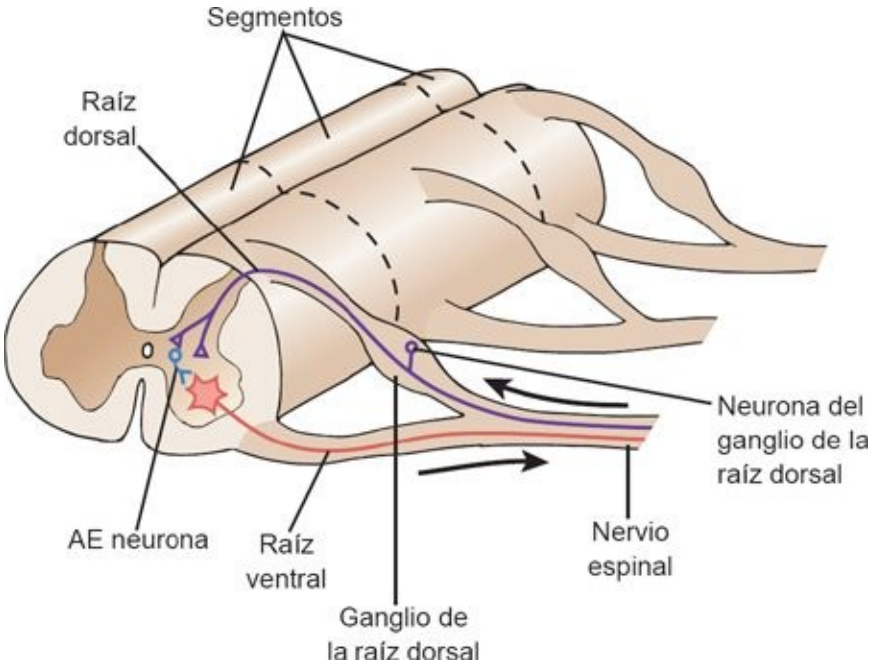


FIGURA 17-8 • En este diagrama de 3 segmentos de la médula espinal, entran 3 raíces dorsales en la superficie dorsal lateral de la médula y salen 3 raíces ventrales. El ganglio de la raíz dorsal contiene células ganglionares de la raíz dorsal, cuyos axones se bifurcan: un proceso entra en la médula espinalen la raíz dorsal, y el otro se extiende periféricamente para suministrar a la piel y los músculos del cuerpo. La raíz ventral está formada de axones provenientes de las motoneuronas de la médula espinal. (AE, asociación de entrada del impulso).

En un corte transversal, el tubo neural hueco embrionario se puede dividir en canal central, o ventrículo, que contiene líquido cefalorraquídeo, y la pared del tubo. Este último evoluciona a una parte celular gris interna, que se divide funcionalmente en columnas longitudinales de neuronas llamadas *columnas celulares*, las cuales contienen cuerpos celulares nerviosos rodeados de una región superficial de sustancia blanca que contiene los sistemas longitudinales de tracto del SNC. Estos sistemas del tracto están compuestos de muchos procesos de células nerviosas. La mitad dorsal, o *asta dorsal* de la sustancia gris, contiene neuronas aferentes. La parte ventral, o *asta ventral*, contiene neuronas eferentes que se comunican mediante las raíces ventrales con las células efectoras del segmento corporal. Muchas neuronas del SNC desarrollan axones que crecen longitudinalmente como sistemas de tracto que se comunican entre los segmentos adyacentes y distales del tubo neural.

Columnas celulares

La estructura organizacional del sistema nervioso se puede describir como un patrón en el que las neuronas específicas del SNC y SNP se repiten como columnas celulares paralelas que corren a lo largo del sistema nervioso. En

este patrón, las neuronas aferentes, las células del asta dorsal y las células del asta ventral se organizan como una serie bilateral de 11 columnas celulares.

Las columnas celulares que se encuentran a cada lado se pueden seguir agrupando según su ubicación en el SNP: 4 en los ganglios de las raíces dorales que contienen neuronas sensitivas, 4 en el asta dorsal que contiene neuronas sensitivas de AE, y 3 en el asta ventral que contienen motoneuronas (figura 17-9). Cada columna de ganglios de raíces dorsales proyecta a su columna particular de neuronas de AE en el asta dorsal, las cuales después distribuyen la información aferente a los circuitos de reflejos locales y a los segmentos más rostrales y complejos del SNC. Las astas ventrales contienen neuronas de asociación de salida (AS) y motoneuronas inferiores (MNI). Estas últimas proporcionan el circuito final para organizar la actividad nerviosa eferente.

Entre las neuronas de asociación de entrada y las neuronas de asociación de salida hay redes de pequeñas neuronas intercalares (interneuronales) ordenadas en circuitos complejos. Las neuronas intercalares proporcionan la discreción, pertinencia e inteligencia de las respuestas a los estímulos. Gran parte de los miles de millones de células del SNC que se encuentran en la médula espinal y la sustancia gris del encéfalo son neuronas intercalares.

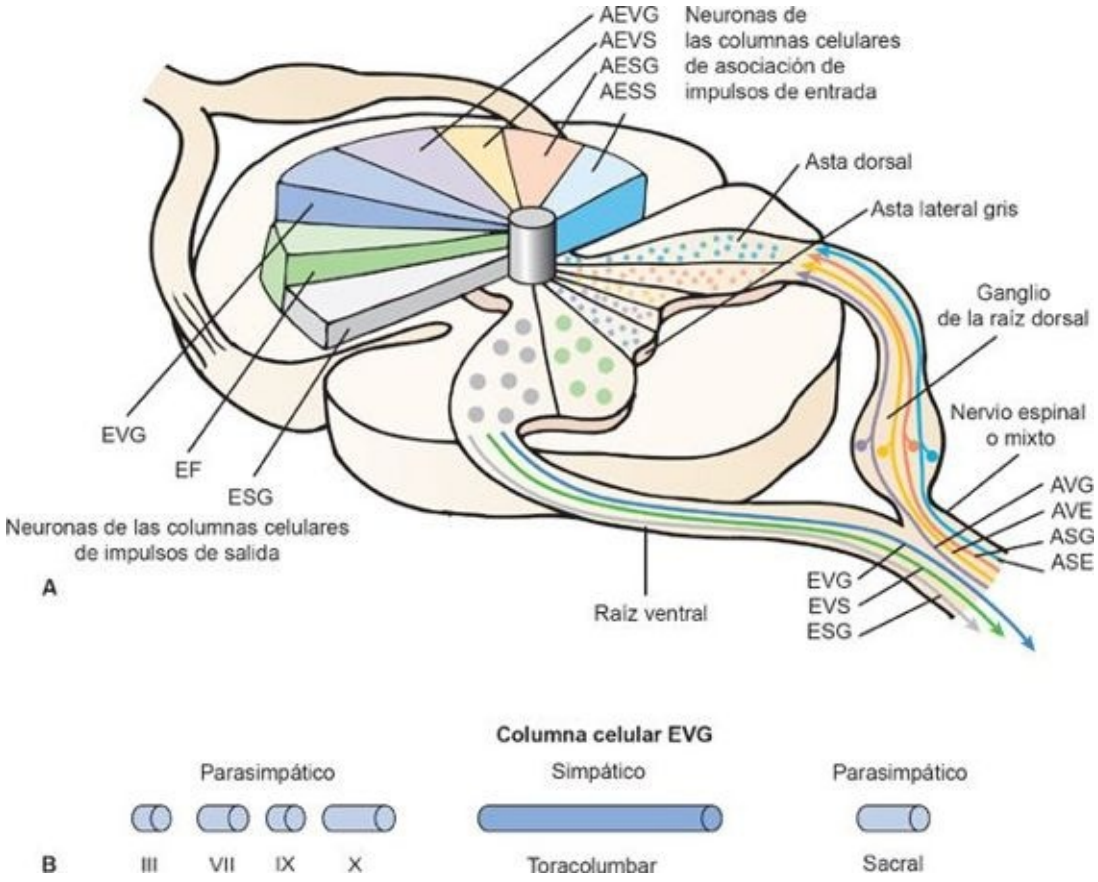


FIGURA 17-9 • (**A**) Columnas de células del SNC. Las columnas celulares del asta dorsal contienen neuronas de asociación de entrada de impulsos (AE) para los siguientes tipos de neuronas: aferente visceral general (AVG), aferente visceral especial (AVE), aferente sensitiva especial (ASE) y aferente somática general (ASG) con cuerpos celulares en el ganglio de la raíz dorsal. Las columnas celulares del asta ventral contienen los siguientes tipos de neuronas: eferente visceral general (EVG), eferente faríngea (EF) y eferente somática general (ESG), y sus neuronas de asociación de salida de impulsos (AS). (**B**) Esquema de las columnas celulares de las neuronas eferentes viscerales generales (EVG) que muestra los componentes simpáticos y parasimpáticos. La columna no es continua sino que está interrumpida en el tallo cerebral porque sólo los núcleos de los pares de nervios craneales III, VII, IX y X contienen neuronas parasimpáticas preganglionales. La columna es nuevamente interrumpida hasta los niveles T1 a L1 o L2, en los que las neuronas preganglionales de la porción simpática se encuentran en el asta lateral de la médula espinal. Es evidente otra hendidura hasta la porción sacra del sistema nervioso parasimpático.

Columnas celulares del asta dorsal. Cuatro columnas de las neuronas aferentes (sensitivas) de los ganglios de las raíces dorsales inervan directamente 4 columnas correspondientes de neuronas de asociación de entrada en el asta dorsal. Estas columnas se clasifican como aferentes especiales y generales: aferente somático especial (ASE), aferente somático general (ASG), aferente visceral especial (AVE) y aferente visceral general (AVG) (figura 17-9).

Las *fibras aferentes somáticas especiales* se encargan de la información sensitiva interna como la sensación de articulaciones y tendones (es decir,

propiocepción). Las neuronas de las columnas celulares somáticas especiales de asociación de entrada transmiten su información a los reflejos locales referentes a la postura y al movimiento. Estas neuronas también transmiten información al cerebelo, contribuyendo a la coordinación de los movimientos, y al prosencéfalo, contribuyendo a la experiencia. Las aferentes que inervan el laberinto y los órganos derivados de las terminales auditivas del oído interno también pertenecen a la categoría de aferente somático especial.

Los *aferentes somáticos generales* inervan la piel y otras estructuras somáticas y responden a estímulos como los que producen presión o dolor. Las columnas celulares somáticas generales de asociación de entrada transmiten la información sensitiva a los circuitos protectores y de otros reflejos, y proyectan la información al prosencéfalo, donde se percibe como dolorosa, cálida, fría y semejantes.

Los *aferentes viscerales especiales* inervan los receptores especializados relacionados con el intestino, como las papilas gustativas y los receptores de la mucosa olfativa. Sus procesos centrales se comunican con las neuronas de columna aferentes viscerales especiales de asociación de entrada que se proyectan para reflejar los circuitos que producen la salivación, masticación, deglución y otras respuestas. Las fibras de proyección del prosencéfalo que surgen de estas células de asociación proporcionan las sensaciones del gusto y el olfato.

Las neuronas *aferentes viscerales generales* inervan las estructuras viscerales como el tracto gastrointestinal, la vejiga urinaria, el corazón y los grandes vasos. Proyectan a la columna de asociación de entrada visceral general, que transmite información a los circuitos de los reflejos vitales y envía información al prosencéfalo en relación con las sensaciones viscerales, como tener el estómago lleno, la presión de la vejiga y la experiencia sexual.

Columnas celulares del asta ventral. El asta ventral contiene 3 columnas celulares longitudinales: eferentes viscerales generales, eferentes faríngeas y eferentes somáticas generales (figura 17-9). Cada una de estas columnas celulares contiene neuronas de asociación de salida y neuronas eferentes. Las neuronas de asociación de salida coordinan e integran la función de las neuronas eferentes motoras de su columna.

Las *neuronas eferentes viscerales generales* transmiten la salida del SNA y se llaman *neuronas preganglionicas*. Estas neuronas se dividen estructural y funcionalmente en los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Sus axones se proyectan a través de raíces ventrales segmentarias (específicamente a partir de un grupo de neuronas que se originan en el asta intermedio lateral

de la columna toracolumbar) para inervar el músculo suave y cardíaco, y las células glandulares del cuerpo, gran parte de las cuales están en las vísceras. En las vísceras, otras 3 columnas celulares derivadas de las crestas neurales están presentes en cada lado del cuerpo. Estas se convierten en las neuronas posganglionicas del SNA. En el sistema nervioso simpático, los ganglios paravertebrales (cadena simpática) y la serie de ganglios prevertebrables (p. ej., los ganglios celíacos) asociados con la aorta dorsal representan las columnas. En el caso del sistema parasimpático, estos se convierten en el plexo entérico en la pared de los órganos derivados del intestino y en una serie de ganglios en la cabeza. Esta columna no es continua sino que está interrumpida en el tronco encefálico porque sólo los núcleos de los NC III, VII, IX y X contienen neuronas parasimpáticas preganglionares. La columna se vuelve a interrumplir hasta los niveles torácicos (T) a los niveles lumbares (L) L1 o L2, donde las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se encuentran en el asta lateral de la médula espinal. Otra interrupción es evidente hasta la porción sacral del sistema nervioso parasimpático.

Las neuronas *eferentes faríngeas* inervan los músculos esqueléticos del arco branquial: los músculos de la masticación y la expresión facial, y los músculos de la faringe y laringe. Las neuronas eferentes faríngeas también inervan los músculos responsables del movimiento de la cabeza.

Las neuronas *eferentes somáticas generales* abastecen a los músculos del cuerpo y la cabeza derivados de los somitas, que incluyen a los músculos esqueléticos del cuerpo y las extremidades, la lengua y los músculos oculares extrínsecos. Estas neuronas eferentes transmiten los comandos del SNC a los efectores periféricos, los músculos esqueléticos. Son las «neuronas finales con una vía en común» en la secuencia que lleva a la actividad motora. Se les suele llamar motoneuronas inferiores (MNI) porque se encuentran bajo control de los niveles más altos del SNC. Las MNI tienen sus cuerpos celulares en el tronco encefálico y la médula espinal.

Nervios periféricos. Los nervios periféricos, incluso los nervios craneales y espinales, contienen procesos aferentes y eferentes de más de una de las 4 columnas celulares aferentes y de las 3 eferentes. Esto es la base para la valoración de la función de cualquier nervio periférico. Los componentes funcionales de cada nervio craneal y espinal se presentan en la tabla 17-1.

Tractos longitudinales

La sustancia gris de las columnas celulares en el SNC se rodea de haces de axones mielinizados (es decir, sustancia blanca) y axones desmielinizados que

viajan de manera longitudinal a todo lo largo del eje neural. Esta sustancia blanca puede dividirse en 3 capas: interior, media y exterior (figura 17-10). La capa interior, o *arquicorteza*, contiene fibras cortas que proyecta un máximo de aproximadamente 5 segmentos antes de volver a entrar a la sustancia gris. La capa media, o *paleocorteza*, proyecta 6 o más segmentos. Las fibras de la arquicorteza y la paleocorteza pueden tener muchas ramificaciones, o colaterales, que entran en la sustancia gris de los segmentos que intervienen. En la capa exterior, o *neocorteza*, se encuentran axones de diámetro amplio que pueden viajar a lo largo de todo el sistema nervioso (tabla 17-2). El término *suprasegmentaria* alude a los niveles altos del SNC tales como el tronco encefálico, el cerebro y las estructuras superiores de cierto segmento del SNC. Las fibras de la paleocorteza y la neocorteza tienen proyecciones suprasegmentarias.

Las capas longitudinales se acomodan en haces, o tractos fibrosos, que contienen axones que tienen el mismo destino, origen y función (figura 17-11). Se les nombra sistemáticamente a estos tractos longitudinales para reflejar su origen y destino; primero se menciona su origen y después, su destino. Por ejemplo, el tracto espinotalámico se origina en la médula espinal y termina en el tálamo. El tracto corticoespinal se origina en la corteza cerebral y termina en la médula espinal.

La capa interior. Muy dentro de la sustancia gris superficial, la capa interna de la sustancia blanca contiene los axones de las neuronas que conectan segmentos vecinos del sistema nervioso. Los axones de esta capa permiten a las motoneuronas de varios segmentos funcionar juntas como una unidad funcional. También permiten a las neuronas aferentes de un segmento desencadenar reflejos que activan unidades motoras en segmentos vecinos, así como en el mismo. Desde el punto de vista del desarrollo evolutivo, ésta es la más antigua de las 3 capas, y a veces se le conoce como *arquicorteza*. Es la primera capa longitudinal que se vuelve funcional y su circuito puede limitarse a los movimientos de tipo reflejo, incluso los movimientos reflejos del feto (es decir, la percepción de la madre del primer movimiento del feto) que comienzan durante el quinto mes de vida intrauterina.

La capa interior de la sustancia blanca se diferencia de las otras 2 por un elemento importante. Muchas neuronas en la sustancia gris embriónica llegan a esta capa, lo que resulta en una mezcla rica de neuronas y fibras locales llamada *formación reticular*. El circuito de la mayoría de los reflejos está contenido en la formación reticular. En el tronco encefálico, la formación reticular se vuelve un tanto grande y contiene porciones importantes de

reflejos vitales, tales como las que controlan la respiración, función cardiovascular, deglución y vómito. Un sistema funcional llamado *sistema de activación reticular* opera en las porciones laterales de la formación reticular del bulbo raquídeo, la protuberancia y en especial el mesencéfalo. La información derivada a partir de todas las modalidades sensitivas, incluso las de los nervios somatoestésicos, auditivos, visuales y AV, bombardean a las neuronas de este sistema.

El sistema de activación reticular tiene porciones descendentes y ascendentes. La porción descendente se comunica con todos los niveles segmentarios espinales a través de los tractos reticuloespinales de los niveles más antiguos. Por ejemplo, acelera el tiempo de reacción y estabiliza los reflejos posturales. La porción ascendente acelera la actividad cerebral, en particular la talámica y la cortical. Esto se refleja con la aparición en la actividad de las ondas cerebrales de patrones como los que se manifiestan al despertar. Los estímulos repentinos resultan en posturas protectivas y de atención, y un mayor estado de alerta.

La capa media. La capa media de la sustancia blanca contiene la mayoría de los sistemas de tractos fibrosos importantes que se requieren para la sensación y el movimiento, lo que incluye a los tractos ascendentes espinorreticular y espinotalámico. Esta capa consiste en fibras suprasegmentarias más largas y de diámetro más amplio, que ascienden al tronco encefálico y son mayormente funcionales en el nacimiento. Estos tractos son un tanto viejos desde el punto de vista evolutivo, de tal manera que a esta capa se le conoce algunas veces como *paleocorteza*. Facilita muchas funciones primitivas, tales como el reflejo acústico de sobresalto, que ocurre en reacción a ruidos fuertes. Este reflejo consiste en girar la cabeza y el cuerpo hacia donde proviene el sonido, la dilatación de las pupilas, detención de la respiración y aceleración del pulso.

La capa exterior. La capa exterior de los sistemas de tracto es la más nueva de las 3 capas con respecto al desarrollo evolutivo y a veces se le conoce como *neocorteza*. Se vuelve funcional aproximadamente dentro del quinto año de vida e incluye las vías necesarias para el entrenamiento de la vejiga. La mielinización de estos tractos suprasegmentarios, que incluyen muchas vías requeridas para habilidades finas y de gran coordinación, tales como la coordinación del pulgar con el resto de los dedos de la mano necesaria para el empleo de herramientas y los movimientos del dedo pulgar del pie necesarios para la acrobacia. Los tractos de la neocorteza son los sistemas cuya evolución es más reciente y, debido a que se encuentran más cerca de la superficie del

cerebro y la médula espinal, son los más vulnerables a las lesiones. Cuando se daña a los tractos de la neocorteza, los de la paleocorteza y la arquicorteza suelen permanecer funcionales, y los métodos de rehabilitación pueden resultar en el empleo eficaz de los sistemas más antiguos. La fineza y la sutileza de los movimientos pueden perderse, pero las funciones básicas prevalecen. Por ejemplo, cuando se daña el sistema corticoespinal, un sistema importante de la neocorteza que permite el control de la manipulación fina necesaria para escribir, los sistemas restantes de la paleocorteza, permanecen intactos y permiten la sujeción y retención de objetos. La mano aún puede utilizarse para realizar funciones básicas, pero las funciones de manipulación fina de los dedos se habrán perdido.

TABLA 17-1 NERVIOS SEGMENTALES Y SUS COMPONENTES

SEGMENTO Y NERVIO	COMPONENTE	INERVACIÓN	FUNCIÓN
1. Prosencéfalo			
I. Olfatorio	AVE	Receptores en la mucosa olfativa	Reflejos, olfato (oler)
2. II. Nervio óptico		Nervio óptico y retina (parte del sistema cerebral, no es un nervio periférico)	
3. Mesencéfalo			
V. Trigémino(V_1) división oftálmica	ASE	Músculos: parte superior de la cara: frente, párpado superior	Expresión facial, propiocepción
	ASG	Piel, tejido celular subcutaneo; conectiva; senos frontal y etimoidal	Somestesia Reflejos (parpadeo)
III. Oculomotor	EVG	Esfínter del iris Músculo ciliar	Constricción pupilar Acomodación
	ESG	Músculos extrínsecos del ojo	Movimiento del ojo, movimiento del párpado
4. Puente			
V. Trigémino (V_2) división maxilar	ASE	Músculos: expresión facial	Propiocepción Reflejos (estornudos), somestesia
	ASG	Piel, mucosa oral, dientes superiores, paladar duro, seno maxilar	
V. Trigémino (V_3) división mandibular	ASE	Mandíbula inferior, músculos: masticación	Propiocepción, reflejo mandibular
	ASG	Piel, mucosa, dientes, 2/3 anteriores de la lengua	Reflejos, somestesia
	EF	Músculos: masticación, tensor del tímpano Tensor del velo palatino	Masticación: habla Protege el oído de sonidos intensos tensa el paladar blando
IV. Troclear	ESG	Músculos extrínsecos del ojo	Mueve el ojo hacia abajo y adentro
5. Puente caudal			
VIII. Vestibular, coclear (vestibulococlear)	ASE	Órganos vestibulares terminales	Reflejos, sensación de la posición de la cabeza
		Órgano de Corti	Reflejos, audición
VII. Nervio facial, porción intermedia	ASG	Meato auditivo externo	Somestesia
	AVG	Nasofaringe	Reflejo nauseoso: sensación
	AVE	Papilas gustativas de los 2/3 anteriores de la lengua	Reflejos: gusto (sabores)
	EVG	Nasofaringe Glándulas lagrimales, sublinguales, submandibulares	Secreción de moco, reflejos Secreción lagrimal, salivación
Nervio facial	EF	Músculos: expresión facial, estapedio	Expresión facial Protege el oído de sonidos intensos
VI. Abductor	ESG	Músculos oculares extrínsecos	Desviación lateral del ojo
6. Médula media			
IX. Glosofaríngeo	ASE	Músculo estilofaríngeo	Propiocepción
	ASG	Oído externo posterior	Somestesia
	AVE	Papilas gustativas del tercio posterior de la lengua	Gusto (sabores)
	AVG	Orofaringe	Reflejo nauseoso: sensación
	EVG	Glándula parótida; mucosa faríngea	Reflejo de salivación: secreción de moco
	EF	Músculo estilofaríngeo	Asiste en la deglución
7, 8, 9, 10. Médula caudal			
X. Vago	ASE	Músculos: faringe, laringe	Propiocepción
	ASG	Oído externo posterior	Somestesia
	AVE	Papilas gustativas, faringe, laringe	Reflejos, gustación
	AVG	Órganos viscerales (esófago a colon medio y transverso, hígado, páncreas, corazón, pulmones)	Reflejos, sensación
	EVG	Órgganos viscerales como se mencionó antes	Parasimpático eferente
	EF	Músculos: faringe, laringe	Deglución, fonación, emesis
XII. Hipogloso	ESG	Músculos de la lengua	Movimientos de la lengua, reflejos

Segmentos medulares			
Cervical superior C1–C4	EF	Músculos: esternocleidomastoideo, trapecio	Movimientos de la cabeza y del hombro
XI. Nervio espinal accesorio			
Nervios espinales	ASE	Músculos del cuello	Propiocepción, reflejos tendinosos profundos (RTP)
	ASG	Cuello, parte posterior de la cabeza	Somestesia
	ESG	Músculos del cuello	Cabeza, movimientos del hombro
Cervical inferior C5–C8	ASE	Músculos de la extremidad superior	Propiocepción, reflejos tendinosos profundos (RTP)
	ASG	Extremidades superiores	Reflejos, somestesia
	ESG	Músculos de las extremidades superiores	Movimiento, postura
Torácico T1-L2,	ASE	Músculos: tronco, pared abdominal	Propiocepción
Lumbar superior	ASG	Tronco, pared abdominal	Reflejos, somestesia
	AVG	Todas las vísceras	Reflejos y sensación
	EVG	Todas las vísceras	Reflejos simpáticos, control vasomotor, sudoración, piloerección
	ESG	Músculos: tronco, pared abdominal, espalda	
Lumbar inferior L2–S1,	ASE	Músculos de las extremidades inferiores	Movimiento, postura, respiración
sacra superior			
	ASG	Pelvis, genitales	Reflejos, somestesia
	AVG	Porción terminal del intestino, vejiga, útero	Reflejos, sensación
	EVG	Porción terminal del intestino, órganos viscerales	Reflejos viscerales, defecación, micción, erección
	ASE	Músculos perineales	Propiocepción
	ASG	Sacro inferior, ano	Reflejos, somestesia
Sacra inferior S5–Co2	ESG	Músculos perineales	Reflejos, postura
Coccígeos			

Componentes aferentes (sensitivos): ASE, aferente somático especial; ASG, aferente somático general; AVE, aferente visceral especial; AVG, aferente visceral general.
Componentes eferentes (motores): EVG, eferente visceral general (sistema nervioso autónomo); PE, eferente faríngeo; ESG, eferente somático general; RTP, reflejos tendinosos profundos.

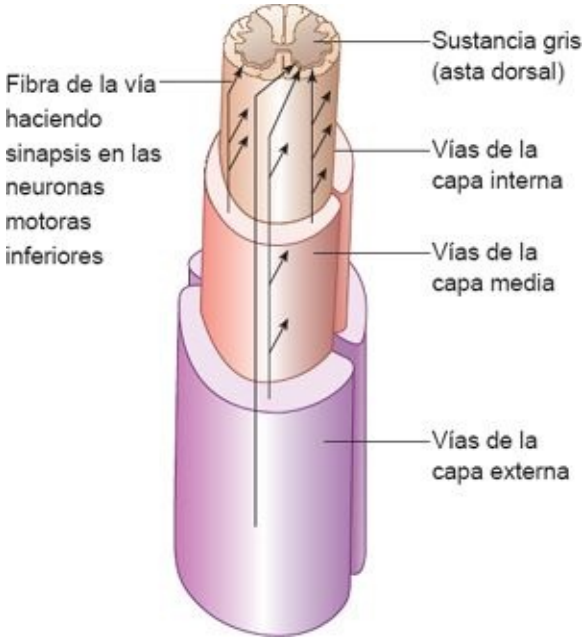


FIGURA 17-10 • Las 3 subdivisiones concéntricas de los sistemas de las vías de la sustancia blanca. La migración de las neuronas a la capa interna la convierte en la formación reticular de la sustancia blanca.

TABLA 17-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS SUBDIVISIONES CONCÉNTRICAS DE LAS VÍAS LONGITUDINALES DE LA SUSTANCIA BLANCA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CARACTERÍSTICAS	VÍAS DE LA CAPA INTERNA	VÍAS DE LA CAPA MEDIA	VÍAS DE LA CAPA EXTERNA
Extensión segmentaria	Intersegmentario (<5 segmentos)	Suprasegmentario (≥5 segmentos)	Suprasegmentario
Número de sinapsis	Multisináptico	Multisináptico pero menor que en las vías de la capa interna	Monosináptico con estructuras objetivo
Velocidad de conducción	Muy lenta	Rápida	La más rápida
Ejemplos de sistemas funcionales	Circuitos de reflejo flexor de retirada	Tracto espinotalámico	Tracto corticoespinal

Vías de comunicación colaterales. Los axones en la arquicorteza y la paleocorteza tienen la característica de poseer muchas ramificaciones colaterales que se mueven dentro de las columnas celulares grises o hacen sinapsis con las fibras de formación reticular a medida que el axón pasa por cada segmento sucesivo del SNC. En caso de que un axón importante sea destruido en algún punto a lo largo de su trayecto, estos colaterales proporcionan vías multisinápticas alternativas que se saltan el daño local. Los tractos de la neocorteza no cuentan con estos colaterales, pero en cambio se proyectan principalmente hacia las neuronas con las que se comunican. Debido a esto, el daño a los tractos de la neocorteza provoca la pérdida permanente de la función. Al daño a los sistemas de la arquicorteza o la paleocorteza suele seguirlo un retorno lento de la función, al parecer a través de las conexiones colaterales.

EN RESUMEN

El SNC se desarrolla desde el ectodermo del embrión temprano mediante la formación de un tubo hueco que se cierra junto con su eje longitudinal y se hunde bajo la superficie. El desarrollo del SNC requiere la producción coordinada de muchos factores embrionarios

inductivos. El tronco encefálico y la médula espinal se subdividen en el asta dorsal, que contienen neuronas receptoras y procesadoras de información sensitiva entrantes o aferentes, y el asta ventral, que contiene motoneuronas eferentes encargadas de las etapas finales del procesamiento de salida. El SNP se desarrolla a partir de células ectodérmicas llamadas *células de la cresta neural* que migran de la superficie dorsal del tubo neural en formación.

A lo largo de la vida, la organización del sistema nervioso mantiene muchos patrones establecidos a lo largo de la vida embrionaria temprana. Este patrón segmentario del desarrollo embrionario se retiene en el sistema nervioso desarrollado por completo. Cada uno de los 43 o más segmentos corporales se conecta al segmento del SNC o del tubo neural correspondiente mediante neuronas segmentarias aferentes y eferentes. Los procesos neuronales aferentes entran al SNC a

través de las raíces dorsales y sus ganglios. Las neuronas aferentes de los ganglios de las raíces dorsales son de 4 tipos: AS generales, AS especiales, AV generales y AV especiales. Cada una de estas neuronas aferentes hacen sinapsis con sus neuronas AE apropiadas en las columnas celulares del asta dorsal (p. ej., las AS generales hacen sinapsis con las neuronas en las columnas celulares AS de AE). Las fibras eferentes de las motoneuronas en el asta ventral salen del SNC de las raíces ventrales. Las neuronas eferentes somáticas generales son MNI que inervan los músculos esqueléticos derivados de los somitas y las neuronas aferentes viscerales generales son fibras preganglionares que hacen sinapsis con fibras posganglionares que inervan estructuras viscerales. Este patrón de neuronas aferentes y eferentes, que suele repetirse en cada segmento del cuerpo, forma columnas celulares paralelas que pasan longitudinalmente a través

del SNC y el SNP.

La comunicación longitudinal entre los segmentos del SNC es abastecida por neuronas que envían a los axones a segmentos cercanos mediante la capa más interna de la sustancia blanca, el antiguo sistema de fibras de la arquicorteza. Estas células proporcionan coordinación entre segmentos adyacentes. Las neuronas han invadido esta capa y la mezcla de estas células y axones se conoce como *formación reticular*. En la formación reticular se encuentran muchos circuitos importantes de reflejos de la médula espinal y el tronco encefálico. Los tractos de la paleocorteza, ubicados fuera de la arquicorteza, proporcionan la comunicación longitudinal entre segmentos más distantes del sistema nervioso. Esta capa incluye la mayoría de los tractos ascendentes y descendentes más importantes. Los sistemas recién evolucionados de la neocorteza, que se vuelven funcionales durante la

infancia y la niñez, viajan por fuera de la sustancia blanca y proporcionan los medios para las funciones finas y discriminativas. La posición externa de los tractos de la neocorteza, y su falta de vías colaterales y redundantes los hacen los más vulnerables a las lesiones.

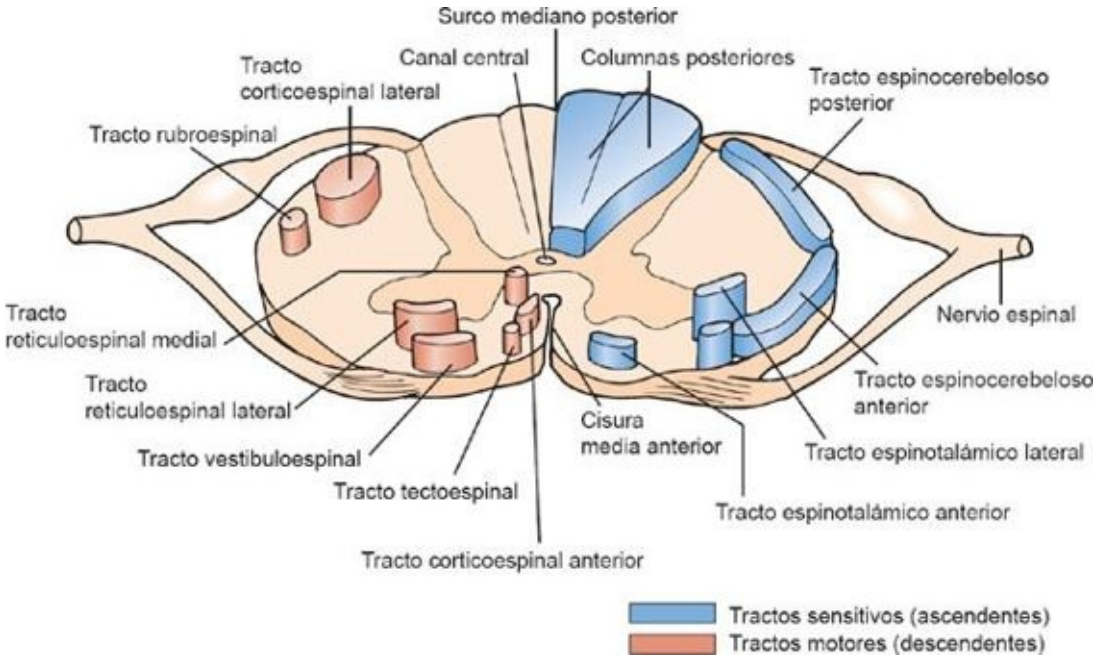


FIGURA 17-11 • Sección transversal de la médula espinal que muestra las vías sensitivas y motoras. Las vías son bilaterales pero se indican sólo en una mitad de la médula.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL Y EL ENCÉFALO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la inervación y función de los reflejos de la médula espinal.
- Identificar las estructuras del rombencéfalo, el mesencéfalo y el

prosencéfalo, y describir sus funciones.
- Identificar los pares craneales y describir su ubicación y función.

Médula espinal

En los adultos, la médula espinal se encuentra en los 2 tercios superiores del canal espinal de la columna vertebral (figura 17-12). Se extiende desde el foramen magno en la base del cráneo a una terminación con figura de cono, el cono medular, por lo general, al nivel de la primera o segunda vérterba lumbar (L1 o L2). Por consiguiente, las raíces dorsales y ventrales de las porciones más caudales de la médula se alargan durante el desarrollo y se inclinan hacia abajo desde la médula, con lo que se forma la *cauda equina* (del latín «cola de caballo»). El filum terminal, que se compone de tejidos no neuronales y la piamadre, continúa hacia la parte posterior y se une a la segunda vértebra sacra (S2).

La médula espinal se ve un tanto ovalada cuando se le corta transversalmente. Por dentro, la sustancia gris tiene la apariencia de una mariposa o de la letra «H» cuando se le hace un corte cruzado (figura 17-12). Algunas neuronas que forman la sustancia gris de la médula tienen procesos o axones que dejan la médula, entran a los nervios periféricos y abastecen a tejidos como los ganglios autónomos o los músculos esqueléticos. La sustancia blanca de la médula que rodea a la sustancia gris contiene tractos de fibras nerviosas de axones ascendentes o descendentes que transmiten información entre segmentos de la médula o desde niveles más altos del SNC, tales como el tronco encefálico o el cerebro.

Por dentro, a las extensiones de la sustancia gris que forman la letra «H» se les conoce como *astas*. Las que se extienden posteriormente se llaman *astas dorsales* y las que se extienden anteriormente se llaman *astas ventrales*. Las astas dorsales contienen neuronas de AE que reciben impulsos aferentes a través de las raíces dorsales y otras neuronas enlazadas. Las astas ventrales contienen neuronas de AS y las MNI que dejan la médula a través de las raíces ventrales. A la porción central de la médula, que conecta a las astas dorsales y ventrales, se le llama *sustancia gris intermedia*. La sustancia gris intermedia rodea al canal central. En el área torácica, las proyecciones pequeñas y delgadas que emergen de la sustancia gris intermedia se conocen como las *columnas intermediolaterales* de las astas. Estas columnas contienen las neuronas de AS viscerales y las neuronas eferentes del sistema nervioso simpático.

La cantidad de sustancia gris es proporcional a la cantidad de tejido inervado por cierto segmento de la médula (figura 17-12). Cantidades grandes de sustancia gris están presentes en los segmentos lumbar inferior y sacro superior, que abastecen a las extremidades inferiores, y desde el quinto segmento cervical hasta el primer segmento torácico, que abastece a las extremidades superiores. La sustancia blanca en la médula espinal también aumenta progresivamente hacia el cerebro porque se añaden incluso más fibras ascendentes y el número de axones descendentes es mayor.

La médula espinal y las raíces dorsal y ventral están cubiertas por una capa de tejido conectivo, la piamadre, que también contiene los vasos sanguíneos que abastecen a las sustancias blanca y gris de la médula (figura 17-13). En las caras laterales de la médula espinal, unas extensiones de la piamadre, los ligamentos dentados, se unen los lados de la médula a las paredes óseas del canal espinal. Así, la médula queda suspendida por los ligamentos dentados y los nervios segmentarios. Un espacio epidural lleno de grasa y vasos se interpone entre la duramadre raquídea y la pared interna del canal espinal.

La médula espinal, los nervios espinales y sus estructuras de soporte son protegidos por la columna vertebral. El cuerpo vertebral es la parte anterior más grande del hueso que da fuerza a la columna vertebral y soporta el peso corporal. Cada cuerpo vertebral tiene 2 pedículos que se extienden posteriormente y soportan los procesos transversos orientados lateralmente de las láminas, que se arquean medialmente y se funden para continuar como procesos espinales. El arco vertebral y la superficie posterior del cuerpo vertebral forman la pared del foramen vertebral. La sucesión de forámenes en la columna espinal articulada forma el canal vertebral (canal espinal), que contiene la médula espinal, las meninges, grasa y raíces de nervios espinales. Los espacios entre los cuerpos vertebrales están llenos de discos fibrocartilaginosos y se estabilizan con ligamentos rígidos. Un espacio, el foramen intervertebral, aparece entre cada 2 pedículos seguidos, lo que permite la salida de los nervios segmentarios y el paso de los vasos sanguíneos.

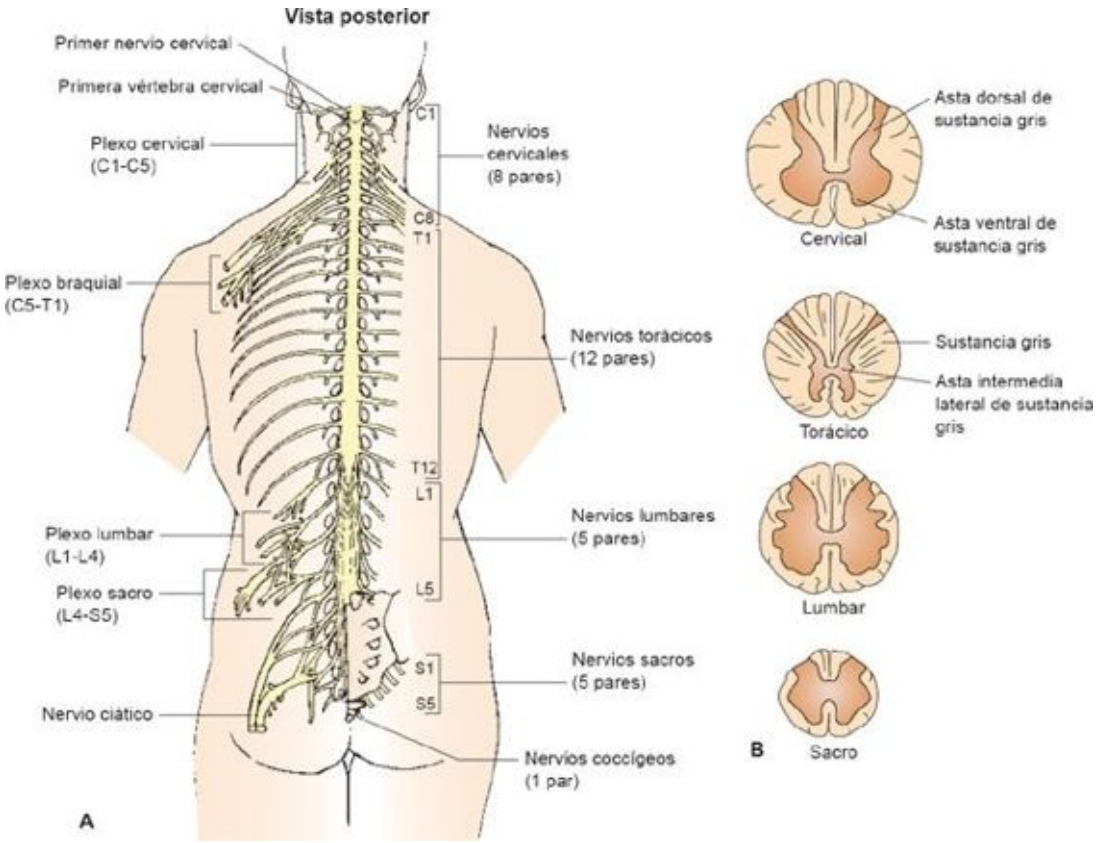


FIGURA 17-12 • (**A**) Vista posterior de la médula espinal, incluyendo segmentos de los nervios espinales principales y algunos de los componentes de los plexos nerviosos principales. (**B**) Vistas de corte transversal de la médula espinal que muestran las variaciones en la sustancia gris y el incremento de la sustancia blanca conforme la médula asciende.

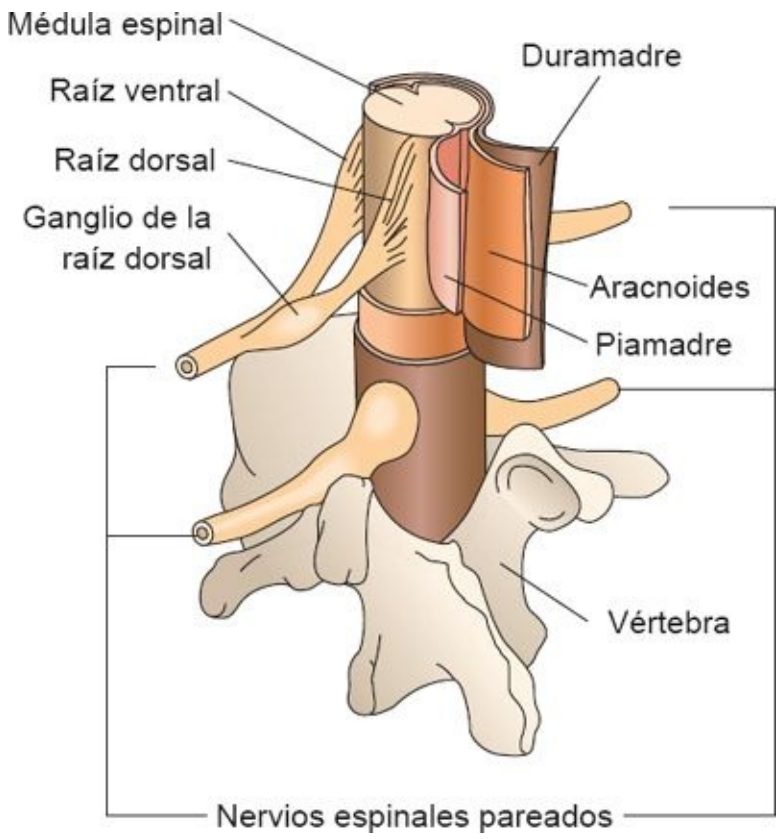


FIGURA 17-13 • Médula espinal y meninges.

En la vida fetal temprana, la médula espinal se extiende a lo largo de toda la columna vertebral y los nervios espinales salen a través de los forámenes (agujeros) intervertebrales cerca de sus niveles de origen. Debido a que la columna vertebral y la duramadre raquídea crecen con más rapidez que la médula espinal, se desarrolla una disparidad entre cada segmento sucesivo de la médula y la salida de sus raíces nerviosas dorsales y ventrales a través de sus forámenes intervertebrales correspondientes. En el neonato, la médula se termina en el nivel vertebral L2 o L3, mientras que la médula del adulto termina en el borde inferior de la L1. Además, la aracnoides y su espacio subaracnoide adjunto, que está lleno de LCR, no se cierran en el *filum* terminal hasta que alcanzan la segunda vértebra sacra. Esto resulta en la formación de una bolsa de LCR, la *cisterna dural espinal*, que se extiende aproximadamente desde la L2 hasta la S2. Debido a que contiene un suministro abundante de LCR y la médula espinal no se extiende hasta ella, esta área (L3 o L4) suele utilizarse para realizar punciones lumbares y obtener muestras de LCR. Las raíces espinales tienen poco peligro de trauma provocado por la aguja raquídea utilizada en este procedimiento.

Nervios espinales

Los nervios periféricos que llevan información hacia y desde la médula espinal se llaman *nervios espinales*. Están presentes 31 pares de nervios espinales (es decir, 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo). Se nombra a cada par según el segmento de la médula espinal del que sale. Debido a que el nervio espinal cervical sale de la médula espinal justo por arriba de la primera vértebra cervical (C1), se le da al nervio el número de la vértebra ósea que se encuentre justo debajo de él. Sin embargo, la numeración cambia para todos los niveles inferiores. El octavo nervio cervical (C8) sale por arriba de la vértebra T1 y cada nervio subsecuente se numera según la vértebra que esté justo arriba de su punto de salida (figura 17-12).

Cada segmento de la médula espinal se comunica con su segmento corporal correspondiente a través de los nervios espinales segmentarios pareados (figura 17-8). Cada nervio espinal, acompañado por vasos sanguíneos que abastecen a la médula espinal, entra al canal espinal a través del foramen intervertebral, donde se divide en 2 ramificaciones o ramas. Una ramificación entra a la superficie dorsolateral de la médula (es decir, la raíz dorsal), con lo que lleva a los axones de neuronas aferentes dentro de la periferia. Estas 2 ramificaciones o raíces se funden en el foramen intravertebral, formando el nervio espinal mixto, llamado así porque tiene axones aferentes como eferentes.

Después de emerger de la columna vertebral, el nervio espinal se divide en 2 ramificaciones: una ramificación dorsal primaria pequeña y una ramificación ventral primaria más grande (figura 17-14). Los nervios espinales torácicos y los lumbares superiores también producen una tercera ramificación, la ramificación comunicante, que contiene axones simpáticos que abastecen a los vasos sanguíneos, al sistema genitourinario y al sistema gastrointestinal. La ramificación dorsal primaria contiene fibras sensitivas de la piel y fibras motoras dirigidas hacia los músculos de la espalda. La ramificación ventral primaria contiene fibras motoras que inervan a los músculos esqueléticos de la pared corporal anterior, y de las piernas y brazos.

Los nervios espinales no se dirigen directamente a la piel y las fibras musculares; en cambio, forman redes nerviosas complicadas llamadas *plexos* (figura 17-11). Un plexo es el lugar en el que se entremezclan ramificaciones nerviosas. Muchos nervios espinales entran a un plexo y se conectan con otros nervios espinales antes de salir de él. Los nervios que emergen de un plexo forman ramificaciones cada vez más pequeñas que abastecen a la piel y los músculos de varias partes del cuerpo. El SNP contiene 4 plexos principales: el

plexo cervical, el plexo braquial, el plexo lumbar y el plexo sacro.

Reflejos espinales

Un *reflejo* es una respuesta entre un estímulo y una respuesta motora. Su base anatómica consiste en una neurona aferente (sensitivas), la conexión dentro de las interneuronas del SNC que se comunican con la neurona eferente (motora), y la neurona eferente (motora) que inerva un músculo u órgano. Un reflejo puede involucrar neuronas en un solo segmento medular (es decir, reflejos segmentarios), muchos segmentos (es decir, reflejos intersegmentarios) o estructuras cerebrales (es decir, reflejos suprasegmentarios). Dos tipos importantes de reflejos motoras espinales son el reflejo de retirada y el reflejo miotático.

El reflejo de retirada es provocado por un estímulo nocivo (nociceptivo) y hace que el cuerpo se aleje de ese estímulo con rapidez, por lo general, mediante la flexión de una extremidad (figura 17-15). El reflejo de retirada es un reflejo poderoso que precede a otros reflejos asociados con la locomoción. Cualquiera de las articulaciones principales puede estar involucrada según el sitio de estimulación aferente. Todas las articulaciones de una extremidad (por ejemplo, dedos, muñecas, codo y hombro) suelen estar involucradas. Este reflejo complejo y polisináptico también transfiere el soporte postural hacia el lado contrario del cuerpo mediante un reflejo extensor cruzado y a la vez alerta al procencéfalo acerca del estímulo agresor. El reflejo de retirada también puede provocar la contracción de otros músculos además de las extremidades. Por ejemplo, la irritación de una víscera abdominal puede causar la contracción de los músculos abdominales.

El reflejo miotático o de estiramiento controla el tono muscular y ayuda a mantener la postura corporal. Las terminales nerviosas sensoriales especializadas de los músculos esqueléticos y tendones transmiten información al SNC acerca del estiramiento muscular y la tensión de las articulaciones. Esta información, que controla los mecanismos reflejos posturales, también se transmite al tálamo y a la corteza sensorial y se experimenta como propiocepción, el sentido del movimiento y posición del cuerpo. Para proporcionar esta información, los músculos y sus tendones son abastecidos con 2 tipos de receptores sensoriales: los receptores del huso muscular y los órganos tendinosos de Golgi. Los *husos musculares* son receptores de estiramiento distribuidos por todas partes de un vientre muscular que transmite información acerca de la longitud muscular y su tasa de estiramiento. Los *órganos tendinosos de Golgi* se encuentran en tendones musculares y transmiten información acerca de la tensión muscular o fuerza de contracción

en la unión del músculo y el tendón que se une al hueso. Es probable que un papel de los órganos tendinosos sea ecualizar las fuerzas contráctiles de los diferentes grupos musculares, esparcir la carga sobre todas las fibras para prevenir el daño al músculo local que pueda ocurrir cuando se sobrecargan cantidades pequeñas de fibras.

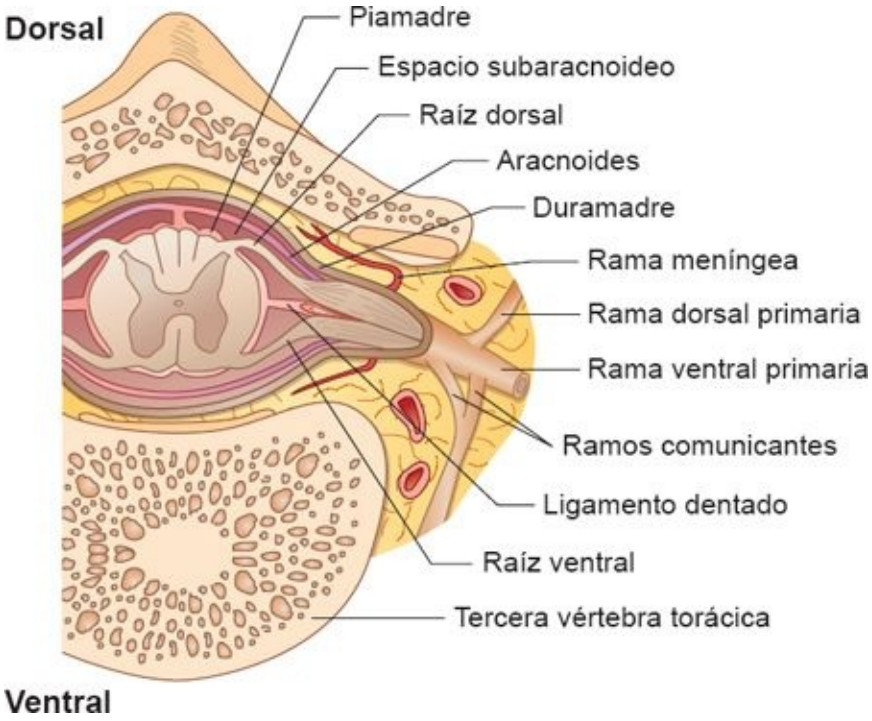


FIGURA 17-14 • Corte transversal de la columna vertebral a nivel de la tercera vértebra torácica, que muestra las meninges, la médula espinal y el origen del nervio espinal y sus ramas.

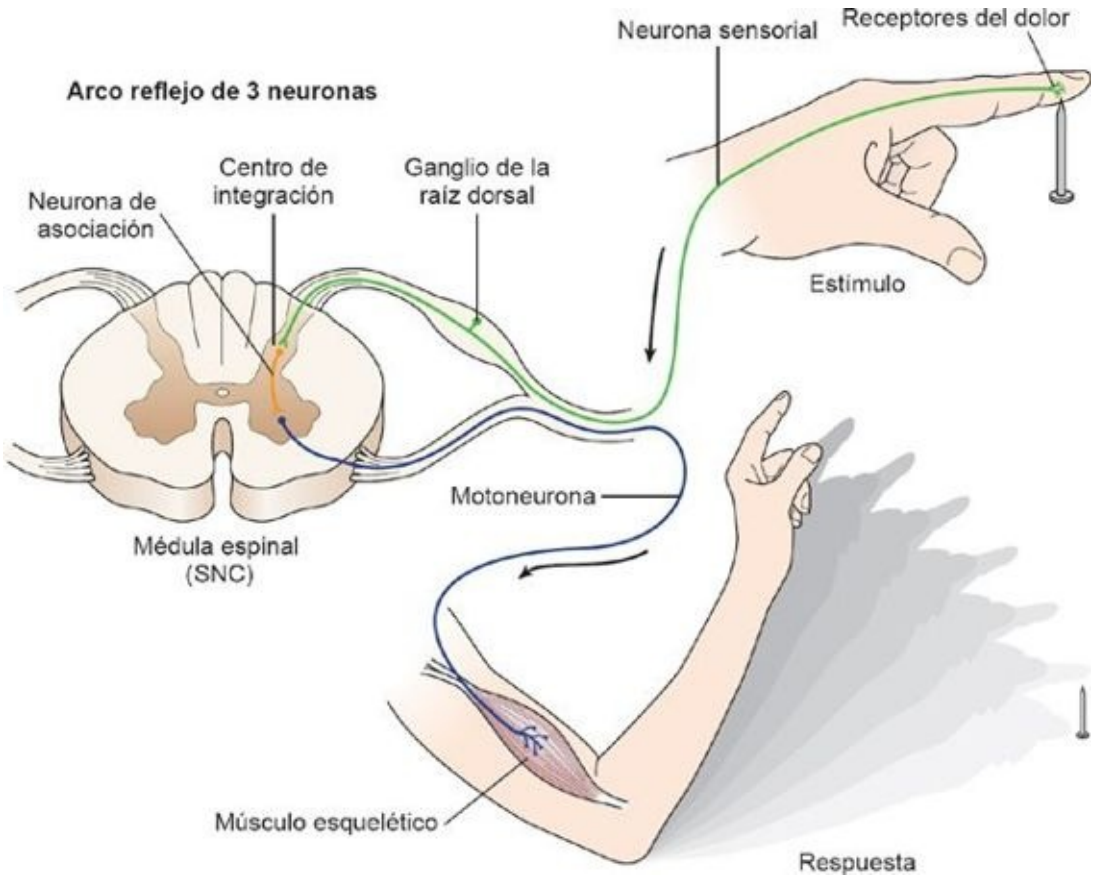


FIGURA 17-15 • Diagrama de un reflejo de retirada, que muestra los elementos esenciales del arco reflejo espinal: un receptor en una neurona sensorial, un centro de integración con una neurona de asociación y un efector (músculo esquelético).

Encéfalo

Con base en su desarrollo embrionario, el encéfalo se puede dividir en 3 regiones: el rombencéfalo, el mesencéfalo y el prosencéfalo (figura 17-16). El rombencéfalo incluye el bulbo raquídeo, la protuberancia y su prolongación dorsal, el cerebelo. Las estructuras del mesencéfalo consisten en 2 pares de prominencias dorsales: los colículos superiores e inferiores. El prosencéfalo, que se divide en 2 hemisferios y está cubierto por la corteza cerebral, contiene masas centrales de sustancia gris, los ganglios basales, y el extremo rostral del tubo neural, el diencéfalo, junto con sus derivados adultos, el tálamo y el hipotálamo.

El término *tronco encefálico* suele utilizarse para referirse al mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (figura 17-16B). Estas regiones del tubo neural están organizadas como los segmentos medulares espinales, excepto que hay más presencia de columnas celulares

longitudinales, lo que refleja la complejidad mayor de los nevios segmentarios craneales. En el tronco encefálico, la estructura y función de la formación reticular se han expandido mucho. En la protuberancia y en el bulbo, la formación reticular contiene redes que controlan funciones básicas de la respiración, la deglución y la locomoción. La integración de estas funciones en un nivel mayor ocurre en el mesencéfalo. La formación reticular está rodeada por los sistemas de tractos largos que conectan al prosencéfalo con partes inferiores del SNC.

Rombencéfalo

El rombencéfalo consiste en el metencéfalo (cerebelo y protuberancia) y el mielencéfalo (bulbo raquídeo). Los trastornos del sueño y los accidentes cerebrovasculares (ACV) son trastornos que afectan al rombencéfalo con frecuencia. Esta área del encéfalo asiste en el manejo de la actividad motora, la postura y funciones principales como la respiración y la circulación sanguínea.

Bulbo raquídeo. El bulbo raquídeo representa los 5 segmentos caudales de la parte encefálica del tubo neural. Las ramificaciones de los NC que entran y salen de él tienen funciones similares a las de los nervios segmentarios. Aunque el área que ocupan las astas ventrales en el bulbo es un tanto pequeña, las áreas de las astas dorsales son grandes, pues procesan una gran cantidad de información que sale de los NC. Los componentes segmentarios de los nervios periféricos del bulbo raquídeo pueden dividirse en aquellos que dejan el tubo neural por la parte ventromedial (es decir, el NC hipogloso) o la dorsolateral (es decir, los NC vago, espinal accesorio, glosofaríngeo y vestibulococlear). Debido a que los signos y síntomas patológicos reflejan la segregación espacial de los componentes del bulbo raquídeo, a los síndromes neurológicos que se originan de traumas, tumores, aneurismas y ACV se les suele clasificar como ventrales o dorsolaterales.

Las MNI eferentes somáticas generales de los segmentos inferiores del bulbo abastecen a los músculos extrínsecos e intrínsecos de la lengua mediante el *nervio hipogloso* (NC XII) **.** El daño al nervio hipogloso resulta en debilidad o parálisis de los músculos de la lengua. Cuando la lengua protruye, se desvía hacia el lado dañado, que es por ende más débil, debido a la mayor fuerza de protrusión del lado normal. Los axones del nervio hipogloso salen del bulbo raquídeo cerca de 2 surcos longitudinales largos que recorren la superficie inferomedial del bulbo. Estos surcos, llamados *pirámides*, contienen las fibras corticoespinales, la mayoría de las cuales se cruza para descender en la

columna lateral hacia el lado opuesto de la médula espinal. Las lesiones de la superfice ventral del bulbo caudal resultan en el síndrome de hemiplejía hipoglótica alterna. Estas lesiones se caracterizan por signos de desnervación ipsilateral (es decir, del mismo lado) de la lengua y debilidad contralateral (es decir, del lado opuesto) o parálisis de las extremidades superiores e inferiores

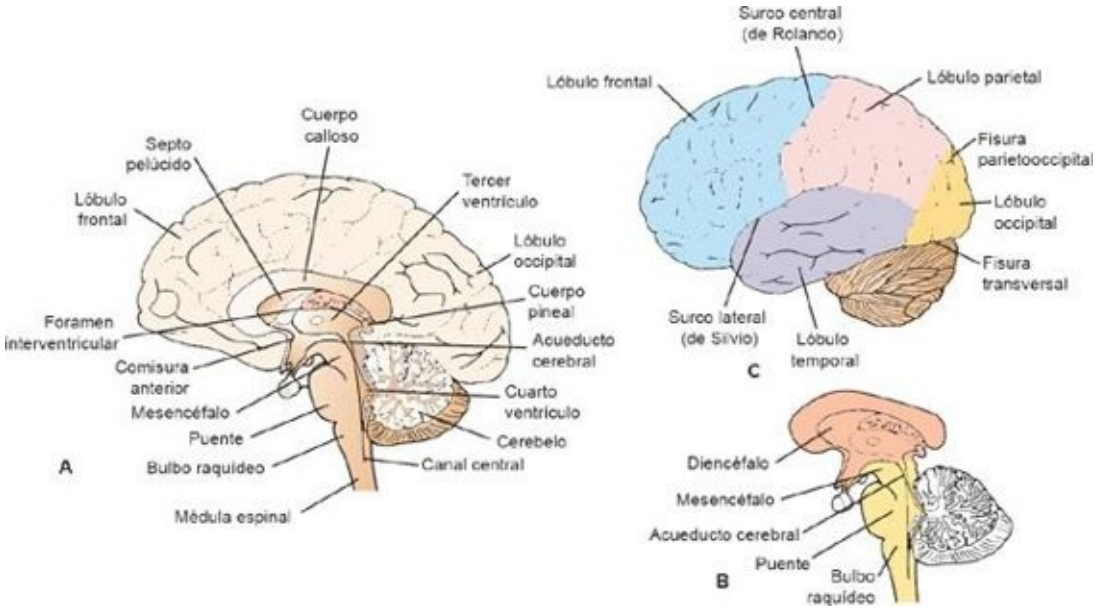


FIGURA 17-16 • (A) Sección mediosagital del encéfalo, que muestra las estructuras del prosencéfalo, mesencéfalo y metencéfalo. (B) Diencéfalo, bulbo raquídeo y el acueducto cerebral que conectan el tercero y el cuarto ventrículo. (C) Vista lateral de los hemisferios cerebrales.

El *nervio vago* (NC x) tiene varios componentes aferentes (sensitivas) y eferentes (motoras). Las neuronas AS generales inervan el oído externo, mientras que las neuronas AV especiales inervan las papilas gustativas faríngeas. Los componentes sensitivos y motores del nervio inervan la faringe, el tractro gastrointestinal (desde la faringe laríngea hasta el colon transverso), el corazón, el bazo y los pulmones. El inicio de muchos reflejos esenciales y funciones normales depende de que la inervación vagal permanezca intacta. Por ejemplo, el 80% de las fibras del nervio vago son aferentes, algunas de las cuales están involucradas en los reflejos del vómito y el hipo, y en retroalimentación continua durante la deglución y el habla. La pérdida unilateral de la función vagal puede resultar en la lentificación de la motilidad gastrointestinal, la aparición permanente de ronquera y la desviación de la úvula lejos del lado dañado. La pérdida bilateral de la función vagal puede dañar con gravedad la conservación de los reflejos cardiovascular y respiratorio. La deglución se puede volver difícil y, en ocasiones, la parálisis

de las estructuras laríngeas causa una obstrucción de las vías respiratorias que pone en peligro la vida.

El esternocleidomastoideo, un músculo poderoso que permite girar la cabeza, y el músculo trapecio, que eleva los hombros, son inervados por el *nervio accesorio espinal* (NC XI), con MNI en los 4 segmentos espinales cervicales superiores. Las raíces pequeñas intermedias de estos niveles segmentarios se combinan y entran en la cavidad craneal a través del foramen magno y salen de foramen yugular con los NC IX y X. La pérdida de la función del nervio accesorio espinal resulta en la caída del hombro del lado dañado cuando se gira la cabeza hacia el lado contrario.

El *nervio glosofaríngeo* (NC IX) es un nervio dorsolateral que contiene los mismos componentes que el nervio vago, pero en un segmento más rostral del tracto gastrointestinal y la faringe. Este nervio proporciona la inervación sensorial visceral especial de las papilas gustativas de la faringe oral y la parte posterior de la lengua; la inervación aferente de la faringe oral y de los barorreceptores del seno carótido; la inervación eferente del ganglio ótico; y la inervación eferente de los músculos estilofaríngeos de la faringe. Aunque no ocurre con frecuencia, cuando se daña este NC se desarrolla anestesia de la faringe oral ipsilateral junto con sequedad bucal a causa de la disminución de la salivación.

El *nervio vestibulococlear* (NC VIII) es un nervio aferente sensorial especial, antes llamado *nervio auditivo*, que está unido a la parte lateral de la unión del bulbo raquídeo y la protuberancia, área conocida con frecuencia como *protuberancia caudal*. Consiste en 2 distintas divisiones sensitivas de fibras: la coclear y la vestibular. Las células corporales en la cóclea del oído interno producen fibras de división coclear. Estas fibras transmiten impulsos relacionados con el sentido de la audición. La división vestibular se forma a partir de 2 ganglios que inervan a los cuerpos celulares del utrículo, el sáculo y los canales semi-circulares, y transmite impulsos relacionados con el posicionamiento de la cabeza y el movimiento corporal en el espacio. La irritación de la división coclear resulta en acúfenos (es decir, un zumbido en los oídos) y la destrucción del nervio resulta en sordera nerviosa. La lesión de la visión vestibular provoca vértigo, nistagmo y algo de inestabilidad postural.

El *nervio facial* (NC VII), y su componente inmediato (el nervio intermedio), es un nervio mixto que tiene componentes tanto aferentes como eferentes. Emerge de la unión de la protuberancia y el bulbo. El nervio intermedio, que contiene neuronas AS generales, AV especiales, AV generales y eferentes viscerales generales, inerva la nasofaringe y las papilas gustativas del paladar. También inerva los 2 tercios anteriores de la lengua, las glándulas

salivales submandibular y sublingual, las glándulas lagrimales y las membranas mucosas de la nariz y del techo de la boca. La pérdida de esta ramificación del nervio facial puede provocar sequedad ocular con riesgo de cicatrización de la cornea y ceguera. Las MNI eferentes faríngeas del nervio facial inervan los músculos que controlan expresiones faciales, como fruncir el entrecejo y sonreir. La pérdida unilateral de la función del nervio facial resulta en la parálisis flácida de los músculos de la mitad de la cara, conocida como *parálisis de Bell*.

Protuberancia. La protuberancia (del latín puente) se desarrolla en el quinto segmento del tubo neural. Por dentro, el canal central de la médula espinal, que se ensancha en la protuberancia y en la parte rostral del bulbo, forma el cuarto ventrículo (figura 17-16B). Un área ensanchada en la superficie ventral de la protuberancia contiene a los núcleos pontinos, que reciben información desde todas partes de la corteza cerebral. Los axones de estas neuronas forman un haz enorme y curvo en la parte lateral del cuarto ventrículo para entrar al cerebelo. En la protuberancia, la formación reticular es grande y contiene el circuito para masticar comida y controlar los movimientos maxilares durante el habla.

El *nervio abducens* (NC vi), que surge de la protuberancia caudal, envía MNI por la parte ventral de cualquier lado de las pirámides y después en dirección anterior hacia la órbita para inervar el músculo recto lateral del ojo. Como su nombre lo indica, este nervio abduce el ojo (rotación lateral o hacia fuera); el daño periférico a este nervio resulta en estrabismo medial, que es la debilidad o pérdida de la abducción ocular.

El *nervio trigé mino* (NC v), que tiene subdivisiones sensitivas y motoras, sale del tronco encefálico de manera lateral en la superficie anterior de la protuberancia. Éste es el nervio sensitivo principal de transmisión de las sensaciones de dolor, temperatura, tacto y propiocepción hacia las regiones superficiales y profundas de la cara. Las regiones inervadas incluyen la piel anterior del cuero cabelludo y la cara; las conjuntivas y las órbitas; las meninges; los senos paranasales; y la boca. Los MNI del nervio trigémino inervan a los músculos esqueléticos relacionados con la masticación y contribuyen a la deglución y el habla, a los movimientos del paladar blando y a la tensión de la membrana timpánica a través del músculo tensor del tímpano. Este músculo tiene una función refleja de protección que mengua el movimiento de los huesecillos del oído medio en presencia de sonidos de alta intensidad.

Cerebelo El cerebelo se encuentra en la fosa posterior del cráneo, arriba de la protuberancia (figura 17-16A). Está separado de los hemisferios cerebrales por un pliegue de duramadre, la tienda del cerebelo. El cerebelo consiste en una pequeña porción media sin par, el *vermis*, y 2 masas laterales grandes, los *hemisferios cerebelosos*. En comparación con la sustancia blanca externa y los núcleos grises internos del tronco encefálico, el cerebelo, así como el cerebro, tiene una corteza externa de sustancia gris que recubre la sustancia blanca. Muchas masas de sustancia gris, los *nucleos cerebelosos profundos*, rodean el techo del cuarto ventrículo. Las células de la corteza cerebelosa y los núcleos profundos interactúan; los axones de estos núcleos envían información hacia varias regiones, en particular a la corteza motora mediante un relevo talámico. Las funciones sinérgicas del cerebelo (es decir, la coordinación temporal y espacial) contribuyen al movimiento de las extremidades, el tronco, la cabeza, la laringe y los ojos, sin importar que el movimiento sea voluntario o uno muy bien aprendido de manera semiautomática o automática. Durante los movimientos que requieren una habilidad alta, la corteza motora envía señales al cerebelo para informarle acerca del movimiento que está por hacerse. El cerebelo hace ajustes continuos, lo que resulta en la fluidez del movimiento, en particular durante maniobras complicadas. Los movimientos que requieren mucha habilidad precisan de un entrenamiento motor extenso, y hay mucha evidencia que sugiere que muchos de estos patrones de movimiento involucran a los circuitos cerebelosos.

El cerebelo recibe impulsos propioceptivos del sistema vestibular; retroalimentación de los músculos, tendones y articulaciones; y señales indirectas de los sistemas somatestésico, visual y auditivo que proporcionan información en segundo plano para el movimiento que se lleva a cabo. Se envía información sensitiva y motora desde cierta área del cuerpo hacia la misma área en el cerebelo. De esta manera, el cerebelo puede valorar de manera continua el estado de cada parte del cuerpo: su posición, su velocidad de movimiento y de qué manera fuerzas como la gravedad se oponen al movimiento. El cerebelo compara lo que pasa en realidad con lo que se pretende que pase. Después transmite las señales correctoras necesarias de vuelta al sistema motor, con lo que lo instruye para incrementar o disminuir la actividad de los grupos musculares que participan de manera que se puedan realizar movimientos fluidos y precisos.

Otra función del cerebelo es menguar el movimiento muscular. Todos los movimientos musculares son pendulares en esencia (es decir, un balanceo de atrás hacia adelante). Con el inicio del movimiento, se desarrolla un ímpetu que debe superarse para poder detener el movimiento. Este ímpetu provocaría

que los movimientos se excedieran si no se les frena. En el cerebelo intacto, señales automáticas detienen el movimiento justo en el punto pretendido. El cerebelo analiza la información propioceptiva para predecir la posición futura de las partes que se mueven, su rapidez de movimiento y el tiempo estimado de movimiento. Esto permite al cerebelo inhibir los músculos agonistas y estimular a los músculos antagonistas cuando el movimiento se aproxima al objetivo pretendido.

Mesencéfalo

El mesencéfalo se desarrolla a partir del cuarto segmento del tubo neural y su organización es similar a la del segmento espinal. Por dentro, el canal central se vuelve a establecer como acueducto cerebral, que une al cuarto ventrículo con el tercero (figura 17-16B). Dos NC eferentes somáticos generales, el nervio oculomotor (NC III) y el nervio troclear (NC IV), salen del mesencéfalo.

Dos haces prominentes de fibras nerviosas, los *pedúnculos cerebrales*, pasan a lo largo de la superficie ventral del mesencéfalo. Estras fibras incluyen los tractos corticoespinales y son las vías motoras principales entre el prosencéfalo y la protuberancia. En la superficie dorsal, 4 «colinas pequeñas», el *colículo superior* y el *colículo inferior*, son áreas de formación cortical. Los colículos inferiores se relacionan con los giros direccionales y, hasta cierto punto, con la percepción de la procedencia de las fuentes de sonido, mientras que los colículos superiores son esenciales para los mecanismos reflejos que controlan los movimientos conjugados durante la inspección visual del entorno.

La sustancia gris central ventral (es decir, el asta ventral) del mesencéfalo contiene las MNI que inervan a la mayoría de los músculos esqueléticos que mueven el globo ocular y elevan los párpados. Estos axones dejan el mesencéfalo a través del nervio oculomotor (NC III). Este nervio también contiene MNI parasimpáticas que controlan la constricción pupilar y la focalización del cristalino a cargo del músculo ciliar (tabla 17-1). El daño al NC III, cuya salida es ventral, y al pedúnculo cerebral adyacente, cuyo sistema de axones corticoespinales está de un lado, resulta en la parálisis del movimiento ocular y una hemiplejía contralateral.

Un grupo pequeño de células en la parte ventral de la sustancia gris central caudal contiene al nervio troclear (NC iv), que inerva al músculo oblicuo superior ocular. Este músculo mueve la parte superior del ojo hacia abajo y hacia la nariz cuando éste se aduce o vuelve hacia dentro. El nervio troclear sale de la superficie dorsal del mesencéfalo y se decusa (cruzan al otro lado) antes de salir del tronco encefálico. Las lesiones del nervio troclear

afectan la mirada hacia abajo en el lado contrario al del músculo desnervado, lo que produce diplopia o visión doble. Bajar las escaleras se vuelve particularmente difícil. Debido a que la función principal del músculo oblicuo superior es la rotación hacia dentro del globo ocular, las personas con daños en el nervio troclear suelen inclinar sus cabezas hacia el lado dañado.

Prosencéfalo

La parte más rostral del encéfalo, el prosencéfalo, consiste en el telencéfalo, o «cerebro terminal», y el diencéfalo, o «cerebro intermedio». El diencéfalo constituye el núcleo del prosencéfalo y el telencéfalo constituye los hemisferios cerebrales.

Diencéfalo. Tres de los segmentos cerebrales más anteriores forman un asta dorsal ensanchada y un asta ventral con un canal central angosto, profundo y ensanchado (el tercer ventrículo) que separa a ambos lados. Esta región se llama diencéfalo. La parte del asta dorsal del diencéfalo es el tálamo y el subtálamo, y la parte del asta ventral es el hipotálamo (figura 17-17). El nervio óptico (NC II) y la retina son excrecencias del diencéfalo.

El tálamo consiste en 2 masas grandes y con forma de huevo, una en cada lado del tercer ventrículo. Se divide en muchas partes principales y cada una se divide en núcleos distintos, que son las estaciones principales de relevo de la información que va a y viene de la corteza cerebral. Todas las vías sensitivas tienen proyecciones directas a los núcleos talámicos, que transmiten información a áreas restringidas de la corteza sensitiva. La coordinación e integración de los estímulos sensitivos periféricos ocurren en el tálamo, así como la interpretación un tanto burda de percepciones auditivas muy emocionales que ocurre y puede recordarse. Por ejemplo, una persona puede recuperarse de un coma profundo en el que la actividad de la corteza cerebral es mínima y recordar un poco de lo dicho en conversaciones a lado de su cama.

El tálamo también tiene un papel en el relevo de información crucial acerca de las actividades motoras de áreas selectas de la corteza motora. Una es la vía que va desde la corteza cerebral hacia la protuberancia y el cerebelo, y después mediante el tálamo, vuelve a la corteza motora. La segunda es el circuito de retroalimentación que viaja desde la corteza hacia los ganglios basales, luego al tálamo y después vuelve a la corteza. El subtálamo también contiene sistemas de control de movimiento relacionados con los ganglios basales.

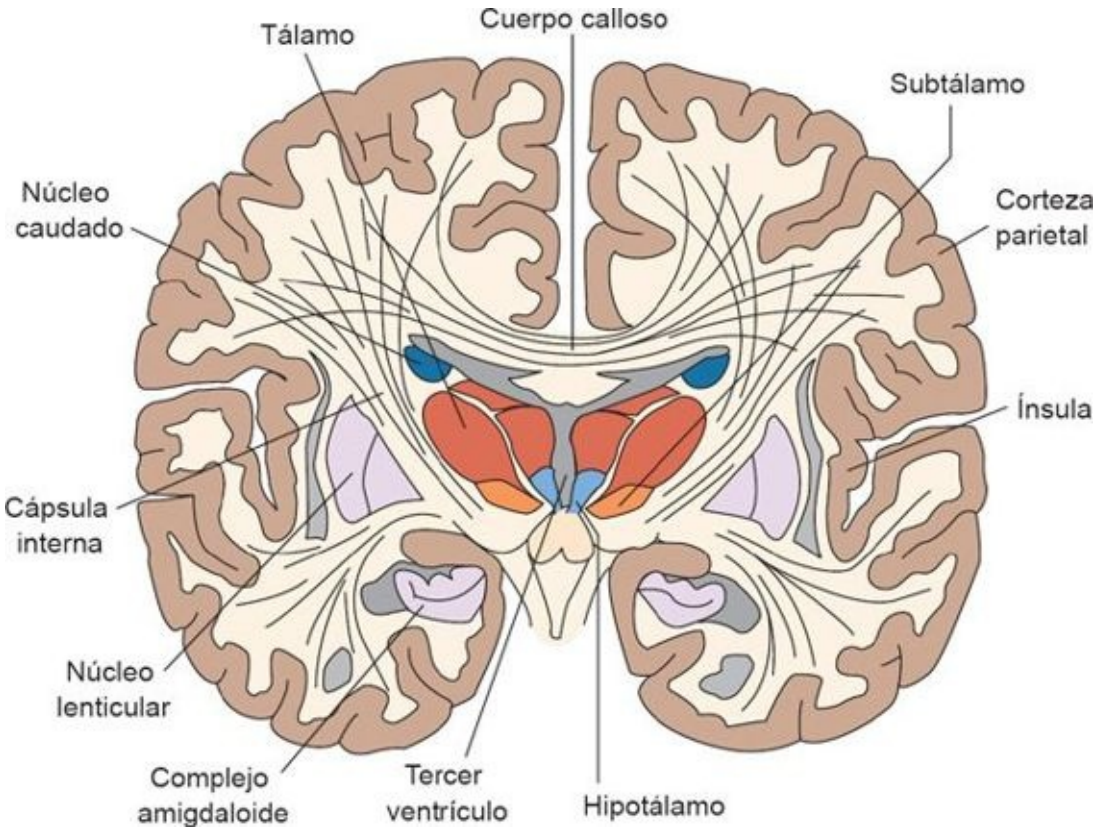


FIGURA 17-17 • Sección frontal del encéfalo que pasa por el tercer ventrículo, mostrando el tálamo, subtálamo e hipotálamo, la cápsula interna, el cuerpo calloso y los núcleos basales (núcleo caudado, núcleo lenticular), el complejo amigdalino, ínsula y la corteza parietal.

A través de sus conexiones con el sistema activador reticular ascendente, el tálamo procesa influencias neurales que son básicas para los ritmos excitatorios corticales (es decir, los que se registran en una electroencefalografía), para los ciclos esenciales de sueño–vigilia y para los procesos de respuesta a estímulos. Además de sus conexiones corticales, los núcleos talámicos se conectan entre ellos y con estructuras encefálicas no talámicas vecinas tales como el sistema límbico. Mediante sus conexiones con el sistema límbico, algunos núcleos talámicos están implicados en la relación entre los estimulos y las respuestas emocionales que desencadenan.

El hipotálamo se encuentra debajo del tálamo y representa la porción del asta ventral del diencéfalo. También rodea al tercer ventrículo e incluye una extensión ventral, la neurohipófisis (es decir, el lóbulo posterior de la glándula pituitaria). El hipotálamo es el área de integración del nivel de dominio máximo del control homeostático del ambiente interno del cuerpo. La preservación de las concentraciones de gas sanguíneo, del equilibrio de agua, del consumo de alimento y de aspectos principales del control endocrino y del

SNA requieren la función hipotalámica.

La cápsula interna es una banda amplia de fibras de proyección que se encuentra entre el tálamo, por la parte medial, y los ganglios basales, por la parte lateral (figura 17-17). Contiene todas las fibras que conectan a la corteza cerebral con estructuras más profundas, como los ganglios basales, el tálamo, el mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo raquídeo y la médula espinal.

Hemisferios cerebrales. Los 2 hemisferios cerebrales son excrecencias laterales del diencéfalo. Por dentro, los hemisferios cerebrales contienen los ventrículos laterales, que están conectados al tercer ventrículo del diencéfalo por un agujero pequeño llamado *foramen interventricular* (figura 17-16A). Los axones del nervio olfatorio (NC i) terminan en la porción más antigua del cerebro, el bulbo olfatorio, donde ocurre el procesamiento inicial de la información olfativa. Los axones de proyección del bulbo olfatorio transmiten información a través de los tractos olfatorios hacia el tálamo y otras partes de la corteza cerebral (es decir, la corteza orbital), donde ocurren reflejos relacionados con el olfato y percepciones olfativas.

Un área gruesa de axones mielinizados llamada *cuerpo calloso* conecta a la corteza cerebral de ambos lados del cerebro (figura 17-17). Dos comisuras más pequeñas, las comisuras anterior y posterior, conectan a ambos lados de las regiones más especializadas del cerebro y el diencéfalo.

Las superficies de los hemisferios son lateral (los lados), medial (el área entre ambos lados del encéfalo) y basal (ventral). La corteza cerebral es la neocorteza de 6 capas cuya evolución es reciente. En la superficie de los hemisferios se encuentran muchos rebordes y surcos. Una *circunvolución* es un reborde entre 2 surcos y a los surcos también se les conoce como cisuras o fisuras. La corteza cerebral se divide de manera arbitraria en lóbulos nombrados como los huesos que los cubren: frontal, parietal, temporal y occipital (figura 17-16C).

Ganglios basales. Un corte a través de los hemisferios cerebrales revela la superficie de la corteza cerebral, una capa subcortical de sustancia blanca hecha de masas de axones mielinizados, y masas profundas de sustancia gris, los ganglios basales que rodean al ventrículo lateral (figura 17-17). Los ganglios basales se encuentran en cualquier lado de la cápsula interna, justo en la parte lateral del tálamo. Los ganglios basales son el *núcleo caudado* (con cola), que tiene forma de coma; el *putamen*, que tiene forma de escudo, y el *globus pallidus* («globo pálido»). El término *striatum*,«cuerpo estriado», se refiere al núcleo caudado más el putamen. Juntos, el globo pálido y el putamen

forman el *núcleo lenticular* («en forma de lente»).

Los ganglios basales permiten la realización de las posturas y movimientos axiales y proximales, hayan sido o no aprendidos con anterioridad, que aumentan y añaden gracia a los movimientos manipulativos controlados por las motoneuronas superiores (MNS). Estos movimientos en segundo plano se conocen como *movimientos asociados*. Los ganglios basales intactos y funcionales permiten el balanceo del brazo al caminar y correr. Los ganglios basales también están implicados en los movimientos de seguimiento posteriores al lanzamiento de una pelota o al blandir un palo. Así como en la corteza motora, los núcleos del lado izquierdo controlan el movimiento del lado derecho del cuerpo y viceversa. Los circuitos que conectan a la corteza premotora y la corteza motora suplementaria, los ganglios basales y algunas partes del tálamo permiten la realización de los movimientos asociados requeridos para acciones que exigen mucha habilidad. La enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y algunas formas de parálisis cerebral, entre otros trastornos que involucran a los ganglios basales, resultan en la liberación frecuente o continua de patrones anómalos de movimientos posturales o axiales y proximales. Si el daño a los ganglios basales se encuentra de un lado, los movimientos ocurren en el lado contrario del cuerpo. Estos patrones de movimiento automático sólo se detienen durante el sueño, pero en algunas condiciones, los movimientos son tan violentos que conciliar el sueño se vuelve difícil.

Lóbulo frontal. El lóbulo frontal se extiende desde el polo frontal hasta la cisura central (es decir, fisura) y la cisura lateral lo separa del lóbulo temporal. Por su parte rostral, se puede subdividir a cada lóbulo frontal en el polo frontal, y por su parte lateral, en las circunvoluciones superior, media e inferior, que continúan por la superficie interna sobre los ojos y forman la corteza orbitaria. Estas áreas se asocian con los núcleos talámicos mediales, que también se relacionan con el sistema límbico. Se piensa que la función de la corteza prefrontal está relacionada con la anticipación y predicción de las consecuencias de la conducta.

La circunvolución precentral (área 4), junto a la cisura central, es la *corteza motora primaria* (figura 17-18). Esta área de la corteza permite el control de los movimientos precisos de los músculos flexores de manos y pies, y del aparato fonador, necesario para el habla. Justo en frente de la circunvolución precentral está una región de la corteza frontal llamada *corteza de asociación premotora* o *motora*. Esta región (área 8 y área rostral 6) se relaciona con la planificación de patrones de movimientos aprendidos

complejos, y el daño a estas áreas resulta en dispraxia o apraxia. Esto no impide la manipulación de un desarmador, pero sí la de su empleo apropiado para aflojar un tornillo. La corteza motora primaria y la corteza motora de asociación se conectan con núcleos talámicos laterales, a través de los cuales reciben retroalimentación de los ganglios basales y el cerebelo. En la superficie medial del hemisferio, el área premotora incluye una *corteza motora suplementaria* relacionada con el control de los patrones de movimiento bilateral que requieren de mucha destreza.

Lóbulo parietal. El lóbulo parietal del cerebro se encuentra detrás de la cisura central (es decir, la circunvalución poscentral) y por arriba de la cisura lateral. La franja de corteza que rodea a la cisura central se conoce como *corteza somatosensorial primaria* (áreas 3, 1 y 2) porque recibe información sensitiva muy específica desde los núcleos laterales del tálamo. Justo por detrás de la corteza sensitiva primaria está la *corteza de asociación somatestésica* (áreas 5 y 7), que se conecta con los núcleos talámicos y con la corteza sensitiva primaria (figura 17-18). Esta región es necesaria para la percepción somatestética (es decir, la apreciación de la importancia de la información sensitiva integrada de varios sistemas sensitivos), en especial con respecto a la percepción de «dónde» está el estímulo en el espacio y en relación con las partes corporales. Las lesiones localizadas de esta región pueden resultar en la incapacidad de reconocer la importancia de un objeto (un trastorno conocido como *agnosia*). Con los ojos cerrados, una persona puede sentir un desarmador y describirlo en términos de su figura y textura, sin embargo, no podrá integrar la información sensitiva requerida para identificarlo como un desarmador.

Lóbulo temporal. El lóbulo temporal se encuentra por debajo de la cisura lateral y se fusiona con los lóbulos parietal y occipital. Consiste en un polo temporal y 3 circunvoluciones primarias: la superior, la media y la inferior. La corteza auditiva primaria (área 41) incluye la parte de la circunvolución temporal superior que se extiende hasta la cisura lateral (figura 17-18). Esta áera es de particular importancia para la discriminación de sonidos que entran en oídos diferentes. Recibe proyecciones de impulsos auditivos medante el colículo inferior del mesencéfalo y un núcleo talámico ventrolateral. La parte más expuesta de la circunvolución temporal superior involucra la asociación auditiva o área de percepción (área 22). Los aspectos de la audición que dan significado a algunos patrones sonoros requieren que esta área funcione apropiadamente. La descripción de las porciones restantes de la corteza

cerebral no es tan completa, pero parecen ser importantes para los recuerdos de la memoria de largo plazo. Esto es cierto en particular con respecto a la percepción y memoria de patrones sensitivos complejos tales como las figuras geométricas y rostros (es decir, reconocer «qué» o «quién» es el estímulo).

Lóbulo occipital. El lóbulo occipital se localiza por detrás de los lóbulos temporal y parietal, y la separación entre el lóbulo occipital y estos otros lóbulos es arbitraria (figura 17-18). La superficie medial del lóbulo occipital contiene un surco profundo que se extiende desde el lóbulo límbico hasta el polo occipital, la *cisura calcarina*, rodeada por la corteza visual primaria (área 17). Inmediatamente por arriba y por debajo de esta corteza se encuentra la *corteza visual de asociación* (áreas 18 y 19), que se extiende sobre la parte lateral del polo occipital. Esta área está estrechamente conectada con la corteza visual primaria y con núcleos complejos del tálamo. La integridad de la corteza de asociación es necesaria para la función visual gnóstica, que permite que se lleve a cabo la comprensión del significado de las experiencias visuales, tales como las experiencias de color, movimiento, percepción profunda, patrones, formas y localización espacial.

Las áreas neocorticales del lóbulo parietal, localizadas entre las cortezas somatestésica y visual, contribuyen a relacionar la textura, o sensación táctil, y la localización de un objeto con su imagen visual. Entre las áreas de asociación auditiva y visual se localiza la *región parietooccipital*, necesaria para relacionar el significado de un sonido y una imagen con un objeto o persona.

Sistema límbico. La porción medial del cerebro se organiza en forma de bandas concéntricas de corteza, el *sistema límbico*, que rodea la zona de comunicación entre el ventrículo lateral y el tercer ventrículo. La banda más interna, localizada inmediatamente por arriba y por debajo de la superficie de corte del cuerpo calloso, es una estructura plegada que no se percibe a simple vista y consiste en una corteza antigua formada por 3 capas que termina con el hipocampo en el lóbulo temporal. Inmediatamente por fuera del área de plegamiento se observa una banda de corteza de transición, que comprende las circunvoluciones cingulada y parahipocámpica (figura 17-19). El lóbulo límbico establece conexiones recíprocas con los núcleos medial e intralaminar del tálamo, los núcleos profundos del cerebro (p. ej., núcleos amigdalinos, núcleos septales), y el hipotálamo. En general, esta región del cerebro está relacionada con la experiencia emocional y el control de la conducta relacionada con la emoción. La estimulación de áreas específicas de este

sistema puede generar sensaciones de miedo, ansiedad marcada o placer intenso. También puede producir conductas violentas, como ataque, defensa o un lenguaje explosivo y emocional.

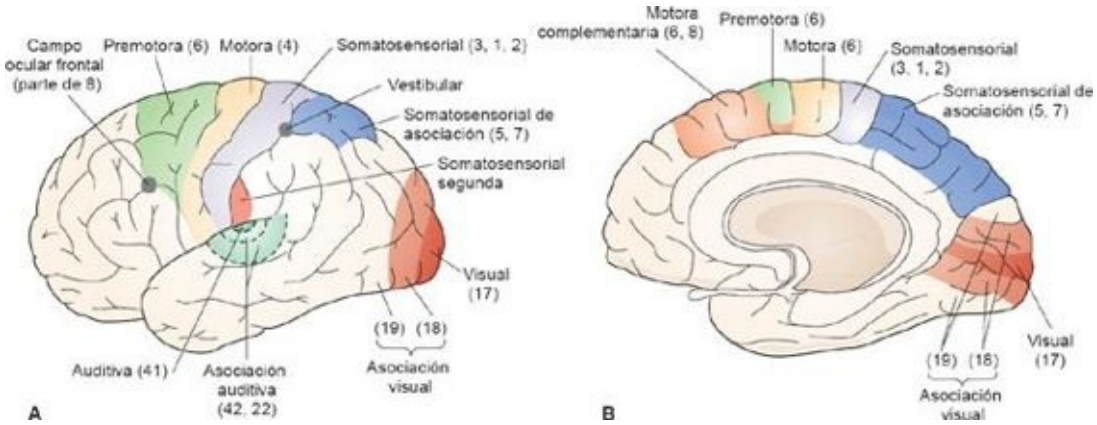


FIGURA 17-18 • Áreas motoras y sensitivas de la corteza cerebral. (A) Vista lateral izquierda de la corteza cerebral. (B) Este diagrama representa las áreas del encéfalo que se han seccionado en el plano medio.

Meninges

En el interior del cráneo y de la columna vertebral, el cerebro y la médula espinal están libremente suspendidos y protegidos por varias capas de tejido conectivo denominadas *meninges* (figura 17-20). Todas las superficies de la médula espinal, el cerebro y los nervios segmentarios están cubiertas por una delicada capa de tejido conectivo llamada *piamadre*. Esta capa tisular protectora recubre los vasos sanguíneos superficiales y los vasos sanguíneos que ingresan en el cerebro y en la médula espinal. Una segunda capa muy delicada, avascular y hermética al pasaje del agua, llamada *aracnoides*, recubre la totalidad del SNC. El líquido cefaloraquídeo está contenido en el espacio subaracnoideo. Inmediatamente por fuera de la aracnoides se observa una vaina continua de tejido conectivo resistente, la *duramadre*, que confiere máxima protección al cerebro y a la médula espinal. La duramadre craneal a menudo se divide en 2 capas, y la capa más externa actúa como periostio de la superficie interna del cráneo.

La capa interna de la duramadre forma 2 pliegues principales: un pliege longitudinal conocido como *hoz del cerebro* y un pliegue transversal denominado *tienda del cerebelo*, que sujeta el cerebro al cráneo (figura 17-21). La hoz del cerebro se sitúa en la cisura interhemisférica y separa ambos hemisferios cerebrales. Se sujeta a la parte frontal de la cresta del hueso etmoidal y termina de manera continua con la tienda del cerebelo.

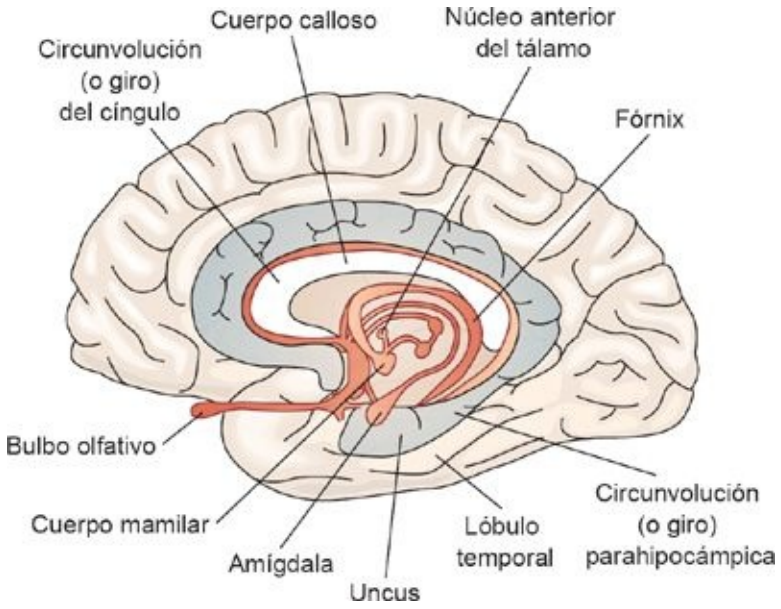


FIGURA 17-19 • El sistema límbico incluye la corteza límbica (circunvolución (o giro) del cíngulo, circunvolución (o giro) parahipocámpica, uncus) y las estructuras subcorticales asociadas (tálamo, hipotálamo, amígdala).

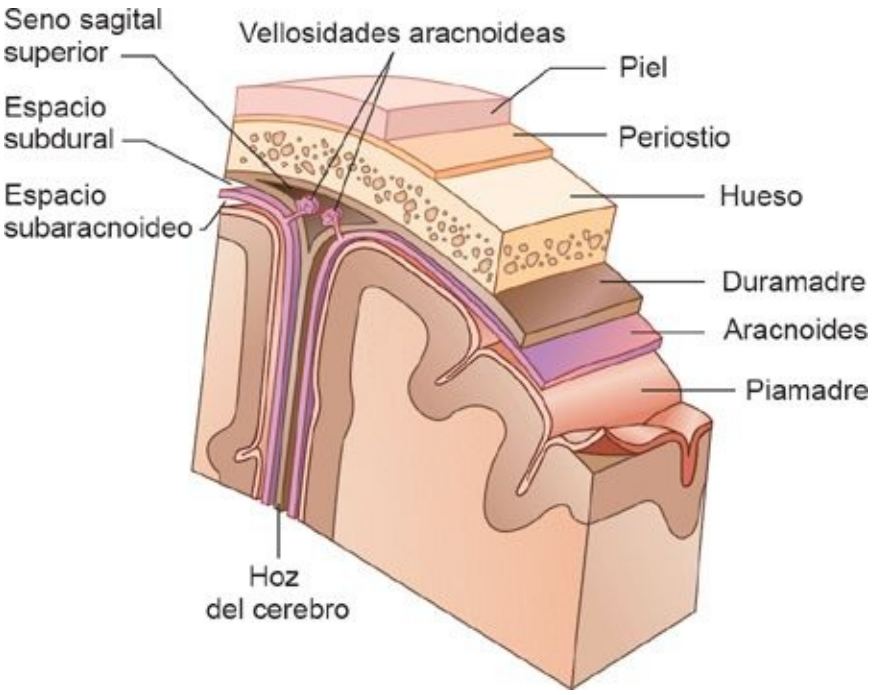


FIGURA 17-20 • Meninges craneales. Las vellosidades aracnoide as, mostradas dentro del seno sagital superior, son uno de los sitios de la absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia la sangre.

La tienda del cerebelo es un amplio tabique semicircular que actúa como una hamaca que sostiene los lóbulos occipitales arriba del cerebelo. La hoz del cerebro se sujeta a la tienda del cerebelo y la sostiene, dándole un aspecto de

tienda. La tienda del cerebelo se fija a la porción petrosa del hueso temporal y a la silla dorsal del piso craneal, con la formación de una brecha o hendidura semicircular en la línea media para permitir el pasaje del cerebro medio desde la fosa posterior. También forma un tabique resistente que separa las fosas craneales anterior y media, que contienen los hemisferios cerebrales, desde la fosa posterior, que se localiza en la parte interior, y contiene el tronco cerebral y el cerebelo. Esta compartimentalización es el fundamento racional de los términos *supratentorial* (arriba de la tienda) e *infratentorial* (debajo de la tienda). Los hemisferios cerebrales y el diencéfalo son estructuras supratentoriales, mientras que la protuberancia, el cerebelo y el bulbo raquídeo son estructuras infratentoriales.

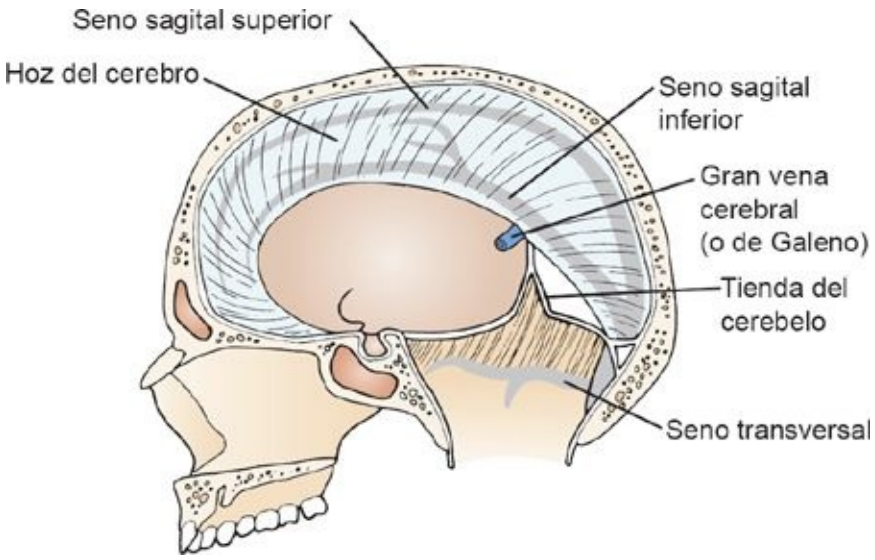


FIGURA 17-21 • Duramadre craneal. El cráneo está abierto para mostrar la hoz del cerebro y las porciones derecha e izquierda de la tienda del cerebelo, así como algunos senos venosos craneales.

En condiciones normales, la tienda del cerebelo y la hoz del cerebro sostienen y protegen el cerebro, que flota en el LCR dentro de un espacio cerrado. Sin embargo, ciertos traumatismos violentos pueden hacer que los afilados bordes de estos pliegues dañen el cerebro. Algunas lesiones ocupantes, tales como tumores o hematomas en vías de expansión, pueden comprimir el cerebro contra estos bordes o a través de la hendidura de la tienda del cerebelo (hernia). Esto puede provocar la compresión, contusión o destrucción del tejido cerebral, con déficit resultantes que, a menudo, son permanentes.

Sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo

El sistema ventricular está compuesto por una serie de cavidades cerebrales ocupadas por LCR (figura 17-22). El LCR sostiene y protege al cerebro y a la médula espinal inmersos en él. El LCR contribuye al mantenimiento de un medio iónico constante que facilita la difusión de nutrientes, electrolitos y productos finales del metabolismo hacia el líquido extracelular que rodea las neuronas y la neuroglía del SNC. El LCR ocupa los ventrículos y sostiene la masa cerebral. Dado que ocupa el espacio subaracnoideo que rodea al SNC, en cierta medida contribuye a distribuir y amortiguar toda fuerza física que ejerza un impacto en el cráneo o en la columna vertebral.

Una delgada capa de neurogliocitos, denominada *epéndimo*, cubre los ventrículos y el conducto raquídeo. En el techo de los ventrículos lateral, tercero y cuarto, el epéndimo experimenta una notable expansión. El LCR es producido por masas rojizas diminutas de ependimocitos y capilares especializados, llamadas *plexo coroideo*, que se proyectan hacia el interior de los ventrículos. El LCR es un ultrafiltrado de plasma sanguíneo, compuesto en su mayoría por agua y otros elementos, y su composición es similar a la del líquido extracelular del cerebro (tabla 17-3). La cantidad de LCR que se produce al día es de aproximadamente 500 ml. La cantidad de LCR en el sistema ventricular en un momento dado es de 125 ml a 150 ml, lo que implica que el LCR se absorbe de forma continua.

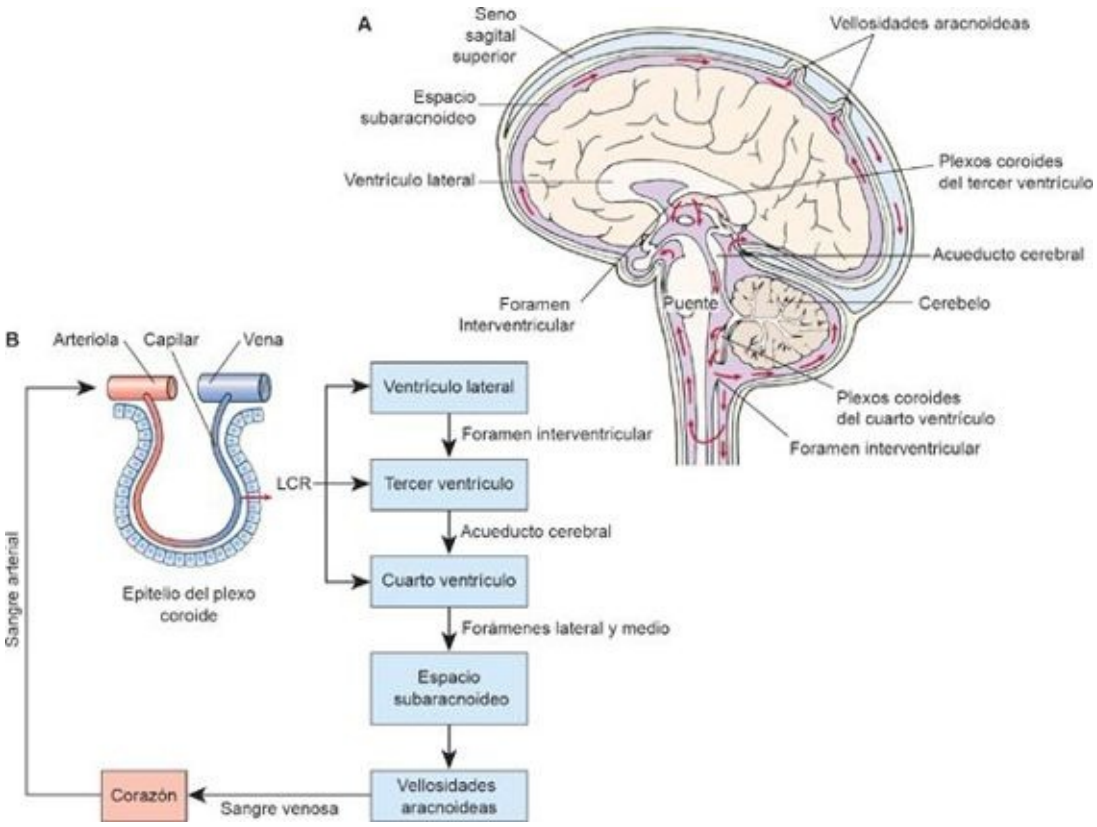


FIGURA 17-22 • (**A**) El flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el momento de su formación a partir de la sangre en los plexos coroides hasta su retorno a la sangre en el seno sagital superior. Los plexos de los ventrículos laterales no aparecen en la ilustración. (**B**) El LCR es un filtrado sanguíneo producido por el epitelio de los plexos coroides que se encuentran en cada ventrículo cerebral. El LCR fluye desde los ventrículos laterales a través del foramen interventricular, o agujero de Monro hacia el tercer ventrículo. Desde el tercer ventrículo, el LCR es transportado al cuarto ventrículo a través del acueducto cerebral o acueducto de Silvio. Tres aberturas, un agujero de Magendie en la línea media y 2 pequeños agujeros laterales (o de Luschka) llevan el LCR hacia el espacio subaracnoideo, desde donde regresa a la circulación venosa a través de las vellosidades aracnoideas.

TABLA 17-3 COMPOSICIÓN DEL LÍQUIDO CEREBROESPINAL EN COMPARACIÓN CON EL PLASMA

SUSTANCIA	PLASMA	LÍQUIDO CEREBROESPINAL
Proteína (mg/dl)	6 000,00	20,00
Na^+ (mEq/l)	145,00	141,00
Cl^- (mEq/l)	101,00	124,00
K^+ (mEq/l)	4,50	2,90
HCO_3^- (mEq/l)	25,00	24,00
pH	7,4	7,32
Glucosa (mg/dl)	92,00	61,00

El LCR que se produce en lo ventrículos debe fluir a través del agujero interventricular, el tercer ventrículo, el acueducto cerebral y el cuarto ventrículo para egresar del sistema ventricular. Hay 3 agujeros que permiten el pasaje del LCR hacia el espacio subaracnoideo. Dos de estos orificios, o agujeros de Luschka, se localizan en los ángulos laterales del cuarto ventrículo. El tercer orificio, o agujero medial de Magendie, se localiza en la línea media en el extremo caudal del cuarto ventrículo (figura 17-23). El LCR después desciende hacia el espacio subaracnoideo que rodea la médula espinal, sobre todo en su parte dorsal, y retorna hacia la cavidad craneal a lo largo de su superficie ventral.

La reabsorción del LCR hacia el sistema vascular se produce a lo largo de los lados del seno sagital superior en las fosas anteriores y media. El espacio subaracnoideo emite proyecciones, denominadas *vellosidades aracnoideas*, que atraviesan la duramadre interna y las paredes venosas del seno sagital superior. La reabsorción del LCR hacia el sistema vascular se produce en respuesta a un gradiente de presión. La presión normal del LCR es de alrededor de 60 mm H_2O a 180 mm H_2O en decúbito lateral[7]. La microestructura de las vellosidades aracnoideas determina que si la presión del LCR disminuye por debajo de alrededor de 50 mm H_2O, los conductos se colapsan y bloquean el flujo invertido. De este modo, las vellosidades aracnoideas actúan como válvulas unidireccionales que permiten el flujo de LCR hacia la circulación sanguínea del seno sagital e impiden su retorno al espacio subaracnoideo.

Barreras hematoencefálicas del líquido cefarrolaquídeo y el encéfalo

El mantenimiento de un medio ambiente químicamente estable es esencial para la función del cerebro. En la mayoría de las regiones del cuerpo, el líquido extracelular experimenta pequeñas fluctuaciones del pH y la concentración de hormonas, aminoácidos y iones de potasio durante las actividades habituales diarias, tales como la ingesta de alimentos y el ejercicio. Si estas mismas fluctuaciones se produjeran en el cerebro tendría lugar una actividad nerviosa descontrolada, dado que ciertas sustancias como los aminoácidos actúan como neurotransmisores, y ciertos iones como el potasio afectan el umbral para la descarga nerviosa. Dos barreras, la barrera hematoencefálica y la barrera cerebroespinal, contribuyen al mantenimiento de la estabilidad química del medio ambiente cerebral. Las únicas sustancias que ingresan al cerebro con relativa facilidad son el agua, el dióxido de carbono y el oxígeno. El transporte de otras sustancias entre el cerebro y la sangre es un proceso más

lento y controlado.

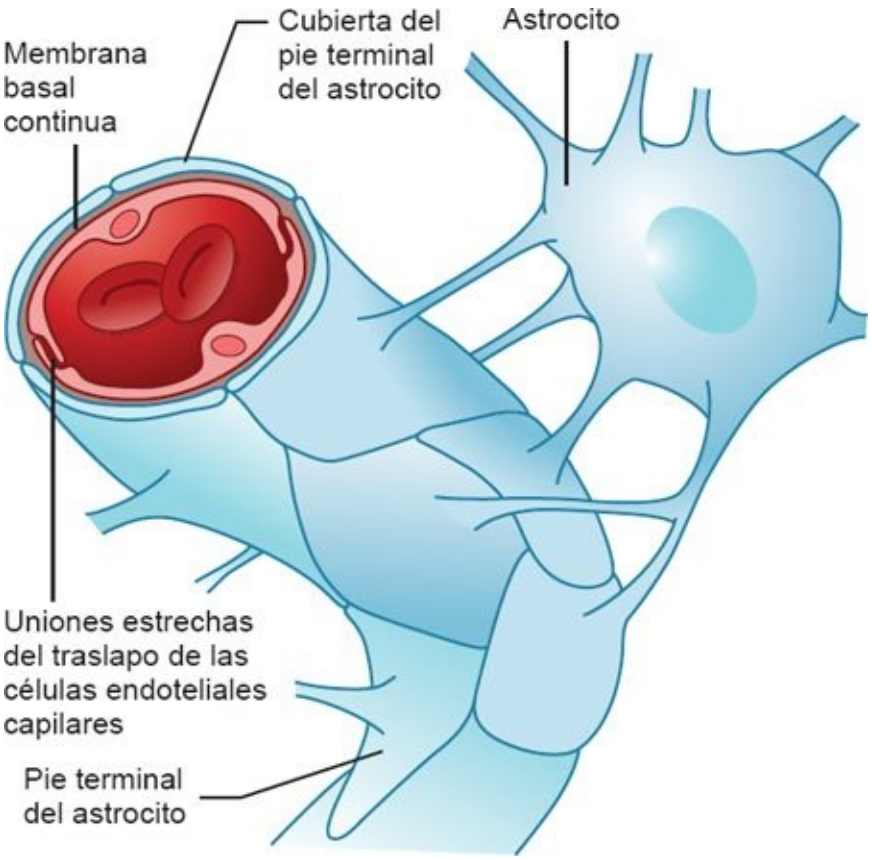


FIGURA 17-23 • Los 3 componentes de la barrera hematoencefálica: el astrocito y el pie terminal del astrocito que envuelve los capilares, la membrana basal capilar y las uniones estrechas que unen el traslapo de las células endoteliales capilares.

La barrera hematoencefálica depende de las características singulares de los capilares cerebrales. Las células endoteliales de los capilares cerebrales están unidas entre sí por uniones estrechas continuas. Además, la mayoría de los capilares cerebrales están rodeados de una membrana basal y las prolongaciones de células de sostén cerebral, denominadas *astrocitos* (figura 17-23). La barrera hematoencefálica permite el pasaje de compuestos esenciales y bloquea el ingreso de sustancias indeseables. Los sistemas de transporte invertidos eliminan sustancias desde el medio cerebral. Las moleculas de gran tamaño, como las proteínas y los péptidos, en su mayoría no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Las lesiones cerebrales agudas, como traumatismos e infecciones, inducen un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y alteran las concentraciones cerebrales de proteínas, agua y electrolitos.

La barrera hematoencefálica impide el ingreso al cerebro de numerosos

fármacos. La mayoría de los compuestos muy hidrosolubles son excluidos del cerebro, sobre todo moléculas con una carga iónica elevada, como las catecolaminas. Por el contrario, las capas lipídicas de la barrera hematoencefálica son permeables a numerosos compuestos liposolubles. Algunos fármacos, como el antibiótico cloranfenicol, son muy liposolubles y, por lo tanto, ingresan al cerebro con facilidad. Otros medicamentos son escasamente liposolubles y no ingresan al cerebro o atraviesan lentamente la barrera hematoencefálica. El alcohol, la nicotina y la heroína son muy liposolubles y entran al cerebro con rapidez. Algunas sustancias que ingresan al endotelio capilar son convertidas mediante procesos metabólicos en una forma química que no puede ingresar al cerebro.

Los capilares cerebrales son mucho más permeables al nacer que durante la edad adulta y la barrera hematoencefálica madura durante los primeros años de vida. En los neonatos con ictericia marcada, la bilirrubina puede atravesar la barrera hematoencefálica inmadura y provocar kernicterus y daño cerebral. En los adultos, la barrera hematoencefálica impide que la bilirrubina ingrese al cerebro, y no afecta al sistema nervioso.

Las células ependimarias, que cubren el plexo coroideo, están interconectadas por uniones estrechas y forman una barrera hematoespinal que impide la difusión de numerosas moléculas desde la sangre de los capilares del plexo coroideo hacia el LCR. El transporte de agua a través de las células epiteliales coroideas tiene lugar por ósmosis. El oxígeno y el dióxido de carbono pasan al LCR por difusión, lo que determina que las presiones parciales de estos gases en el LCR sean aproximadamente equivalentes a las del plasma. Los niveles elevados de sodio y de potasio presentes en el LCR están sujetos a una regulación activa y se mantienen en valores relativamente constantes. Los lípidos y las hormonas no peptídicas difunden con relativa facilidad a través de la barrera, pero las moléculas de gran tamaño, como las proteínas, péptidos, muchos antibióticos y otros fármacos, en general no ingresan al LCR. El epitelio coroide utiliza energía en la forma de trifosfato de adenosina (ATP) para la secreción activa de muchos compuestos, como proteínas, iones de sodio y diversos micronutrientes como las vitaminas C, B (piridoxina) y folato. Dado que el LCR resultante presenta un nivel relativamente ele-6 vado de sodio, el cloruro y el bicarbonato de cargas negativas difunden hacia el interior del LCR en respuesta a un gradiente iónico. Las células coroides también generan bicarbonato a partir del dióxido de carbono presente en la sangre. Este bicarbonato es importante para la regulación del pH del LCR.

Hay mecanismos que facilitan el transporte de otras moléculas, como la

glucosa, sin gasto de energía. El amoníaco, un metabolito tóxico de la actividad nerviosa, se convierte en glutamina por la acción de los astrocitos. La glutamina pasa al plasma a través del epitelio coroide por un proceso de difusión facilitada. Esto ejemplifica una función principal del LCR; es decir, la eliminación de productos de deshecho tóxicos del SNC. Dado que el cerebro y la médula espinal están desprovistos de condutos linfáticos, el LCR cumple esta función.

Numerosas áreas específicas del cerebro no poseen barrera hematoencefálica. Una de estas áreas está representada por el extremo caudal del cuarto ventrículo (área postrema), donde los receptores especializados que perciben el nivel de dióxido de carbono del LCR regulan la función respiratoria. Otra área desprovista de barrera hematoencefálica es la pared del tercer ventrículo, que permite a las neuronas hipotalámicas monitorear la glucemia.

Esto permite que los centros hipotalámicos sientan y respondan a la glucemia a través de la sensación de hambre y las conductas alimentarias. Aunque la mayoría de las células que tapizan el tercer ventrículo son células ependimarias, también se observan células ependimarias modificadas denominadas *tanicitos*. Los procesos de los tanicitos se extienden a través de los elementos neurogliales que tapizan el tercer ventrículo y finalizan en los vasos sanguíneos, las neuronas o las células neurogliales del neurópilo.

EN RESUMEN

En el adulto, la médula espinal se ubica en las 2 terceras partes superiores del conducto vertebral. En corte transversal, la médula espinal tiene forma ovalada. En el interior, la sustancia gris tiene la apariencia de una mariposa o de la letra H. El asta dorsal contiene las neuronas IA y recibe

información aferente de la raíz posterior y de otras neuronas conectoras. El asta ventral contiene las neuronas OA y motoneuronas inferiores eferentes, que salen de la médula por las raíces anteriores. Hay 31 pares de nervios raquídeos (8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo). Cada par se comunica con su segmento corporal correspondiente. Los nervios raquídeos y los vasos sanguíneos que suministran la médula espinal entran al conducto vertebral a través de un agujero intervertebral. Después de entrar el agujero, se dividen en 2 ramas, o raíces, una de las cuales entra a la superficie transversa de la médula espinal (raíz posterior), llevando los axones de las neuronas aferentes al interior del SNC. La otra raíz sale de la superficie ventrolateral de la médula espinal (raíz anterior), llevando los axones de las neuronas eferentes a la periferia. Estas 2 raíces se fusionan en el agujero intervertebral y forman así los nervios raquídeos

mixtos.

Un reflejo proporciona una relación altamente confiable entre un estímulo y una respuesta motora. Su base anató-mica está compuesta por una neurona aferente (sensitiva), la conexión con las neuronas del SNC que se comunican con la neurona eferente (motora), y la neurona eferente que inerva un músculo o un órgano. Los reflejos permiten una secuencia sensitiva para una respuesta motora involuntaria a un estímulo.

El cerebro puede dividirse en 3 partes: el cerebro posterior, el cerebro medio y el cerebro anterior. El cerebro posterior, compuesto por el bulbo raquídeo, la protuberancia y el cerebelo, contiene los circuitos neuronales encargados de las funciones de ingesta de alimentos, respiración y locomoción indispensables para la supervivencia. Los pares craneales III y IV se originan en el cerebro medio, y los pares craneales XII, XI, X, IX, VIII, VII, VI y V están albergados en

el cerebro posterior. El cerebro anterior representa la porción más rostral del cerebro. Está compuesto por el diencéfalo y el telencéfalo. La parte del diencéfalo correspondiente al asta dorsal comprende el tálamo y el subtálamo, y la parte del diencéfalo correspondiente al asta ventral es el hipotálamo. Los hemisferios cerebrales son los crecimientos laterales del diencéfalo.

Los hemisferios cerebrales se dividen en los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, que reciben sus nombres de los huesos craneales que los recubren. El lóbulo frontal contiene al área premotora prefrontal y la corteza motora primaria; la corteza parietal contiene la corteza sensitiva primaria y el área de asociación somatestésica; el lóbulo temporal contiene la corteza auditiva primaria y el área de asociación auditiva, y el el lóbulo occipital contiene la corteza visual primaria y el área de asociación visual. El sistema límbico, que se relaciona con la experiencia emocional y la

liberación de conductas emocionales, se localiza en la porción media del cerebro. Estas áreas corticales mantienen interconexiones recíprocas con núcleos talámicos subyacentes mediante la cápsula interna. La participación del tálamo es esencial para una función cerebral normal.

El cerebro flota dentro de un envoltorio protector formado por la piamadre, la aracnoides y la duramadre. El LCR que rodea al cerebro y a la médula espinal protege a estas estructuras contra traumatismos de intensidad baja y moderada. El LCR se excreta en el interior de los ventrículos por los ependimocitos del plexo coroideo, circula a través del sistema ventricular y es reabsorbido hacia el interior del sistema venoso a través de las vellosidades aracnoideas. Las barreras espino-cerebral y hematoencefálica protegen al cerebro de sustancias sanguíneas que podrían interferir con la función cerebral.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar los componentes sensitivos y motores del sistema nervioso autónomo con los del SNC.
- Comparar la localización anatómica y las funciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.
- Describir la síntesis, la liberación y la degradación de los neurotransmisores y la función de los receptores en los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

El mantenimiento de la homeostasis y la capacidad de llevar a cabo las actividades cotidianas en un medio físico sujeto a cambios constantes depende en gran medida del sistema nervioso autónomo (SNA). Esta porción del sistema nervioso funciona a nivel subconsciente y está relacionada con la regulación, la corrección y la coordinación de funciones viscerales vitales, tales como la presión arterial y el flujo sanguíneo, la temperatura corporal, la respiración, la digestión, el metabolismo y la eliminación de productos de desecho. El SNA es sumamente sensible a los estímulos emocionales y participa en muchos de los aspectos expresivos de la conducta. El rubor, la palidez, las palpitaciones, la transpiración excesiva de las palmas de las manos y la sequedad bucal representan expresiones emocionales mediadas por el SNA. Se han utilizado técnicas de biorretroalimentación y ejercicios de relajación para modificar las funciones subconscientes del SNA.

Al igual que el sistema nervioso somático, el SNA está representado en el SNC y el SNP. El SNA se ha definido como un sistema eferente general que inerva órganos viscerales. Los impulsos eferentes provenientes del SNA se dividen en 2: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Los impulsos aferentes hacia el SNA provienen de las neuronas aferentes viscerales que, por lo general, no se consideran parte del SNA. Por lo general, se considera que las 2 divisiones del SNA cumplen acciones opuestas y antagónicas. Las excepciones son las funciones como la sudoración y la regulación del calibre de las arteriolas, funciones que son controladas por una sola división del SNA, en este caso el sistema nervioso simpático.

Las funciones del sistema nervioso simpático comprenden el mantenimiento de la temperatura corporal y la corrección del flujo sanguíneo

y la presión arterial para cubrir las necesidades cambiantes del cuerpo. Estos cambios tienen lugar como respuesta a los cambios en las actividades de la vida diaria, tales como el pasaje de la posición horizontal a la posición vertical. El sistema simpatoadrenal también posee la capacidad de generar una descarga eléctrica como una unidad en presencia de una amenaza para la integridad del individuo, respuesta que se conoce con el nombre de lucha o huida. Durante una situación de estrés tiene lugar una aceleración de la frecuencia cardíaca, un aumento de la presión arterial, un desplazamiento del flujo sanguíneo desde la piel y el tracto gastrointestinal hacia los músculos esqueléticos y el cerebro; un aumento de la glucemia, la dilatación de los bronquíolos, y las pupilas; la constricción de los esfínteres gástrico e intestinales, y el esfínter interno de la uretra; y la reducción de la tasa de secreción de las glándulas exocrinas implicadas en la digestión. Las situaciones de emergencia, en general, se acompañan de vasoconstricción y un desplazamiento de la sangre desde la piel hacia los músculos y el cerebro, mecanismos que limitan la pérdida de sangre en caso de que se produzca una herida y preservan las funciones vitales necesarias para la supervivencia. La función simpática a menudo se categoriza como catabólica debido a que predomina durante períodos de gasto de energía elevado, como ocurre frente a una amenaza potencialmente fatal.

A diferencia del sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático se relaciona con la conservación de energía, la reposición y el almacenamiento de recursos, y la preservación de la función orgánica durante períodos de mínima actividad, la respuesta de *descansar y digerir*. El sistema nervioso parasimpático reduce la frecuencia cardíaca, estimula la función gastrointestinal y la secreción glandular relacionada, promueve la evacuación intestinal y vesical, e induce la constricción de las pupilas para proteger la retina del exceso de luz durante períodos en los que la función visual no es esencial para la supervivencia.

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático mantienen una actividad constante. El efecto de esta actividad continua o basal se denomina *tono*. El tono de un órgano o sistema efector puede aumentar o disminuir y, en general, es regulado por una sola división del SNA (p. ej., el tono del músculo liso vascular es controlado por el sistema nervioso simpático). El aumento de la actividad simpática produce vasoconstricción local secundaria ante un aumento del tono del músculo liso vascular, y la disminución de la actividad simpática conduce a la vasodilatación secundaria ante una disminución del tono vascular. En estructuras como el nódulo sinoauricular y el nódulo auriculoventricular del corazón, que son inervados por ambas divisiones del

SNA, el tono es controlado de forma predominante por una de estas divisiones. En este caso, el sistema nervioso parasimpático de actividad tónica ejerce un efecto desacelerador o de freno sobre la frecuencia cardíaca, y la abolición de los impulsos parasimpáticos, parecida a soltar un freno, se acompaña de una aceleración de la frecuencia cardíaca. El aumento de la frecuencia cardíaca observado después de la interrupción de los estímulos vagales puede aumentar aún más mediante la estimulación simpática. La tabla 17-4 describe las respuestas de los órganos efectores a los impulsos simpáticos y parasimpáticos.

TABLA 17-4 CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS NERVIOSOS SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO

CARACTERÍSTICA	FLUJO DE SALIDA SIMPÁTICO	FLUJO DE SALIDA PARASIMPÁTICO
Ubicación de los cuerpos celulares preganglionares	T1 a T12, L1 y L2	Nervios craneales: III, VII (intermedios), IX, y X; segmentos sacros 2, 3, y 4
Longitud relativa de la fibra preganglionar	Corta: a la cadena paravertebral de ganglios o a los ganglios aórticos prevertebrales	Larga: a las células ganglionares cercanas o en el órgano inervado
Función general	Catabólica: moviliza recursos en anticipación a retos de supervivencia (preparación para una respuesta de «fuga o lucha»)	Anabólica: relacionada con la conservación, renovación y almacenamiento de recursos
Naturaleza de la respuesta periférica	Generalizada	Localizada
Transmisor entre neuronas terminales preganglionicas y posganglionicas	ACo	ACo
Transmisor de la neurona posganglionar	ACo (glándulas sudoríparas y fibras musculares vasodilatadoras); norepinefrina (la mayoría de las sinapsis); norepinefrina y epinefrina (secretadas por la glándula adrenal)	ACo

ACo, acetilcolina.

PUNTOS CLAVE

EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

- El SNA funciona en el nivel subconsciente y es responsable del mantenimiento de las funciones homeostáticas del cuerpo.
- El SNA posee 2 divisiones: el sistema nervioso simpático y el parasimpático. Aunque ambas actúan en concierto, en general se las considera como responsables de efectos opuestos y antagónicos.
- Los impulsos eferentes de ambas divisiones del SNA comprenden una vía compuesta por 2 neuronas: una neurona preganglionar y una neurona posganglionar. La acetilcolina es el neurotransmisor de las neuronas preganglionares pertenecientes a ambas divisiones del SNA y las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático. La noradrenalina y la adrenalina son los neurotransmisores de las neuronas posganglionares simpáticas.

Vías eferentes autónomas

Los impulsos eferentes de ambas divisiones del SNA comprenden una vía compuesta por 2 neuronas. La primera de estas motoneuronas, denominada *neurona preganglionar*, se localiza en la columna celular intermediolateral del asta ventral de la médula espinal o su localización equivalente en el tronco cerebral. La segunda motoneurona, denominada *neurona posganglionar*, establece sinapsis con una neurona preganglionar en un ganglio autónomo del SNP. Ambas divisiones del SNA se diferencian por la localización de los cuerpos celulares preganglionares, la longitud relativa de las fibras preganglionares, el tipo de respuestas periféricas y los neuromediadores preganglionares y posganglionares (tabla 17-4). Esta vía eferente de 2 neuronas y las interneuronas de los ganglios autónomos, que también contribuyen a la modulación del SNA, representan una organización muy diferente a la del sistema nervioso motor somático.

La mayoría de los órganos viscerales reciben inervación de fibras simpáticas y parasimpáticas (figura 17-24). Algunas excepciones a esta regla están representadas por los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas, que reciben impulsos provenientes de una sola división del SNA. Las fibras del sistema nervioso simpático se dirigen hacia efectores de todo el cuerpo y, por este motivo, los efectos simpáticos tienden a ser más difusos que los del sistema nervioso parasimpático, en el que la distribución de las fibras es más localizada. Las fibras preganglionares del sistema nervioso simpático pueden viajar a lo largo de distancias considerables y pasar a través de varios ganglios antes de establecer sinapsis con neuronas posganglionares, y las terminales de estas fibras entran en contacto con numerosas fibras posganglionares. En algunos ganglios, la relación células preganglionares/células posganglionares puede ser de 1:20; este fenómeno determina que los efectos de la estimulación simpática sean más difusos. El grado de superposición es considerable, y es posible que una célula ganglionar reciba varias fibras preganglionares. A diferencia de lo observado en el sistema nervioso simpático, las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático se localizan muy cerca del órgano inervado o en el interior de estos órganos. Dado que la relación células preganglionares/células posganglionares a menudo es de 1:1, los efectos de la estimulación del sistema nervioso parasimpático son mucho más localizados.

Sistema nervioso simpático

Las neuronas del sistema nervioso simpático se localizan sobre todo en la columna celular intermediolateral de los segmentos torácicos y lumbares altos (T1 a L2) de la médula espinal. Por este motivo, el sistema nervioso simpático a menudo recibe el nombre de *división toracolumbar* del SNA. Estas neuronas preganglionares poseen axones que en su mayoría son mielínicos y relativamente cortos. Las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático se localizan en los ganglios paravertebrales de la cadena ganglionar simpática situada a ambos lados de la columna vertebral o en los ganglios simpáticos prevertebrales, como los ganglios celíacos. Además de las neuronas eferentes posganglionares, los ganglios simpáticos contienen neuronas internunciales de axón corto similares a las presentes en los circuitos complejos del cerebro y la médula espinal. Muchas de estas neuronas inhiben la transmisión desde las neuronas preganglionares hacia las neuronas posganglionares y otras la modulan.

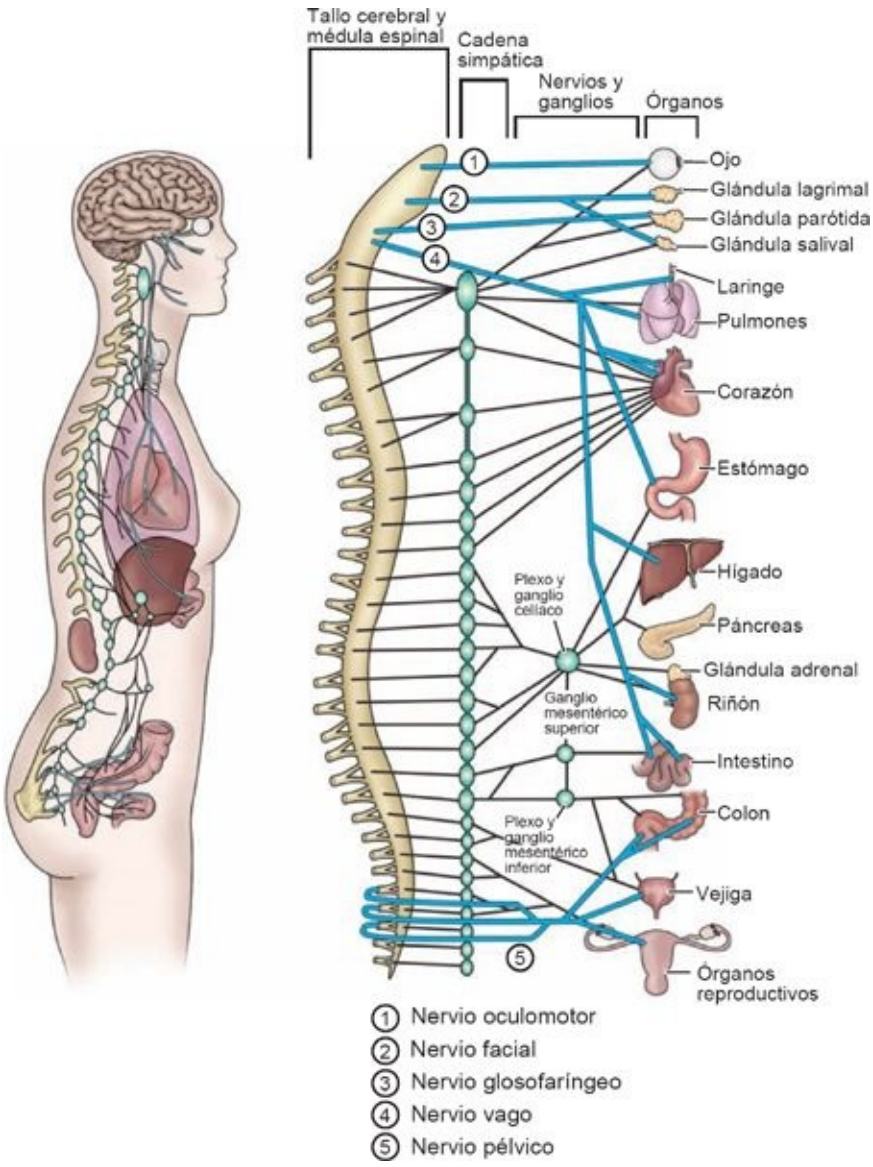


FIGURA 17-24 • Anatomía del sistema nervioso autónomo (SNA) (de Smeltzer S., Bare B., Hinkle J., et al. (2010). Brunner & Suddarth's textbook of medical–surgical nursing (12ª ed., p. 1839). Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los axones de las neuronas preganglionares abandonan la médula espinal mediante la raíz ventral de los nervios espinales (T1 a L2), ingresan en los ramos primarios ventrales, y dejan el nervio espinal a través de los ramos blancos de los ramos comunicantes para llegar a la cadena ganglionar paravertebral (figura 17-25). En la cadena ganglionar simpática, las fibras preganglionares pueden establecer sinapsis con neuronas del ganglio al que ingresan, ascender o descender por la cadena y crear sinapsis con 1 o más ganglios o pasar a través de la cadena y dirigirse hacia un nervio esplácnico para finalizar en los ganglios prevertebrales (es decir, los ganglios celíaco,

mesentérico superior o mesentérico inferior) distribuidos a lo largo de la aorta torácica y sus ramas.

Las fibras preganglionares provenientes de los segmentos torácicos de la médula espinal se dirigen hacia arriba para formar la cadena cervical que conecta los ganglios simpáticos cervicales inferior, medio y superior con el resto de la cadena simpática en los niveles inferiores. Los axones simpáticos posganglionares, provenientes de los ganglios de la cadena cervical y lumbosacra inferior, se distribuyen mediante plexos nerviosos a lo largo de prolongaciones de los grandes vasos. Las estructuras craneales, sobre todo los vasos sanguíneos, reciben inervación de axones posganglionares a lo largo de las arterias carótidas externa e interna que se dirigen hacia la cara y la cavidad craneal. Las fibras simpáticas provenientes de T1 en general ascienden por la cadena simpática hasta la cabeza; las que provinenen de T2 se dirigen hacia el cuello; las provenientes de T1 a T5 se dirigen hacia el corazón; las provenientes de T3, T4, T5 y T6 inervan las vísceras torácicas; las provenientes de T7, T8, T9, T10 y T11 inervan las vísceras abdominales, y las provenientes de T12, L1, L2 y L3 se dirigen hacia los riñones y los órganos de la pelvis. Numerosas fibras preganglionares derivadas del quinto al último segmento toracolumbar pasan a través de los ganglios paravertebrales para continuar como los nervios esplácnicos. La mayoría de estas fibras no establecen sinapsis antes de alcanzar los ganglios celíaco o mesentérico superior; otras se dirigen hacia la médula suprarrenal.

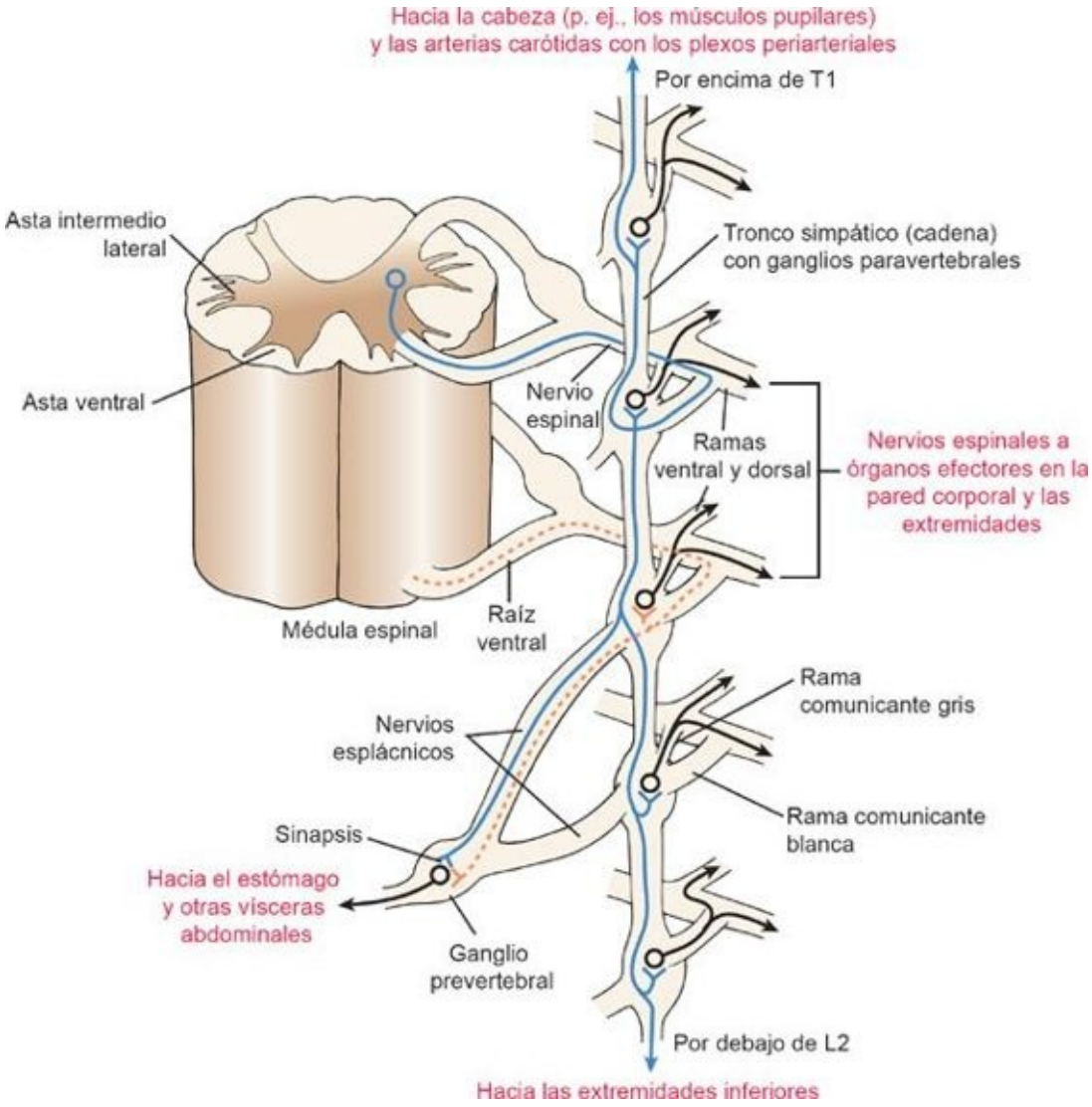


FIGURA 17-25 • Vías simpáticas. Las fibras simpáticas preganglionares (*azul*) dejan la médula espinal a través de la raíz ventral de los nervios espinales, entran en las ramas ventrales primarias y pasan a través de las ramas blancas hasta los ganglios prevertebrales o paravertebrales de la cadena simpática, donde hacen sinapsis con las neuronas posganglionares (*negro*). Otras neuronas posganglionares (*líneas punteadas rojas*) viajan directamente a su destino en los diversos órganos efectores.

La médula suprarrenal, que forma parte integral del sistema nervioso simpático, contiene neuronas simpáticas posganglionares que secretan neurotransmisores simpáticos directamente en la circulación sanguínea. Algunas fibras posganglionares amielínicas abandonan la cadena ganglionar paravertebral y reingresan al nervio segmentario a través de ramas amielínicas, denominadas *ramas grises*. Estos nervios segmentarios inervan todas las porciones de la pared corporal mediante ramas de nervios espinales. Estas fibras inervan las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores de los folículos pilosos, todos los vasos sanguíneos de la piel y los músculos

esqueléticos, y el SNC propiamente dicho.

Sistema nervioso parasimpático

Las fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático, también conocido como *división craneosacra* del SNA, nacen en algunos segmentos del tronco cerebral y segmentos sacros de la médula espinal. Los orígenes centrales derivan del cerebro medio, la protuberancia, el bulbo raquídeo y la porción sacra de la médula espinal. Los impulsos eferentes del cerebro medio se dirigen mediante el nervio motor ocular común (NC III) hacia el ganglio ciliar localizado en la órbita detrás de ojo; inervan el músculo del esfínter pupilar de ambos ojos y los músculos ciliares que controlan el espesor del cristalino durante la acomodación. De las fibras provenientes de la protuberancia caudal se originan las fibras preganglionares del componente intermedio del complejo del nervio facial (NC VII). Estas fibras eferentes establecen sinapsis en los ganglios submaxilares, desde donde parten fibras posganglionares que inervan las glándulas submaxilares y sublinguales. Además, las fibras preganglionares se distribuyen en los ganglios pterigopalatinos, inervan las glándulas lagrimales y nasales. Las fibras del nervio glosofaríngeo (NC ix) establecen sinapsis en los ganglios óticos, que inervan las glándulas parótidas. Alrededor del 75% de las fibras eferentes parasimpáticas viajan en el nervio vago (NC x). El nervio vago es responsable de la inervación parasimpática del corazón, la tráquea, los pulmones, el esófago, el estómago, el intestino delgado, la mitad proximal del colon, el hígado la vesícula biliar, el páncreas, los riñones y el segmento superior de los uréteres. El tracto gastrointestinal posee su propia red intrínseca de células ganglionares que se localiza entre las capas del músculo liso, llamado *sistema nervioso enté-rico*, que controla los movimientos peristálticos y la función secretora locales. La actividad del SNC puede modificar la actividad del sistema nervioso entérico.

Los axones preganglionares sacros abandonan los nervios segmentarios S2 a S4 para formar los nervios pelvianos, también llamados *nervios erigentes*. Los nervios pelvianos abandonan el plexo sacro a ambos lados de la médula espinal y distribuyen sus fibras periféricas en la vejiga, el útero, la uretra, la próstata, la mitad distal del colon transverso, el colon descendente y el recto. Las fibras parasimpáticas sacras también inervan el sistema venoso que drena a los genitales externos y promueven la función eréctil.

Salvo por los pares craneales III, VII y IX, que establecen sinapsis en

ganglios separados, las fibras preganglionares parasimpáticas largas se transforman sin interrupción en fibras posganglionares cortas que inervan las paredes de los órganos. En la pared de estos órganos, las neuronas posganglionares envían axones hacia el músculo liso y células glandulares para modular las funciones de estas estructuras.

Vías integradoras centrales

Las fibras aferentes viscerales generales acompañan los impulsos simpáticos y parasimpáticos en el interior de los nervios espinales y craneales, y transmiten información quimioreceptiva, presural, de estiramiento de las cápsulas orgánicas y nociceptiva desde las vísceras hacia el tronco cerebral, la médula espinal toracolumbar y la médula espinal sacra. Los circuitos reflejos locales que comunican las vías aferentes viscerales con las vías eferentes autónomas se integran en un sistema de control jerárquico de la médula espinal y el tronco cerebral. A medida que asciende el nivel del sistema nervioso aumenta la complejidad de las respuestas y la precisión del control de esta actividad. La mayoría de los reflejos viscerales contienen fibras provenientes de las MNI que inervan los músculos esqueléticos como parte integral de sus patrones de respuesta. En los niveles superiores de control jerárquico e integración de la conducta, la diferenciación entre las jerarquías reflejas viscerales y somáticas se torna más difusa.

El hipotálamo actúa como centro de control para la mayoría de las funciones mediadas por el SNA. El hipotálamo, que establece conexiones con la corteza cerebral, el sistema límbico y la glándula pituitaria, está perfectamente capacitado para recibir, integrar y transmitir información hacia otras áreas del sistema nervioso. Las señales del hipotálamo pueden tener efecto en casi todos los centros de control del tronco cerebral. Por ejemplo, la estimulación de ciertas áreas, principalmente en el hipotálamo posterior, pueden producir que los centros de control cardiovascular aumenten la presión arterial a más del doble de lo normal. De la misma forma, otros centros hipotalámicos controlan la temperatura corporal, y aumentan la salivación y la actividad gastrointestinal.

Las correcciones reflejas de las funciones cardiovascular y respiratoria tienen lugar en el tronco cerebral. Un ejemplo claro de este fenómeno está representado por el barorreflejo del seno carotídeo. El aumento de la presión arterial en el seno carotídeo induce un aumento de la descarga de fibras aferentes que se dirigen hacia centros cardiovasculares del tronco cerebral a

través del par craneal ix. Estos centros aumentan la actividad de fibras va gales eferentes descendentes que reducen la frecuencia cardíaca e inhiben fibras simpáticas que aumentan la frecuencia cardíaca y el tono vascular. Una de las características más notables del SNA consiste en la rapidez y la intensidad con las que puede modificar la función visceral. El SNA puede incrementar la frecuencia cardíaca hasta alrededor del doble del valor basal en el curso de 3 s a 5 s. El tono del músculo liso bronquial está controlado en gran medida por fibras parasimpáticas vehiculizadas a través del nervio vago. La estimulación de estos nervios provoca una constricción leve a moderada de los bronquiolos.

Otros reflejos importantes del SNA se localizan en el nivel de la médula espinal. Al igual que en el caso de otros reflejos espinales, la regulación de estos reflejos depende de los impulsos provenientes de centros superiores. En presencia de una pérdida de comunicación entre los centros superiores y los reflejos espinales, como sucede cuando tiene lugar una lesión de la médula espinal, estos reflejos se manifiestan de forma descontrolada. Esto determina un cuadro de sudoración excesiva, inestabilidad vasomotora y función refleja del intestino y la vejiga.

Neurotransmisión autónoma

La generación y la transmisión de impulsos en el SNA es igual que en otras neuronas. Hay potenciales de acción autopropagados con transmisión de los impulsos a través de sinapsis y otras uniones tisulares mediante transmisores neurohumorales. No obstante, las motoneuronas somáticas que inervan los músculos esqueléticos se dividen en numerosas ramas, y cada una de estas ramas inerva una fibra muscular aislada; por el contrario, las fibras posganglionares del SNA conforman un plexo nervioso difuso en el sitio de la inervación. Las membranas de las células de muchas fibras musculares lisas están interconectadas por puentes protoplasmáticos conductivos, llamados *uniones de hendidura*, que permiten la conducción rápida de los impulsos a través de láminas completas de músculo liso, a menudo en la forma de ondas de contracción repetitivas. Los neurotransmisores autónomos liberados cerca de una fracción limitada de estas fibras ejercen una función moduladora que abarca numerosas células efectoras. Algunos ejemplos de este fenómeno están representados por las capas musculares lisas del intestino delgado y la vejiga. A veces, el SNA inerva en forma individual células musculares lisas aisladas, tales como las células piloerectoras, responsables de la erección del pelo durante la exposición al frío.

Los principales neurotransmisores del sistema nervioso autónomo son la acetilcolina y las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina (figura 17-26). La acetilcolina se libera en todas las sinapsis preganglionares de los ganglios autónomos de las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas, y desde sinapsis posganglionares de todas las terminaciones nerviosas parasimpáticas. También se libera en las terminaciones nerviosas simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas y las fibras vasodilatadoras colinérgicas presentes en el músculo esquelético. La noradrenalina se libera en la mayoría de las terminaciones nerviosas simpáticas. La médula suprarrenal, que representa un ganglio simpático prevertebral modificado, produce adrenalina y pequeñas cantidades de noradrenalina. La dopamina, un producto intermedio de la síntesis de noradrenalina, también actúa como neurotransmisor. Es el principal inhibidor de las neuronas internunciales de los ganglios simpáticos. Si se administra por vía intravenosa, también ejerce efectos vasodilatadores sobre los vasos sanguíneos renales, esplácnicos y coronarios, y a veces se utiliza para el tratamiento del *shock*.

Acetilcolina y receptores colinérgicos

La acetilcolina se sintetiza en las neuronas colinérgicas a partir de la colina y la acetil coenzima A (acetil CoA; figura 17-27A). Después de su liberación en las terminales nerviosas colinérgicas, la acetilcolina experimenta una rápida degradación por la enzima acetilcolinesterasa. La molécula de colina es transportada nuevamente hacia la terminal nerviosa, donde se reutiliza para la síntesis de acetilcolina.

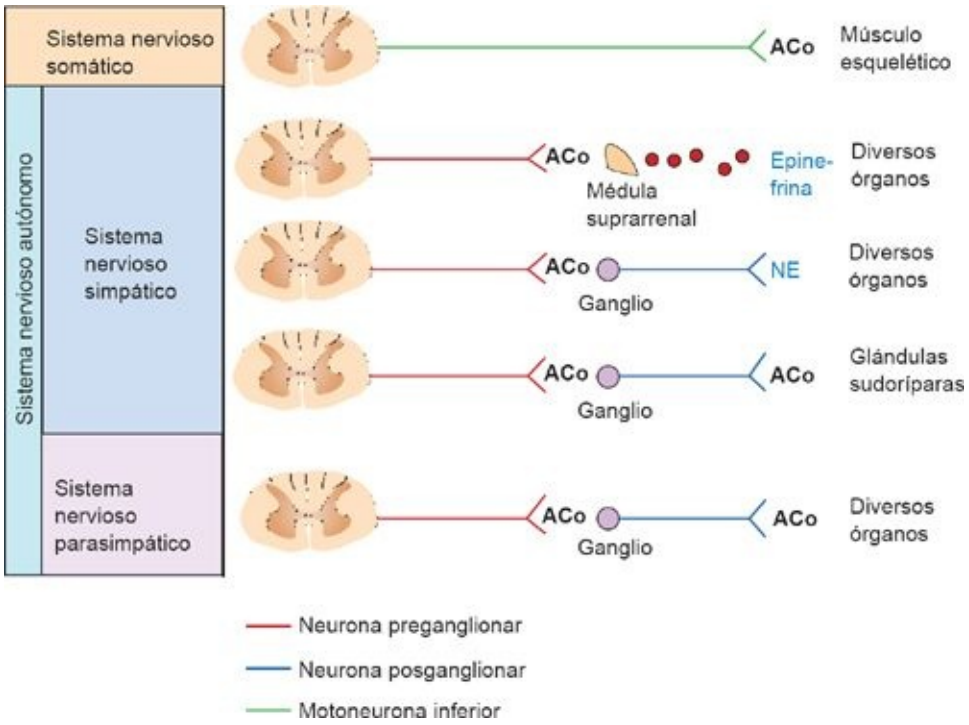


FIGURA 17-26 • Comparación de la neurotransmisión de los sistemas nerviosos somático y autónomo. En el sistema nervioso somático, todas las neuronas motoras inferiores liberan acetilcolina (ACo) como su neurotransmisor. En el SNA, tanto las neuronas pregangliona res simpáticas como las neuronas preganglio na res parasimpáticas liberan ACo como su neurotransmisor. Las neuronas posganglionares parasimpáticas liberan ACo en el sitio de enervación del órgano. La mayor parte de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático liberan norepinefrina (NE) en el sitio de enervación del órgano. El principal neurotransmisor que libera la glándula suprarrenal es la epinefrina, la cual viaja al sitio de enervación del órgano a través de la corriente sanguínea. Las neuronas posganglionares que enervan las glándulas sudoríparas son fibras simpáticas que utilizan acetilcolina como su neurotransmisor.

Los receptores que fijan acetilcolina se denominan *receptores colinérgicos*. Se conocen 2 tipos de receptores colinérgicos: los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran en los órganos efectores de las fibras posganglionares del sistema nervioso parasimpático y las glándulas sudoríparas, que reciben inervación del sistema nervioso simpático. Los receptores nicotínicos se encuentran presentes en los ganglios autónomos y en las placas terminales del músculo esquelético. La acetilcolina excita la mayoría de los receptores muscarínicos y nicotínicos, salvo los localizados en el corazón y el tercio inferior del esófago, en los que ejerce un efecto inhibitorio. La atropina es un fármaco antimuscarínico, o bloqueante de los receptores colinérgicos muscarínicos, que anula los efectos excitatorios e inhibitorios de la acetilcolina en los sitios con receptores muscarínicos. Este compuesto es un agente antimuscarínico y ejerce escasos efectos en sitios con receptores nicotínicos. Dado que es un

agente antimuscarínico, ejerce escasos efectos en sitios con receptores nicotínicos.

Catecolaminas y receptores adrenérgicos

Las catecolaminas, que comprenden la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina, se sintetizan en el axoplasma o las terminales nerviosas simpáticas a partir del aminoácido tirosina (figura 17-27B). Durante la síntesis de catecolaminas, la tirosina experimenta un proceso de hidroxilación (es decir, el agregado de un grupo de hidroxilo) para formar DOPA, la cual experimenta un proceso de descarboxilación (es decir, la eliminación de un grupo carboxilo) para formar dopamina. A su vez, la dopamina experimenta un proceso de hidroxilación para formar noradrenalina. En la glándula suprarrenal tiene lugar un paso adicional de metilación (es decir, el agregado de un grupo de metilo) a la noradrenalina para formar adrenalina.

Cada paso de la síntesis de neurotransmisores simpáticos requiere la participación de una enzima distinta, y el tipo de neurotransmisor producido depende de las enzimas que se encuentren disponibles en la terminal nerviosa. Por ejemplo, las neuronas simpáticas posganglionares que inervan los vasos sanguíneos sintetizan noradrenalina, pero las neuronas posganglionares de la médula suprarrenal producen adrenalina o noradrenalina. La adrenalina es responsable por alrededor del 80% de las catecolaminas liberadas desde las glándulas suprarrenales. La síntesis de adrenalina por la médula suprarrenal depende de la secreción de glucocorticoides desde la corteza suprarrenal. Estas hormonas son transportadas mediante una red vascular intrasuprarrenal desde la corteza suprarrenal hacia la médula suprarrenal, donde aumenta la producción de adrenalina de las neuronas simpáticas mediante el incremento de la actividad enzimática. Por lo tanto, cualquier situación de estrés que provoque un aumento del nivel de glucocorticoides también se acompaña de un aumento del nivel de adrenalina. A medida que se sintetizan, las catecolaminas se almacenan en vesículas. En estas vesículas tiene lugar el paso final de la síntesis de noradrenalina. Cuando un potencial de acción llega a un terminal axónico, se produce la liberación de las moléculas de neurotransmisores desde las vesículas de almacenamiento. Las vesículas de almacenamiento representan un medio para el almacenamiento concentrado de las catecolaminas y las protegen de las enzimas citoplasmáticas que degradan los neurotransmisores.

Además de la síntesis en las neuronas, existe otro mecanismo importante para la reposición de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas. Este mecanismo consiste en la recaptación del neurotransmisor liberado hacia

el interior de la terminal nerviosa. Entre un 50% y un 80% de la noradrenalina liberada durante un potencial de acción es eliminada del área sináptica por un proceso de recaptación activa. Este proceso interrumpe la acción del neurotransmisor y permite que sea reutilizado por la neurona. El resto de las catecolaminas liberadas difunde hacia el líquido tisular circundante o es degradado por 2 enzimas especiales: la catecol-*O*-metiltransferasa, que se encuentra diseminada en todos los tejidos, y la monoamino oxidasa (MAO), presente en las terminaciones nerviosas. Se piensa que algunos fármacos, como los antidepresivos tricíclicos, inducen un aumento del nivel de catecolaminas en las terminaciones nerviosas cerebrales mediante el bloqueo del proceso de recaptación. Otros, como los inhibidores de la MAO, aumentan el nivel de neurotransmisores mediante la reducción de la degradación enzimática de estos compuestos.

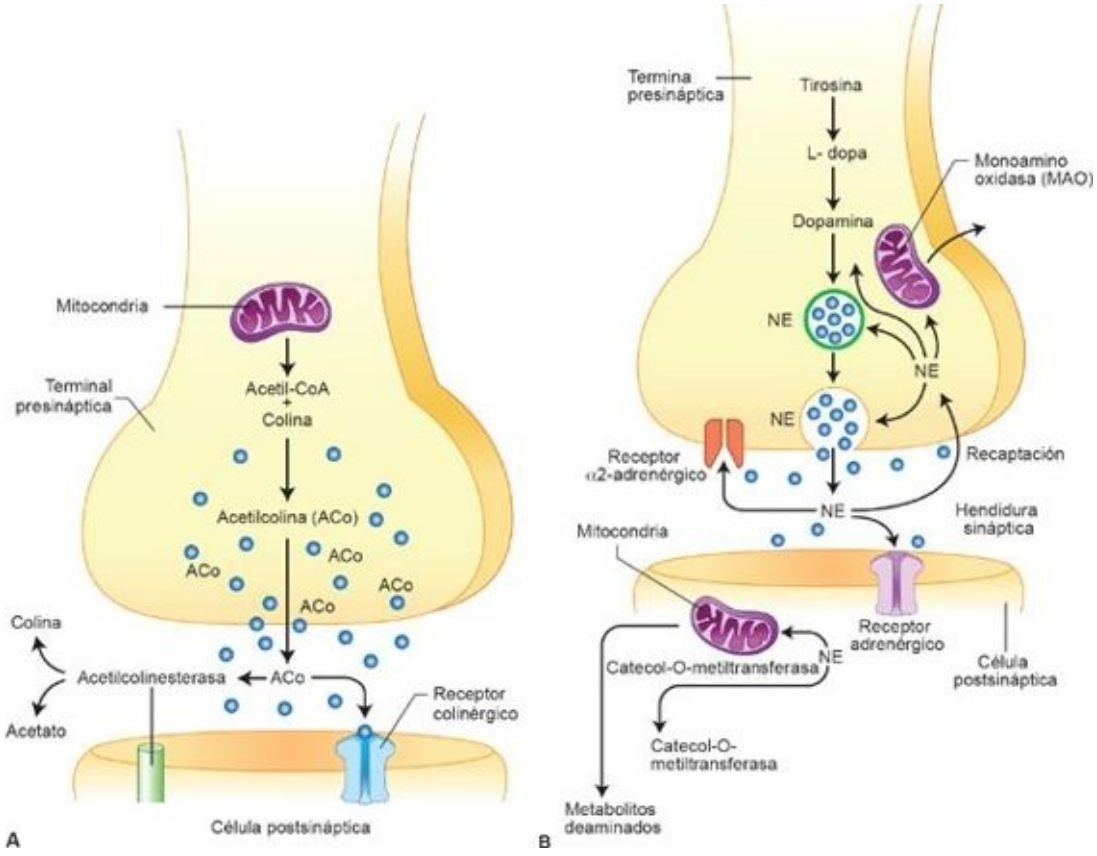


FIGURA 17-27 • Ilustración esquemática de la síntesis, liberación y unión al receptor, degradación del neurotransmisor y transporte del metabolito de regreso a la neurona presináptica de las fibras (acetilcolina) y recaptación (norepinefrina) (A) parasimpáticas colinérgicas y (B) simpáticas noradrenérgicas (COMT, es decir, catecol-O-metiltransferasa).

Las catecolaminas pueden estimular o inhibir la contracción del músculo

liso, dependiendo del sitio de acción, la dosis y el tipo de receptores presentes. La noradrenalina ejerce una actividad excitatoria potente y una actividad inhibitoria reducida. La adrenalina ejerce una potente actividad tanto excitatoria como inhibitoria. Las respuestas excitatorias o inhibitorias de los órganos a los neurotransmisores simpáticos son mediadas por la interacción con estructuras especiales de la membrana celular denominadas *receptores*. En 1948, Ahlquist propuso designar como α y β los receptores responsables de los efectos excitatorios (α) e inhibitorios (β) de las catecolaminas.

En el músculo liso vascular, la excitación de los α-receptores induce vasoconstricción, y la excitación de los β-receptores induce vasodilatación. La noradrenalina, ya sea endógeno o exógena, induce una vasoconstricción marcada de los vasos sanguíneos cutáneos, renales y esplácnicos que poseen α-receptores. Los β-receptores predominan en el corazón, los vasos sanguíneos de los músculos esqueléticos y los bronquíolos. Los vasos sanguíneos de los músculos esqueléticos poseen receptores α y β. En estos vasos, niveles elevados de noradrenalina inducen vasoconstricción; niveles reducidos provocan vasodilatación. Se piensa que niveles reducidos ejercerían un efecto dilutorio en los niveles de noradrenalina en las arterias de estos vasos sanguíneos, que posibilita el predominio del β-efecto. Con respecto a los vasos sanguíneos con una escasa cantidad de receptores, como los vasos sanguíneos cerebrales, la noradrenalina ejerce un efecto de muy escasa magnitud.

Los receptores α-adrenérgicos se subdividen en α_1 y α_2-receptores, y los receptores β-adrenérgicos se subdividen en β_1 y β_2-receptores. Los receptores β_1-adrenérgicos se localizan sobre todo en el corazón y pueden experimentar un bloqueo selectivo por la acción de fármacos bloqueantes de los β_1-receptores. Los receptores β_2-adrenérgicos se localizan en los bronquíolos y en otros sitios con funciones mediadas por β-receptores. Los receptores α_1-adrenérgicos se localizan sobre todo en sitios efectores postsinápticos; median las respuestas del músculo liso vascular. Los receptores α_2-adrenérgicos se localizan, sobre todo, en los sitios presinápticos y pueden inhibir la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas. Los receptores α_2-adrenérgicos se encuentran presentes en abundante cantidad en el SNC, donde se piensa que afectan el control central de la presión arterial.

Las diversas clases de receptores adrenérgicos permiten que un mismo neurotransmisor adrenérgico ejerza distintos efectos selectivos sobre células efectoras diferentes. Este mecanismo también permite que los

neurotransmisores presentes en la circulación sanguínea induzcan los mismos efectos, independientemente de que provengan de las glándulas suprarrenales, o se administren por vías subcutánea o intravenosa en la forma de productos sintéticos. Las catecolaminas producidas y liberadas por las terminaciones nerviosas simpáticas se denominan *neuromediadores endógenos*. Las terminaciones nerviosas simpáticas tambien pueden ser activadas por formas exógenas de estos neuromediadores que llegan a las terminaciones nerviosas por vía hematógena después de su administración por vías inyectable u oral. Estos fármacos simulan la acción de los neuromediadores y se considera que ejercen una *acción simpaticomimética*. Otros fármacos poseen la capacidad de bloquear selectivamente los sitios receptores en las neuronas y evitar transitoriamente que el neurotransmisor ejerza su acción.

EN RESUMEN

El SNA es responsable de la regulación, la corrección y la coordinación de funciones vitales del cuerpo. El SNA es un sistema eferente que se divide en los sistemas simpático y parasimpático. El SNA recibe sus impulsos aferentes de neuronas aferentes viscerales. El SNA posee componentes derivados del SNC y el SNP. Las vías eferentes de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático comprenden una vía de 2 neuronas compuesta por une neurona preganglionar del SNC y una neurona posganglionar

localizada fuera del SNC. Las fibras nerviosas simpáticas abandonan el SNC en el nivel toracolumbar y las fibras parasimpáticas en el nivel craneosacro. Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático pueden tener efectos opuestos sobre la función visceral: si uno de ellos excita el otro inhibe. El hipotálamo actúa como el principal centro de control de la mayoría de las funciones del SNA; los circuitos reflejos locales que relacionan las actividades aferente visceral y eferente autónoma se integran en la forma de un sistema de control jerárquico en la médula espinal y en el tronco cerebral.

Los principales neurotransmisores del SNA comprenden la acetilcolina y las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. La acetilcolina es el neurotransmisor de todas las neuronas preganglionares, las neuronas parasimpáticas posganglionares y neuronas simpáticas posganglionares selectas. Las catecolaminas son los

neurotransmisores de la mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares. Los neurotransmisores ejercen sus acciones mediante receptores de superficie celular especializados: los receptores colinérgicos fijan la acetilcolina y los receptores adrenérgicos fijan las catecolaminas. Los receptores colinérgicos se dividen en receptores nicotínicos y muscarínicos, y los receptores adrenérgicos se dividen en α y β-receptores. Los distintos receptores para un mismo neurotransmisor en diferentes regiones de un mismo tejido o en tejidos distintos determinan diferentes respuestas tisulares a un mismo neurotransmisor. Esta organización también permite la utilización de compuestos farmacológicos que actúan en sitios receptores específicos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. El herpes zóster es una dolorosa erupción cutánea vesicular que involucra la distribución dermatómica de un nervio AS, y es causado

por la reactivación del virus de la varicela (virus varicela-zóster) que permaneció latente en los ganglios de la raíz dorsal desde el contagio en la infancia.

A. Explique la reactivación del virus varicelazóster.

2. Una situación como un paro cardíaco, que produce una isquemia generalizada del cerebro, puede inducir una pérdida selectiva de la memoria inmediata y la función cognitiva, sin interferir con funciones más vegetativas que mantienen la supervivencia, como la respiración.

   A. Explique este fenómeno sobre la base de principios relacionados con el desarrollo del sistema nervioso y el sistema jerárquico de control.

3. En general, un traumatismo o una enfermedad de la médula espinal provoca déficit sensitivo y motor. Una excepción a esta regla es la infección por el virus de la poliomielitis, que provoca debilidad y parálisis musculares sin pérdida de la sensibilidad en las extremidades afectadas.

   A. Explique este fenómeno sobre la base de la organización del sistema nervioso en columnas celulares.

4. Las funciones del sistema nervioso simpático a menudo se relacionan con la respuesta de «lucha o huida». Sobre la base de este concepto, explique la ventaja fisiológica relacionada con la siguiente distribución de los receptores del sistema nervioso simpático:

   A. La presencia de β_2-receptores en los vasos sanguíneos que irrigan los músculos esqueléticos durante la «lucha o huida», y la presencia de receptores α_1 en los vasos sanguíneos de resistencia que controlan la presión arterial.

   B. La presencia de receptores para la acetilcolina sobre las glándulas sudoríparas que permiten la pérdida de calor corporal por evaporación durante la «lucha o huida», y la presencia de receptores α_1 que inducen la constricción de los vasos sanguíneos que controlan el flujo sanguíneo cutáneo.

   C. La presencia de β_2-receptores que inducen la relajación del músculo detrusor de la vejiga durante la «lucha o huida», y la presencia de receptores α_1 que inducen contracción del músculo liso del esfínter interno de la vejiga.

Referencias

1. McPhee S., Hammer G., (2010). *Pathophysiology of disease: An introduction to clinical medicine* (6th ed.). New York: McGraw-Hill.
2. Snell R. (2010). *Clinical neuroanatomy* (7th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Goldschmidt T., Antel J., Konig F., et al. (2009). Remyelination capacity of the MS brain decreases the disease chronicity. *Neurology* 72, 1914–1921.
4. Koehler R., Roman R., Harder D. (2009). Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends in Neurosciences* 32, 160–169.
5. Hickey J. (2009). *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Tortora G, Derrickson B. (2012). *Principles of anatomy and physiology* (13th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
7. Davidson M., London M., Ladewig P. (2012). *Old's maternal-newborn nursing and women's health* (9th ed.). Boston, MA: Pearson.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Función somatosensorial, dolor y cefalea

18

Cynthia Bautista y Sheila Grossman

ORGANIZACIÓN Y CONTROL DE LA FUNCIÓN SOMATOSENSORIAL
- Sistemas sensitivos
  - *Unidad sensitiva*
  - *Patrón dermatómico de la inervación de la raíz dorsal*
  - *Circuito raquídeo y vías neurales ascendentes*
  - *Procesamiento central de la información somatosensorial*
- Modalidades sensitivas
  - *Discriminación de estímulos*
  - *Sensibilidad táctil*
  - *Sensibilidad térmica*
  - *Sensibilidad de posición*
- Valoración clínica de la función somatosensorial

DOLOR
- Teorías del dolor
- Mecanismos y vías del dolor
  - *Receptores y mediadores del dolor*
  - *Circuito y vías de la médula espinal*
  - *Centros cerebrales y percepción del dolor*
  - *Vías centrales para la modulación del dolor*
  - *Mecanismos analgésicos endógenos*
- Umbral y tolerancia al dolor

Tipos de dolor
Dolor agudo y crónico
Dolor somático cutáneo y profundo
Dolor visceral
Dolor referido
Valoración del dolor
Manejo del dolor
Manejo del dolor agudo
Manejo del dolor crónico
Manejo no farmacológico del dolor
Tratamiento farmacológico
Intervención quirúrgica
ALTERACIONES DE LA SENSIBILIDAD AL DOLOR Y TIPOS ESPECIALES DE DOLOR
Alteraciones de la sensibilidad al dolor
Tipos especiales de dolor
Dolor neuropático
Neuralgia
Dolor de miembro fantasma
CEFALEA Y DOLOR RELACIONADO
Cefalea
Cefalea por migraña
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Cefalea en racimo
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Cefalea tensional
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Cefalea diaria crónica
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Dolor de la articulación temporomandibular
DOLOR EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES

Dolor en niños
Valoración del dolor
Manejo del dolor
Dolor en adultos mayores
Valoración del dolor
Manejo del dolor

El componente somatosensorial del sistema nervioso aporta la conciencia de las sensaciones corporales como el tacto, la temperatura, la posición corporal y el dolor. Otros componentes sensitivos del sistema nervioso incluyen los sentidos especiales de visión, audición, olfato y gusto. Éstos, se exponen en otros capítulos. Los receptores sensitivos para la función somatosensorial constan de pequeñas terminaciones nerviosas en la piel y otros tejidos del cuerpo. Hay 2 a 3 millones de neuronas sensitivas que liberan una corriente constante de información codificada. Sólo una pequeña proporción de esta información llega a la conciencia. Más bien, casi toda la información aporta estímulos esenciales para una amplia variedad de mecanismos reflejos y autónomos que nos mantienen vivos y manejan nuestro funcionamiento.

Este capítulo está dispuesto en 2 partes distintas. La primera describe la organización y control de la función somatosensorial, y la segunda se enfoca en el dolor como una modalidad somatosensorial.



ORGANIZACIÓN Y CONTROL DE LA FUNCIÓN SOMATOSENSORIAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la organización del sistema somatosensorial en términos de neuronas de primero, segundo y tercer orden.
- Resumir la estructura y función de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal en términos de receptores sensitivos, velocidades de conducción y proyecciones de la médula espinal.
- Comparar las modalidades de sentido táctil, término y de posición en términos de receptores, estímulos adecuados, vías ascendentes y mecanismos de integración centrales.

El sistema somatosensorial está diseñado para llevar al sistema nervioso central (SNC) información de tacto, temperatura, posición corporal y dolor relacionado con estructuras profundas y superficiales del cuerpo. Las neuronas sensitivas se pueden dividir en 3 tipos que varían en distribución y sensación detectada: somática general, somática especial y visceral general. Las *neuronas aferentes somáticas generales* tienen ramificacio nes con una amplia distribución en todo el cuerpo y muchos tipos de receptores distintos que dan como resultado sensaciones como dolor, tacto y temperatura[1, 2]. Estos receptores perciben la posición y movimiento del cuerpo. Las *neuronas aferentes viscerales generales* tienen receptores en varias estructuras viscerales que perciben la plenitud y el malestar[1, 2].

Sistemas sensitivos

Los sistemas sensitivos se pueden conceptualizar como una sucesión seriada de neuronas que constan de primero, segundo y tercer orden. Las *neuronas de primer orden* transmiten información sensitiva de la periferia al SNC. Las *neuronas de segundo orden* se comunican con varias redes reflejas y vías sensitivas en la médula espinal y viajan directamente al tálamo. Las *neuronas de tercer orden* llevan información del tálamo a la corteza cerebral (figura 18-1).

Estos 3 principales niveles de integración neural aportan el marco organizacional del sistema somatosensorial:

- Las unidades sensitivas que contienen los receptores sensoriales.
- Las vías ascendentes.
- Los centros de procesamiento central en el tálamo y la corteza cerebral.

La información sensitiva por lo general es liberada y procesada en un sentido cefálico (hacia la cabeza) por las neuronas de las 3 órdenes. Muchas interneuronas procesan y modifican la información sensitiva a nivel de las neuronas de segundo y tercer orden, y muchas más participan antes de que se lleve a cabo una respuesta de movimiento coordinada y adecuadamente aprendida. El número de neuronas participantes aumenta en forma exponencial del nivel primario al secundario y del secundario al terciario.

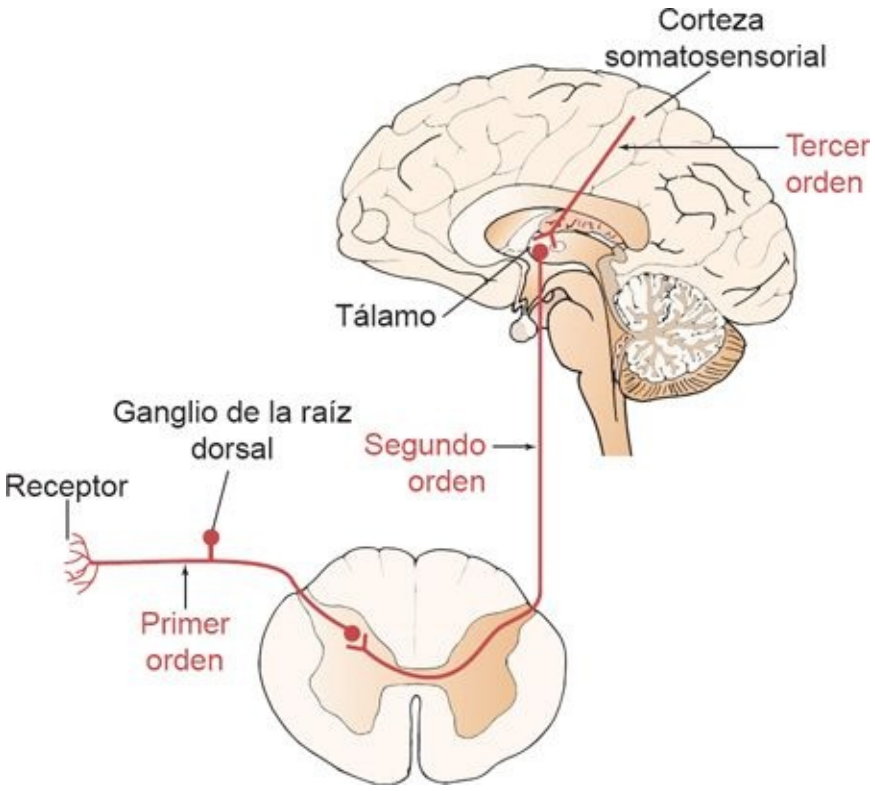


FIGURA 18-1 • Disposición de las neuronas de primer orden, de segundo orden y de tercer orden del sistema somatosensorial.

PUNTOS CLAVE

SISTEMA SOMATOSENSORIAL

- El sistema somatosensorial transmite información de 4 modalidades principales: tacto, temperatura, posición corporal y dolor.
- La información somatosensorial se transmite en forma adecuada por 3 tipos de neuronas: neuronas de primer orden, las cuales transmiten información de los receptores sensitivos a las neuronas del asta dorsal; neuronas de segundo orden de asociación del SNC que comunican varios circuitos reflejos y transmiten información al tálamo; y neuronas de tercer orden, las cuales reenvían la información del tálamo a la corteza sensitiva.

Unidad sensitiva

La experiencia somatosensorial surge de la información proporcionada por

varios receptores distribuidos en todo el cuerpo. Estos receptores vigilan 4 tipos o modalidades principales de sensaciones: discriminación de estímulos, sensibilidad táctil, sensibilidad térmica y sensibilidad de posición[1].

Cada una de las modalidades somatosensoriales está mediada por un sistema distinto de receptores y vías al cerebro. Sin embargo, toda la información somatosensorial proveniente de las extremidades y el tronco comparte una clase común de neuronas sensitivas llamada *neuronas del ganglio de la raíz dorsal*[2]. La información somatosensorial proveniente de la cara y de las estructuras craneales se transmite por las neuronas sensoriales trigeminales, las cuales funcionan en la misma forma que las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. El cuerpo celular de la neu rona del ganglio de la raíz dorsal, su ramificación periférica (que inerva un área pequeña de la periferia) y su axón central (que se proyecta al SNC) forman lo que se conoce como *unidad sensitiva.*

Las fibras de diferentes neuronas de los ganglios de la raíz dorsal conducen impulsos a varias velocidades, que varían de 0,5 m/s a 120 m/s[1]. Esta velocidad depende del diámetro de la fibra nerviosa. Hay 3 tipos de fibras nerviosas que transmiten información somatosensorial: las de tipo A, B y C[3]. Las fibras tipo A, que son mielínicas, tienen la mayor velocidad de conducción y transmiten presión cutánea y sensibilidad de tacto, sensibilidad de frío, dolor mecánico y dolor por calor. Las fibras tipo B, que también son mielínicas, transmiten información proveniente de los mecanorreceptores cutáneos y subcutáneos[4]. Las fibras tipo C amielínicas tienen el menor diámetro y la menor velocidad de conducción. Transmiten sensación de calor y sensación dolorosa mecánica y química así como por calor y frío. Uno de los mayores problemas para el manejo del dolor es identificar su causa. La identificación de la causa del dolor es particularmente difícil en áreas como el tracto urinario inferior. El tracto urinario inferior tiene fibras mielínicas (Aθ) y amielínicas tipo C, las cuales aportan inervaciones aferentes a esta área. La evidencia sugiere que al utilizar un neurómetro en esta área, se puede establecer un diagnóstico más amplio de la función sensitiva. Por lo tanto, se pueden recomendar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas más eficaces[5].

Patrón dermatómico de la inervación de la raíz dorsal

La inervación somatosensorial del cuerpo, incluida la cabeza, tiene un patrón organizacional básico por segmentos que se establece durante el desarrollo embrionario. Hay 33 pares de nervios raquídeos que dan inervación sensitiva

y motora a la pared corporal, las extremidades y las vísceras. El impulso sensitivo de cada segmento de la médula espinal es aportado por neuronas sensitivas con cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal.

La región de la pared corporal que es inervada por un solo par de los ganglios de la raíz dorsal se llama **dermatoma**. Estas bandas inervadas por los ganglios de la raíz dorsal se presentan en una secuencia regular que se mueve hacia arriba desde el segundo segmento coccígeo hasta los segmentos cervicales reflejando la organización segmentaria básica del cuerpo y el sistema nervioso (figura 18-2). Los pares craneales que inervan la cabeza envían sus axones a núcleos equivalentes en el tronco cerebral. Los dermatomas cercanos se superponen unos con otros en un grado suficiente de manera que la pérdida de una raíz dorsal o ganglio de la raíz provoca la reducción y no la pérdida total de la inervación sensitiva de un dermatoma (figura 18-3). Mediante los mapas de dermatomas se puede interpretar el nivel y extensión de los déficits sensitivos por daño a un nervio segmentario o a la médula espinal. La información obtenida de este ejercicio puede ayudar a determinar el plan de manejo para el dolor más eficaz.

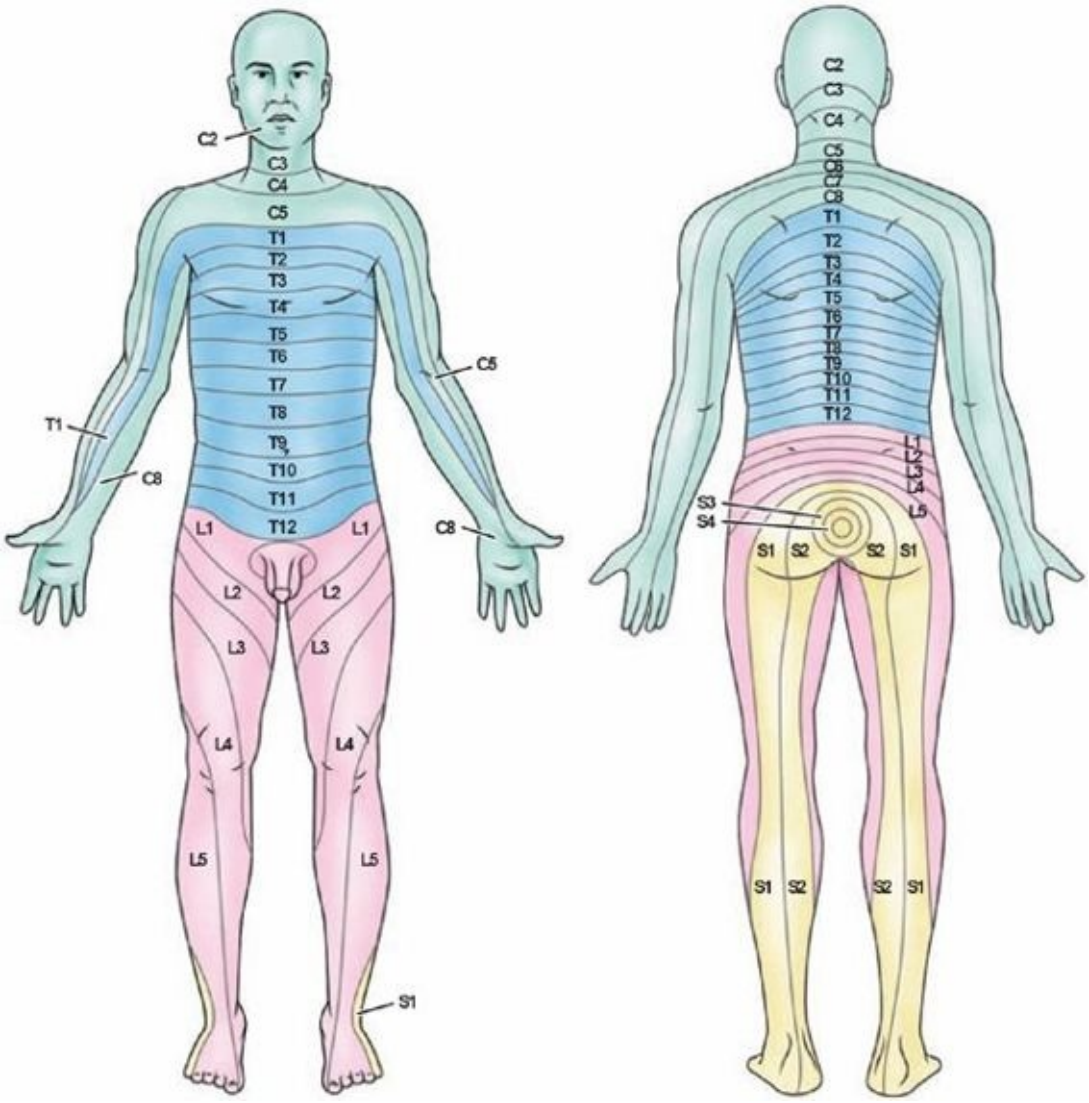


FIGURA 18-2 • Distribución de dermatomas (tomado de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12a ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

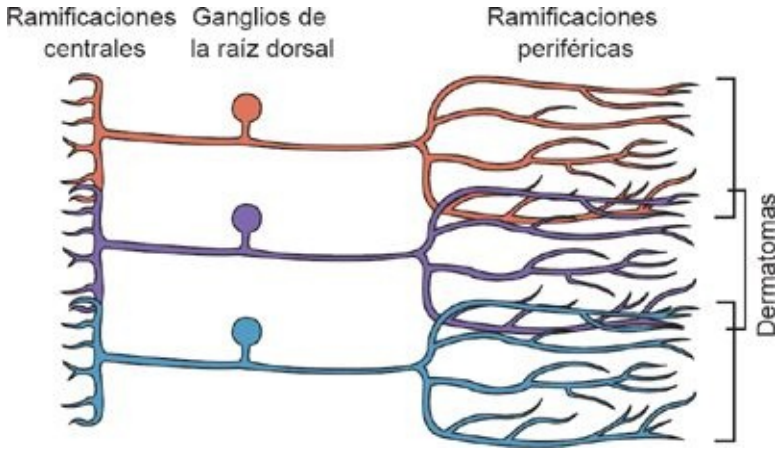


FIGURA 18-3 • Los dermatomas formados por las ramificaciones periféricas de nervios raquídeos adyacentes se superponen sobre la superficie corporal. Las ramificaciones centrales de estas fibras también se superponen en su distribución raquídea.

Circuito raquídeo y vías neurales ascendentes

Al entrar a la médula espinal, los axones de las neuronas somatosensoriales se ramifican ampliamente y se proyectan a neuronas en la materia gris de la médula espinal. Algunas ramificaciones se involucran en los reflejos locales de la médula espinal e inician directamente los reflejos motores (p. ej., reflejo flexor-retiro). Dos vías paralelas, la *vía discriminativa* y la *vía anterolateral* llevan la información de la médula espinal hasta nivel talámico de la sensibilidad, cada una toma una vía diferente hacia el SNC. La vía discriminativa cruza en la base de la médula y la vía anterolateral cruza dentro de los primeros segmentos que entran en la médula espinal. Estas vías transmiten información hacia el cerebro para 3 fines: percepción, excitación y control motor. Las ventajas de tener un sistema de 2 vías incluyen lo siguiente:

- La información sensitiva se puede conducir en 2 formas distintas.
- Si se daña una vía, la otra puede dar los impulsos.

La vía discriminativa. Esta vía también se conoce como la vía de la columna dorsal-medial lemniscal, se utiliza para la transmisión rápida de información sensitiva como el tacto discriminativo[1]. Contienen ramificaciones de axones aferentes primarios que viajan en las columnas dorsales ipsilaterales (p. ej., del mismo lado) de la sustancia blanca de la médula espinal y hacen sinapsis con neuronas de asociación de impulso somatosensorial altamente evolucionadas en la médula. La vía discriminativa utiliza sólo 3 neuronas para transmitir información de un receptor sensitivo a la banda somatosensorial de la corteza cerebral parietal del lado opuesto del cerebro:

1. La neurona del ganglio de la raíz dorsal primaria, que proyecta su axón central hacia los núcleos de la columna dorsal.
2. La neurona de la columna dorsal, la cual envía su axón a través de un tracto de conducción rápido, llamado el *lemniso medial*. Después cruza en la base de la médula y viaja al tálamo del lado opuesto del cerebro, en donde comienza la sensibilidad básica.
3. La neurona talámica, que proyecta sus axones a través de la irradiación somatosensorial hacia la corteza sensitiva primaria[1] (figura 18-4A).

El lemnisco medial está unido por fibras del núcleo sensitivo del nervio

trigémino (par creneal v) que inerva la cara. La información sensitiva que llega a la corteza sensitiva por esta vía puede estar discretamente localizada y discriminada en términos de intensidad.

Una característica distintiva de la vía discriminativa es que transmite información precisa acerca de la orientación espacial. Esta es la única vía para las sensaciones del movimiento de músculos y articulaciones, vibración y tacto delicado discriminativo, y es requerida para diferenciar correctamente la ubicación del tacto en la piel en 2 puntos cercanos (es decir, discriminación de 2 puntos). Una función importante de la vía discriminativa es integrar el impulso proveniente de múltiples receptores. La sensación de la forma y el tamaño de un objeto sin visualizarlo se llama *estereognosis* y se basa en información aferente precisa proveniente del músculo, los tendones y los receptores articulares. Por ejemplo, un desarmador se percibe como un objeto diferente a un cuchillo en términos de su textura (sensibilidad táctil) y forma con base en la posición relativa de los dedos mientras se mueven sobre el objeto. Esta compleja percepción interpretativa requiere que tanto el sistema discriminativo como la corteza de asociación parietal de orden más alto funcionen adecuadamente. Si la vía somatosensorial discriminativa es funcional pero la corteza de asociación parietal se ha dañado un poco, la persona puede describir el objeto correctamente pero no reconoce que es un desarmador. Este déficit se conoce como astereognosia**.**

La vía anterolateral. Las vías anterolaterales (vías espinotalámicas anterior y lateral) constan de tractos bilaterales, multisinápticos, de conducción lenta. Estas vías transmiten información sensitiva como el dolor, sensaciones térmicas, tacto burdo y presión que no requieren la localización discreta de una fuente de señalización o discriminación fina de la intensidad. Las fibras de la vía anterolateral se originan en las astas dorsales a nivel del nervio segmentario, en donde las neuronas de las raíz dorsal entran a la médula espinal. Éstas se cruzan en la comisura anterior, a unos cuantos segmentos del origen, hasta la vía anterolateral opuesta, en donde ascienden hacia el cerebro. Las fibras del tracto espinotalámico hacen sinapsis con varios núcleos en el tálamo, pero en la vía emiten numerosas ramificaciones que viajan al sistema de activación reticular del tronco cerebral. Estas proyecciones aportan las bases para una mayor vigilia o conciencia después de la estimulación somatosensorial fuerte y para la reacción de sobresalto generalizada que se presenta con un estímulo súbito e intenso. También estimulan las respuestas del sistema nervioso autónomo, como la elevación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, la dilatación de las pupilas y la piel pálida y húmeda que se

presenta por la constricción de los vasos sanguíneos cutáneos y la activación de las glándulas sudoríparas.

Hay 2 subdivisiones en la vía anterolateral: el tracto neoespinotalámico y el tracto paleoespinotalámico[1] (figura 18-4B). El tracto neoespinotalámico consta de una secuencia de por lo menos 3 neuronas con axones largos. Aporta una transmisión relativamente rápida de información sensitiva al tálamo. El tracto paleoespinotalámico es más antiguo que el sistema neoespinotalámico desde el punto de vista filogenético consta de tractos bilaterales, multisinápicos, de conducción lenta que transmiten señales sensitivas que no requieren localización o discriminación discreta de las gradaciones finas de intensidad. Esta vía de conducción más lenta también se proyecta hacia los núcleos intralaminales del tálamo, los cuales tienen conexiones cercanas con los sistemas corticales límbicos. El circuito le aporta al tacto los aspectos afectivos o emocionales, como la molestia particular de la presión intensa y el placer peculiar de las cosquillas y del frote sutil sobre la piel.

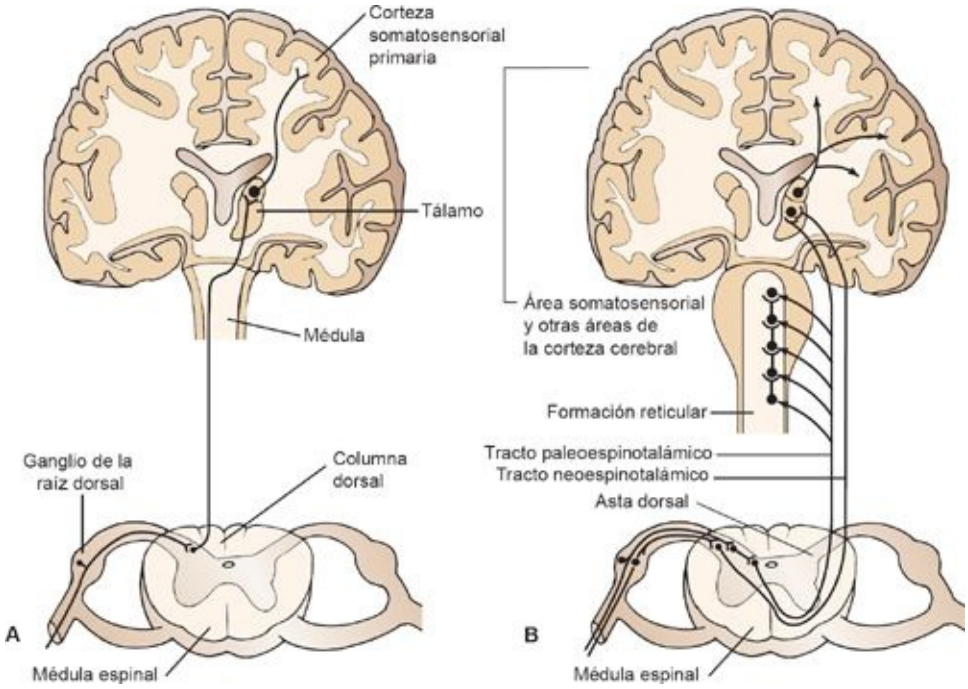


FIGURA 18-4 • (**A**) Vía discriminativa de transmisión rápida (columna dorsal-medial lemniscal) que lleva axones que median la sensibilidad táctil y la propiocepción. (**B**) Subdivisiones neoespinotalámica y paleoespinotalámica de la vía sensitiva anterolateral. Las neuronas de las vías anterolaterales se cruzan dentro del mismo segmento que el cuerpo celular y ascienden en el lado contralateral de la médula espinal. El tracto neoespinotalámico viaja principalmente a los núcleos talámicos que tienen fibras de tercer orden proyectándose a la corteza somatosensorial. El tracto paleoespinotalámico envía colaterales a la formación reticular y otras estructuras, desde las cuales se proyectan otras más fibras hacia el tálamo.

Procesamiento central de la información somatosensorial

La percepción o el procesamiento final de la información somatosensorial, incluye la conciencia del estímulo, localización y discriminación de sus características, y la interpretación de su significado. Conforme la información sensitiva llega al tálamo, comienza a entrar al nivel de la conciencia. En el tálamo, se localiza en forma tosca la información sensitiva y se percibe como una sensación burda. La localización completa, la discriminación de la intensidad y la interpretación del significado del estímulo requieren el procesamiento por parte de la corteza somatosensorial.

La corteza somatosensorial está localizada en el lóbulo parietal, que se encuentra detrás de la cisura central y por arriba de la cisura lateral (figura 18-5). La tira de corteza parietal que limita la cisura central se llama *corteza somatosensorial primaria* porque recibe información sensitiva primaria por medio de proyecciones directas provenientes del tálamo. El *homúnculo sensitivo* refleja la densidad de neuronas corticales encargadas del estímulo sensitivo proveniente de las vías aferentes en las áreas periféricas correspondientes. La mayor parte de la superficie cortical está encargada de áreas del cuerpo como las extremidades, las puntas de los dedos, labios y lengua, en donde la discriminación del tacto fino y de la presión es esencial para una función normal.

En paralelo y justo por debajo de la corteza somatosensorial primaria (es decir, hacia la corteza occipital) se encuentran las áreas de asociación somatosensoriales, las cuales se requieren para transformar la información de la sensibilidad cruda en percepción aprendida significativa. Casi todos los aspectos perceptivos de la sensibilidad corporal o somestesia, requieren la función de esta corteza de asociación parietal. El aspecto perceptivo, o significativo, de un patrón de estímulo incluye la integración de la sensación presente con el aprendizaje pasado. Por ejemplo, el aprendizaje anterior de una persona más la sensación táctil actual aportan la percepción de sentarse en una silla blanda en lugar de hacerlo en un asiento rígido de bicicleta.

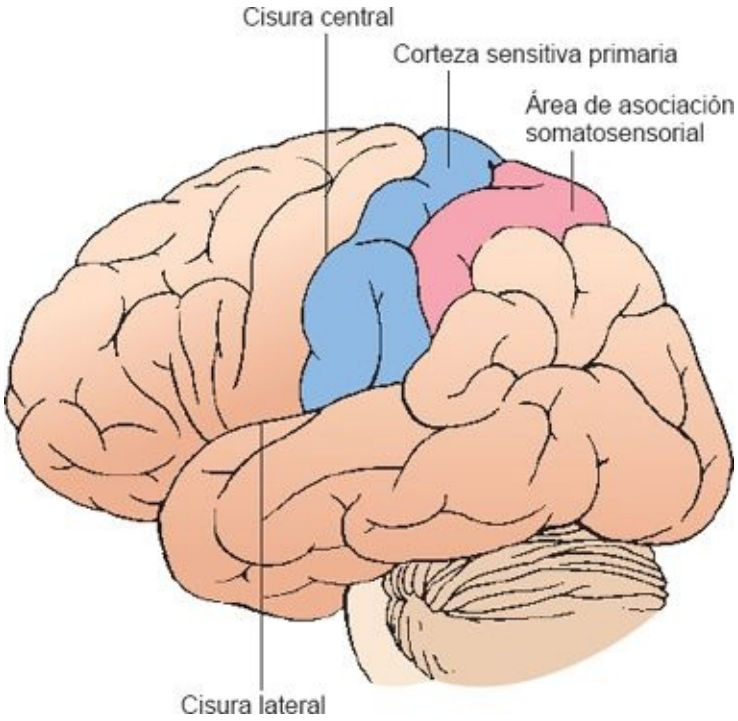


FIGURA 18-5 • Corteza somatosensorial primaria y área de asociación somatosensorial.

Modalidades sensitivas

La experiencia somatosensorial se puede dividir en *modalidades*, un término que se utiliza para las distinciones cualitativas y subjetivas entre las sensaciones como el tacto, el calor y el dolor. Estas experiencias requieren el funcionamiento de los receptores sensitivos y las estructuras del prosencéfalo en el tálamo y la corteza cerebral. La experiencia sensitiva también incluye la discriminación sensitiva cuantitativa o la capacidad para distinguir entre diferentes niveles de estimulación sensitiva.

Las terminaciones receptivas de diferentes neuronas aferentes son particularmente sensibles a formas específicas de energía física y química. Pueden iniciar potenciales de acción ante varias formas de energía a altos niveles de la misma, pero por lo general se ajustan para ser diferencialmente sensibles a bajos niveles de un tipo particular de energía. Por ejemplo, una terminación receptiva puede ser particularmente sensible a un pequeño aumento de la temperatura cutánea local. La estimulación de la terminación con corriente eléctrica o con presión fuerte también puede provocar potenciales de acción. Sin embargo, la cantidad de energía requerida es mucho mayor de la que se necesita para un cambio de temperatura. Otras terminales sensitivas aferentes son más sensibles a ligeras hendiduras de la piel, y sus

señales son subjetivamente interpretadas como tacto. Las diferencias entre el frío y el calor, entre el dolor agudo y el sordo, y entre el tacto delicado y la presión profunda se basan en diferentes poblaciones de neuronas aferentes o en la integración central de estímulos simultáneos de varias vías aferentes calibradas de manera distinta.

Cuando la información proveniente de diferentes vías primarias aferentes llega al prosencéfalo, en donde se percibe la experiencia subjetiva, las diferencias cualitativas entre el calor y el tacto se llaman *modalidades sensitivas*. Aunque la información detectada por el receptor es transmitida al tálamo y a la corteza por vías distintas, la experiencia de la modalidad, como el frío frente al calor, es totalmente subjetiva.

Discriminación de estímulos

La capacidad para discriminar la ubicación de un estímulo somestésico se llama agudeza y se basa en el campo sensitivo de un dermatoma inervado por una neurona aferente. La alta exactitud (es decir, la capacidad para hacer discriminaciones finas en la ubicación) requiere una alta densidad de inervación por neuronas aferentes. Por ejemplo, la exactitud es mayor en los labios y mejillas pero es menor en el brazo o en la espalda. La mayor exactitud también requiere un sistema de proyección a través del SNC hacia el prosencéfalo que preserve las diferencias entre los niveles de actividad en campos sensitivos cercanos. Los receptores o terminaciones receptivas de las neuronas aferentes primarias difieren según la intensidad a la cual se comienzan a activar. Por ejemplo, es posible valorar la discriminación de 2 puntos al utilizar un clip abierto con sus extremos doblados con una distancia de 5 mm entre ellos. Cuando se colocan en los labios o en las mejillas, la persona detectará rápidamente los 2 puntos de contacto. En la espalda o en el brazo, los extremos del clip se deberán mover progresivamente más lejos antes de que se puedan detectar los 2 puntos de contacto.

Sensibilidad táctil

El sistema táctil transmite información sensitiva de tacto, presión y vibración, se considera el sistema somatosensorial básico. La pérdida de la sensibilidad a la temperatura o el dolor evita que la persona tenga conciencia de una insuficiencia. Si se pierde el sistema táctil, se presenta la anestesia total (es decir, entumecimiento) de la parte del cuerpo afectada.

La sensación del tacto es resultado de la estimulación de los receptores táctiles en la piel y en tejidos que están inmediatamente debajo de la piel, de la presión por la deformación de los tejidos más profundos y de la vibración por

señales sensitivas rá pi damente repetitivas. Hay, por lo menos, 6 tipos de receptores táctiles especializados en la piel y estructuras más profundas: las terminaciones nerviosas libres, los corpúsculos de Meissner, los discos de Merkel los corpúsculos de Pacini, las terminaciones de los folículos pilosos y las terminaciones de Ruffini (figura 18-6)[1].

Las *terminaciones nerviosas libres* se encuentran en la piel y otros tejidos incluida la córnea. Detectan el tacto y la presión. Los *corpúsculos* son terminaciones nerviosas alargadas, encapsuladas que están en las partes lampiñas de la piel. Son particularmente abundantes en las puntas de los dedos, labios y otras áreas en donde el sentido del tacto está altamente desarrollado. Los *discos de Merkel* son receptores en forma de domo que se encuentran en las zonas lampiñas y en partes velludas de la piel. En contraste con los corpúsculos de Meissner, los cuales se adaptan dentro de una fracción de segundo, los discos de Merkel transmiten una señal inicial fuerte que disminuye de intensidad pero es de adaptación lenta. Por esta razón, los corpúsculos de Meissner son particularmente sensibles al movimiento de objetos muy ligeros sobre la superficie de la piel y a la vibración de baja frecuencia. Los discos de Merkel son responsables de dar señales equilibradas que permiten la determinación continua del tacto sobre la piel.

El *corpúsculo de Pacini* está localizado inmediatamente debajo de la piel y en un plano profundo en los tejidos aponeuróticos del cuerpo. Este tipo de receptor, el cual es estimulado por movimientos rápidos de los tejidos y se adapta en unas cuantas centésimas de segundos, es importante para detectar cambios directos de presión y vibración de tejidos[2]. La terminación del folículo piloso consta de fibras amielínicas aferentes entrelazadas alrededor de casi toda la longitud del folículo piloso. Estos receptores, que se adaptan rápido, detectan movimiento en la superficie del cuerpo. Las terminaciones de Ruffini se encuentran en la piel y estructuras más profundas, incluidas las cápsulas articulares. Estos receptores tienen terminaciones encapsuladas multirramificadas, tienen poca capacidad de adaptación y son importantes para señalización de estados continuos de deformación, como el tacto intenso y continuo, y la presión dado que son sensibles al estiramiento de la piel[2].

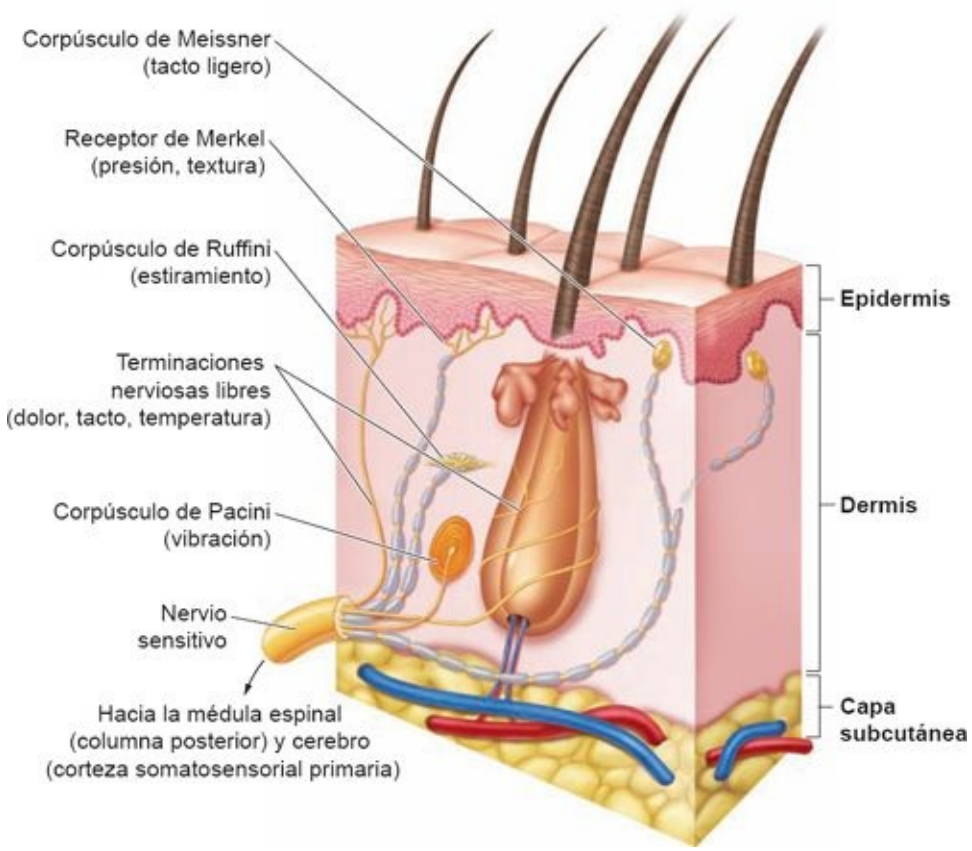


FIGURA 18-6 • Receptores sensitivos somáticos en la piel. Terminaciones nerviosas libres, terminaciones nerviosas modificadas y células receptoras especializadas detectan diferentes estímulos táctiles (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). Human form human function: Essentials of anatomy & physiology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Casi todos los receptores especializados del tacto, como los discos de Merkel, los corpúsculos de Meissner, las terminaciones de los folículos pilosos, los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini, transmiten sus señales en vibras nerviosas mielínicas largas (p. ej., tipos α-A, βA) que tienen velocidades de transmisión que varían de 30 m/s a 70 m/s[1]. Casi todas las terminaciones nerviosas libres transmiten señales por medio de fibras mielínicas pequeñas (p. ej., tipo θ-A) con velocidades de conducción de 5 m/s a 30 m/s[1].

La información sensitiva de la sensibilidad táctil entra a la médula espinal por medio de las raíces dorsales de los nervios raquídeos. Todas las sensaciones táctiles que requieren la transmisión rápida se envía a través de la vía discriminativa hacia el tálamo por medio de lemnisco medial. Esto incluye la sensibilidad de tacto que requiere un alto grado de localización o gradaciones finas de intensidad, sensación de vibración y sensación que señala movimiento contra la piel. Además de la vía discriminativa ascendente, la

sensibilidad táctil utiliza la vía anterolateral más primitiva y burda. Los axones aferentes que llevan la información táctil hacia las columnas dorsales tienen muchas ramificaciones o colaterales y, algunas de éstas, hacen sinapsis en el asta posterior cerca del nivel de entrada de la raíz dorsal. Después de varias sinapsis, los axones se proyectan hacia ambos lados de la cara anterolateral de la médula espinal hacia el tálamo. Pocas fibras viajan todo el trayecto hacia el tálamo. La mayoría hacen sinapsis en las neuronas de la formación reticular que envían después sus axones hacia el tálamo. Los núcleos laterales del tálamo son capaces de contribuir con una sensación burda, poco localizada proveniente del lado opuesto del cuerpo. Desde el tálamo, algunas proyecciones viajan hacia la corteza somatosensorial, en especial hacia el lado opuesto del estímulo.

Dado que hay múltiples rutas, la destrucción total de la vía anterolateral ocurre pocas veces. El único caso en el cual este sistema alternativo burdo es esencial es cuando se daña la vía discriminativa. En ese caso, a pesar de la proyección de la información del sistema anterolateral hacia la corteza somatosensorial, sólo persiste un sentido del tacto poco localizado, de umbral alto. Estas personas pierden toda la sensibilidad del movimiento articular y muscular, posición corporal y discriminación entre 2 puntos.

Sensibilidad térmica

La sensibilidad térmica es discriminada por 3 tipos de receptores: frío, calor y dolor. Los receptores del frío y el calor están localizados inmediatamente debajo de la piel en puntos discretos y separados. En algunas áreas, hay más receptores al frío que al calor. Por ejemplo, los labios tienen de 15 a 25 receptores al frío por centímetro cuadrado, en comparación con el 3 a 5 en un área del mismo tamaño en el dedo[1]. Los diferentes grados de recepción de frío y calor son resultado de grados relativos de estimulación de diferentes tipos de terminaciones nerviosas. Los receptores al calor responden en forma proporcional a aumentos de la temperatura de la piel entre 32 °C y 48 °C y receptores al frío ante temperaturas entre 10 °C y 40 °C[4]. Los receptores térmicos de dolor son estimulados sólo por temperaturas extremas como «frío que congela» (temperaturas por debajo de 10 °C) y «calor que quema» (temperaturas por arriba de 48 °C)[4].

Los receptores térmicos responden rápido a cambios súbitos de la temperatura y después se adaptan en pocos minutos. Sin embargo, no se adaptan por completo, pero siguen respondiendo a estados constantes de temperatura. Por ejemplo, la sensación de calor que se siente al entrar a una

tina de agua caliente o el grado extremo de frío que se siente cuando se sale al exterior en un día frío es la respuesta inicial a un cambio en la temperatura, seguido de una adaptación en la cual se acostumbra al cambio de temperatura pero aún se siente el calor o el frío porque los receptores no se han adaptado por completo.

Los aferentes térmicos, con terminaciones térmicas receptivas en la piel, envían sus axones centrales en el asta posterior segmentaria de la médula espinal. Al entrar al asta poste rior, las se ñales térmicas se procesan por neuronas de asociación de se gundo orden. Estas neuronas de asociación activan neuronas de proyección cuyos axones cruzan hacia el lado opuesto de la médula y ascienden en el sistema anterolateral multisináptico, de conducción lenta hacia el lado opuesto del cerebro. Las regiones talámica y somatosensorial cortical para la temperatura están mezcladas con las de la sensibilidad táctil.

La conducción de la información térmica a través de los nervios periféricos es lenta en comparación con las aferentes tác-tiles rápidas que viajan a través del sistema discriminativo. Si una persona introduce el pie en una tina de agua caliente, se presenta una sensación táctil antes de la sensación de quemadura. El pie se retira del agua caliente por el reflejo de retirada local antes de que se perciba un exceso de calor en el prosencéfalo. Los anestésicos locales bloquean las aferentes de diámetro peque ño que llevan la información sensitiva térmica antes de que bloqueen los axones de gran diámetro que transmiten la información táctil discriminativa.

Sensibilidad de posición

El sentido de posición se refiere a la sensibilidad del movimiento y posición de una extremidad y del cuerpo sin utilizar la visión. Está mediado por estímulos de los receptores propioceptivos (receptores fusiformes musculares y órganos tendinosos de Golgi) que se encuentran principalmente en músculos, tendones y cápsulas articulares. Hay 2 submodalidades de propiocepción: el componente estacional o estático (sentido de posición de la extremidad) y los aspectos dinámicos del sentido de posición (cinestesia). Ambos dependen de la transmisión constante de información hacia el SNC acerca del grado de angulación de todas las articulaciones y el grado de cambio en la angulación. Además, los receptores sensibles al estiramiento dentro de la piel (terminaciones de Ruffini, corpúsculos de Pacini y células de Merkel) también envían señales de la información postural. Las señales provenientes de estos receptores son procesadas por medio de la vía del lemnisco medial de la columna dorsal. Trasmiten señales de la periferia a la

corteza cerebral, las cuales después se procesan en el tálamo antes de que alcancen la corteza cerebral. Las lesiones que afectan la columna posterior alteran el sentido de posición. El sistema vestibular también tiene una participación esencial en el sentido de posición.

Valoración clínica de la función somatosensorial

La valoración neurológica de la función somatosensorial incluye hacer pruebas de la integridad de los nervios raquídeos segmentarios.

Un punto preciso presionado en la piel de la planta del pie, que provoca un reflejo de retirada, y una queja de dolor cutáneo confirma la integridad funcional de las terminales aferentes en la piel, la vía completa a través de los nervios periféricos del pie, pierna y muslo hacia el ganglio de la raíz dorsal sacra (S1) y a través de la raíz dorsal hacia el segmento de la médula espinal. Esto conforma que las células de asociación del estímulo somatosensorial que reciben esta información están funcionando y que el circuito del reflejo de los segmentos medulares (L5 a S2) está funcionando. De igual forma, las motoneuronas inferiores del asta anterior de L4 a S1 se pueden considerar operativas y sus axones a través de las raíces anteriores, el nervio periférico mixto y la motoneurona hacia los músculos que produce la respuesta de retirada se pueden considerar intactos y funcionales. La comunicación entre la motoneurona inferior y las células musculares es funcional y estos músculos tienen respuesta y fuerza normales.

Las pruebas se hacen en cada nivel segmentario o dermatoma, moviéndose hacia arriba a lo largo del cuerpo y cuello desde los segmentos coccígeos hacia los niveles cervicales para probar la integridad funcional de todos los nervios raquídeos. Dermatomas similares cubren la cara y el cuero cabelludo, y estos se prueban de la misma manera, aunque estén inervados por los pares craneales segmentarios.

La observación de un reflejo de retirada normal descarta enfermedad de nervio periférico, trastornos de la raíz y ganglios dorsales, enfermedades de la unión neuromuscular y enfermedades musculares graves. La función refleja normal también indica que muchos tractos descendentes principales del SCN están funcionando dentro de los límites normales. Si la persona es capaz de referir la sensación de un pinchazo e identifica con exactitud su ubicación, muchos de los sistemas ascendentes a través de gran parte de la médula espinal y cerebro también están funcionando con normalidad, así como mecanismos básicos de la inteligencia y del lenguaje.

La integridad de la vía discriminativa del lemnisco medial de la columna dorsal en comparación con las vías táctiles anterolaterales se prueba haciendo que la persona cierre los ojos y frotando suavemente la piel con una bola de algodón, tocando un área con 1 o 2 puntos agudos, tocando partes correspondientes del cuerpo a cada lado simultáneamente o en una secuencia al azar, e inclinando pasivamente el dedo de la persona a un lado y después al otro en un orden aleatorio. Si sólo es funcional la vía anterolateral, el umbral táctil está marcadamente elevado, se pierde la discriminación entre 2 puntos y la propiocepción, y la persona tiene dificultad pada discriminar cuál lado del cuerpo recibe la estimulación.

EN RESUMEN

El componente somatosensorial del sistema nervioso permite la conciencia de las sensaciones corporales como el tacto, la temperatura, el sentido de posición y el dolor. Hay 3 niveles primarios de integración neural en el sistema somatosensorial: las unidades sensitivas que contienen los receptores sensoriales, las vías ascendentes y los centros de procesamiento central en el tálamo y la corteza cerebral. Una unidad sensitiva consta de una sola neurona del ganglio de la raíz dorsal, sus receptores y su axón central que termina en el asta posterior

de la médula espinal. La parte del cuerpo inervada por las neuronas aferentes somatosensoriales de un grupo de ganglios de la raíz dorsal se llama dermatoma. Las vías ascendentes incluyen la vía discriminativa, la cual se cruza en la base de la médu la y la vía anterolateral, que se cruza dentro de los primeros segmentos de entrada a la médula espinal. La percepción, o el proceso final de la información somatosensorial, incluye los centros en el tálamo y la corteza somatosensorial. En el tálamo, la información sensitiva se localiza y se percibe en forma burda. La completa localización, discriminación de la intensidad e interpretación del significado del estímulo requieren procesamiento por parte de la corteza somatosensorial. El *homúnculo sensitivo* refleja la densidad de las neuronas corticales encargadas del estímulo sensitivo proveniente de aferentes en las áreas periféricas correspondientes.

El sistema táctil transmite las sensaciones de tacto, presión y vibración. Utiliza 2 vías anatómicamente independientes que transmiten información de tacto hacia el lado opuesto del prosencéfalo: la vía discriminativa de la columna dorsal y la vía anterolateral. Las sensaciones de tacto delicado, vibración, posición y movimiento utilizan la vía discriminativa para alcanzar el tálamo, en donde se da la transmisión de tercer orden hacia la franja somatosensorial primaria de la corteza parietal. La sensación táctil burda es transportada por la vía anterolateral bilateral de conducción lenta. La sensibilidad a la temperatura de cálido a caliente y de fresco a frío es resultado de la estimulación de receptores térmicos de unidades sensitivas que se proyectan hacia el tálamo y la corteza a través del sistema anterolateral en el lado opuesto del cuerpo. La propiocepción es el sentido de movimiento y posición

de las extremidades y el cuerpo sin utilizar la visión. La información propioceptiva es procesada por medio de la vía lemniscal medial de la columna dorsal de transmisión rápida. Las pruebas del sistema de la columna dorsal ipsilateral (tacto discriminativo) o del sistema de proyección de temperatura contralateral permite el análisis diagnóstico del nivel y extensión de daño en las vías somatosensoriales.

DOLOR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Exponer las diferencias entre las teorías de especificidad, patrón, control de compuertas y neuromatriz del dolor.
- Exponer la diferencia entre las neuronas de fibras Aθ y C en la transmisión de la información dolorosa.
- Explicar la transmisión de las señales de dolor con referencia a las vías neoespinotalámica, paleoespinota lámica y reticuloespinal, incluyendo el papel de los mediadores químicos y factores que modulan la trans misión del dolor.

La International Association for the Study of Pain define al dolor como una «experiencia sensitiva y emocional molesta relacionada con daño real o potencial a los tejidos»[6]. El dolor es cuando una persona reacciona ante estímulos al eliminar el factor desencadenante que provoca la estimulación nociva[1]. Por lo general, se sabe que el concepto de percepción de dolor y de la

reacción ante el dolor se pueden separar. La respuesta ante el dolor está altamente influenciada por la reacción ante el dolor más que por la intensidad real del mismo. La ansiedad, la cultura, el sexo, las experiencias anteriores y las expectativas en cuanto al alivio del dolor pueden influenciar la reacción de la persona ante el dolor. El dolor incluye estructuras anatómicas y conductas fisiológicas así como factores psicológicos, sociales, culturales y conductuales.

El dolor es un síntoma frecuente que varía ampliamente en intensidad y no respeta ningún grupo de edad. Cuando el dolor es en extremo intenso, altera la conducta de la persona y puede consumir toda la atención del sujeto. Es posible que sea devastador para lactantes y niños, adultos jóvenes y de mediana edad, así como adultos mayores de 65 años de edad. Tanto el dolor agudo como el crónico pueden ser problemas de salud mayores. El dolor es el síntoma más frecuente por el cual la gente busca atención médica. El dolor agudo a menudo es resultado de lesiones, operaciones o procedimientos médicos que implican penetración corporal. También puede ser un síntoma de presentación de algunas infecciones (p. ej., faringitis, apendicitis y otitis media). El dolor crónico puede ser síntoma de una amplia variedad de problemas de salud (p. ej., artritis, lesión dorsal y cáncer). Aproximadamente 1 de cada 4 estadounidenses presentó un brote de dolor que duró todo un día en el mes pasado; 1 de cada 10 dice que su dolor duró más de 1 año [7].

La experiencia de dolor depende de la percepción y estimulación sensitiva. La percepción del dolor puede estar altamente influenciada por el sistema de analgesia endógeno que modula la sensación de dolor. Esto se puede observar por el fenómeno de los soldados lesionados en batalla o los atletas que se lesionan durante un juego que no perciben lesiones mayores como dolorosas hasta que dejan el campo de batalla o el juego y comienzan a sentir las manifestaciones de sus lesiones. La estimulación sensitiva se refiere a los procesos por los cuales una persona experimenta dolor. Un ejemplo de esto podría ser el dolor nociceptivo o neuropático. Además si a la persona con cáncer se le aplican múltiples medios para aliviar el dolor (tanto farmacológicos como no farmacológicos), del 70% al 90% dicen que están satisfechas con su control del dolor[8].

El dolor puede tener un origen nociceptivo o neuropático. Los receptores de dolor (nociceptores) son terminaciones nerviosas libres. Cuando los nociceptores se activan en respuesta a una lesión real o inminente de tejidos, la consecuencia es el *dolor nociceptivo*. El *dolor neuropático* surge de la lesión directa o disfunción de los axones sensitivos de los nervios periféricos o

centrales[9]. La lesión de tejidos y nervios puede provocar una amplia variedad de síntomas, entre ellos dolor por estímulos en la piel que no son resultado de lesiones (alodinia), sensibilidad extrema al dolor (*hiperalgesia*) y ausencia de dolor por estímulos que normalmente serían dolorosos (*analgesia*)[10]. La última, aunque no es dolorosa, puede ser extremadamente importante (p. ej., en diabéticos con neuropatía diabética) porque no existe el sistema de alarma protector normal para detectar la presencia de lesiones en los tejidos.

Teorías del dolor

Tradicionalmente, hay 2 teorías para explicar las bases fisiológicas para la experiencia dolorosa: la teoría de la especificidad y la teoría del patrón. La *teoría de la especificidad* considera al dolor como una modalidad sensitiva independiente evocada por la actividad de receptores específicos que transmiten información a los centros o regiones del dolor en el prosencéfalo en donde se experimenta el dolor[11]. Esta teoría describe qué tan dolorosa se predi ce una lesión aguda específica. Sin embargo, esta teoría no comprende los sentimientos de la persona con respecto a cómo sintió, o cómo manejó o experimentó el dolor en el pasado[12]. La *teoría del patrón* está compuesta por un grupo de teorías. Propone que los receptores del dolor comparten terminaciones o vías con otras modalidades sensitivas pero que se pueden utilizar diferentes patrones de actividad (p. ej., espacial o temporal) de las mismas neuronas para señalar estímulos dolorosos y no dolorosos [7]. Por ejemplo, el tacto ligero aplicado a la piel produciría la sensación de tacto a través de la estimulación de baja frecuencia del receptor. Por otro lado, la presión intensa produciría dolor por medio de la estimulación de alta frecuencia del mismo receptor. Las teorías de especificidad y del patrón se enfocan en las bases neurofisiológicas del dolor y quizá ambas apliquen. Se han identificado aferentes nociceptivos específicos. Sin embargo, casi todos los estímulos aferentes, si se manejan a una frecuencia muy alta, se pueden experimentar como dolorosos.

La *teoría de control de compuertas* es una modificación de la teoría de la especificidad y fue propuesta por Melzack y Wall en 1965 para cubrir los retos presentados por las teorías de patrones. Esta teoría postuló la presencia de mecanismos de compuerta neurales a nivel de la médula espinal segmentaria para explicar las interacciones entre el dolor y otras modalidades sensitivas[13]. La teoría original de control de compuertas propuso una red de transmisión a nivel de la médula espinal o células de proyección y neuronas internunciales

que inhiben a las células de transmisión, de manera que se forma un mecanismo de compuerta a nivel segmentario que podría bloquear la proyección de la información dolorosa hacia el cerebro.

Según la teoría de control de compuertas, las neuronas internunciales involucradas en el mecanismo de compuerta son activadas por fibras de gran diámetro, de propagación más rápida que llevan información táctil. La estimulación simultánea de fibras de tacto de gran diámetro tiene el potencial de bloquear la transmisión de impulsos desde las fibras de dolor mielínicas y amielínicas de diámetro pequeño[13]. Los terapeutas del dolor por mucho tiempo han sabido que la intensidad del dolor se puede reducir temporalmente durante la estimulación táctil activa. Por ejemplo, el deslizamiento de un cepillo de cerdas suaves sobre la piel (es decir, cepillado) sobre o cerca de un área adolorida reduce el dolor por varios minutos a varias horas.

Se sabe que la modulación del dolor es un fenómeno mucho más complejo que el propuesto por la teoría de control de compuertas original. La información táctil se transmite por fibras de pequeño y gran tamaño. Se presentan interacciones mayores entre las modalidades sensitivas, incluido el llamado fenómeno de compuertas, en varios niveles del SNC superiores al segmento del estímulo. Quizá el aspecto más complejo del estímulo aplicado localmente, como el cepillado, que puede bloquear la experiencia dolorosa es el efecto de duración relativamente prolongada (minutos a horas) de tales tratamientos. Este efecto prolongado ha sido difícil de explicar con base en las teorías de la especificidad, incluida la teoría de control de compuertas. Otros factores importantes incluyen el efecto de los opioides endógenos y sus receptores a nivel segmentario y del tronco cerebral, la modulación de retroalimentación descendente, la alteración de la sensibilidad, el aprendizaje y la cultura. A pesar de esta complejidad, la teoría de Melzack y Wall ha tenido un propósito útil. Provocó interés en el dolor y estimuló la investigación y la actividad clínica relacionada con los sistemas de modulación del dolor.

Melzack desarrolló la *teoría de la neuromatriz* para definir mejor la participación del cerebro en el dolor así como las múltiples dimensiones y determinantes del dolor[14]. La teoría de la neuromatriz es particularmente útil para comprender el dolor crónico y el dolor del miembro fantasma, en el cual no hay una simple relación uno a uno entre la lesión tisular y la experiencia dolorosa. La teoría de la neuromatriz propone que el cerebro contiene una red neural ampliamente distribuida, llamada la *neuromatriz corporal*, que contiene componentes somatosensoriales, límbicos y talamocorticales. Las influencias genéticas y sensitivas determinan la arquitectura sináptica de la neuromatriz de

un individuo que integra múltiples fuentes de impulsos y conduce al patrón de neurodistinción que evoca las dimensiones sensitivas, afectivas y cognitivas de la experiencia, y conducta dolorosa. Estas múltiples fuentes incluyen:

- Impulsos somatosensoriales.
- Otros impulsos sensitivos que afectan la interpretación de la situación.
- Impulsos fásicos y tónicos provenientes del cerebro que se enfocan en la atención, expectativa, cultura y personalidad.
- Modulación inhibidora neural intrínseca.
- Varios componentes de los sistemas de regulación del estrés.

La teoría de la neuromatriz puede abrir nuevas áreas enteras de investigación, como la comprensión de la participación del cortisol en el dolor crónico, el efecto el estrógeno en el dolor mediado por la liberación de citocinas periféricas y el aumento reportado en el dolor crónico que se presenta con la edad[14].

Mecanismos y vías del dolor

Por lo general, el dolor se considera en el contexto de lesión tisular. El término nocicepción significa «sensación de dolor», tomado del latín *nocere* «lesionar». Los estímulos nociceptivos se definen objetivamente como estímulos de tal intensidad que provocan (o casi provocan) daño tisular. El reflejo de retirada (es decir, retirar en forma refleja una parte del cuerpo del estímulo que daña los tejidos) se emplea para determinar cuando un estímulo es nociceptivo. Los estímulos utilizados incluyen presión con un objeto puntiagudo, corriente eléctrica potente en la piel o aplicación de calor o frío en la piel. A bajos niveles de intensidad, estos estímulos nocivos activan a los nociceptores (receptores de dolor) pero sólo se perciben como dolorosos cuando la intensidad alcanza un nivel en el cual hay daño tisular o cuando este es inminente.

Los mecanismos del dolor son múltiples y complejos. Al igual que otras formas de somatosensación, las vías están compuestas por neuronas de primero, segundo y tercer orden (figura 18-7). Las neuronas de primer orden y sus terminaciones receptivas detectan estímulos que amenazan la integridad de los tejidos inervados. Las neuronas de segundo orden están localizadas en la médula espinal y procesan información nociceptiva. Las neuronas de tercer orden proyectan información dolorosa al cerebro. El tálamo y la corteza somatosensorial integran y modulan el dolor así como la reacción subjetiva de

la persona ante la experiencia dolorosa.

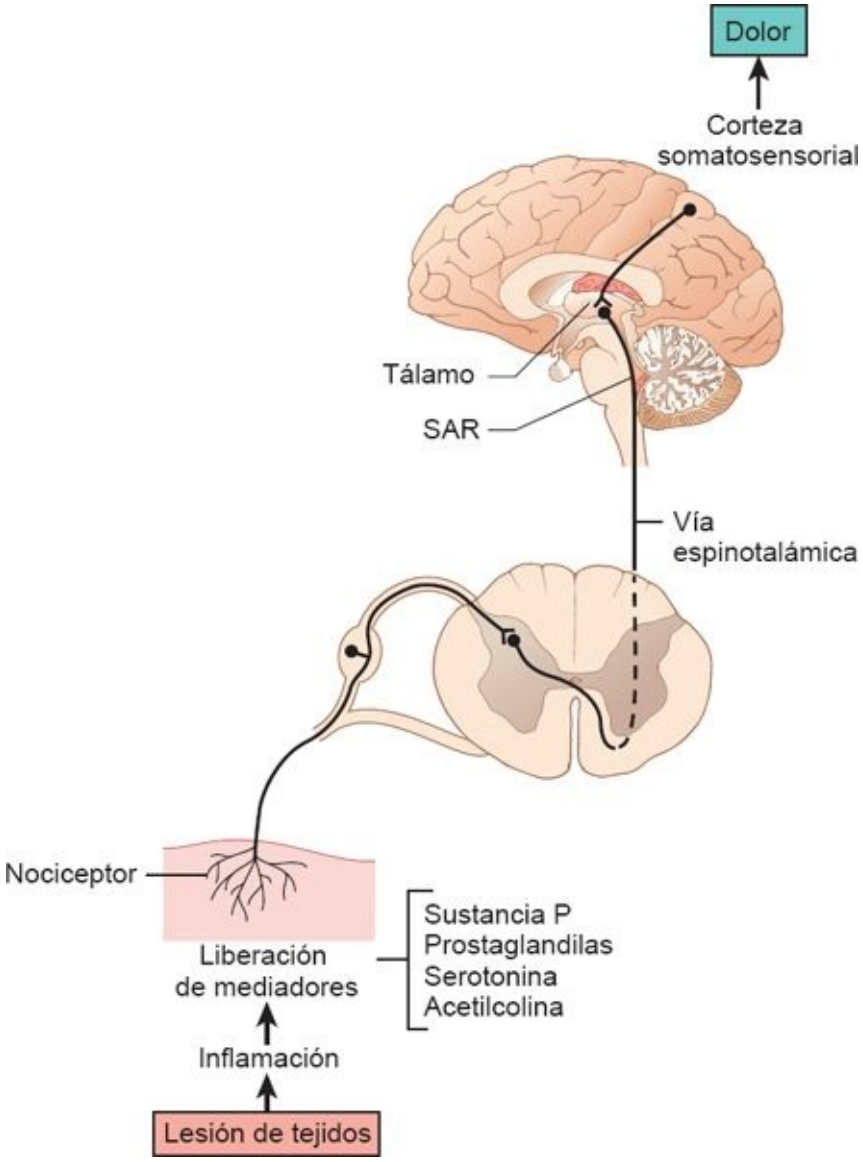


FIGURA 18-7 • Mecanismo del dolor agudo. La lesión del tejido provoca la liberación de mediadores inflamatorios con la subsecuente estimulación nociceptiva. Los impulsos dolorosos se transmiten después hacia el asta dorsal de la médula espinal en donde hacen contacto con las neuronas de segundo orden que cruzan hacia el lado opuesto de la médula y ascienden por el tracto espinotalámico hacia el sistema de activación reticular (SAR) y el tálamo. La localización y significado del dolor se procesan a nivel de la corteza somatosensorial.

Receptores y mediadores del dolor

Los nociceptores o receptores del dolor, son receptores sensitivos que se activan por estímulos nocivos a los tejidos periféricos. Desde el punto de vista estructural, estas terminaciones receptivas de las fibras periféricas del dolor

son terminaciones ner viosas libres. Estas terminaciones receptivas, que están ampliamente distri buidas en la piel, la pulpa dental, el periostio, las meninges y algunos órganos internos, traducen el estímulo nocivo en potenciales de acción que se transmiten por un ganglio de la raíz dorsal hacia el asta posterior de la médula espinal.

Los potenciales de acción nociceptivos son transmitidos por medio de 2 tipos de fibras nerviosas aferentes: fibras mielínicas θA y fibras C amielínicas. Las fibras θA más largas tienen velocidades de conducción considerablemente mayores, transmiten impulsos a una velocidad de 6 m/s a 30 m/s[1]. Las fibras C son las más chicas de todas las fibras de nervios periféricos; transmiten impulsos a una velocidad de 0,5 m/s a 2,0 m/s[1]. El dolor conducido por las fibras θA tradicionalmente se llama *dolor rápido* y por lo general se desencadena por estímulos mecánicos o térmicos. El dolor por fibras C a menudo se describe como *dolor de onda lenta* porque es de inicio más lento y dura más tiempo. Se desencadena por estímulos químicos o por estímulos mecánicos o térmicos persistentes. Los potenciales postexcitatorios lentos generados por las fibras C son responsables de la sensibilización central para el dolor crónico.

Estimulación de nociceptores. A diferencia de otros receptores sensitivos, los nociceptores responden a varias formas de estimulación, incluidos mecánicos, térmicos y químicos. Algunos receptores responden a un solo tipo de estímulo (mecánico o térmico) y otros, llamados *receptores polimodales* responden a los 3 tipos de estímulos (mecánicos, térmicos y químicos). Los estímulos mecánicos pueden surgir de la presión intensa aplicada a la piel o por una contracción violenta o estiramiento extremo de un músculo. Los extremos de calor y frío pueden estimular a los nociceptores. Los estímulos químicos surgen de varias fuentes, incluido traumatismo tisular, isquemia e inflamación. Una amplia variedad de mediadores químicos se libera de los tejidos lesionados e inflamados, incluidos iones de hidrógeno y potasio, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, bradicinina, acetilcolina y serotonina. Estos mediadores químicos producen sus efectos al estimular directamente nociceptores o sensibilizarlos ante los efectos del estímulo nociceptivo, con lo que perpetuan las respuestas inflamatorias que provocan la liberación de químicos que actúan como estímulos nociceptivos, o incitan reflejos neurógenos que aumentan la respuesta a estímulos nociceptivos. Por ejemplo, la bradicinina, la histamina, la serotonina y el potasio activan y también sensibilizan a los nociceptores[1]. El trifosfato de adenosina, la acetilcolina y las plaquetas actúan solas o en concierto para sensibilizar nociceptivos a través de

otros químicos como las prostaglandinas. El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son eficaces para controlar el dolor porque bloquean la enzima necesaria para la síntesis de prostaglandinas.

La estimulación nociceptiva que activa a las fibras C puede provocar una respuesta conocida como *inflamación neurógena* que produce vasodilatación y una mayor liberación de mediadores químicos ante los cuales responden los nociceptores[1]. El mecanismo de la fibra C es mediado por un reflejo de neurona de raíz dorsal que produce transporte retrógrado y liberación de mediadores químicos, lo cual provoca aumento de la inflamación de tejidos periféricos. Este reflejo puede establecer un círculo vicioso que tiene implicaciones para el dolor persistente y la hiperalgesia[9].

Mediadores en la médula espinal. En la médula espinal, la transmisión de impulsos entre las neuronas nociceptivas y las neuronas del asta posterior es mediada por neurotransmisores químicos liberados de las terminaciones nerviosas centrales de las neuronas nociceptivas. Algunos de estos neurotransmisores son aminoácidos (p. ej., glutamato) otros son derivados de aminoácidos (p. ej., epinefrina), y otros más son péptidos de bajo peso molecular compuestos de 2 o más aminoácidos. El aminoácido glutamato es un neurotransmisor excitatorio mayor liberado de las terminaciones nerviosas de las neuronas nociceptivas. La sustancia P es un neuropéptido que también es liberado en el asta posterior por las fibras C en respuesta a la estimulación nociceptiva. La sustancia E despierta potenciales excitadores lentos en las neuronas del asta dorsal. A diferencia del glutamato, el cual confina su acción al área inmediata de la terminal sináptica, algunos neuropéptidos liberados en el asta dorsal se pueden difundir cierta distancia porque no se inactivan por los mecanismos de recaptación. En el dolor persistente, esto puede ayudar a explicar la excitabilidad y naturaleza difusa de muchas condiciones dolorosas. Los neuropéptidos como la sustancia P también parecen prolongar y fomentar la acción del glutamato[1]. Si estos transmisores se liberan en grandes cantidades o durante períodos prolongados, pueden provocar hiperalgesia secundaria, una condición en la cual las neuronas de segundo orden son excesivamente sensibles a bajos niveles de estimulación nociva.

PUNTOS CLAVE

SENSACIÓN DOLOROSA

- La vía para el dolor discriminado rápido, agudo se mueve directamente desde el receptor hacia la médula espina por medio de fibras Aθ mielínicas y desde la médula espinal hasta el tálamo por medio del tracto neoespinotalámico.
- La vía para el dolor lento, que se conduce continuamente es transmitida a la médula espinal por medio de fibras C amielínicas y desde la médula espinal hacia el tálamo por medio del tracto paleoespinotalámico que es más intrincado y de conducción más lenta.

Circuito y vías de la médula espinal

Al entrar a la médula espinal por medio de las raíces dorsales, las fibras de dolor se bifurcan y ascienden o descienden 1 o 2 segmentos antes de hacer sinapsis con neuronas de asociación en el asta posterior. Desde el asta posterior, los axones de las neuronas de proyección de asociación se cruzan a través de la comisura anterior hasta el lado opuesto y después ascienden en las vías neoespinotalámica y paleoespinotalámica descritas anteriormente (figura 18-8).

Las fibras de conducción más rápida en el tracto neoespinotalámico se asocian principalmente con la transmisión de información de dolor agudo-rápido al tálamo en donde se hacen sina p sis y la vía continúa hacia el área somatosensorial parietal contralateral para dar la ubicación precisa del dolor.

El área paleoespinotalámica es un tacto multisináptico de conducción lenta encargada de sensaciones difusas, sordas y molestas que por lo general se relacionan con el dolor crónico y visceral. Esta información viaja a través de fibras pequeñas, amielínicas tipo C. Las fibras de este sistema también se proyectan hacia la vía anterolateral contralateral para terminar en varias regiones talámicas, incluidos los núcleos intralaterales, los cuales se proyectan al sistema límbico. Esto se relaciona con los aspectos emocionales o afectivos-motivacionales del dolor. Las fibras espinorreticulares de esta vía se proyectan bilateralmente hacia la formación reticular del tronco cerebral. Este componen te del sistema paleoespinotalámico facilita los reflejos de evación a todos los niveles. También contribuye a un aumento en la actividad electroencefalográfica relacionada con la alerta e influye indirectamente en las funciones hipotalámicas relacionadas con la alerta súbita, como el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Esto podría explicar los tremendos efectos de excitación de ciertos estímulos dolorosos.

Las neuronas del asta dorsal (segundo orden) están divididas principalmente en 2 tipos: neuronas de rango dinámico amplio (RDA) que

responden a diferentes estímulos de baja intensidad y neuronas nociceptivas específicas que responden sólo a estímulos nocivos o nociceptivos. Cuando los estímulos aumentan a un nivel nocivo, las neuronas RDA responden con mayor intensidad. Después de un daño más intenso en los aferentes sensitivos periféricos, las fibras θA y C responden con mayor intensidad conforme se estimulan más. Cuando las fibras C se estimulan en forma repetida a una velocidad de una vez por segundo, cada estímulo produce una respuesta progresivamente mayor por las neuronas RDA. Este fenómeno de amplificación de señales transmitidas se ha llamado *conclusión* y podría explicar el motivo por el cual la sensación dolorosa parece aumentar con la estimulación repetida. La conclusión y la sensibilización de las neuronas del asta posterior tienen implicaciones para el tratamiento adecuado y temprano o incluso preventiva del dolor, para evitar la posibilidad de que las neuronas de la médula espinal se vuelvan hipersensibles o se activen espontáneamente[10].

Centros cerebrales y percepción del dolor

La información proveniente de la lesión tisular se envía de la médula espinal a los centros cerebrales en el tálamo en donde se presenta la sensibilidad básica de dolor (figura 18-9). En el sistema neoespinotalámico, las interconexiones entre el tálamo lateral y la corteza somatosensorial son necesarias para dar precisión, discriminación y significado a la sensación dolorosa. El sistema paleoespinotalámico se proyecta en forma difusa desde los núcleos intralaminares del tálamo hasta áreas amplias de la corteza límbica. Estas conexiones quizá estén relacionadas con la molestia y la alteración del estado de ánimo y efecto de disminución de la atención, propias del dolor.

La investigación por medio de magneoencefalografía ha demostrado la representación cortical de la sensación del dolor en seres humanos y ha demostrado que es muy eficaz cuando se combina con la imagen estructural[15]. En adultos sanos, la estimulación aferente nociceptiva θA está relacionada con la activación en la corteza somatosensorial aferente en el lóbulo parietal, en tanto que la estimulación aferente C se relaciona con la activación de las cortezas somatosensitivas secundarias y la corteza cingulada anterior, que es parte del sistema límbico.

Vías centrales para la modulación del dolor

Uno de los avances principales en la comprensión del dolor fue el descubrimiento de las vías neuroanatómicas que surgen en el mesencéfalo y el tronco cerebral, descienden a la médula espinal y modulan los impulsos

dolorosos ascendentes. Una de estas vías comienza en un área del mesencéfalo llamada la *sustancia gris periacueductal* (SGPA). Por medio de la investigación se encontró que la estimulación eléctrica de las regiones SGPA del mesencéfalo producían un estado de analgesia que duraba muchas horas. Posteriormente, se encontró que había receptores opioides altamente concentrados en esta y otras regiones del SNC en donde la estimulación eléctrica provocó analgesia. Debido a estos hallazgos el área SGPA del mesencéfalo a menudo se conoce como el *sistema de analgesia*[1].

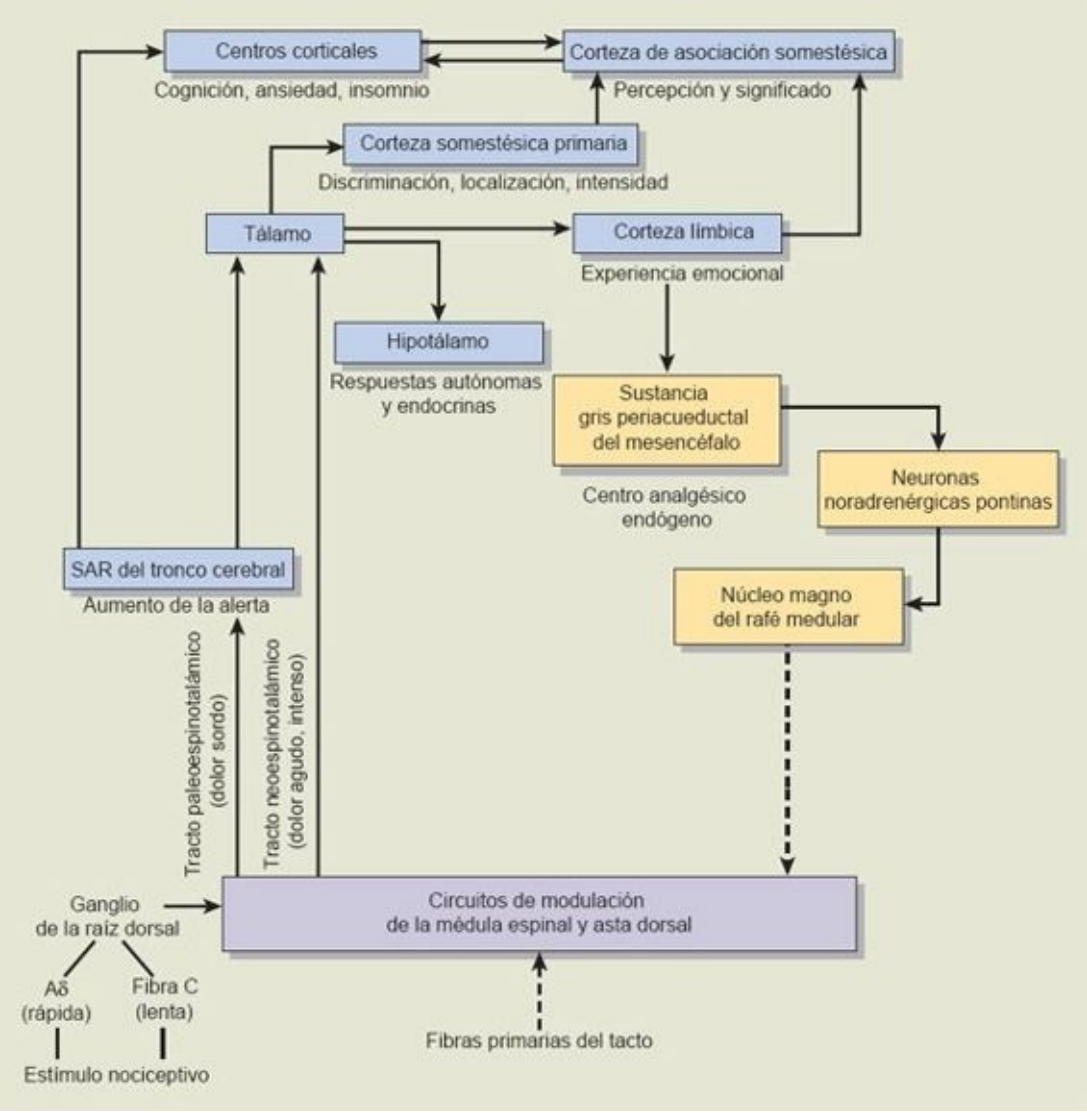


FIGURA 18-8 • Vías primarias del dolor. La transmisión de impulsos nociceptivos aferentes es modulada por el circuito del asta dorsal que recibe estímulos provenientes de receptores de tacto primarios y de las vías descendentes que incluyen los sistemas corticales límbicos (corteza frontal orbitaria, amígdala e hipotálamo), el centro analgésico endógeno periacueductal en el mesencéfalo, las neuronas noradrenérgicas pontinas y el NMR en la médula. Las líneas *punteadas* indican inhibición o modulación

de la transmisión del dolor por proyecciones de neuronas del asta dorsal (SAR).

El área SGPA recibe impulsos de áreas amplias del SNC, incluida la corteza cerebral, el hipotálamo, la formación reticular del tronco cerebral y la médula espinal por medio de los tractos paleoespinotalámico y neoespinotalámico. Esta re gión está íntimamente conectada con el sistema límbico, el cual se relaciona con la experiencia emocional. Las neuronas del SGPA tienen axones que descienden al área en la médula superior llamada el *núcleo magno del rafé* (NMR). Los axones de estas neuronas NMR se proyectan al asta posterior de la médula espinal, en donde terminan en las mismas capas que las fibras de dolor primarias (figura 18-8). La serotonina se ha identificado como un neurotransmisor en el núcleo medular NMR. Se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, que aumenta los efectos de la serotonina al bloquear la captación presináptica, son eficaces en el manejo de ciertos tipos de dolor crónico[16]. El descubrimiento de que la norepinefrina puede bloquear la transmisión del dolor condujo a estudios dirigidos a la administración combinada de opioides y clonidina, un agonista α-adrenérgico de acción central, para el alivio del dolor.

Mecanismos analgésicos endógenos

Existe evidencia de que los receptores opioides y los péptidos opioides sintetizados endógenamente, los cuales son sustancias semejantes a la morfina, se encuentran en las ramificaciones periféricas de las neuronas aferentes primarias y muchas regiones del SNC (figura 18-9). Se han identificado 3 familias de péptidos opioides endógenos: las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas. Cada familia es derivada de un precursor distinto polipeptídico y tiene una distribución anatómica característica. Aunque cada familia por lo general está localizada en diferentes tipos de neuronas, ocasionalmente se presenta más de una familia en la misma neurona. Por ejemplo, los péptidos proencefalinas están presentes en áreas de la médula espinal y SGPA que están relacionadas con la percepción del dolor, en el hipocampo y otras áreas del cerebro que modulan la conducta emocional, en estructuras de los ganglios basales que modulan el control motor y en neuronas del tronco cerebral que regulan las respuestas del sistema nervioso autónomo.

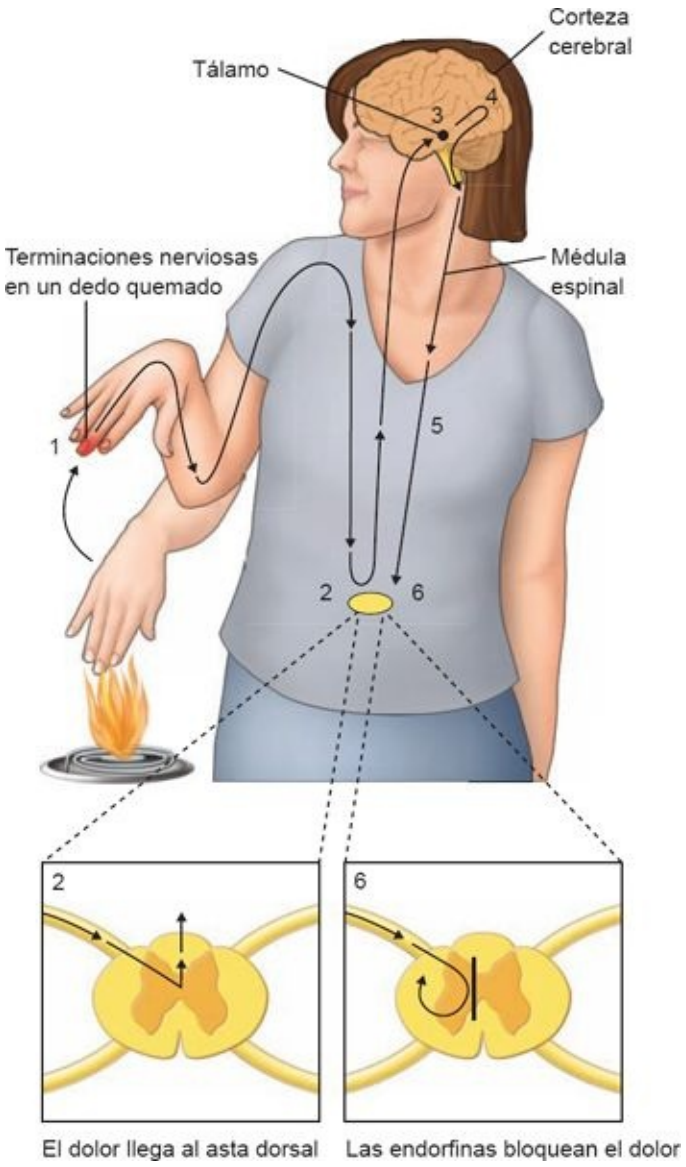


FIGURA 18-9 • Vía del estímulo doloroso. (*1*) El dolor comienza como un mensaje recibido por las terminaciones nerviosas, como un dedo quemado. (*2*) La liberación de la sustancia P, bradicinina y prostaglandinas sensibiliza las terminaciones nerviosas lo que ayuda a transmitir el dolor desde el sitio de la lesión hasta el cerebro. (*3*) La señal del dolor viaja entonces como un impulso electroquímico por todo el trayecto del nervio hasta el asta dorsal de la médula espinal, una región que recibe señales de todo el cuerpo. (*4*) La médula espinal envía entonces el mensaje hacia el tálamo y después a la corteza. (5) El alivio del dolor comienza con señales desde el cerebro que descienden por la médula espinal en donde (*6*) se liberan sustancias químicas como endorfina S en el asta dorsal para disminuir el mensaje de dolor (tomado de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach. Philadelphia*, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque los opioides endógenos parecen funcionar como neurotransmisores, su significado completo en el control del dolor y otras funciones fisiológicas no está del todo claro. Los estudios de laboratorio, aunque de alguna manera son inconsistentes, han encontrado que los agonistas

opioides inhiben los conductos de calcio en las neuronas de la raíz dorsal y del ganglio trigeminal así como en las neuronas aferentes primarias. Dado que los iones de calcio son los que provocan la liberación de neurotransmisores en la sinapsis, este bloqueo del calcio inhibiría la transmisión sináptica de los impulsos dolorosos. La caracterización de los receptores que se unen a los péptidos opioides endógenos es importante para comprender los mecanismos de control del dolor. La identificación de estos receptores ha facilitado una comprensión más completa de las acciones de los opioides disponibles, como la morfina. También ha facilitado la investigación continua hacia el desarrollo de nuevas presentaciones, incluidos medicamentos para liberación en 24 h, parches dérmicos y bombas intravenosas que se autoadministran según la necesidad del paciente.

Umbral y tolerancia al dolor

El umbral y la tolerancia al dolor afectan la respuesta de la persona ante un estímulo doloroso. El *umbral del dolor* es el punto al cual se percibe un estímulo como doloroso. La *tolerancia al dolor* es la experiencia total de dolor. Se define como una menor «respuesta a un medicamento debido a la administración repetitiva»[17]. Los factores psicológicos, familiares, culturales y ambientales influencian en forma significativa la cantidad de dolor que una persona puede tolerar. La separación y la identificación del papel de cada uno de estos aspectos del dolor sigue representando problemas fundamentales para el equipo de manejo del dolor.

Tipos de dolor

El dolor se puede clasificar según la duración (agudo o crónico). Ubicación (cutáneo o profundo y visceral) y sitio de referencia. La clasificación basada en el diagnóstico médico relacionado (p. ej., operación, traumatismo, cáncer, drepanocitosis y fibromialgia) es también muy útil para planificar la mejor acción para intervenciones terapéuticas.

Dolor agudo y crónico

La clasificación más ampliamente aceptada del dolor es según su duración. La investigación en dolor enfatiza la importancia de diferenciar el dolor agudo del crónico. El diagnóstico y el tratamiento para cada una son distintos porque tienen causas, función, mecanismos y secuelas psicológicas diferentes (tabla

18-1).

TABLA 18-1 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR AGUDO Y CRÓNICO

CARACTERÍSTICA	DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
Inicio	Reciente	Continuo o intermitente
Duración	Corta (<6 meses)	6 meses o más
Respuestas autónomas	Consistente con respuesta simpática de lucha o huida* Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento del volumen de *shock* Aumento de la presión arterial Mayor dilatación pupilar Aumento de la tensión muscular Disminución de la motilidad intestinal Disminución del flujo salival (boca seca)	Ausencia de respuestas autónomas
Componente psicológico	Ansiedad relacionada	Aumento de la irritabilidad Depresión relacionada Preocupación somática Aislamiento de intereses externos Disminución de la compenetración de las relaciones
Otros tipos de respuesta		Disminución del sueño Disminución de la libido Cambios del apetito

* Las respuestas son aproximadamente proporcionales a la intensidad del estímulo.

Tradicionalmente, la distinción entre dolor agudo y crónico se basa en un solo continuo de tiempo con algunos intervalos (p. ej., 6 meses). Algunas condiciones como la osteoartritis presentan dimensiones de dolor agudo y crónico.

Dolor agudo. El dolor agudo es aquel que se provoca por una lesión de los tejidos corporales y la activación de estímulos nociceptivos en el sitio de daño local[15]. Por lo general, es de corta duración y tiende a resolverse cuando se soluciona el proceso patológico subyacente[15]. El propósito del dolor agudo es servir como sistema de alarma. Alerta a la persona ante la existencia de daño tisular real o inminente, y provoca la búsqueda de atención médica. La ubicación del dolor, irradiación, intensidad y duración, así como los factores que lo agravan o lo alivian, aportan pistas diagnósticas esenciales.

Las intervenciones que alivian el dolor por lo general alivian otros problemas concurrentes como la ansiedad y los espasmos musculoesqueléticos. El dolor tratado inadecuadamente puede provocar respuestas fisiológicas que alteran la circulación y el metabolismo tisular y

provocan manifestaciones clínicas, como taquicardia, actividad simpática aumentada refleja. El dolor agudo tratado inadecuadamente tiende a disminuir la movilidad y los movimientos respiratorios como la respiración profunda y la tos al grado que pueden complicar o retrasar la recuperación.

Dolor crónico. El dolor crónico es el que persiste por más tiempo del que se puede esperar razonablemente después del acontecimiento que lo provocó. Además, se mantiene por factores que son patológica y físicamente lejanos a la causa original. El dolor crónico puede continuar por años y años. Este tipo de dolor es muy variable. Puede ser insoportable y extremadamente intenso, como el dolor óseo metastásico. O puede ser relativamente continuo con o sin períodos de escalamiento, como en algunos tipos de dorsalgia. Algunas condiciones con episodios recurrentes de dolor agudo son particularmente problemáticas porque tiene características de dolor agudo y crónico. Entre ellas están el dolor relacionado con crisis de drepanocitosis o cefaleas por migraña.

El dolor crónico es la principal causa de discapacidad. A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico persistente por lo general no tiene una función útil. Por el contrario, implica estrés fisiológico, psicológico, familiar y económico, y puede agotar los recursos de la persona. En contraste con el dolor agudo, las influencias psicológicas y ambientales participan en el desarrollo de las conductas relacionadas con el dolor crónico.

Los factores biológicos que influencian el dolor crónico in cluyen mecanismos periféricos, mecanismos periféricos-centrales y mecanismos centrales. Los mecanismos periféricos son re sul tado de la estimulación persistente de nociceptores y están involucrados principalmente en los trastornos musculoesqueléticos, viscerales y vasculares. Los mecanismos periféricos-centrales están relacionados con una función anómala de las porciones periféricas y centrales del sistema somatosensorial como los que son resultado de la pérdida parcial o completa de las vías inhibidoras descendentes o la estimulación espontánea de las fibras nerviosas regeneradas. Estas incluyen condiciones como la causalgia, el dolor de miembro fantasma y neuralgia postherpética. Los mecanismos de dolor central se relacionan con enfermedad o lesión del SNC y se caracterizan por ardor, dolor, hiperalgesia, disesetesia y otras sensaciones anómalas. El dolor central se relaciona con condiciones como lesiones anómalas (dolor talámico), lesión de la médula espinal, interrupción quirúrgica de las vías del dolor y esclerosis múltiple.

Las personas con dolor crónico quizá no presenten las conductas somáticas, autónomas o afectivas que a menudo se relacionan con el dolor

agudo. Conforme se prolongan y continúan las condiciones dolorosas, las respuestas del sistema nervioso autónomo tienden a disminuir. Además, la pérdida de apetito, alteraciones del sueño y depresión a menudo se relacionan con dolor crónico. De manera sorprendente, la depresión se alivia una vez que se resuelve el dolor. El vínculo entre depresión y disminución de la tolerancia al dolor se puede explicar por la manera similar en la cual ambos responden a cambios en las vías biológicas de los sistemas serotonérgico y noradrenérgico. Los antidepresivos tricíclicos y otros medicamentos con efectos serotonérgicos y noradrenérgicos han demostrado aliviar varios síndromes de dolor crónico[15].

Dolor somático cutáneo y profundo

El dolor también se puede clasificar según su localización. El *dolor cutáneo* surge de las estructuras superficiales. Es un dolor agudo con una cualidad ardorosa que puede ser abrupto o de inicio lento. Se puede localizar exactamente y se puede distribuir a lo largo de dermatomas. Por una superposición de la distribución de las fibras nerviosas entre los dermatomas, los límites del dolor por lo general no son tan claros como indican los diagramas de dermatomas.

El *dolor somático profundo* se origina en las estructuras corporales profundas (p. ej., periostio, músculos, tendones, articu laciones y vasos sanguíneos). Es más difuso que el dolor cutáneo. Varios estímulos, como una presión fuerte sobre un hueso, isquemia muscular y daño tisular, pueden provocar dolor somático profundo. Un ejemplo de esto es el dolor que presenta una persona por un esguince en el tobillo. El dolor en el sitio original de lesión se puede irradiar.

Dolor visceral

El *dolor visceral* tiene su origen en los órganos viscerales y es uno de los dolores más comunes producidos por una enfermedad. Mientras que es similar al dolor somático en muchas formas, tanto los mecanismos neurológicos como la percepción del dolor visceral difieren del dolor somático. Una de las diferencias más importantes entre el dolor superficial y el visceral es el tipo de daño que provoca el dolor. Las fuertes contracciones, la distensión o la isquemia que afectan las paredes viscerales pueden inducir dolor intenso. Existe una baja densidad de nociceptores en las vísceras en comparación con la piel. Hay una divergencia funcional de impulso visceral dentro del SNC, la cual se presenta cuando las neuronas de segundo orden responden a un

estímulo desde una sola aferente visceral.

Las aferentes nociceptivas viscerales provenientes del tórax y abdomen viajan a lo largo de las vías nerviosas craneales y espinales del sistema nervioso autónomo. Por muchos años se pensó que los tractos espinotalámico y espinorreticular llevaban información nociceptiva visceral. La identificación de nuevas vías es algunas veces muy importante en la clínica para determinar nuevas técnicas de manejo del dolor.

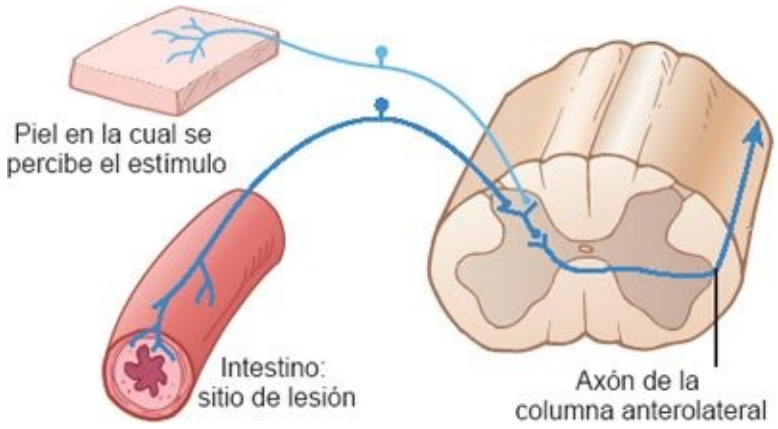


FIGURA 18-10 • Convergencia de estímulos cutáneos y viscerales en la misma proyección neuronal de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal. Aunque casi todos los impulsos viscerales convergen con estímulos cutáneos, casi ninguno de los cutáneos converge con otros estímulos sensitivos.

Dolor referido

El dolor referido es percibido en un sitio distinto de su punto de origen pero que está inervado por el mismo segmento raquídeo. Se tiene la hipótesis de que las neuronas aferentes viscerales y somáticas convergen en las mismas neuronas de proyección del asta posterior (figura 18-10). Por esta razón, puede ser difícil para el cerebro identificar correctamente la fuente original del dolor. El dolor que se origina en las vísceras abdominales o torácicas es difuso y mal localizado, y a menudo se percibe en un sitio lejano al área afectada. Por ejemplo, el dolor relacionado con el infarto de miocardio por lo general es referido al brazo izquierdo, cuello y tórax, lo cual puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento de una condición que pone en riesgo la vida.

El dolor referido puede surgir solo o en forma concurrente con el dolor localizado en el origen del estímulo nocivo. Esta falta de correspondencia entre la ubicación del dolor y la ubicación del estímulo doloroso pueden dificultar el diagnóstico. Aunque el término *referido* por lo general se aplica al dolor que se origina en las vísceras y se experimenta como si se originara en la pared del cuerpo, también se puede aplicar al dolor que surge de estructuras

somáticas. Por ejemplo, el dolor referido a la pared torácica podría ser provocado por estimulación nociceptiva de la porción periférica del diafragma, la cual recibe inervación somatosensorial de los nervios intercostales. La comprensión de la referencia del dolor es de gran valor en el diagnóstico de enfermedades. El patrón típico de referencia del dolor se puede derivar de nuestra comprensión de que las neuronas aferentes del tejido visceral o somático profundo entran a la médula espinal al mismo nivel de las neuronas aferentes provenientes de áreas cutáneas a las cuales el dolor es referido (figura 18-11).

Los sitios de dolor referido se determinan embriológicamente con el desarrollo de las estructuras viscerales y somáticas que comparten el mismo sitio de entrada de la información sensitiva en el SNC y después se mueven a sitios más distantes. Por ejemplo, una persona con peritonitis se queja de dolor en el hombro. Internamente, hay inflamación del peritoneo que cubre la parte central del diafragma. En el embrión, el diafragma se origina en el cuello y su porción central es inervada por el nervio frénico, el cual entra a la médula espinal a nivel del tercer y quinto segmentos (C3 a C5). Conforme se desarrolla el feto, el diafragma desciende a su posición del adulto entre las cavidades torácica y abdominal mientras que mantienen su patrón embrionario de inervación. De esta forma, las fibras que entran a la médula espinal en C3 a C5 llevan información del área cervical y del diafragma, y el dolor diafragmático se interpreta por el prosencéfalo como originado en el área del hombro o del cuello.

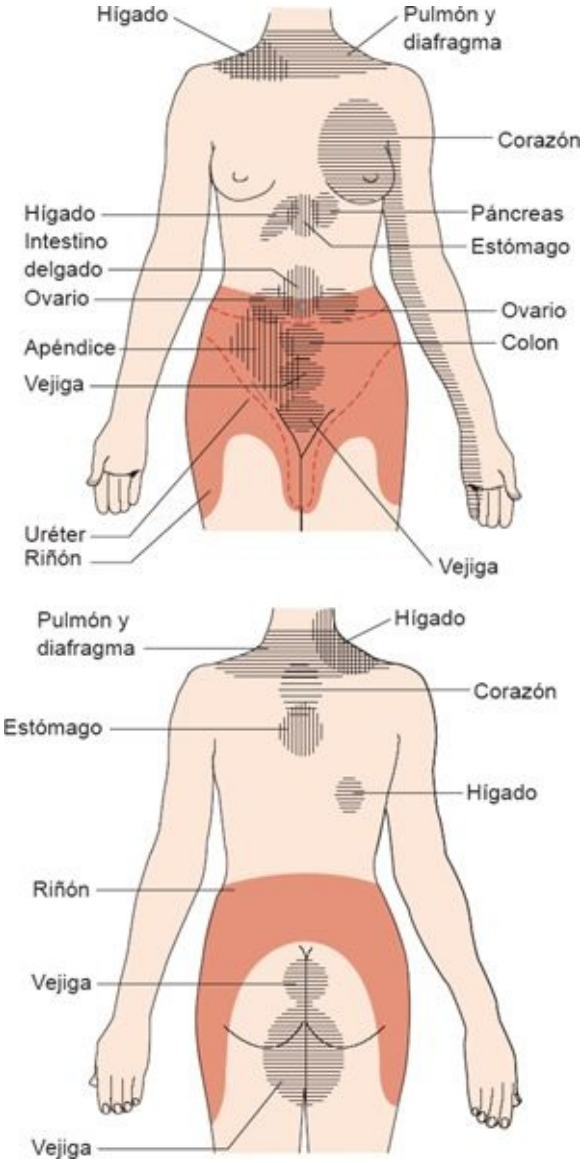


FIGURA 18-11 • Áreas de dolor referido. (**Arriba**) Vista anterior. (**Abajo**) Vista posterior.

Aunque la pleura visceral, el pericardio y el peritoneo son relativamente carentes de fibras dolorosas, la pleura parietal, el pericardio y el peritoneo reaccionan ante estímulos nociceptivos. La inflamación visceral incluye estructuras parietales y somáticas, lo que podría provocar que apareciera dolor local difuso o referido. Por ejemplo, cuando el peritoneo parietal se irrita por apendicitis, por lo general se presenta dolor directamente sobre el área inflamada en el cuadrante inferior derecho, evocando un dolor referido al área umbilical.

PUNTOS CLAVE

TIPOS DE DOLOR

- El dolor se puede clasificar según la duración (agudo o crónico), ubicación (cutáneo o visceral profundo) y sitio de referencia.
- El dolor agudo es un dolor autolimitado que dura menos de 6 meses.
- El dolor crónico es persistente y dura más de 6 meses, carece de las respuestas autónomas y somáticas relacionadas con el dolor agudo y se acompaña de pérdida del apetito, alteraciones del sueño, depresión y otras respuestas debilitantes.

Se presenta *espasmo muscular* o *contractura abdominal* cuando están afectadas estructuras somáticas (p. ej., absceso apendicular o esguince muscular). Esta contractura abdominal protectora podría provocar compresión de los vasos sanguíneos y dar lugar a dolor por isquemia muscular, provocando dolor local y referido.

Valoración del dolor

La valoración cuidadosa del dolor ayuda a los médicos en el diagnóstico, manejo y alivio del dolor de la persona. La valoración incluye aspectos como naturaleza, intensidad, localización e irradiación del dolor. Al igual que con otros estados patológicos, es preferible eliminar la causa que tratar simplemente el síntoma. La historia clínica cuidadosa a menudo aporta información acerca de los factores desencadenantes (p. ej., lesión, infección o enfermedad) y el sitio de estímulo nociceptivo (p. ej., receptor periférico o víscera). La historia completa del dolor debe incluir:

- Inicio del dolor.
- Descripción, localización, irradiación, intensidad, cualidad y patrón del dolor.
- Cualquier aspecto que lo alivie o que lo agrave.
- La reacción personal del paciente ante el dolor.

A diferencia de muchas otras respuestas corporales, como la temperatura y la presión arterial, la naturaleza, intensidad y molestia del dolor no se puede

medir de manera objetiva. Para resolver este problema, se han desarrollado varios métodos para cuantificar el dolor de una persona con base en el informe personal. Entre ellos están intensidad numérica del dolor, escala visual análoga y escalas de descripción verbal. Casi todos los cuestionarios de dolor valoran un solo aspecto del dolor como la intensidad. Por ejemplo, la escala *numérica de intensidad del dolor* requiere que la persona seleccione un número que represente mejor la intensidad de su dolor, en donde 0 representa ausencia de dolor y 10 representa el dolor más intenso imaginable. También se utiliza la escala *visual análoga*. Es una línea recta, a menudo de 10 cm de longitud, con una descripción escrita (p. ej., «ausencia de dolor» y «el dolor más intenso imaginable») cada uno de los extremos de la línea representa el continuo de intensidad de dolor. Se le pide a la persona que elija el punto que representa la intensidad de su dolor. La respuesta se puede cuantificar al medir la línea para determinar la distancia de la marca, medida en mm, desde el extremo de «ausencia de dolor» de la línea. Las escalas de *descripción verbal* constan de varias opciones calificadas numéricamente como ninguno = 0, ligero = 1, leve = 2, moderado = 3 e intenso = 4. La palabra elegida se utiliza para determinar la representación numérica de la intensidad del dolor en una escala ordinaria.

Manejo del dolor

Los métodos terapéuticos para manejar el dolor agudo y crónico difieren en gran medida. En el dolor agudo, el tratamiento está dirigido a dar alivio al interrumpir el estímulo nociceptivo. Dado que el dolor se autolimita, ya que se resuelve conforme sanan los tejidos lesionados, por lo general no se requiere tratamiento a largo plazo. El manejo del dolor crónico es mucho más complejo y se basa en múltiples consideraciones, incluida la expectativa de vida.

Manejo del dolor agudo

El dolor agudo se debe manejar de manera intensa y se deben dar medicamentos antes de que el dolor se vuelva intenso. Esto permite que la persona esté más cómoda y activa para asumir la principal responsabilidad en su propio cuidado. Parte de la renuencia de los trabajadores de la atención a la salud para dar un alivio adecuado al dolor agudo es el temor a la adicción. Sin embargo, se dice que la adicción a los opioides prácticamente no existe cuando se prescriben para dolor agudo. Por lo general, se requiere menos

medicamento cuando se administra antes de que el dolor sea intenso y se sensibilicen las vías de transmisión del dolor.

Manejo del dolor crónico

El manejo del dolor crónico requiere atención temprana para evitar el dolor y un manejo adecuado para los brotes agudos. El tratamiento específico depende de la causa, la historia natural del problema de salud subyacente, así como la expectativa de vida de la persona. Si la enfermedad orgánica que provoca el dolor no se puede curar, entonces la piedra angular del tratamiento son los métodos no curativos de control del dolor. Los métodos terapéuticos para el dolor crónico incluyen bloqueo neural, modalidades eléctricas (p. ej., estimulación nerviosa eléctrica transcutánea [ENET]), fisioterapia, intervenciones cognitivas-conductuales y medicamentos narcóticos y no narcóticos. Los no narcóticos como los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos y AINE son complementos útiles de los opioides para el tratamiento de diferentes tipos de dolor crónico. Este tipo de dolor se maneja mejor por un equipo multidisciplinario que incluya especialistas en áreas de anestesiología, enfermería, fisioterapia, servicios sociales y cirugía.

El cáncer es una causa frecuente de dolor crónico. La meta del tratamiento debe ser alivio y prevención del dolor. El control sigue siendo un problema importante a pesar de los avances en la compresión y manejo del dolor. Los analgésicos, fármacos complementarios, estrategias cognitivas o conductuales, modalidades físicas y bloqueos nerviosos se utilizan para muchas variantes de dolor crónico. Dependiendo de la forma y estadio del cáncer, otros tratamientos como la radiación paliativa, tratamientos antineoplásticos y cirugía paliativa pueden ayudar a aliviar el dolor. La Organización Mundial de la Salud ha creado la escalera anal-gésica para el dolor por cáncer que ayuda a los médicos a elegir al analgésico adecuado[18].

Manejo no farmacológico del dolor

Para el manejo del dolor a menudo se utilizan varios métodos no farmacológicos. Entre ellos están las intervenciones cognitivasconductuales, factores físicos como calor o frío, y electroanalgesia. A menudo estos métodos se utilizar junto con analgésicos y no como la única forma de tratamiento.

Intervenciones cognitivo-conductuales. Estas intervenciones a menudo son útiles para personas que presentan dolor agudo y crónico, incluyen relajación, distracción, valoración cognitiva, imaginación, meditación y

biorretroalimentación. Si la persona está sujeta a una operación o procedimiento doloroso, es ideal enseñar estas técnicas antes de que el dolor comience (p. ej., antes de la operación). Si la persona ya tiene dolor intenso, el empleo de estas intervenciones se debe basar en la capacidad de la persona para dominar la técnica así como su respuesta a la intervención. Por ejemplo, puede ser un complemento más adecuado para los analgésicos en una persona con enfermedad terminal con dolor intenso utilizar música relajante que tratar de enseñarle una intervención que requiera más atención (p. ej., meditación o valoración cognitiva).

La *relajación* es uno de los métodos cognitivos-conductuales mejor evaluados para aliviar el dolor. El método de relajación debe ser sencillo. Las estrategias relativamente sencillas, como la respiración lenta, rítmica y los procedimientos de relajación de la mandíbula han tenido éxito en la disminución del dolor autorreferido y el consumo de analgésicos.

La *distracción* (p. ej., enfocar la atención de una persona en otros estímulos distintos al doloroso o a las emociones negativas) no elimina el dolor pero puede hacer que sea más tolerable. Puede servir como un tipo de escudo sensitivo por el cual se disminuye la atención al dolor para poner atención a otros estímulos que se perciben más fácilmente. Algunos ejemplos de distracción incluyen contar, repetir frases o poemas e involucrarse en actividades que requieren concentración, como proyectos, actividades, trabajo, conversación o descripción de imágenes. También pueden distraer la televisión, las películas de aventuras, la música y el humor. La *valoración cognitiva* es una forma de autodistracción o control cognitivo en el cual las personas enfocan su atención en aspectos positivos de la experiencia y lejos del dolor. Las personas que utilizar la distracción parecen no tener dolor intenso. No obstante, es inadecuado asumir que la persona que tiene dolor y recurre a la distracción no tiene dolor. No se deben negar los analgésicos a las personas simplemente porque parecen controlar su dolor sin medicamentos. Se requiere una valoración adecuada para determinar el nivel de dolor de la persona y qué otras intervenciones de dolor se necesitan.

La *ingeniería visual* consta de la imaginación de la persona para crear una imagen mental. En el manejo del dolor, se recurre a la imaginación guiada terapéutica (p. ej., imaginación dirigida a metas). Se puede utilizar sola o en conjunto con otras intervenciones cognitivo-conductuales (p. ej., relajación o biorretroalimentación) para crear imágenes sensitivas que disminuyan la intensidad percibida de dolor. También se puede utilizar para disminuir la ansiedad y reducir la tensión muscular. También se puede utilizar la *meditación*, pero requiere práctica y la capacidad para concentrarse para que

sea eficaz.

La *biorretroalimentación* se utiliza para retroalimentar a la persona acerca del estado actual de alguna función corporal (p. ej., temperatura del dedo, pulsación de la arteria temporal, presión arterial, o tensión muscular). Incluye un proceso de aprendizaje diseñado para hacer que la persona esté consciente de sus propias funciones corporales con el fin de modificar estas funciones a un nivel consiente. El interés en la biorretroalimentación aumentó con la posibilidad de utilizar esta modalidad terapéutica en el manejo de la migraña y las cefaleas tensionales o para otros dolores que tienen un componente de tensión muscular.

Factores físicos. El frío y el calor son factores físicos que se utilizan para aliviar el dolor. La opción del factor físico depende del tipo de dolor y en muchos casos, de la preferencia personal.

El calor se ha utilizado durante mucho tiempo para aliviar el dolor. El calor dilata los vasos sanguíneos y aumenta el flujo sanguíneo local. También puede influenciar la transmisión de impulsos dolorosos y aumentar la extensibilidad del colágeno. El aumento de la circulación local reduce el nivel de estimulación nociceptiva al reducir la isquemia local provocada por el espasmo muscular o la tensión, aumentar la eliminación de metabolitos y mediadores inflamatorios que actúan como estímulos nociceptivos, y ayudar a reducir la inflamación y aliviar la presión en las terminaciones nociceptivas locales. La sensación de calor es transportada al asta posterior de la médula espinal y puede ejercer su efecto al modular la proyección de la transmisión del dolor. También puede desencadenar la liberación de opioides endógenos. El calor también altera la viscosidad de fibras de colágeno en ligamentos, tendones y estructuras articulares de manera que se puedan extender con mayor facilidad y se puedan estirar más antes de que se estimulen las terminaciones nociceptivas. Por lo tanto, el calor a menudo se aplica antes del tratamiento para estirar las estructuras articulares y aumentar el rango de movimiento. Se debe tener cuidado de no utilizar calor excesivo. Cuando esto sucede, el calor se convierte por sí mismo en un estímulo nocivo, lo que provoca daño real o inminente en los tejidos y dolor. En ciertas condiciones, aplicar calor es controvertido y en algunas condiciones (p. ej., enfermedad vascular periférica) en las cuales el aumento del flujo sanguíneo o del metabolismo serían dañinos, está contraindicado.

Al igual que con el calor, la aplicación de *frío* puede producir una reducción importante del dolor. El frío ejerce su efecto en el dolor por medio de mecanismos circulatorios y neurales. La respuesta inicial a la aplicación

local de frío es vasoconstricción local súbita. Esta vasoconstricción inicial es seguida de períodos alternantes de vasodilatación y vasoconstricción durante los cuales el cuerpo «busca» su nivel normal de flujo sanguíneo para evitar daño tisular local. La vasoconstricción es provocada por estimulación local de fibras simpáticas y enfriamiento directo de los vasos sanguíneos, y la hiperemia por mecanismos autorreguladores locales. En situaciones de lesión aguda, el frío se emplea para producir vasoconstricción y evitar la extravasación de sangre a los tejidos. El alivio del dolor es resultado de la disminución de la inflamación y disminución de la estimulación de terminaciones nociceptivas. La vasodilatación que sigue puede ser útil para eliminar sustancias que estimulan las terminales nociceptivas.

El frío también tiene un efecto marcado y radical en el dolor que es resultado de la acumulación de metabolitos en el músculo inducida por el espasmo. En términos de modulación del dolor, el frío puede reducir la actividad aferente que llega al asta posterior de la médula espinal al modular el estímulo sensitivo. La aplicación de frío es un estímulo nocivo y puede influenciar la liberación de opioides endógenos provenientes del área SGPA. Las compresas frías son flexibles para adaptarse a las partes del cuerpo, se envuelven en forma adecuada para proteger la piel y se aplican por un tiempo máximo de 15 min a 20 min cada vez.

Analgesia inducida por estímulos. Este tipo de analgesia es uno de los métodos conocidos más antiguos de alivio del dolor. Los métodos de estimulación eléctrica incluyen ENET, electroacupuntura y neuroestimulación. ENET se refiere a la transmisión de energía eléctrica a través de la superficie de la piel hasta las fibras de nervios periféricos. Se han desarrollado unidades ENET que son convenientes, de fácil transporte y relati vamente económicas. La mayoría tienen el tamaño de un paquete de cartas. Estas unidades que funcionan con baterías, liberan una corriente eléctrica a un sitio requerido.

El sistema por lo general consta de 3 partes: un par de electrodos, alambres de guía y un estimulador. El estímulo eléctrico es liberado en una forma pulsada que puede variar en términos de rango del pulso, profundidad y velocidad. El tipo de estimulación utilizada varía con el tipo de dolor a tratar. Las vías fisiológicas y la comprensión de los mecanismos del dolor determinan la colocación del electrodo. Se pueden situar al lado del área dolorida, sobre el dermatoma afectado, sobre un nervio periférico afectado en donde es más superficial o sobre un tronco nervioso. Por ejemplo, los electrodos por lo general se colocan a cada lado de la incisión cuando se trata dolor posoperatorio.

Quizá no haya una explicación simple de los efectos fisiológicos de los ENET. Cada tipo específico de estimulador podría tener diferentes sitios de acción y se podría explicar por medio de más de una teoría. La teoría de control de compuertas fue propuesta como un posible mecanismo. Según esta teoría, la información dolorosa es transmitida por fibras de diámetro pequeño Aθ y C. Las fibras A aferentes de mayor y menor diá-metro llevan información táctil que media el tacto, la presión y la cinestesia. Los ENET podrían funcionar con base en la activación diferencial de impulsos en las fibras grandes que llevan información no dolorosa. En consecuencia, la mayor actividad de estas fibras más grandes supuestamente modula la transmisión de información dolorosa al prosencéfalo. Los ENET tienen la ventaja de que no implican penetración corporal, la persona lo regula fácilmente, y son eficaces en algunas formas de dolor agudo y crónico. Se puede enseñar al paciente a utilizarlo antes de la operación, con lo que se logra una reducción en el consumo de analgésicos posoperatorios y, quizá, se evita el desarrollo de dolor persistente.

Acupuntura. La práctica de la acupuntura incluye la introducción de agujas en puntos específicos de la superficie corporal. Hay gráficas que describen los puntos de colocación de las agujas que se utilizan para aliviar dolor en ciertos sitios anatómicos. Además de las agujas, algunas veces se recurre a la palpación. La acupuntura es altamente difundida en clínicas del dolor aunque no hay muchos estudios aleatorizados grandes, de alta calidad, sobre los efectos de la acupuntura en el dolor crónico.

Neuroestimulación. La neuroestimulación libera estimulación eléctrica de bajo voltaje a la médula espinal o nervio periférico afectado para bloquear la sensación de dolor. Melzack y Wall (teoría de las compuertas) propusieron que la estimulación activa el sistema de inhibición del dolor del cuerpo. En el sistema totalmente implantable, la fuente de poder (batería) y la guía se implantan por vía quirúrgica.

Tratamiento farmacológico

Los analgésicos se han utilizado por muchos años para aliviar el dolor de corta duración. Un analgésico es un medicamento que actúa en el sistema nervioso para disminuir o eliminar el dolor sin inducir pérdida de la conciencia. Los analgésicos no curan la causa subyacente del dolor, pero consumirlos de manera adecuada podría evitar que el dolor agudo se convierta en dolor crónico. Otro beneficio de los analgésicos es que pueden permitir el

movimiento de la persona después de la operación, por ejemplo, cuando son necesarios ejercicios como toser y respirar profundamente.

El analgésico ideal debe ser eficaz, no provocar adicción y ser barato. Además, debe producir mínimos efectos adversos y no afectar el nivel de conciencia de la persona. Aunque el tratamiento a largo plazo con opioides puede provocar tolerancia (es decir, se requiere más medicamento para lograr el mismo efecto) y dependencia física, esto no se debe confundir con adicción. La conducta de búsqueda del fármaco a largo plazo es rara en personas que son tratadas con opioides sólo durante el tiempo que requieren alivio del dolor. Se deben estudiar las necesidades y circunstancias únicas presentadas por cada persona que tiene dolor para lograr un manejo satisfactorio del dolor. El consumo de analgésicos es sólo un aspecto de un programa completo de manejo del dolor en el caso de dolor agudo, y más aún con el dolor crónico.

Analgésicos no narcóticos. Los analgésicos orales no narcóticos comunes incluyen ácido acetilsalicílico, otros AINE, y paracetamol. El ácido acetilsalicílico actúa a nivel central y periférico para bloquear la transmisión de impulsos dolorosos. También tiene propiedades antipiréticas y antiinflamatorias. La acción del ácido acetilsalicílico y otros AINE es por medio de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX), las cuales median la biosíntesis de prostaglandinas. Los AINE también disminuyen la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la bradicinina y la histamina, afectan la producción de citocinas por parte de los linfocitos T, revierten la vasodilatación, y disminuyen la liberación de mediadores inflamatorios de los granulocitos, células cebadas y basófilos[17]. El paracetamol es una alternativa para los AINE. Aunque por lo general se considera equivalente al ácido acetilsalicílico como analgésico y antipirético, carece de propiedades anti-inflamatorias.

Analgésicos opioides. El término *opioide* o *narcótico* se utiliza para referirse a un grupo de medicamentos, naturales o sintéticos, que tienen acciones semejantes a la morfina[17]. El término antiguo *opioide* se empleaba para designar medicamentos derivados del opio: morfina, codeína y muchos otros congéneres semisintéticos de la morfina. Los opioides se emplean para aliviar el dolor de corto plazo y para consumo a largo plazo en condiciones como el dolor por cáncer. Cuando se administran para el alivio temporal del dolor intenso, como sucede después de una operación, existe abundante evidencia de que los opioides administrados antes de que comience el dolor (analgesia

preventiva) o de que se vuelva extremo, son más eficaces que cuando se administran en forma esporádica. Las personas que se tratan de esta manera requieren menos dosis y son capaces de regresar a sus actividades regulares más rápido.

Aunque las propiedades analgésicas y psicofarmacológicas de la morfina se han conocido durante siglos, el hecho de que el cerebro contiene sus propios químicos semejantes a opioides, las endorfinas (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) se ha sabido sólo en los últimos 40 a 50 años.

Los analgésicos opioides se caracterizan por su interacción con 3 tipos de receptores opioides, los cuales han sido designados mu (μ, por «morfina»), delta (θ) y kappa (κ)[17]. Se ha clonado cada tipo de receptor, y se han identificado subtipos utilizando estudios moleculares y de unión con el receptor. La morfina y casi todos los opioides que se emplean en la clínica ejercen sus efectos a través del receptor μ. Los opioides de receptor κ son analgésicos eficaces, pero sus efectos secundarios presentan problemas y el impacto clínico de los opioides de receptor θ ha sido insignificante.

Está bien documentado que los receptores μ modulan tanto el efecto del tratamiento con la analgesia como los efectos secundarios de la depresión respiratoria, miosis, disminución de la motilidad gastrointestinal (que provoca estreñimiento), sensación de bienestar o euforia, así como dependencia física. Los receptores μ se encuentran en sitios presinápticos y postsinápticos en el asta posterior y también en las vías ascendentes del tronco cerebral, el tálamo y la corteza así como en el sistema inhibidor descendente que modula el dolor en la médula espinal. Su ubicación raquídea se utiliza en la clínica por la aplicación directa de analgésicos opioides en la médula espinal por inyección, infusión o dispositivos intratecales implantables (bombas), los cuales dan analgesia regional y disminuyen la depresión respiratoria indeseable, las náuseas y el vómito y la sedación que se presentan cuando se administran por vía sistémica y actúan a nivel cerebral. Los receptores μ también se encuentran en las neuronas sensitivas periféricas después de la inflamación. Esta ubicación fundamenta la exploración y utilización clínico de opioides aplicados localmente (p. ej., instilación intraarticular de opioides después de la cirugía de rodilla).

Conforme hay más información acerca de los opioides y sus receptores, parece probable que se puedan desarrollar me dicamentos para el dolor que actúen en forma selectiva en ciertos sitios receptores, con un alivio más eficaz del dolor y menos efectos adversos, y con menos peligro de adicción.

Analgésicos complementarios. Los analgésicos complementarios incluyen

medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos y ansiolíticos neurolépticos. El hecho de que el sistema de supresión del dolor tenga sinapsis no endorfínicas hace surgir la posibilidad de que medicamentos potentes de acción central, no opioides puedan ser útiles para aliviar el dolor. Se ha demostrado que la serotonina tiene una participación importante en la generación de analgesia. Los antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, amitriptilina y doxepina) que bloquean la eliminación de serotonina de la cresta sináptica, alivian el dolor en algunas personas. Estos medicamentos son especialmente útiles en algunas condiciones de dolor crónico, como la neuralgia postherpética[16, 17].

Ciertos anticonvulsivos, como carbamacepina y gabapentina, tienen efectos analgésicos en algunas condiciones dolorosas. Estos medicamentos suprimen la activación neuronal espontánea y son particularmente útiles en el manejo del dolor que se presenta después de una lesión nerviosa (dolor neuropático) incluida la neuropatía diabética y el síndrome de dolor crónico regional. Otros fármacos, como los corticoesteroides, se pueden utilizar para disminuir la inflamación y el estímulo nociceptivo responsable del dolor[17].

Intervención quirúrgica

Si una operación elimina el problema que provoca dolor, como un tumor que presiona un nervio o un apéndice inflamado, puede ser curativa. En otros casos, la operación se utiliza para manejo sintomático y no para la curación. La cirugía para el dolor intenso, el dolor intratable de origen periférico o el dolor central ha tenido cierto éxito. Ésta se puede utilizar para eliminar la causa o bloquear la transmisión de dolor intratable por miembro fantasma, neuralgia intensa, algunos tipos de cáncer que son imposibles operar y causalgia.

EN RESUMEN

El dolor se trata de un fenómeno vago y complejo; es un síntoma común en muchas enfermedades. Es una

experiencia altamente individualizada que se ajusta a la cultura y experiencias previas de la persona y cuya medición es difícil. Científicamente, el dolor se observa dentro del contexto de nocicepción. Los nociceptores son terminaciones nerviosas y receptivas que responden a estímulos nocivos. Por lo general, los receptores de dolor responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Las neuronas nociceptivas transmiten impulsos a las neuronas del asta posterior por medio de neurotransmisores químicos. La vía neoespinotalámica y la vía paleoespinotalámica se utilizan para transmitir información referente al dolor hacia el cerebro. Varias vías neuroanatómicas, así como péptidos opioides endógenos, modulan el dolor en el sistema nervioso central.

El dolor se puede clasificar según su duración, ubicación y referencia así como por los diagnósticos médicos relacionados. El dolor

agudo se autolimita y termina cuando el tejido lesionado sana, en tanto que el dolor crónico dura mucho más que el tiempo de curación anticipado de la causa subyacente. El dolor puede surgir de sitios de la piel, somáticos profundos o viscerales. El dolor referido es el dolor que se percibe en un sitio distinto a su origen. El umbral del dolor, la tolerancia al mismo, la edad, el sexo y otros factores afectan la reacción personal al dolor.

Las modalidades de tratamiento para el dolor incluyen la utilización de medidas fisiológicas, cognitivas y conductuales; el calor y el frío; los métodos analgésicos inducidos por estimulación; y los fármacos solos o combinados. Ahora es aparente que incluso en el dolor crónico, el método más eficaz es el tratamiento temprano o incluso la prevención. Después de que se presenta el dolor, el mayor éxito en su valoración y manejo se logra con el empleo de un enfoque interdisciplinario.

ALTERACIONES DE LA SENSIBILIDAD AL DOLOR Y TIPOS ESPECIALES DE DOLOR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir alodinia, hipoestesia, hiperestesia, parestesias, hiperpatia, analgesia además de hipoalgesia e hiperalgesia.
- Describir la causa y características y tratamiento del dolor neuropático, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética y síndrome de dolor regional complejo.
- Exponer los posibles mecanismos del dolor de miembro fantasma.

Alteraciones de la sensibilidad al dolor

La sensibilidad y la percepción del dolor varían en las personas y en la misma persona bajo condiciones distintas y en diferentes partes del cuerpo. La irritación, la leve hipoxia y la compresión suave de un nervio periférico a menudo provocan hiperexcitabilidad de las fibras nerviosas sensitivas de los cuerpos celulares. Esto se aprecia como una hipersensibilidad molesta (es decir, hiperestesia) o aumento del dolor (es decir, *hiperalgesia*). La hiperalgesia primaria describe la sensibilidad al dolor que se presenta directamente en tejidos dañados. La hiperalgesia secundaria se presenta en el tejido no lesionado circundante. Las posibles causas de hiperalgesia incluyen aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos, disminución del umbral de nociceptores, aumento en el dolor producido por estímulos por arriba del umbral y el fenómeno de conclusión[19].

La *hiperpatía* es un síndrome en el cual se eleva el umbral sensitivo, pero cuando se alcanza, la estimulación continua, especialmente cuando se repite, provoca una experiencia prolongada y molesta. Este dolor puede ser explosivo y se irradia a través de la distribución del nervio periférico. Se relaciona con cambios patológicos en los nervios periféricos, como isquemia localizada. Las sensaciones espontáneas, molestas llamadas *parestesias* se presentan con irritación más intensa (p. ej., la sensación de agujas y alfileres que sigue a la compresión temporal de un nervio periférico). El término general *disestesia* se da a las distorsiones (por lo general molestas) de sensación somestésica que

típicamente acompañan a la pérdida parcial de inervación sensitiva.

Los procesos patológicos más graves pueden provocar reducción o pérdida del tacto (p. ej., *hipoestesia* y *anestesia*), temperatura (p. ej., *hipotermia* y *atermia*) y sensibilidad al dolor (p. ej., *hipoalgesia*). La analgesia es la ausencia de dolor ante un estímulo nocivo o el alivio del dolor sin pérdida de la conciencia. La incapacidad para sentir dolor puede provocar traumatismo, infección e incluso pérdida de una o más partes del cuerpo. La insensibilidad hereditaria al dolor puede tomar la forma de indiferencia congénita o insensibilidad congénita al dolor. La indiferencia congénita es cuando la transmisión de impulsos nerviosos parece normal, pero la apreciación de estímulos dolorosos a niveles más altos parece estar ausente. La insensibilidad congénita es cuando aparentemente hay un defecto en un nervio periférico de manera que la transmisión de los impulsos dolorosos no den pie a la percepción de dolor. Cualquiera que sea la causa, las personas que carecen de la capacidad para sentir dolor se encuentran en constante riesgo de daño tisular porque el dolor no desempeña su función protectora[20].

La *alodinia* (del griego *allo,* «*otro*» y *odynia,* «doloroso») es el término que se utiliza para el fenómeno complejo de dolor que se presenta después de un estímulo no nocivo en la piel aparentemente normal. Este tipo de estímulo puede incluir el viento, el roce de las sábanas, y el baño. Este término intenta abarcar circunstancias en la cuales los tejidos por lo demás normales pueden tener una inervación anómala o pueden ser sitios de referencia para otras ubicaciones que provocan dolor con estímulos no nocivos. En ocasiones es resultado de una mayor respuesta dentro de la médula espinal (sensibilización central) o una reducción en el umbral para activación del nociceptor (sensibilización periférica). Un tipo de alodinia incluye *puntos desencadenantes,* que son puntos altamente localizados en la piel o mucosas que pueden producir dolor intenso inmediato en el sitio o en cualquier parte cuando se estimulan por una leve estimulación táctil. Los puntos desencadenantes miofasciales son sitios de dolor muy intenso que se encuentran en muchos músculos y que pueden ser responsables de dolor proyectado a sitios lejanos de los puntos sensibles.

Los puntos desencadenantes están distribuidos en la parte posterior de la cabeza y el cuello y en las regiones lumbar y torácica. Estos puntos desencadenantes provocan síndromes de dolor miofasciales reproducibles en músculos específicos. Estos síndromes dolorosos son la principal fuente de dolor en personas que se encuentran en los centros de tratamiento de dolor crónico.

Tipos especiales de dolor

Dolor neuropático

El dolor neuropático se refiere al dolor que es provocado por algunos problemas con el sistema neurológico. Cuando los nervios periféricos están afectados por lesión o enfermedad, esto puede provocar alteraciones sensoriales inusuales y algunas veces intratables. Las características notables que apuntan a procesos neuropáticos como causa de dolor incluyen dolor diseminado que no se explica de otra forma y evidencia de déficit sensorial (p. ej., entumecimiento y parestesias). Dependiendo de la causa, pueden estar dañados pocos o varios axones y la condición puede ser unilateral o bilateral. El dolor neuropático se distingue de otras condiciones dolorosas porque el estímulo doloroso comienza en tejidos no neuronales.

Las causas de dolor neuropático se clasifican según la extensión de la afectación del nervio periférico. Las condiciones que pueden provocar dolor al dañar los nervios periféricos en una sola área incluyen atrapamiento, compresión nerviosa por una masa tumoral, y varias neuralgias (p. ej., neuralgia del trigémino, postherpética y postraumática). Las condiciones que pueden provocar dolor al dañar los nervios periféricos en un área amplia incluyen diabetes mellitus, consumo crónico de alcohol e hipotiroidismo. La diabetes a menudo provoca neuropatía dependiente de la longitud (lo que significa que los axones más largos en un nervio periférico son los más vulnerables). La lesión a un nervio también puede provocar un síndrome de múltiples síntomas y múltiples sistemas conocido como *síndrome de dolor regional complejo*. El daño nervioso relacionado con la amputación es una causa de dolor de miembro fantasma.

El dolor neuropático puede variar con la extensión y localización de la enfermedad o lesión. Puede haber alodinia o dolor que es punzante, ardoroso o fulgurante. El dolor puede ser persistente o intermitente. El diagnóstico depende del tipo de inicio, la distribución de sensaciones anómala, la cualidad del dolor y otras condiciones médicas relevantes (p. ej., diabetes, hipotiroidismo, consumo de alcohol, exantema o traumatismo). La lesión de nervios periféricos algunas veces provoca dolor que persiste más allá del tiempo requerido para que los tejidos sanen. Los procesos patológicos periféricos (p. ej., degeneración neural, formación de neurona y generación de descargas neurales espontáneas anómalas por parte de la neurona sensitiva lesionada) y plasticidad neural (p. ej., cambios en la función del SNC) son las principales hipótesis para explicar el dolor neuropático persistente.

Los métodos de tratamiento incluyen medidas dirigidas a restablecer o

prevenir mayor daño nervioso (p. ej., resección quirúrgica de un tumor que provoca compresión nerviosa, mejorar el control de la glucosa en personas diabéticas que tienen neuropatías dolorosas) e intervenciones para la paliación del dolor. Aunque se utilizan muchos analgésicos complementarios para el dolor neuropático, el control del dolor a menudo es difícil. El método inicial en la búsqueda de un control adecuado del dolor es probar estos medicamentos en secuencia y después en combinación y también con intervenciones no farmacológicas. Los analgésicos complementarios se pueden dividir en 2 tipos principales, incluidos el dolor neuropático y óseo. A menudo la categoría neuropática del dolor se trata con antidepresivos tricíclicos, antiepiléptcos, anestésicos locales y agonistas α 2 adrenérgicos.[16] Con mayor frecuencia, el dolor óseo se trata con glucocorticoides, bisfosfonatos, inhibidores de osteoclastos y relajantes musculares[16].

El control inadecuado del dolor o los efectos secundarios inaceptables provocan que se intenten otros medicamentos, se pueden utilizar opioides también. Sin embargo, se deben considerar los efectos secundarios y la remota posibilidad de adicción. Cuando se emplean opioides, se recomiendan los de acción prolongada con un plan para el avance del dolor porque de esta manera se cubre la naturaleza típicamente continua del dolor neuropático. Los tratamientos farmacológicos también se utilizan en el dolor neurógeno. La estimulación eléctrica del nervio periférico o la médula espinal se utilizan en radiculopatías.

Neuralgia

La neuralgia se caracteriza por ataques breves, intensos y a menudo repetitivos dolor fulgurante o pulsátil. Se presenta a lo largo de la distribución de un nervio raquídeo o craneal y por lo general se precipita por la estimulación de la región cutánea inervada por ese nervio.

Neuralgia del trigémino. La neuralgia del trigémino, o *tic doloroso* es una de las neuralgias más frecuentes y graves. Se caracteriza por dolor recurrente, súbito o agudo, fulgurante sin entumecimiento en una o más ramas del quinto par creaneal[3]. Existe controversia considerable acerca de la fisiopatología de la neuralgia del trigémino. Sin embargo, la mayoría concuerda en que es causado por desmielinización de axones en el ganglio, raíz y nervio[16].

El tratamiento de la neuralgia del trigémino incluye modalidades farmacológicas y quirúrgicas. Otras intervenciones incluy en evasión de los factores precipitantes (p. ej., estimulación de puntos desencadenantes) y lesión ocular por irritación, provisión de nutrición adecuada y evasión del

aislamiento social. La carbamacepina (un anticonvulsivo) se reconoce como el fármaco de primera línea para el tratamiento de la neuralgia del trigémino[16]. la liberación quirúrgica de los vasos sanguíneos, las estructuras de la duramadre o el tejido cicatricial alrededor del ganglio semilunar de la raíz en la fosa craneal media a menudo elimina los síntomas.

Neuralgia postherpética. El herpes zóster es provocado por el mismos virus del herpes (virus de varicela zóster) que provoca la varicela y se considera que representa una infección recurrente localizada por el virus de la varicela zóster que ha permanecido latente en el ganglio de la raíz dorsal desde el ataque inicial de varicela[16]. La reactivación de la replicación viral se relaciona con un descenso en la inmunidad celular. La probabilidad de desarrollar herpes zóster aumenta después de los 60 años de edad[16]. El riesgo de herpes zóster aumenta cuando se altera la inmunidad celular.

Durante el ataque agudo de herpes zóster, el virus reactivado viaja desde el ganglio sensorial afectado y el nervio perifé-rico hasta la piel del dermatoma correspondiente, provocando una erupción vesicular unilateral localizada e hiperpatia. En la infección aguda, se destruye una proporción mayor de fibras nerviosas grandes. Las fibras regeneradas parecen tener diámetros menores. Dado que existe una pérdida relativa de fibras grandes con la edad, los adultos mayores son particularmente propen sos a sufrir este trastorno por el cambio en la proporción de fibras nerviosas de gran diámetro por las de menor diámetro.

Las personas con neuralgia postherpética sufren dolor constante («quemante, pulsátil»), intermitente («punzante, fulgurante») y dolor evocado por estímulos (alodinia).

El tratamiento temprano del herpes con antivirales como aciclovir o valaciclovir que inhiben la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) pueden reducir la gravedad del herpes zóster. Al principio, la neuralgia postherpética se puede tratar con un anestésico tópico, crema de lidocaína-prilocaína o gel de lidocaína al 5%. Se puede utilizar un antidepresivo tricíclico como amitriptilina o desipramina para aliviar el dolor. Se ha empleado el bloqueo nervioso regional con éxito limitado.

Un estudio reciente investigó una nueva vacuna de virus vivos atenuados en adultos mayores de 60 años de edad, diseñada para fortalecer su inmunidad celular para el virus de la varicelazóster, y demostró disminuciones importantes en la incidencia de herpes zóster y neuralgia postherpética[16]. Como resultado, la US Food and Drug Administation aprobó la vacuna para la prevención del herpes zóster en personas mayores de 60 años de edad y ofrece

una protección aproximada de un 60%[16].

Dolor de miembro fantasma

El dolor de miembro fantasma es un tipo de dolor neurológico que se presenta después de la amputación de una extremidad o una parte de una extremidad. El dolor puede empezar como hormigueo, presión o pesadez seguido de dolor ardoroso o fulgurante[21]. Puede desaparecer espontáneamente o persistir por muchos años. La evidencia sugiere que los soldados que sufrieron amputaciones en el campo de batalla y tuvieron anestesia limitada presentaron con menor frecuencia miembro fantasma que los que tuvieron anestesia general completa durante sus cirugías[21].

Existen múltiples teorías acerca de las causas del dolor por miembro fantasma. Una es que el extremo de un nervio en regeneración se atrapa en el tejido cicatricial del sitio amputado. Se sabe que cuando se corta un nervio periférico, el tejido cicatricial que se forma se convierte en una barrera para el brote de regeneración del axón. El axón en crecimiento a menudo se atrapa en el tejido cicatricial formando un crecimiento enredado (es decir, un neuroma) de axones de diámetro pequeño, que incluye aferentes nociceptivos primarios y eferentes simpáticos. Se ha propuesto que estos aferentes muestran una mayor sensibilidad a estímulos mecánicos inocuos y a la actividad simpática y catecolaminas circulantes. Una teoría relacionada lleva el origen del miembro fantasma a la médula espinal, lo que sugiere que el dolor se debe a la activación espontánea de las neuronas de la médula espinal que han perdido su estímulo sensorial normal proveniente del cuerpo. En este caso, se dice que una asa neuronal autoexcitatoria cerrada en el asta posterior de la médula espinal envía impulsos al cerebro, lo que provoca dolor. Incluso la menor irritación en el área de la extremidad amputada puede iniciar este ciclo. Otras teorías proponen que el dolor por miembro fantasma puede surgir en el cerebro en sí. En una hipótesis, el dolor es provocado por cambios en el flujo de señales a través de áreas somatosensoriales del cerebro. En otras palabras parece haber plasticidad incluso en el SNC del adulto. El tratamiento del dolor por miembro fantasma se ha logrado mediante la utilización de bloqueos simpáticos, ENET de las aferentes mielínicas grandes que inervan el área, hipnosis y entrenamiento de relajación.



El dolor se puede presentar con o sin un estímulo adecuado o puede estar ausente en presencia de un estímulo adecuado: el que describe el trastorno doloroso. Puede haber analgesia (ausencia de dolor), hiperalgesia (aumento de la sensibilidad al dolor), hipoalgesia (disminución de la sensibilidad al estímulo doloroso) hiperpatia (una respuesta molesta y prolongada ante el dolor), hiperestesia (un aumento anómalo en la sensibilidad a la sensación), hipoestesia (una disminución anómala en la percepción de sensaciones), parestesia (sensación de tacto anómala como hormigueo o «agujas y alfileres» en ausencia de estímulo externo) o alodinia (dolor provocado por estímulos que normalmente no provocan dolor).

El dolor neuropático se puede deber a traumatismo o enfermedad de neuronas en un área local o en una distribución más generalizada (p. ej., por una enfermedad

endocrina o medicamentos neurotóxicos). La neuralgia se caracteriza por ataques intensos, breves, a menudo repetitivos de dolor fulgurante o pulsátil que se presenta a lo largo de la distribución de un nervio raquídeo o craneal y por lo general es precipitada por la estimulación de la región cutánea inervada por este nervio. La neuralgia del trigémino es una de las más frecuentes e intensas. Se manifiesta por tics o espasmos faciales. La neuralgia postherpética es un dolor crónico que se presenta después del herpes, una infección en de los ganglios de la raíz dorsal y áreas correspondientes de inervación por el virus de la varicela-zóster. El dolor por miembro fantasma es un dolor neurológico, que se presenta después de la amputación de una extremidad o parte de una extremidad.



CEFALEA Y DOLOR RELACIONADO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de

cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre la ocurrencia y manifestaciones de la cefalea migrañosa, cefalea en racimo, cefalea tensional y cefalea por síndrome de la articulación temporomandibular.
- Clasificar los métodos no farmacológicos y farmacológicos que se emplean en el tratamiento de la cefalea.
- Citar la causa más frecuente del dolor de la articulación temporomandibular.

Cefalea

La cefalea es un problema de salud muy frecuente. Cada año, más de 18 millones de estadounidenses visitan a su proveedor de atención a la salud por cefalea[16]. Aunque el dolor de cabeza y cara tienen características que los distinguen de otros trastornos dolorosos, también comparten muchas de las mismas características.

La cefalea es provocada por varias condiciones. Algunas cefaleas representan trastornos primarios y otras se presentan secundarias a otras enfermedades en las cuales el dolor de cabeza es un síntoma. Los tipos más frecuentes de cefaleas primarias o crónicas son la migraña, la cefalea tensional, la cefalea en racimo y la cefalea diaria crónica (CDC). Aunque casi todas las causas de cefalea secundaria son benignas, algunas son indicaciones de trastornos importantes como meningitis, tumor cerebral o aneurisma cerebral. Otras veces una persona puede presentar cefalea postraumática. Por lo general la investigación sugiere que las personas con lesión cerebral traumática leve (LCT) tienen más problemas de cefalea que las que tienen LCT moderada a grave[22]. El inicio súbito de cefalea intensa, intratable en una persona que por lo demás está sana se relaciona con más frecuencia con un trastorno intracraneal importante como hemorragia subaracnoidea o meningitis que un trastorno de cefalea crónica. Las cefaleas que alteran el sueño, las cefaleas por esfuerzo (es decir, las que se desencadenan por actividad física o sexual o por la maniobra de Valsalva) y las cefaleas que se acompañan de síntomas neurológicos como somnolencia, alteraciones visuales o de las extremidades, o alteración del estado mental también son sugestivas de lesiones intracraneales subyacentes u otros procesos patológicos. Otras señales importantes para la cefalea secundaria incluyen un cambio fundamental o progresión en el patrón del dolor o una nueva cefalea en

personas mayores de 50 años de edad o en personas con cáncer, inmunosupresión o embarazo[23, 24]. Los adultos mayores necesitan una valoración completa de cualquier cefalea si no habían tenido cefaleas antes de ser adultos mayores[25].

El diagnóstico y clasificación de las cefaleas a menudo es difícil. Requiere una historia clínica completa y exploración física para excluir causas secundarias. La historia clínica debe incluir factores que precipitan el dolor de cabeza, como alimentos y aditivos alimenticios, saltarse comidas y la relación con el período menstrual. La historia de los medicamentos es esencial porque muchos pueden provocar o agravar las cefaleas. El alcohol también puede causar o agravar la cefalea. Es útil llevar un diario de las cefaleas en el cual la persona registra sus dolores y acontecimientos concurrentes o antecedentes para identificar factores que contribuyen al inicio de la cefalea.

En 2004, la International Headache Society (IHS) publicó la segunda edición de *The International Classification of Headache Disorders* (ICHD-2)[24]. El sistema de clasificación se divide en 3 secciones: (1) cefaleas primarias, (2) cefaleas secundarias a otras condiciones médicas, y (3) neuralgias craneales y dolor facial[23, 24]. Las cefaleas primarias, que incluyen la migraña, cefalea en racimo, cefalea tensional y otras cefalalgias autónomas trigeminales, se exponen más adelante. La CDC y el dolor facial provocado por dolor en la articulación temporomandibular (ATM) también se incluyen.

Cefalea por migraña

La migraña afecta a una gran cantidad de personas y en especial a mujeres. Las migrañas tienden a presentarse en familias y se piensa que son hereditarias como un rasgo autosómico dominante con penetración incompleta.

Etiología y patogénesis

Los mecanismos fisiopatológicos del dolor relacionado con migrañas siguen sin comprenderse por completo. Aunque existen muchas teorías alternativas, está bien establecido que durante una migraña el nervio trigémino se activa[26]. La estimulación de las fibras sensitivas trigeminales pueden provocar la liberación de neuropéptidos, provocando inflamación neurógena dolorosa dentro de la vasculatura meníngea[27]. Otro posible mecanismo implica la vasodilatación neurógena de los vasos sanguíneos meníngeos como un componente clave de los procesos inflamatorios que se presentan durante la migraña. Como respaldo de las bases neurógenas de la migraña está la

presencia frecuente de síntomas premonitorios antes de que comience la cefalea; la presencia de alteraciones neurológicas focales, las cuales no se pueden explicar en términos de flujo sanguíneo cerebral[27].

Las variaciones hormonales, en particular las concentraciones de estrógenos, tienen una participación importante en el patrón de los ataques de migraña. Para muchas mujeres, las migrañas coinciden con sus períodos menstruales. Las sustancias alimenticias, como el glutamato monosódico, el queso añejo y el chocolate, también pueden precipitar las cefaleas migrañosas. Los desencadenantes reales para la migraña son los químicos en los alimentos, no los alergenos.

Manifestaciones clínicas

La ICHD-2 clasifica a las migrañas en 5 categorías principales, las 2 más importantes son la migraña sin aura, la cual representa aproximadamente el 85% de las migrañas, y la migraña con aura, la cual representa casi todo el resto de los casos[24].

La migraña sin aura es una cefalea pulsátil, unilateral que por lo general dura 1 a 2 días y que se agrava por la actividad física rutinaria. La cefalea se acompaña de náuseas y vómito, que a veces es incapacitante, y sensibilidad a la luz y al sonido. Las alteraciones visuales se presentan con frecuencia y constan de alucinaciones visuales como estrellas, chispas y destellos de luz. La migraña con aura tiene síntomas similares, pero con la adición de síntomas visuales reversibles que incluyen características positivas (p. ej., luces parpadeantes, manchas o líneas) o características negativas (pérdida de la visión); síntomas sensoriales completamente reversibles que incluyen características positivas (sensación de agujas y alfileres) o características negativas (entumecimiento); y alteraciones del lenguaje completamente reversibles o síntomas neurológicos que preceden a la cefalea[24]. El aura por lo general se presenta durante un período de 5 min a 20 min y dura de 5 min a 1 h. Aunque sólo un pequeño porcentaje de personas con migraña presenta aura antes del ataque, muchos sujetos sin aura tienen síntomas prodrómicos, como fatiga, irritabilidad que preceden el ataque por horas o incluso días[26].

Las otras categorías de cefalea migrañosa ICHD-2 son la migraña retiniana, complicaciones de la migraña (es decir, migraña crónica, infarto migrañoso y convulsiones desencadenadas por migraña) y síndromes periódicos de la infancia que por lo general son precursores de migraña[24]. Las migrañas retinianas son una variante rara de la migraña que se caracterizan por ataques recurrentes de destellos completamente reversibles (sensación

visual de chispas o destellos de luz), escotomas (manchas ciegas visuales) o ceguera que afecta a un ojo, seguidas en la siguiente hora por migraña. La ICHD-2 clasifica a la migraña crónica cuando una cefalea que cumple con los criterios de migraña está presente 15 o más días al mes durante 3 meses o más, en ausencia de abuso de medicamentos. El infarto migrañoso es una presentación poco frecuente en la cual uno o más síntomas de aura persisten más allá de 1 h y las neuroimágenes confirman infarto de miocardio. Cuando se aplican de manera estricta, estos criterios distinguen este trastorno del accidente cerebrovascular, el cual se debe excluir[24].

La cefalea por migraña también se puede presentar como una cefalea mixta, que incluye síntomas que se relacionan con la cefalea tensional, la cefalea sinusal o la CDC. Estas se llaman *migraña tansformada* y son difíciles de clasificar. Aunque los síntomas nasales no son uno de los criterios diagnósticos para la migraña, con frecuencia acompañan a la migraña y quizá se deban a la activación parasimpática craneal. El dolor sinusal podría indicar una cefalea por inflamación sinusal o migraña.

Las cefaleas migrañosas se presentan en niños y adultos. Antes de la pubertad, la migraña se distribuye por igual en ambos sexos. Los criterios diagnósticos esenciales para la migraña en niños es la presencia de cefaleas recurrentes separadas por períodos sin dolor. El diagnóstico por lo general se basa en la experiencia de 3 de los siguientes síntomas: dolor abdominal, náuseas o vómito, cefalea pulsátil, ubicación unilateral, aura relacionada, alivio durante el sueño y antecedentes familiares positivos. Los síntomas varían ampliamente en los niños, desde aquellos que interrumpen las actividades y provocan que el niño busque alivio en un entorno oscuro hasta los detectables sólo por interrogatorio directo. Una característica común de la migraña en niños son las náuseas y vómito intensos. El vómito se relaciona con dolor abdominal y fiebre. Por lo tanto, la migraña se puede confundir con otras condiciones como apendicitis. Dado que las cefaleas en niños pueden ser un síntoma de otro trastorno más serio, que incluye lesiones intracraneales, es importante que se descarten otras causas de cefalea.

Tratamiento

El tratamiento de la migraña incluye medidas preventivas y abortivas farmacológicas y no farmacológicas.

El tratamiento no farmacológico incluye la evasión de los desencadenantes, como alimentos o aromas que precipitan el ataque. Muchas personas con migraña se benefician con el mantenimiento de alimentación regular y hábitos de sueño. Las medidas para controlar el estrés, que también

puede precipitar un ataque, también son importantes. Durante un ataque, muchas personas encuentran útil retirarse a un lugar tranquilo y oscuro hasta que los síntomas desaparecen.

El tratamiento farmacológico incluye terapia abortiva para los ataques agudos y terapia preventiva. Se utiliza una amplia variedad de medicamentos para tratar los síntomas agudos de la migraña. Con base en estudios clínicos, los fármacos de primera línea incluyen ácido acetilsalicílico; combinaciones de paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína; los AINE (p. ej., naproxeno, ibuprofeno); agonistas del receptor de serotonina (5-HT_1) (p. ej., sumatriptán, naratriptán, rizatriptán y zolmirtriptán); derivados de la ergotamina (p. ej., dihidroergotamina); y antieméticos (p. ej., ondansetrón, metoclopramida)[16, 27]. Las vías de administración no orales quizá sean las preferidas en personas que desarrollan dolor intenso rápidamente o al despertar, o aquellas que tienen náuseas y vómito intensos. El consumo frecuente de medicamentos abortivos para la cefalea puede provocar cefalea de rebote.

Es posible que se requiera tratamiento farmacológico preventivo si las cefaleas se tornan incapacitantes, si se presentan más de 2 o 3 veces al mes, si el tratamiento abortivo se utiliza más de 2 veces a la semana o si la persona tiene migraña hemipléjica, migraña con aura prolongada o infarto migrañoso[16, 27]. En la mayoría de los casos, el tratamiento preventivo se debe tomar diariamente por meses a años. Los fármacos de primera línea incluyen medicamentos bloqueadores β-adrenérgicos (p. ej., propranolol, atenolol), antidepresivos (amitriptilina) y anticonvulsivos (divalproato sódico, valproato de sodio)[16]. Cuando se toma la decisión de suspender el tratamiento preventivo, se debe reducir gradualmente la dosis.

Hay otros medicamentos eficaces disponibles, pero pueden tener efectos secundarios importantes en algunas personas. Por ejemplo, dado el riesgo de vasoespasmo coronario, los agonistas del receptor 5-HT_1 no se deben administrar a personas con arteriopatía coronaria.

Cefalea en racimo

Las cefaleas en racimo son relativamente raras y se presentan con mayor frecuencia en varones y por lo general comienzan en la tercera década de la vida[28]. Estas cefaleas tienden a presentarse en racimos durante semanas o meses, seguidas de un período de remisión prolongado sin cefalea. La cefalea en racimo es un tipo de cefalea neurovascular primaria que por lo general incluye dolor intenso, insoportable y unilateral.

Etiología y patogénesis

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de las cefaleas en racimo no se conocen por completo, aunque recientemente se ha notado que la herencia, por medio de un gen autosómico dominante, tiene un papel en la patogénesis de este tipo de cefalea.

Los mecanismos fisiopatológicos más probables incluyen la interrelación de factores vasculares, neurogénicos, metabólicos y humorales. La activación del sistema trigeminovascular y de los reflejos parasimpáticos autónomos craneales explica el dolor y los síntomas autónomos. Se cree que el hipotálamo tiene una importante participación. La posible participación de los centros reguladores en el hipotálamo anterior está implicada por observaciones de cambios biológicos circadianos y alteraciones neuroendocrinas (p. ej., cambios en el cortisol, prolactina y testosterona) que se presentan en los períodos activos y durante la remisión clínica. La resonancia magnética ha demostrado dilatación de las arterias intracraneales en el lado dolorido. La pérdida de tono vascular es resultado de un defecto en la inervación perivascular simpática.

Manifestaciones clínicas

El dolor relacionado con la cefalea en racimo es de inicio rápido y alcanza un máximo en aproximadamente 10 min a 15 min y dura 15 min a 180 min. El dolor detrás del ojo se irradia al nervio trigémino ipsilateral (p. ej., sien, mejillas encías). La cefalea con frecuencia se relaciona con uno o más síntomas como inquietud o agitación, enrojecimiento conjuntival, lagrimeo específicamente de un lado, congestión nasal, rinorrea, sudoración de la frente y de la cara, miosis, ptosis y edema de los párpados.

Tratamiento

Dada la relativamente corta duración y naturaleza autolimitada de la cefalea en racimo, las preparaciones orales por lo general tardan demasiado en alcanzar concentraciones terapéuticas. Los tratamientos más eficaces son los que actúan rápido. La inhalación de oxígeno podría estar indicada para consumo doméstico. Los medicamentos profilácticos para las cefaleas en racimo incluyen verapamilo, carbonato de litio, corticoesteroides y valproato de sodio[27].

Cefalea tensional

El tipo más frecuente de cefalea es la tensional. A diferencia de los 2 tipos anteriores, la cefalea tensional por lo general no es lo suficientemente grave para interferir con las actividades diarias.

Etiología y patogénesis

Los mecanismos exactos de la cefalea tensional no se conocen y las hipótesis de las causas son contradictorias. Una teoría popular es que la cefalea tensional es resultado de tensión sostenida de los músculos del cuero cabelludo y el cuello; no obstante, algunas investigaciones han encontrado que no hay correlación entre la contracción muscular y este tipo de cefalea. Se cree que la migraña se puede transformar gradualmente en cefalea tensional crónica. Las cefaleas tensionales también pueden ser provocadas por disfunción bucomandibular, estrés psicológico, ansiedad, depresión y estrés muscular. También pueden ser resultado de abuso de analgésicos o cafeína.

Manifestaciones clínicas

Las cefaleas tensionales por lo general se describen como dolor sordo y difuso que se presenta en una banda que rodea la cabeza y no se relacionan con náuseas y vómito, o se empeoran con la actividad. Pueden ser poco frecuentes, episódicas o crónicas.

Tratamiento

Este tipo de cefaleas a menudo responden más a técnicas no farmacológicas, como biorretroalimentación, masaje, acupuntura, relajación, imaginación y terapia física, que las otras cefaleas. Para personas con mala postura, puede ayudar una combinación de ejercicios de rango de movimiento, relajación y mejoría de la postura.

Los fármacos de elección para el tratamiento agudo de las cefaleas tensionales son analgésicos, incluido ácido acetilsalicílico; paracetamol y AINE[16, 27]. Las personas con cefalea tensional infrecuente por lo general se automedican con analgésicos de venta libre para tratar el dolor agudo y no requieren medicamentos profilácticos. Estos fármacos se utilizan con precaución porque se pueden presentar cefaleas de rebote cuando los medicamentos se toman con regularidad.

Dado que las líneas que dividen una cefalea tensional, la migraña y la CDC a menudo son vagas, la adición de medicamentos así como el rango completo de medicamentos para la migraña podrían intentarse en casos que no responden. Otros medicamentos que se emplean en forma concurrente con los

analgésicos incluyen antihistamínicos sedantes (p. ej., prometazina y difenhidramina), antieméticos (p. ej., metoclopramida y proclorperazina) o sedantes (p. ej., butalbital).

Cefalea diaria crónica

El término *cefalea diaria crónica* se utiliza para referirse a las cefaleas que se presentan 15 días o más al mes, por más de 3 meses[27]. Poco se sabe acerca de la prevalencia e incidencia de la CDC. Los criterios diagnósticos para la CDC no se presentan en el sistema de clasificación de IHS.

Etiología y patogénesis

Se desconoce la causa de la CDC, aunque hay varias hipótesis. Incluyen la cefalea migrañosa transformada, cefalea tensional evolucionada, cefalea persistente diaria reciente y cefalea postraumática. Aunque el consumo excesivo de medicamentos sintomáticos se ha relacionado con CDC, existe un grupo de personas en las cuales la CDC no se relaciona con el consumo excesivo de estos fármacos.

Manifestaciones clínicas

En muchas personas, la CDC tienen ciertas características de la migraña, en tanto que en otros se parece a la cefalea tensional. La CDC se relaciona con la cefalea crónica y episódica tensional. La cefalea persistente diaria reciente puede tener un inicio rápido, sin antecedente de migraña, cefalea tensional traumatismo o estrés psicológico.

Tratamiento

Para las personas con CDC, puede ser necesaria una combinación de intervenciones farmacológicas y conductuales. Al igual que con las cefaleas tensionales, las técnicas no farmacológicas, como la biorretroalimentación, el masaje, la acupuntura, la relajación, la imaginación y la terapia física pueden ser útiles. Las medidas para reducir o eliminar el consumo excesivo de medicamentos, incluida la cafeína, pueden ser útiles.

Dolor de la articulación temporomandibular

Una causa frecuente de dolor de cabeza es el síndrome de la articulación temporomandibular (ATM). Por lo general, es provocado por un desequilibrio

en el movimiento articular por una mordida insuficiente, bruxismo (p. ej., rechinido de dientes) o problemas articulares[26]. El dolor casi siempre es referido y por lo general se presenta como dolor muscular facial, cefalea, dolor de cuello o de oído. El dolor referido se agrava al funcionar la quijada. La cefalea relacionada con este síndrome es frecuente en adultos y niños y puede provocar problemas crónicos.

El tratamiento del dolor de la ATM se dirige a corregir el problema, y en algunos casos puede ser difícil. La terapia ini cial se debe dirigir al alivio del dolor y a la mejoría de la función. El alivio del dolor a menudo se logra con el consumo de AINE. Los relajantes musculares se utilizan cuando el espasmo muscular es un problema.

EN RESUMEN

El dolor de cabeza es un trastorno frecuente que es provocado por varias condiciones. Algunas cefaleas representan trastornos primarios y otras se presentan secundarias a otras enfermedades en las cuales el dolor de cabeza es un síntoma. Los trastornos de cefalea primarios incluyen migraña, cefalea tensional, cefalea en racimo y CDC. Aunque casi todos los casos de cefalea secundaria son benignos, algunos son indicaciones de problemas serios como meningitis, tumor cerebral o aneurisma cerebral. El síndrome de ATM es una

de las principales causas de cefaleas. Por lo general, es provocado por un desequilibrio en el movimiento articular por mala mordida, rechinido de dientes o problemas articulares como inflamación, traumatismo y cambios degenerativos.

DOLOR EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre la respuesta al dolor en niños y adultos mayores.
- Explicar la manera en la cual difiere la valoración del dolor en niños y adultos mayores.
- Explicar la manera en la cual difiere el tratamiento del dolor en niños y adultos mayores.

El dolor frecuentemente se detecta poco y no se trata adecuadamente en niños y adultos mayores. Además de los obstáculos comunes para un manejo adecuado del dolor, como la preocupación acerca de los efectos de la analgesia en el estado respiratorio y el potencial de adicción a opioides, hay obstáculos para un adecuado manejo del dolor en niños y adultos mayores. En los niños muy pequeños y adultos mayores confundidos, hay va rios factores adicionales. Entre ellos está la extrema dificultad para valorar la ubicación y la intensidad del dolor en personas que son cognitivamente inmaduras o que tienen alteración cognitiva y el argumento de que incluso si sienten dolor, no lo recuerdan[19].

Dolor en niños

La respuesta humana al estímulo doloroso comienza en el período neonatal y continúa durante toda la vida. Aunque las reacciones conductuales específicas y

localizadas son menos marcadas en los neonatos menores o en los sujetos con alteración cognitiva, los reflejos protectores o de retirada en respuesta a estímulos no ciceptivos están claramente comprobados. Las vías del dolor, los cen tros corticales y subcorticales, y las respuestas neuroquímicas relacionadas con la transmisión del dolor están desarrolladas y son funcionales en el último trimestre del embarazo. Los recién nacidos claramente perciben el dolor como se demuestra por su respuesta fisiológica integrada ante estímulos nociceptivos. Las neuronas del asta posterior en recién nacidos tienen un campo receptivo más amplio y menor umbral excitatorio que las de los niños mayores.

Conforme los lactantes y los niños maduran, sus respuestas ante el dolor se hacen más complejas y reflejan sus procesos de maduración cognitiva y de desarrollo. Los niños sienten dolor y se ha encontrado que lo reportan de forma confiable y precisa. También recuerdan el dolor. Esto está evidenciado en estudios de niños con cáncer, cuya agitación durante los procedimientos dolorosos aumenta con el tiempo sin intervención y en recién nacidos en unidades de cuidados intensivos, que demuestran respuestas protectoras de retirada ante un pinchazo en el talón después de episodios repetidos.

Valoración del dolor

Para tratar el dolor en forma adecuada, es esencial la valoración continua de la presencia de dolor y respuesta al tratamiento[16]. El autoinforme es considerado como el cálculo más confiable del dolor. En los niños mayores de 8 años de edad, se pueden utilizar las escalas numéricas (p. ej., 1 al 10) y las escalas gráficas con palabras (p. ej., «ninguno», «poco», «el peor que he sentido»). En los niños de 3 a 8 años de edad, las escalas con caras de niños o caras de caricaturas se pueden utilizar para obtener un informe del dolor. Otra estrategia complementaria para valorar el dolor del niño es utilizar un contorno corporal y pedirle al niño que indique en donde se ubica el dolor. Se debe tener cuidado especial cuando se valoren los informes de niños porque sus informes pueden estar influenciados por varios factores como edad, ansiedad y temor, además de la presencia de los padres. Algunas medidas fisiológicas como la frecuencia cardíaca, son convenientes para medir y responder rápidamente a un estímulo nociceptivo leve, pero sin inespecíficas. Confiar en los indicadores de la actividad del sistema nervioso simpático y las conductas puede ser un problema porque pueden ser provocadas por otras causas (p. ej., ansiedad y actividad) y no siempre acompañan al dolor, en particular al dolor crónico.

Manejo del dolor

El manejo del dolor de un niño básicamente cae en 2 categorías: farmacológico y no farmacológico. En términos de intervenciones farmacológicas, muchos de los analgésicos utilizados en los adultos se pueden utilizar en forma segura y eficaz en niños y adolescentes. Sin embargo, cuando se utilizan medicamentos especí ficos es importante determinar que el medicamento ha sido aprobado para consumo en niños y que se dosifica adecuadamente según el peso y el nivel de desarrollo fisiológico del niño. Las diferencias relacionadas con la edad en el funcionamiento fisiológico, principalmente en recién nacidos, afectará la acción farmacológica. Los recién nacidos y lactantes tienen menores cantidades de las enzimas hepáticas necesarias para metabolizar muchos analgésicos. Las concentraciones de estas enzimas hepáticas aumentan rápidamente a valores de adultos en los primeros meses de vida. La excreción renal de medicamentos depende del flujo sanguíneo renal, el índice de filtración glomerular y la secreción tubular, todos disminuidos en los recién nacidos, principalmente en los prematuros.

El principio predominante en todos los casos de tratamiento del dolor pediátrico es manejar cada caso de manera individual y ajustar el analgésico con la causa y nivel de dolor. Un segundo principio incluye mantener el equilibrio entre el nivel de efectos secundarios y el alivio del dolor de manera que se obtenga una mejoría con la menor cantidad de opioide y sedación posible. Una estrategia hacia este extremo es programar la administración del analgésico de manera que se alcance una concentración sanguínea estable y, siempre que sea posible, se evite el dolor. Esto requiere que el niño reciba analgesia en un esquema de dosificación regular, no «conforme se requiera». Además, muchos medicamentos tienen una presentación para consumo en adultos, y el cálculo de la dosis y las diluciones seriadas pueden predisponer a errores en la medicación.

Las estrategias no farmacológicas pueden ser muy eficaces en la reducción de la cantidad total de dolor y en la cantidad de analgesia utilizada. Además, algunas estrategias no farmacológicas pueden reducir la ansiedad y aumentar el nivel de autocontrol del niño durante el dolor. Es posible enseñar a los niños a utilizar distracción y relajación sencillas, y otras técnicas como la aplicación de calor y frío. Se les puede enseñar otras técnicas no farmacológicas al niño para dar una preparación psicológica para un procedimiento o cirugía dolorosas. Éstas incluyen el pensamiento motivacional, imaginación, terapia lúdica, modelación y ensayo. Las intervenciones no farmacológicas deben ser adecuadas según el desarrollo, y

si es posible, el niño y los padres deben aprender estas técnicas cuando el niño no tiene dolor (p. ej., antes de una operación o de un procedimiento doloroso) de manera que sea más fácil practicar la técnica.

Dolor en adultos mayores

Entre los adultos, la prevalencia de dolor en la población general aumenta con la edad. La investigación es consistente acerca de que haya un cambio en la percepción del dolor relacionado con la edad. Algunas diferencias aparentes relacionadas con la edad en el dolor se deben a diferencias en la disposición de informar el dolor y no a diferencias reales en el dolor. Es posible que el adulto mayor no esté dispuesto a informar el dolor para no ser una carga o por temor al diagnóstico, pruebas, medicamentos o costos que podrían suscitarse en un intento por diagnosticarlo y tratarlo. Es importante que el médico haga preguntas específicas a los adultos mayores acerca de su dolor para obtener la información correcta de manera que se otorgue el mejor manejo[29].

Valoración del dolor

La valoración del dolor en adultos mayores puede variar de relativamente sencilla en un paciente bien informado, alerta y cognitivamente competente que tiene dolor desde una fuente única y ausencia de enfermedades concurrentes hasta extraordinariamente difícil en una persona con confusión. Cuando es posible, el informe de dolor de la persona es el estándar de oro, pero se deben considerar signos conductuales de dolor. El diagnóstico exacto del dolor cuando una persona tiene muchos problemas de salud o cierta disminución en la función cognitiva puede ser un reto particular. En años recientes ha habido una mayor conciencia de la necesidad de dirigirse a aspectos de dolor en personas con demencia. El Assessment for Discomfort in Dementia Protocol es un ejemplo de los esfuerzos por mejorar la valoración y manejo del dolor en estas personas. Incluye criterios conductuales para valorar el dolor y recomienda intervenciones para el dolor. Su consumo ha demostrado una mejoría en el manejo del dolor[30].

Manejo del dolor

Cuando se prescriben métodos farmacológicos y no farmacológicos para el manejo del dolor en adultos mayores, se debe tener cuidado en considerar la causa, el estado de salud de la persona, los tratamientos concurrentes y el estado mental. En la población de adultos mayores, en la cual el riesgo de

efectos adversos es mayor, las opciones no farmacológicas por lo general son menos costosas y provocan menos efectos secundarios.

El papel del enfoque mental y la ansiedad es importante, y las técnicas de relajación, masaje y biorretroalimentación también pueden ser intervenciones no farmacológicas. La fisioterapia y la terapia ocupacional tienen varias modalidades, incluido el empleo de férulas, cambios en la biomecánica y ejercicio, y todos han demostrado conducir a un alivio en el dolor.

Aunque la eficacia es importante cuando se considera el consumo de productos no farmacológicos para alivio del dolor en los adultos mayores, el costo y la seguridad también se deben considerar. Los aspectos de seguridad en adultos mayores que se deben tomar en cuenta incluyen cambios en el metabolismo farmacológico, otras enfermedades concurrentes y politerapia. Los adultos mayores tienen cambios fisiológicos que afectan la farmacocinética o medicamentos prescritos para manejo del dolor. Estos cambios incluyen disminución del flujo sanguíneo a órganos, retraso de la motilidad gástrica, reducción de la función renal y disminución de la albúmina relacionada con una mala nutrición[17]. Los adultos mayores a menudo tienen también problemas de salud concurrentes, lo que provoca politerapia. La adición de analgésicos a un régimen complejo de medicamentos es incluso más probable que provoque interacciones farmacológicas y que complique el apego en adultos mayores. Sin embargo, estas consideraciones no deben evitar el consumo adecuado de analgésicos para lograr el alivio del dolor. Los medicamentos no opioides por lo general son la primera línea de tratamiento para los casos leves a moderados y el paracetamol por lo general es la primera opción porque es relativamente seguro en los adultos mayores[16]. Los opioides se utilizan para dolor más intenso y para cuidados paliativos. Al igual que con los pacientes más jóvenes, los analgésicos complementarios se emplean con eficacia para el tratamiento del dolor en adultos mayores. Es esencial el empleo de alguna herramienta para valorar el nivel de dolor y la eficacia del tratamiento. También es importante vigilar los efectos secundarios.

EN RESUMEN

Los niños sienten y recuerdan el dolor, e

incluso los niños muy pequeños pueden referir su dolor de manera exacta y confiable. El reconocimiento de esto ha cambiado la práctica clínica de los profesionales de la salud involucrados en la valoración del dolor del niño. Las intervenciones farmacológicas (incluidos los opioides) y las no farmacológicas han demostrado eficacia en niños. Las técnicas no farmacológicas se deben basar en el nivel de desarrollo del niño y se deben enseñar a niños y padres.

El dolor es un síntoma frecuente en adultos mayores. La valoración, diagnóstico y tratamiento del dolor en adultos mayores pueden ser complicados. Los adultos mayores en ocasiones se rehúsan o tienen incapacidad cognitiva para referir su dolor. El diagnóstico y tratamiento pueden ser complicados por las enfermedades concurrentes y los cambios relacionados con la edad en la función cognitiva y fisiológica.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Varón de 25 años de edad que ingresa al departamento de urgencias con dolor abdominal agudo que comenzó en el área epigástrica y ahora ha cambiado al cuadrante inferior derecho del abdomen. Hay dolor al tacto localizado y resistencia muscular o espasmo de los músculos sobre el área. La frecuencia cardíaca y la presión arterial están elevadas y la piel está húmeda y fría por transpiración. Se le da un diagnóstico tentativo de apendicitis y se envía para consulta quirúrgica.
   A. Describa el origen del estímulo doloroso y las vías neurales involucradas en el dolor que está presentando este sujeto.
   B. Explique los mecanismos neurales involucrados en el espasmo de los músculos abdominales suprayacentes.
   C. ¿Cuál es el significado de su piel fría y húmeda y el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial?
2. Mujer de 65 años de edad con cáncer de mama que recibe atención paliativa en su casa. Actualmente toma un analgésico opioide de acción prolongada junto con una combinación de opioide de acción corta y un narcótico para tratar el dolor.
   A. Explique la diferencia entre los mecanismos y tratamiento de dolor agudo y crónico.
   B. Describa la acción de los opioides en el tratamiento del dolor.
   C. Defina los términos de tolerancia y tolerancia cruzada como se refieren para el consumo de opioides en el tratamiento del dolor.
   D. Describa los efectos secundarios comunes relacionados con el consumo de opioides para aliviar el dolor en personas con cáncer.
3. Mujer de 42 años de edad que se presenta con dolor facial súbito, punzante que surge cerca del lado derecho de su boca y después se extiende al oído, ojo y fosa nasal derechos. Mantiene su mano protegiéndose la cara porque el dolor «se desencadena por el tacto, el movimiento y las corrientes de aire». Su diagnóstico inicial es neuralgia del trigémino.
   A. Explique la distribución y mecanismos del dolor, particularmente de la presentación del do lor por estímulos aplicados sobre la piel.
   B. ¿Cuáles son los posibles métodos de tratamiento para esta mujer?
4. Mujer de 21 años de edad que se presenta al centro de salud escolar

con quejas de dolor pulsátil en el lado izquierdo de su cabeza, náuseas y vómito, y extrema sensibilidad a la luz, ruido y movimiento de la cabeza. También dice que ha tenido un dolor similar hace 3 meses que duró 2 días y dice pensar que tiene migrañas como su madre. Está preocupada porque no ha podido asistir a clases y los exámenes son la siguiente semana.

A. ¿La historia y síntomas de esta mujer concuerdan con migraña? Explique por qué.

B. Utilice de la distribución del nervio trigémino y el concepto de inflamación neurógena para explicar los síntomas de esta mujer.

5. Varón de 72 años de edad que se presenta al departamento de urgencias después de una caída con un problema de «la peor cefalea que ha presentado». Contesta las preguntas con extremada dificultad.

A. Establezca la diferencia de la cefalea primaria de la secundaria.

B. Dada la información presentada, ¿qué tipo de cefalea espera y por qué?

Referencias

1. Guyton A., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biolog* y (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Rowland L., Pedley T. (Eds.) (2010). *Merritt's neurology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Tortora G., Derrickson B. (2012). *Principles of anatomy & physiology* (13th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
5. Fiyihara A., Ukimura O., Iwata T, et al. (2011). Neuroselective measures of the current perception threshold of A-delta and C-fiber afferents in the lower urinary tract. *International Journal of Urology* 18(5), 341–439.
6. International Association for the Study of Pain. (2008). Definition of pain. [Online]. Available: http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm? Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=6633. Accessed May 16, 2011.
7. Center for Disease Control and Prevention. (2006). New report finds pain affect millions of Americans. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/pressroom/06facts/hus06.htm. Accessed May 15, 2011.
8. van Gunten C. F. (2011). Pathophysiology of pain in cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* (33 Suppl. 1), 512–518.
9. Greener M. (2009). Chronic pain: Nociceptive versus neuropathic. *Nurse Prescribing* 7(12), 540–546.
10. Meini S., Maggi C. (2008). Knee osteoarthritis: A role for bradykinin? *Inflammation Research* 57, 351–361.
11. Im E. (2008). The situation specific theory of pain experience for Asian American cancer patients. *Advances in Nursing Science* 31(4), 319–331.
12. Ngamkham S., Holden J. E., Wilkie D. J. (2011). Differences in pain location, intensity, and quality. *Cancer Nursing* 34(3), 228–237.

13. Melzack R., Wall P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150, 971–979.
14. Melzack R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain* 6(Suppl.), S121–S126.
15. Stufflebeam S. M. (2011). Clinical magnetoencephalography for neurosurgery. *Neurosurgery Clinics of North America* 22(2), 153–167.
16. Dunphy L. M., Winland-Brown J., Porter B., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: FA Davis.
17. Lehne R. A. (2009). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
18. Merriman H. (2008). Using the WHO pain ladder. *Independent Nurse* 3, 39.
19. Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
20. D'Arcy Y. (2007). What's the diagnosis? *The American Nurse Today* 1(4), 29–30.
21. Modirian E., Shojaei H., Soronsh M. R., et al. (2009). Phantom pain in bilateral upper limb amputation. *Disability and Rehabilitation* 31(22), 1878–1881.
22. Obermann M., Keidel M., Diener H. C. (2010). Post-traumatic headache: Is it for real? Crossfire debates on headache: Pro. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 50(4), 710–715.
23. International Headache Society (2003). IHS Guidelines. [Online]. Available: http://ihs-classification.org/en/0_downloads/. Accessed May 23, 2011.
24. International Headache Society (2004). IHS Guidelines II. [Online]. Available: http://ihs-classification.org/_downloads/mixed/WatermarkedShortForm%20ICHD-II.pdf. Accessed May 23, 2011.
25. Robbins M. S., Lipton R. B. (2010). Management of headache in the elderly. *Drugs and Aging* 27(5), 377–398.
26. Gilmore B., Michael M. (2011). Treatment of acute migraine headache. *American Family Physician* 83(3), 271–280.
27. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
28. Ashkenazi A., Schwedt T. (2011). Cluster headache and acute and prophylactic therapy. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 51(2), 272–286.
29. Shea M., McDonald D. D. (2011). Factors associated with increased pain communication by older adults. *Western Journal of Nursing Research* 33(2), 196–206.
30. Barkin R. L., Barkin S. J., Barkin D. S. (2005). Perception, assessment, treatment, and management of pain in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* 21, 465–490.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función motora

19

Cynthia Bautista y Sheila Grossman

ORGANIZACIÓN Y CONTROL DE LA FUNCIÓN MOTORA
- Organización del movimiento
  - *Médula espinal*
  - *Tronco cerebral*
  - *Corteza motora*
  - *Cerebelo y ganglios basales*
- Unidad motora
- Reflejos raquídeos
  - *Estiramiento y reflejos tendinosos profundos*
- Vías motoras
- Valoración de la función motora
  - *Posición corporal y movimientos involuntarios*
  - *Características musculares*
  - *Actividad refleja raquídea*
  - *Coordinación del movimiento*

TRASTORNOS DE LA UNIDAD MOTORA
- Trastornos del músculo esquelético
  - *Atrofia muscular*
  - *Distrofia muscular*
- Trastornos de la unión neuromuscular
  - *Trastornos inducidos por fármacos y toxinas*

Miastenia grave
Trastorno de la motoneurona inferior
Trastornos de los nervios periféricos
Lesión y reparación de los nervios periféricos
Mononeuropatías
Polineuropatías
Lumbalgia
Hernia del disco intervertebral
Lumbalgias urgentes
TRASTORNOS DEL CEREBELO Y DE LOS GANGLIOS BASALES
Trastornos del cerebelo
Trastornos de movimiento relacionados con el cerebelo
Trastornos de los ganglios basales
Trastornos del movimiento relacionados con los ganglios basales
Enfermedad de Parkinson
TRASTORNOS DE LA MOTONEURONA SUPERIOR
Esclerosis lateral amiotrófica
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Esclerosis múltiple
Etiología
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Lesión vertebral y de la médula espinal
Lesión de la columna vertebral
Lesión aguda de la médula espinal
Tipos y clasificación de la lesión de la médula espinal
Alteración de la función somatosensorial y del músculo esquelético
Alteración de la función del sistema nervioso autónomo
Alteración de la función vesical, intestinal y sexual
Alteración de otras funciones
Direcciones futuras en la reparación de la médula espinal lesionada

Los músculos esqueléticos se requieren para llevar a cabo movimientos

especializados que coordinan y ejecutan estas contracciones en una forma que provoque un movimiento suave, dirigido y coordinado. En algunos casos, los movimientos descontrolados y alterados pueden ser tan incapacitantes como la ausencia del movimiento. Este capítulo brinda una introducción de la organización y control de la función motora, seguida de una exposición de los trastornos de la función motora, incluida la distrofia muscular y los trastornos de la unión neuromuscular, los nervios periféricos, los ganglios basales y el cerebelo, y las motoneuronas superiores. La función motora (ya sea que involucre caminar, correr o movimientos finos de los dedos), requiere el movimiento y mantenimiento de la postura. Esto está descrito como el mantenimiento de la posición corporal óptima. Las estructuras en todo el sistema neuromuscular controlan la postura[1]. El sistema neuromuscular consta de la unidad motora (motoneurona y las fibras musculares que inerva); la médula espinal que contiene el circuito reflejo básico para la postura y el movimiento; y las vías descendentes desde los circuitos del tronco cerebral, el cerebelo, los ganglios basales y la corteza motora.

PUNTOS CLAVE

ADAPTACIONES CELULARES

- Los sistemas motores requieren motoneuronas superiores (MNS) que se proyectan desde la corteza motora hasta el tronco cerebral o la médula espinal en donde directa o indirectamente inervan a las motoneuronas inferiores (MNI) de los músculos que se contraen; la retroalimentación sensitiva de los músculos involucrados que se transmite continuamente al cerebelo, ganglios basales, y corteza sensitiva; y la unión neuromuscular funcional que une la actividad del sistema nervioso central con la contracción muscular.
- El sistema motor piramidal que se origina en la corteza motora controla el movimiento muscular delicado y el sistema extrapiramidal que se origina en los ganglios basales aporta el fondo para los patrones de movimiento más burdos, de soporte.
- La eficiencia del movimiento por parte del sistema motor depende de un fondo de tono muscular aportado por el reflejo de estiramiento y del estímulo del sistema vestibular para mantener un soporte postural estable.

ORGANIZACIÓN Y CONTROL DE LA FUNCIÓN MOTORA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *unidad motora* y caracterizar sus mecanismos de control del movimiento del músculo esquelético.
- Indicar entre las funciones de las cortezas motoras primaria, premotora y complementaria.
- Comparar el efecto de las lesiones de la motoneurona superior e inferior en sobre la función del reflejo de estiramiento de la médula espinal y el tono muscular

Organización del movimiento

Los sistemas motores están organizados por jerarquía funcional, cada uno está encargado de mayores niveles de complejidad (figura 19-1): el menor nivel de la jerarquía está en la médula espinal, que contiene el circuito reflejo básico necesario para coordinar la función de las unidades motoras involucradas en el movimiento planificado. Por arriba de la médula espinal está el tronco cerebral. Por arriba del tronco cerebral está el cerebelo y los ganglios basales, que son estructuras que modifican las acciones de los sistemas del tronco cerebral. La supervisión de estas estructuras supraespinales está a cargo de los centros motores de la corteza cerebral. El nivel más alto de funcionamiento está a nivel de la corteza frontal, está encargado del movimiento dirigido y planificado. La eficiencia del movimiento depende del impulso de los sistemas sensitivos que operan en paralelo con los sistemas motores.

Médula espinal

La médula espinal contienen los circuitos neuronales que median varios reflejos y movimientos rítmicos automáticos. En el tronco cerebral se encuentran circuitos similares que gobiernan los movimientos reflejos de la cara y la boca. Los circuitos más sencillos son los monosinápticos, que contienen sólo una motoneurona primaria. Sin embargo, casi todos los reflejos son polisinápticos e involucran una o más interneuronas interpuestas. Las interneuronas y las motoneuronas también reciben impulsos de los axones descendentes de los centros superiores. Estas señales supraespinales pueden modificar respuestas reflejas ante estímulos periféricos al facilitar o inhibir

diferentes poblaciones de interneuronas. También coordinan movimientos a través de éstas.

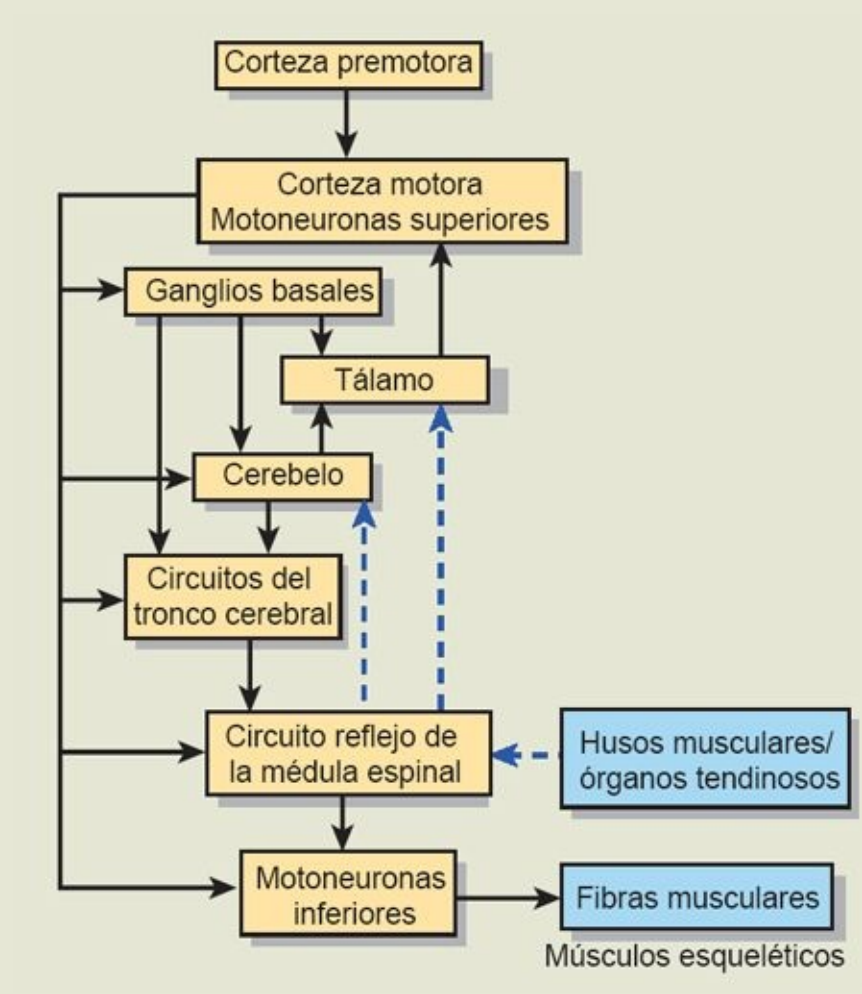


FIGURA 19-1 • El sistema de control motor. La vía común final transmite todas las instrucciones del sistema nervioso central a los músculos esqueléticos. Esta vía está influenciada por el impulso sensitivo de los husos musculares y los órganos tendinosos (líneas punteadas) y las señales descendentes desde la corteza cerebral y el tronco cerebral. El cerebelo y los ganglios basales influencian la función motora indirectamente, usando las vías del tronco cerebral y corticales.

Tronco cerebral

El tronco cerebral contiene dos sistemas descendentes: las vías medial y lateral (figura 19-2). Las vías mediales aportan los sistemas de control postural básico que usan las áreas motoras corticales para organizar movimientos altamente diferenciados. Las vías mediales constan de tractos que descienden en las columnas ventrales ipsilaterales de la médula espinal y terminan en interneuronas que influencian a las motoneuronas de los músculos axiales y proximales. Estos músculos axiales y proximales son responsables de los

reflejos posturales, como los que se requieren para dar pasos durante la marcha o la carrera y para recuperar la postura cuando se altera el equilibrio.

Las vías laterales del tronco cerebral se encargan de los movimientos dirigidos a un objetivo. Terminan en las interneuronas de la parte dorsolateral de la sustancia gris raquídea y, por lo tanto, tienen influencia en las motoneuronas que controlan los músculos distales de las extremidades. Estas vías descendentes modifican la actividad de las motoneuronas extensoras y flexoras para producir movimientos motores complejos como caminar y correr.

Corteza motora

La corteza representa el nivel más alto de la función motora. Las cortezas motora primaria, premotora y complementaria ubicadas en la parte posterior del lóbulo frontal inician y controlan el movimiento preciso, especializado e intencional de los músculos distales y especialmente de los flexores de las extremidades y el aparato fonador[2] (figura 19-3). Estas áreas motoras reciben información del tálamo y de la corteza somatosensorial e, indirectamente, del cerebelo y de los ganglios basales.

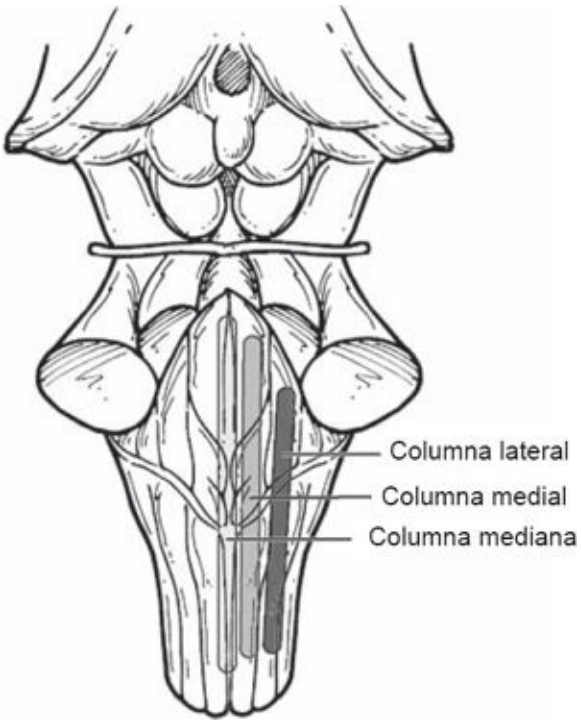


FIGURA 19-2 • Columnas mediana, medial y lateral de la formación reticular (tomado de Snell R. S. (1977). *Clinical neuroanatomy for medical students* (4ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La corteza motora primaria (área 4 si se usa la clasificación de Brodmann de las áreas corticales del cerebro), también conocida la *franja motora*, está localizada en la superficie superior y las porciones adyacentes de la cisura central[2]. La corteza motora primaria controla las secuencias de movimiento muscular específico. Es también el primer nivel de control descendente para los movimientos precisos. Las neuronas en la corteza motora primaria están dispuestas en una forma somatotrópica o mapa distorsionado del cuerpo llamado el *homúnculo motor*[3] (figura 19-4). Las áreas del cuerpo que requieren la mayor destreza tienen las áreas más grandes. Más de la mitad de la corteza motora primaria está encargada del control de los músculos de las manos, la expresión facial y el lenguaje.

La corteza premotora (áreas de Brodman 6 y 8) está localizada anterior a la corteza primaria motora, envía algunas fibras al tracto corticoespinal, pero principalmente inerva la franja motora primaria. Las señales nerviosas generadas por la corteza premotora producen «patrones» más complejos de movimiento que los patrones discretos generados por la corteza motora primaria. Por ejemplo, el patrón de movimiento para lograr un objetivo particular, como lanzar una pelota o levantar un tenedor, está programado por la corteza de asociación prefrontal y los núcleos talámicos asociados.

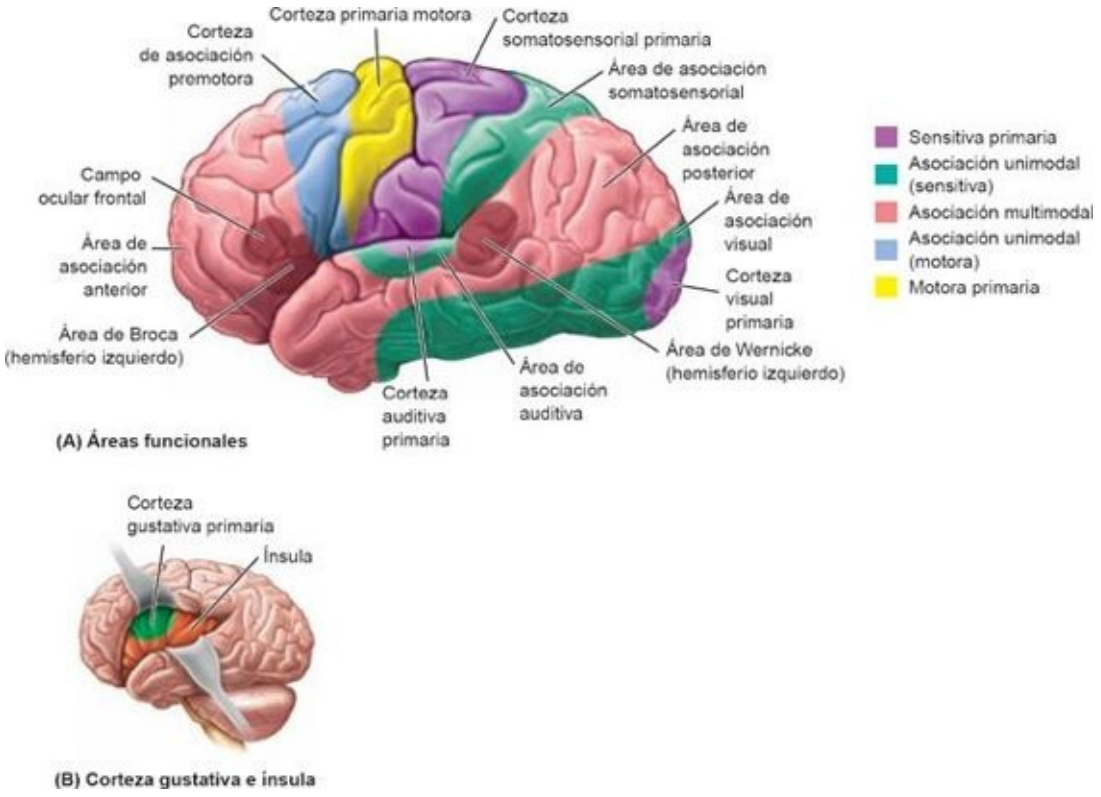


FIGURA 19-3 • (A) Áreas funcionales del cerebro. Las áreas sensitivas primarias del cerebro reciben información sensitiva de muchas fuentes. La corteza de asociación motora organiza movimientos, y la corteza motora primaria envía instrucciones a músculos individuales. (B) Al retirar los lóbulos parietal y temporal se visualizan la corteza gustativa y la ínsula (tomado de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 297). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

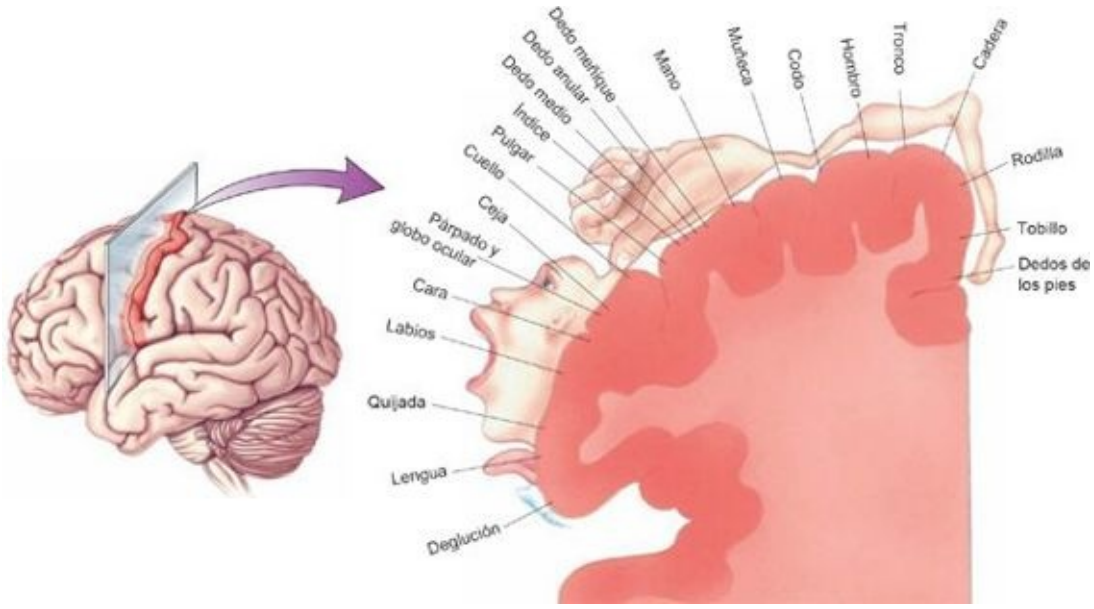


FIGURA 19-4 • Homúnculo motor. Las funciones están organizadas de la cabeza a los pies en ambos lados, izquierdo y derecho, similar a una persona que está colgando hacia abajo (tomado de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 683). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La corteza motora complementaria contiene representaciones de todas las partes del cuerpo y está ubicada en la superficie medial del hemisferio en la región premotora (áreas de Brodmann 6 y 8). Está íntimamente relacionada con el desempeño de movimientos complejos, especializados que incluyen ambas partes del cuerpo.

Cerebelo y los ganglios basales

El cerebelo y los ganglios basales dan circuitos de retroalimentación que regulan las áreas motoras corticales y del tronco cerebral[2]. Reciben estímulos de varias áreas de la corteza y se proyectan a la corteza motora a través del tálamo. El cerebelo y los ganglios basales no envían un impulso significativo directamente a la médula espinal pero actúan directamente en las motoneuronas del tronco cerebral.

Aunque las contribuciones precisas del cerebelo y los ganglios basales todavía no están del todo claras, ambas son necesarias para el movimiento fino

y la postura para actividades altamente especializadas. Los circuitos cerebelosos están involucrados con el momento y la coordinación de movimientos que están en progreso y con el aprendizaje de habilidades motoras. El daño al cerebelo por lesiones vasculares de ciertos trastornos degenerativos familiares produce ataxia cerebelosa, una pérdida característica de la coordinación y exactitud del movimiento de extremidades.

Unidad motora

La motoneurona y el grupo de fibras musculares que inerva en un músculo se conocen como *unidad motora*. Cuando la motoneurona desarrolla un potencial de acción, todas las fibras musculares en la unidad motora que inerva desarrollan potenciales de acción provocando que se contraigan de manera simultánea. Por lo tanto, una motoneurona y las fibras musculares que inerva funcionan como una unidad única: la unidad básica del control motor.

Cada motoneurona se ramifica muchas veces, lo que hace posible que una sola inerve a varios cientos de fibras musculares. En general, los músculos grandes, que contienen cientos o miles de fibras musculares y son responsables del movimiento burdo, tienen unidades motoras grandes. Esto contrasta con las que controlan los movimientos de las manos, lengua y ojos, para los cuales las unidades motoras son pequeñas y permiten un control muy preciso[4].

Las motoneuronas que inervan una unidad motora están ubicadas en el asta anterior de la médula espinal y son llamadas *motoneuronas inferiores*. Las motoneuronas superiores (MNS) ejercen control sobre las motoneuronas inferiores (MNI), se proyectan desde la franja motora en la corteza cerebral al asta anterior y están contenidas en el sistema nervioso central (SNC) (figura 19-5).

Reflejos raquídeos

Los reflejos son respuestas motoras coordinadas involuntarias que inician por un estímulo aplicado a los receptores periféricos. Algunos reflejos, como el de flexión-retirada, inician movimientos para evitar situaciones riesgosas. Otros, como el reflejo de estiramiento o el reflejo extensor cruzado, sirven para integrar los movimientos motores de manera que funcionen en una forma coordinada. Las bases anatómicas de un reflejo constan de una neurona aferente que hace sinapsis ya sea en forma directa con una neurona efectora

que inerva un músculo o con una interneurona que hace sinapsis con una neurona efectora. Un reflejo puede involucrar neuronas en un solo segmento de la médula (p. ej., reflejos segmentarios), varios o muchos segmentos (p. ej., reflejos intersegmentarios) o estructuras en el cerebro (p. ej., reflejos suprasegmentarios).

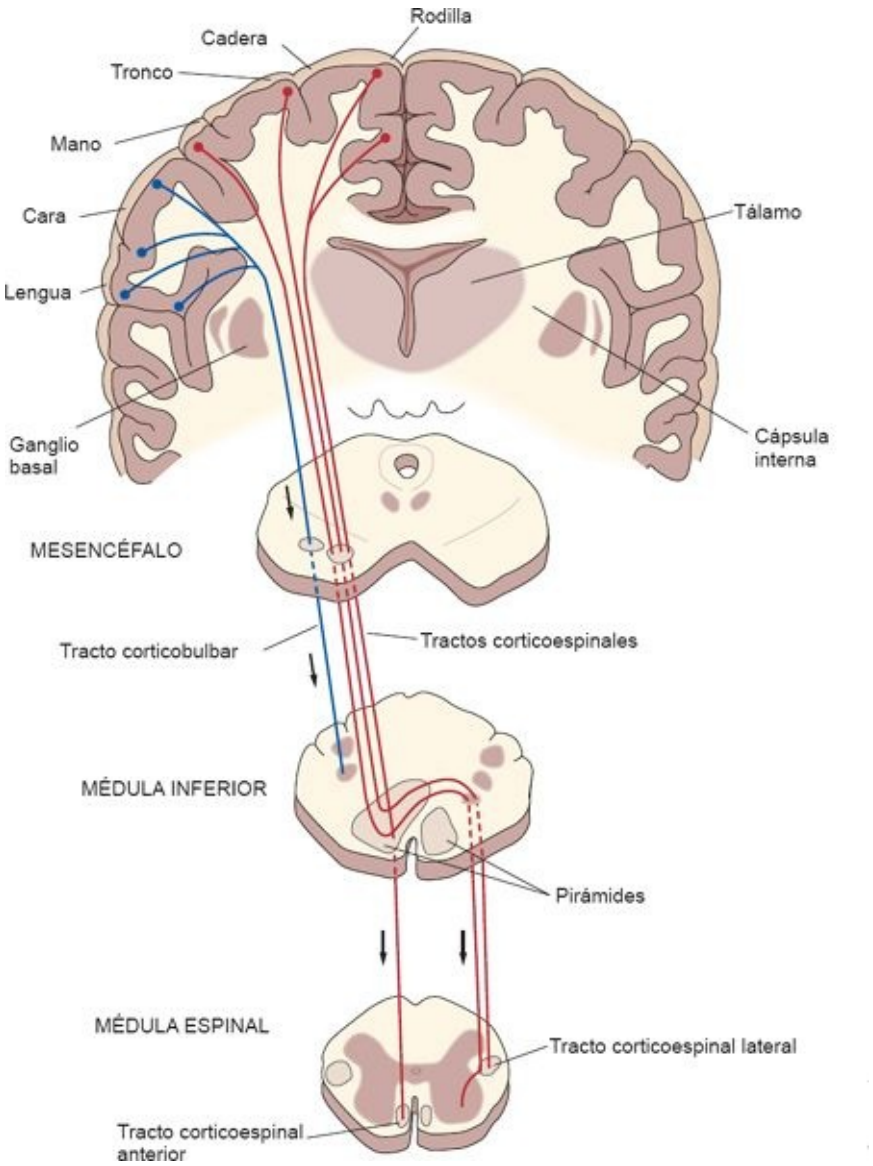


FIGURA 19-5 • Vías motoras. Los tractos descendentes llevan información motora y muscular de la corteza a los nervios craneales y periféricos (de Jensen S. (2011). Nursing health assessment: *A best practice approach* (p. 687). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Existe una cantidad importante de circuitos reflejos en la médula espinal para el control coordinado de movimientos, en particular los movimientos estereotipados encargados de la locomoción. Muchos de estos reflejos trabajan

con una eficacia igual en los animales descerebrados (en los que se ha destruido el cerebro) siempre y cuando la médula espinal esté intacta. Otros reflejos raquídeos requieren la actividad del cerebro para la realización exitosa. Además, al cerebro llegan señales de muchos tipos de actividades reflejas de la médula espinal y, por lo tanto, las puede inhibir o favorecer.

Estiramiento y reflejos tendinosos profundos

Para que el músculo esquelético se desempeñe con normalidad, el cerebro debe ser informado continuamente del estado actual de los músculos, que deben presentar tono (resistencia al estiramiento activo y pasivo en reposo). Esto depende de la transmisión de información acerca del sentido de la posición corporal el movimiento y el tono muscular al SNC. La información proveniente de estos aferentes sensitivos es transmitida al cerebelo y a la corteza cerebral y es experimentada como **propiocepción** o sentido de movimiento y posición corporal, que es independiente de la visión. Los músculos y sus tendones son inervados por 2 tipos de receptores para dar esta información: los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi. Los husos musculares están distribuidos en todo el vientre del músculo, transmiten información de la longitud muscular y el grado de estiramiento. Los *órganos tendinosos de Golgi* se encuentran en los tendones musculares y transmiten información de la tensión muscular o la fuerza de contracción en la unión del músculo y el tendón que se une al hueso. El tono muscular normal depende de los reflejos de estiramiento iniciados en los husos musculares, que vigilan la longitud muscular.

El reflejo de estiramiento es una contracción de las fibras musculares que se presenta cuando se estira un músculo, es esencial para el control del tono muscular y el mantenimiento de la postura (*v.* «Comprensión del reflejo de estiramiento y el tono muscular»). Los reflejos de estiramiento se pueden presentar en muchos músculos de todo el cuerpo y se les realizan pruebas en forma rutinaria (p. ej., reflejo de sacudida de la rodilla) durante la exploración física para el diagnóstico de condiciones neurológicas. Los reflejos de estiramiento tienden a ser hipoactivos o ausentes en casos de daño neural periférico o en las lesiones del asta anterior que afecta el área que se somete a prueba. Son hiperactivos cuando las lesiones del tracto corticoespinal (p. ej., accidente cerebrovascular o lesión de la médula espinal [LME]) reducen o alteran el efecto inhibidor del cerebro en la médula espinal.

Los husos musculares constan de un grupo de fibras de músculo esquelético miniatura especializadas llamadas *fibras intrafusales* que están dentro de una cápsula de tejido conectivo y se unen a las fibras extrafusales del

músculo esquelético. En el centro del área receptora, una gran neurona sensitiva rodea la fibra intrafusal, formando la *terminación primaria o anuloespiral*. Las fibras musculares intrafusales funcionan como receptores de estiramiento. Cuando se estira un músculo esquelético, el huso y sus fibras intrafusales se estiran también, lo que provoca una mayor activación de sus fibras nerviosas aferentes. Los axones de estas neuronas aferentes entran a la médula espinal a través de varias ramificaciones de la raíz posterior. Algunas ramificaciones terminan en el segmento de entrada. Otras ascienden a segmentos adyacentes, lo que influye la función refleja intersegmentaria. Otras más ascienden en la columna dorsal de la médula espinal hacia la médula del tronco cerebral. Las ramificaciones segmentarias establecen conexiones a lo largo de otras ramificaciones, después pasan directamente a la sustancia gris anterior de la médula espinal y establecen contacto monosináptico con cada una de las LME que tienen unidades motoras en el músculo que contiene el receptor del huso. Esto produce una contracción muscular opuesta. Otra ramificación segmentaria de la misma neurona aferente inerva una neurona internuncial que es inhibidora para las unidades motoras de los grupos musculares antagonistas. Esta vía disináptica inhibidora es la base para la actividad recíproca de músculos agonistas y antagonistas (p. ej., cuando se estira un músculo agonista, los antagonistas se relajan). La inervación recíproca es útil no sólo para el reflejo de estiramiento sino también para los movimientos voluntarios. La relajación del músculo antagonista durante los movimientos favorece la velocidad y la eficiencia porque los músculos que actúan como principales activadores del movimiento no están trabajando contra la contracción del músculo opuesto[2].

Otra función del reflejo de estiramiento es informar al SNC el estado de la longitud del músculo. Por último, las fibras ascendentes provenientes del reflejo de estiramiento dan información acerca de la longitud muscular a los centros superiores en el cerebelo y la corteza cerebral. Cuando un músculo esquelético se alarga o se acorta contra tensión, necesita haber un mecanismo de retroalimentación para el reajuste de manera que el huso muscular permanezca sensible a los cambios de estiramiento de cada momento, incluso cuando estén ocurriendo los cambios en la longitud del músculo. Esto se logra por las motoneuronas γ que ajustan la longitud de la fibra fusiforme para ajustarse a la longitud de la fibra del músculo extrafusal. Las fibras descendentes o vías motoras hacen sinapsis y al mismo tiempo activan a las motoneuronas α y γ de manera que la sensibilidad de las fibras fusiformes se coordine con el movimiento muscular.

El control central sobre las motoneuronas γ también permite aumentos o

disminuciones del tono muscular en anticipación de los cambios en la fuerza muscular. El SNC, a través de su control coordinado en las motoneuronas α del músculo y γ del huso, puede suprimir el reflejo de estiramiento. Esto se presenta durante los movimientos programados a nivel central, como lanzar una pelota de béisbol que requiere un músculo para producir un rango completo de movimiento sin oposición. Sin este ajuste programado del reflejo de estiramiento, cualquier movimiento tiene una oposición inmediata y se evita.

Vías motoras

La corteza motora primaria contiene muchas capas de neuronas de salida en forma de pirámide que:

- Transmiten a las áreas premotoras y somatosensoriales en el mismo lado de la corteza (p. ej., corteza premotora y somestésica).
- Transmiten al lado opuesto de la corteza.
- Descienden a las estructuras subcorticales como los ganglios basales y el tálamo.

Las células piramidales grandes localizadas en la quinta capa transmiten al tronco cerebral y la médula espinal. Los axones de estas MNS transmiten a través de la sustancia blanca subcortical y la cápsula interna a la superficie profunda del tronco cerebral, a través de la protuberancia del puente de Varolio y a la superficie anterior de la médula, en donde forman una cuña o pirámide. Cerca del 90% de los axones corticoespinales cruzan la línea media en la unión de la médula y la médula espinal cervical para formar el tracto corticoespinal lateral en la sustancia blanca lateral de la médula espinal.[4] Este tracto se extiende a lo largo de la médula espinal. El 10% restante de las fibras sin cruzar viajan hacia abajo a la columna anterior de la médula, principalmente a niveles cervicales, en donde se cruzan e inervan a las LME contralaterales[4].

Los tractos motores se clasifican según su pertenencia a una de las 2 vías motoras: la piramidal (directa) y la extrapiramidal (indirecta). Según este sistema de clasificación, la vía piramidal consta de las vías motoras que se originan en la corteza motora y terminan en las fibras corticobulbares en el tronco cerebral y las fibras corticoespinales en la médula espinal. Otras fibras provenientes de la corteza y los ganglios basales se proyectan a la formación reticular del tronco cerebral y las vías reticuloespinales a las LME de los

músculos proximales y extensores. Estas fibras no se decusan en las pirámides, de ahí el nombre de *sistema extrapiramidal*. Los trastornos de los tractos piramidales (p. ej., accidente cerebrovascular) se caracterizan por espasticidad y parálisis, en tanto que los que afectan los tractos extrapiramidales (p. ej., enfermedad de Parkinson) dan como resultado movimientos involuntarios, rigidez muscular e inmovilidad sin parálisis.

Valoración de la función motora

La valoración del sistema motor debe incluir la valoración de:

- La posición corporal.
- Movimientos involuntarios.
- Características del músculo (fuerza, volumen y tono).
- Reflejos raquídeos.
- Coordinación[5].

Comprensión

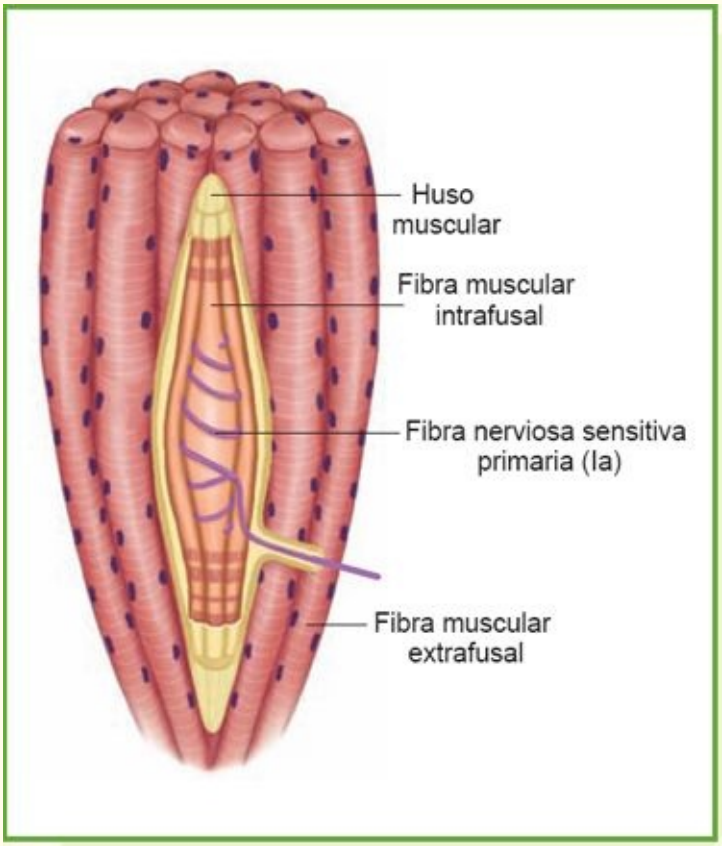
El reflejo de estiramiento y tono muscular

El tono muscular es controlado por el reflejo de estiramiento, el cual vigila los cambios en la longitud muscular. La actividad del reflejo de estiramiento se puede dividir en 3 pasos: (1) activación de los receptores de estiramiento, (2) integración del reflejo en la médula espinal y (3) regulación de la sensibilidad refleja por centros superiores en el cerebro. La prueba del reflejo de sacudida de la rodilla es un medio de valorar tal reflejo.

Receptores reflejos de estiramiento

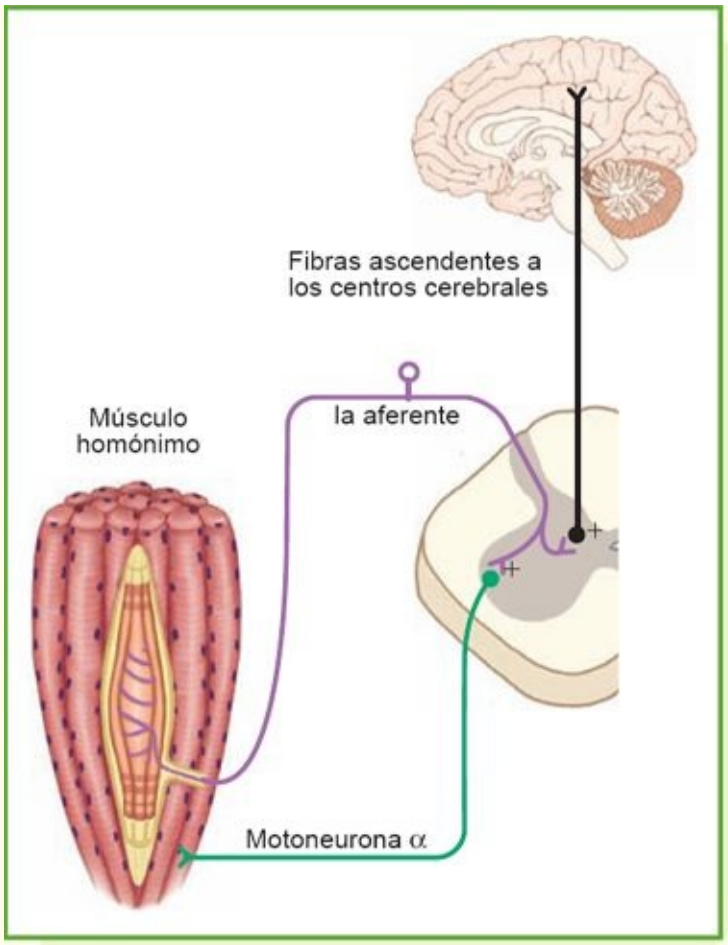
El músculo esquelético está compuesto de 2 tipos de fibras musculares: un gran número de fibras extrafusales que controlan el movimiento muscular y un número menor de fibras intrafusales que forman un huso muscular que corre en paralelo con las fibras extrafusales. Cada fibra extrafusal está inervada por una fibra nerviosa sensitiva Ia que rodea la porción central no contráctil de la fibra para formar la llamada *terminación anuloespiral*. Dado que los husos están orientados en paralelo a las fibras musculares extrafusales, el estiramiento de las fibras extrafusales también estira las

fibras del huso y estimula las terminaciones receptivas de una neurona aferente Ia.



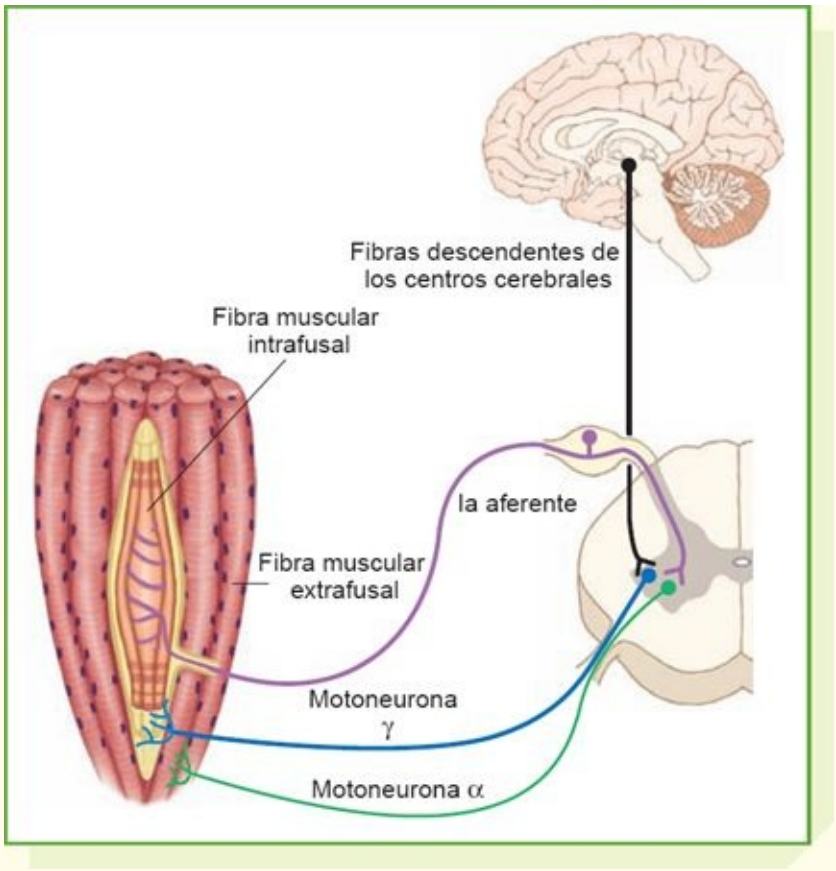
Centros reflejos raquídeos

Los impulsos aferentes de la fibra sensitiva Ia del huso muscular son transmitidos a la médula espinal, en donde hacen sinapsis con un motoneuronas α del músculo estirado para formar un acto reflejo monosináptico; «monosináptico» porque sólo una sinapsis separa el impulso sensitivo primario del impulso de la motoneurona. La contracción muscular refleja que sigue resiste un mayor estiramiento del músculo. Conforme se presenta esta actividad refleja raquídea, se transmiten impulsos que dan información de la longitud del músculo a los centros superiores en el cerebro. La actividad coordinada de todos los reflejos monosinápticos que inervan las fibras extrafusales en el músculo esquelético es la que da el tono muscular necesario para el movimiento organizado.



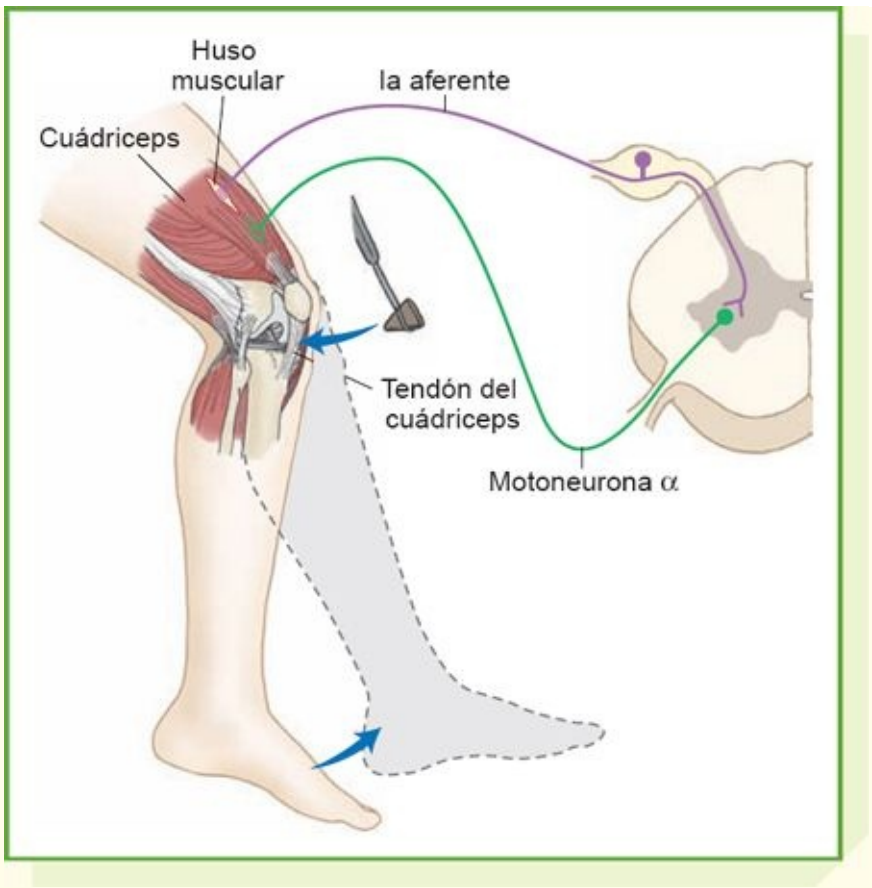
Conexiones de centros cerebrales

Aunque el reflejo raquídeo puede funcionar de manera independiente, su sensibilidad se ajusta por los centros superiores en el cerebro. Ambos tipos de fibras musculares son inervadas por las motoneuronas: las fibras extrafusales con motoneuronas α grandes, que provocan contracción muscular y las fibras intrafusales con motoneuronas gamma más pequeñas, las cuales controlan la sensibilidad del reflejo de estiramiento. Las fibras descendentes de las vías motoras hacen sinapsis con las motoneuronas α y γ, y los impulsos son enviados simultáneamente a las fibras extrafusales grandes y a las fibras intrafusales para mantener la tensión del huso muscular (y su sensibilidad) durante la contracción muscular.



Reflejo de sacudida de la rodilla

El reflejo de sacudida de la rodilla se presenta cuando se golpea la rodilla con un martillo para probar reflejos para ver la integridad del arco reflejo de estiramiento en el cuádriceps. El estiramiento de las fibras extrafusales al golpear con un martillo para reflejos provoca el alargamiento de las fibras intrafusales y la activación de la neurona aferente tipo Ia. Los impulsos de la fibra Ia entran al asta posterior de la médula espinal y hacen contacto monosináptico con la motoneurona α del asta anterior que inerva las fibras extrafusales en el músculo cuádriceps. La contracción refleja resultante (acortamiento) del cuádriceps es responsable de la sacudida de la rodilla. Estos reflejos musculares se llaman *reflejos tendinosos profundos*. Se pueden probar en las muñecas, codos, rodillas y tobillos como medio para valorar los componentes del reflejo de estiramiento en diferentes segmentos raquídeos.



Posición corporal y movimientos involuntarios

Observe la posición de una persona cuando se mueve y cuando está en reposo. Observe continuamente los movimientos involuntarios y note su ubicación, cualidad, velocidad y ritmo.

Características musculares

Fuerza muscular. La fuerza se mide moviendo cada extremidad contra la gravedad y resistencia. Las anomalías en cualquier parte de la vía motora pueden producir alteraciones de la fuerza o debilidad muscular. Parálisis se refiere a la pérdida de movimiento y paresia, a la debilidad o pérdida incompleta de la fuerza. El patrón de debilidad puede ser útil en la ubicación de la lesión.

- *Monoparesia* o *monoplejia*, es el resultado de la destrucción de la inervación de la MNS piramidal de la extremidad.
- *Hemiparesia* o *hemiplejia*, es resultado de la destrucción de la inervación de la UNM piramidal de ambas extremidades de un lado.

- *Disparesia* o *diplejia* o *paraparesia* o *paraplejia*, es resultado de la destrucción de la inervación de la MNS piramidal de ambas extremidades superiores o inferiores.
- *Tetraparesia o tetraplejia*, también llamada *cuadriparesia o cuadriplejia* es resultado de la destrucción de la inervación de la UNM piramidal de las cuatro extremidades.

La paresia o parálisis se puede designar por el origen en la MNS o LME. Las lesiones de la MNS de la corteza motora o del tracto corticoespinal por lo general afectan a los extensores de las extremidades superiores más que a los flexores, en tanto que en las extremidades inferiores, los flexores son los más afectados. En los trastornos de la MNI o de los nervios periféricos, la debilidad es predominante en la extremidad distal, en tanto que en los trastornos musculares, como la distrofia muscular, la función de la extremidad proximal podría resultar afectada antes que la función de la extremidad distal.

Masa muscular. El tamaño del músculo (músculos de tamaño normal, crecidos o atrofiados) también ayuda a localizar la lesión y algunas veces aporta pistas de los procesos patológicos. La atrofia muscular, o pérdida de la masa muscular, por lo general es resultado de las lesiones de la LME así como de enfermedades de los músculos en sí. La hipertrofia se refiere a un aumento del tamaño muscular con un aumento proporcional en la fuerza. La seudohipertrofia, como sucede con la distrofia muscular de Duchenne (DMD) se refiere a un aumento del tamaño sin un aumento acompañante en la fuerza.

Las *fasciculaciones* son movimientos de torsión de las fibras musculares que se observan como oscilaciones debajo de la piel. Son provocadas por contracciones espontáneas de todas las fibras musculares en una unidad motora por irritación e hiperexcitabilidad del cuerpo celular y su motoneurona y sugiere enfermedad de la LME.

Tono muscular. El tono muscular es el estado normal de tensión muscular. Se palpa el tono muscular al tocar al músculo en reposo y durante el estiramiento pasivo. Con la persona en reposo, el examinador realiza el rango normal de movimiento de las articulaciones (flexión y extensión). Los trastornos del tono del músculo esquelético son característicos de muchas lesiones del sistema nervioso. Cualquier interrupción de la vía refleja de estiramiento por lesión de un nervio periférico, proceso patológico de la unión neuromuscular, lesión de la médula espinal o daño del sistema corticoespinal puede provocar alteraciones del tono muscular.

Las anomalías del tono muscular se describen como hipotonía (menor de

lo normal), flacidez (ausente) o hipertonía, rigidez, espasticidad o tetania (todas indican tono mayor de lo normal). Típicamente, las lesiones de la MNS producen aumento del tono, en tanto que las lesiones de la MNI producen disminución del tono. El aumento de la resistencia que varía y, por lo general, empeora en los extremos del rango de movimiento se llama *espasticidad.* La resistencia que empeora a lo largo del rango de movimiento en ambas direcciones se llama *rigidez cérea*. La disminución de la resistencia sugiere enfermedad de la MNI o las etapas agudas de la LME. La marcada flacidez indica músculos hipotónicos.

Actividad refleja raquídea

El examen de los reflejos tendinosos profundos (DTR) (*v*. Comprensión del reflejo de estiramiento y tono muscular) puede dar información importante acerca del estado del SNC en el control de la función muscular. Los reflejos hiperactivos son sugestivos de un trastorno de la MNS. El *clono* es la contracción rítmica y la relajación alternada de una extremidad que es provocada cuando se estira súbitamente un músculo y se mantiene suavemente en esa posición. Se observa en la hipertonía de espasticidad relacionada con las lesiones de la MNS, como la LME. La *hiperreflexia* o *arreflexia* sugiere la presencia de una lesión de la LME. La distribución de la anomalía en los reflejos también es útil para determinar la ubicación de la lesión. Por ejemplo, la hiperreflexia en ambas extremidades inferiores sugiere una lesión en la médula espinal, en tanto que la hiperreflexia de un lado del cuerpo sugiere una lesión en la MNS a lo largo de la vía motora (p. ej., en la corteza motora o en la cápsula interna).

Coordinación del movimiento

La coordinación del movimiento muscular requiere que funcionen cuatro áreas del sistema nervioso en una forma integrada:

- El sistema motor para la fuerza muscular.
- El sistema cerebeloso para el movimiento rítmico y la postura estable.
- El sistema vestibular para la postura y el equilibrio.
- El sistema sensitivo para el sentido de posición.

En la enfermedad cerebelosa, un movimiento no puede ser seguido rápidamente de su movimiento opuesto y los movimientos son lentos, irregulares, torpes, inestables y con una variación inadecuada de velocidad, fuerza y dirección. La *disdiadococinesia* es la falta de realización adecuada de

movimientos rápidos alternados. La ataxia es un término que se utiliza para describir inexactitudes de movimiento que impiden alcanzar una meta específica. Es posible medir la *dismetría* al hacer que la persona toque el dedo del examinador y alternativamente toque después toque su propio dedo. Estos movimientos son normalmente regulares y exactos. Al pedir que la persona toque el dedo del examinador con el brazo y dedo extendido, primero con los ojos abiertos y después cerrados, se examina el sentido de posición. La desviación repetitiva y consistente hacia un lado, que es peor con los ojos cerrados, sugiere enfermedad cerebelosa o vestibular.

La *corea* (movimientos retorcidos anómalos), la *distonía* (contracciones simultáneas anómalas de los músculos agonistas y antagonistas, lo que provoca posturas anómalas), el temblor (movimientos rítmicos de una parte específica del cuerpo), la *bradicinesia* (movimientos lentos) y el mioclono (movimientos de sacudidas involuntarias) indican anomalías de los ganglios basales, aunque la localización exacta puede ser difícil de determinar.

EN RESUMEN

La función motora, ya sea que involucre caminar, correr o hacer movimientos precisos de los dedos, requiere el movimiento y mantenimiento de la postura. El sistema consta de la MNI, que está localizada en el asta anterior de la médula espinal y el grupo de fibras musculares que inerva en el músculo; circuito de la médula espinal y reflejos; y la MNS que se proyecta de la corteza motora al lado opuesto de la médula en

donde forma una pirámide que cruza la línea media para formar el tracto corticoespinal lateral en la médula espinal. Las cortezas motoras premotora y complementaria dan el control voluntario de la función motora que es dirigido por la corteza motora. La corteza motora primaria es responsable de la ejecución de un movimiento, la corteza premotora para generar un plan de movimiento y la corteza motora complementaria para practicar las secuencias motoras de un movimiento, incluyendo las que involucran ambos lados del cuerpo. Al igual que otras partes del sistema nervioso, los sistemas motores están organizados por jerarquía funcional, de la base a la punta, la médula espinal, el tronco cerebral, y la corteza motora, cada una con circuitos que, por medio de las conexiones de entrada y de salida, pueden contribuir a la organización y regulación de respuestas motoras complejas.

El control adecuado de la función muscular requiere la función del circuito reflejo que vigila el estado funcional de las fibras musculares en cada momento a lo largo de la excitación del músculo por las MNI ubicadas en la médula espinal. Los husos musculares del reflejo de estiramiento funcionan para vigilar y corregir los cambios en la longitud muscular cuando las fibras extrafusales se acortan (por contracción) o se alargan (por estiramiento).

Las valoraciones de la fuerza y masa muscular, el tono muscular y los reflejos motores, y los patrones de movimiento y postura aportan los medios para determinar la ubicación de los trastornos de la función motora. Las paresias (debilidad) y las parálisis (pérdida de movimiento muscular) reflejan pérdida de fuerza muscular. Las lesiones de la MNS tienden a producir parálisis espástica y lesiones de la MNI, parálisis flácida. Los cambios en el tamaño muscular se caracterizan por pérdida de la masa

muscular (atrofia) o aumento de la misma (hipertrofia). El tono muscular se mantiene mediante la función combinada del reflejo de estiramiento de la médula espinal, y los centros superiores vigilan y amortiguan la inervación de las MNS de la LME. La hipotonía es una condición de tono muscular menor de lo normal y la hipertonía o espasticidad es una condición de tono excesivo. Los movimientos y posturas anómalas e incoordinados son sugestivos de un proceso patológico cerebeloso o de los ganglios basales.

TRASTORNOS DE LA UNIDAD MOTORA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el concepto de *sistema nervioso periférico* y describir las características de los nervios periféricos.
- Comparar las causas y las manifestaciones periféricas y las polineuropatías.

La mayoría de las enfermedad de la unidad motora provoca debilidad y atrofia de los músculos esqueléticos, las características distintivas de estas enfermedades varían dependiendo de cuáles de los componentes de la unidad motora se afectan principalmente; el cuerpo celular de la motoneurona, su

axón, la unión neuromuscular o las fibras musculares[6, 7]. Los trastornos que afectan el cuerpo celular nervioso a menudo se conocen como *trastornos de la motoneurona inferior*. Los que afectan el axón nervioso se conocen como *neuropatías periféricas*. Por último, los que afectan a las fibras nerviosas se conocen como *miopatías.*

Trastornos del músculo esquelético

Atrofia muscular

El mantenimiento de la fuerza muscular requiere movimientos relativamente frecuentes contra resistencia. La reducción en su aplicación provoca atrofia muscular que se caracteriza por una reducción del diámetro de las fibras musculares por pérdida de los filamentos proteínicos[7]. Cuando un músculo normalmente inervado no se usa por períodos prolongados, las células musculares reducen su diámetro y, aunque las células no mueren, pierden gran parte de sus proteínas contráctiles y se debilitan. Esto se llama *atrofia por desuso* y se presenta en condiciones como la inmovilización o la enfermedad crónica. La evidencia sugiere que toda la atrofia del músculo esquelético no es exactamente igual por las diferentes vías de señalización que manejan el intercambio de proteínas del músculo esquelético. Si esto se comprueba, se pueden desarrollar tratamientos individualizados para cada tipo de atrofia por desuso para permitir una prevención más dirigida[8].

Los ejemplos más extremos de atrofia muscular se encuentran en personas con trastornos que privan al músculo de su inervación. Esto se conoce como *atrofia de desnervación*. Durante el desarrollo embrionario temprano, los nervios esqueléticos que quedan más chicos inervan parcialmente a las células musculares maduras. Si las células musculares en desarrollo no están inervadas, no maduran y, con el tiempo, mueren. En el proceso de inervación, las células musculares que se contraen en forma aleatoria son dominadas por las neuronas que inervan, y desde entonces, la célula muscular se contrae sólo cuando es estimulada por una neurona en particular. Si la MNI muere o su axón es destruido, la célula del músculo esquelético nuevamente está libre del dominio neural. Cuando esto sucede, comienza a tener contracciones espontáneas temporales, llamadas *fibrilaciones*. En contraste con las fasciculaciones previamente descritas, las fibrilaciones no son visibles y se pueden detectar sólo por electromiografía (EMG). El músculo también comienza a perder sus proteínas contráctiles y después de varios meses, si no es reinervado, es reemplazado por tejido

conectivo fibroso, lo que dificulta la rehabilitación. La atrofia de desnervación a menudo se puede retrasar por la estimulación eléctrica del músculo en forma periódica mientras se espera determinar si se regenera la fibra nerviosa dañada.

Distrofia muscular

Distrofia muscular es un término aplicado a varios trastornos genéticos que producen deterioro progresivo de los músculos esqueléticos por hipertrofia, atrofia y necrosis de células musculares. Son principalmente enfermedades del tejido muscular y probablemente no afecten al sistema nervioso. Conforme el músculo se necrosa, la grasa y el tejido conectivo sustituyen a las fibras nerviosas, lo cual aumenta el tamaño muscular y provoca debilidad (figura 19-6). El aumento del tamaño muscular resultado de la infiltración de tejido conectivo se llama *seudohipertrofia.* La debilidad muscular tiene un inicio insidioso pero progresa continuamente, lo que varía con el tipo de trastorno.

La forma más frecuente de la enfermedad es la distrofia muscular de Duchenne (DMD) que se presenta en uno de cada 3 500 nacidos vicos[9]. La DMD se hereda como un defecto recesivo de un solo gen en el cromosoma x y se transmite de la madre a la descendencia masculina. Se puede presentar una variante espontánea (mutación) en las niñas. Otra variante de la distrofia, la *distrofia muscular de Becker,* está similarmente ligada a x pero se manifiesta más adelante en la infancia o la adolescencia y tiene un curso más lento.

Etiología y patogénesis. La DMD es provocada por mutaciones en un gen ubicado en el brazo corto del cromosoma x que codifica una proteína llamada *distrofina.* La distrofina es una proteína citoplásmica grande localizada en la superficie interna del sarcolema o membrana de la fibra muscular. Las moléculas de distrofina están concentradas sobre las bandas Z del músculo en donde forman un lazo fuerte entre los filamentos de actina del aparato contráctil intracelular y la matriz de tejido conectivo extracelular[6, 7]. Se piensa que las anomalías en el complejo proteínico relacionado con la distrofina comprometen la integridad del sarcolema, en particular con las contracciones sostenidas. Esta alteración de la integridad puede ser responsable del aumento de la fragilidad del músculo distrófico, la entrada excesiva de iones de calcio y la liberación de enzimas musculares solubles como la creatina cinasa en el suero. El proceso degenerativo en la DMD consta de una necrosis implacable de las fibras musculares, acompañada de un proceso continuo de reparación y regeneración, y fibrosis progresiva. El proceso degenerativo con el tiempo sobrepasa a la capacidad regenerativa del músculo, provocando una

sustitución gradual de las fibras musculares por tejido conectivo fibrograso. La etapa final se caracteriza por pérdida casi completa de las fibras de músculo esquelético, con una conservación relativa de las fibras intrafusales de los husos musculares[7].

Manifestaciones clínicas. Los signos de debilidad muscular manifestados por caídas frecuentes por lo general se hacen evidentes al inicio, cuando el niño tiene 2 a 3 años de edad. Los músculos posturales de las caderas y los hombros por lo general son los primeros en resultar afectados. Más adelante se desarrolla seudohipertrofia de los músculos de la pantorrilla. El desequilibrio entre los músculos agonistas y antagonistas provoca posturas anómalas y el desarrollo de contracturas e inmovilidad articular. La escoliosis es frecuente. La función de los músculos distales por lo general se conserva los suficiente de manera que el niño puede seguir usando cubiertos para comer y el teclado de un ordenador. La función de los músculos extraoculares también se conserva, así como la función del músculo liso que controla la actividad vesical e intestinal. La incontinencia es un acontecimiento poco frecuente y tardío. La afectación de músculos respiratorios provoca que haya tos débil e ineficaz, infecciones respiratorias frecuentes y disminución de la reserva respiratoria. La DMD también afecta al músculo cardíaco y la miocardiopatía es una característica común de la enfermedad. La gravedad de la afectación cardíaca no necesariamente se correlaciona con la debilidad del músculo esquelético. Algunas personas mueren a una edad temprana por miocardiopatía grave mientras que otras mantienen una función cardíaca adecuada hasta las etapas terminales de la enfermedad. La muerte por afectación de los músculos respiratorios y cardíacos por lo general sucede en la edad adulta temprana.

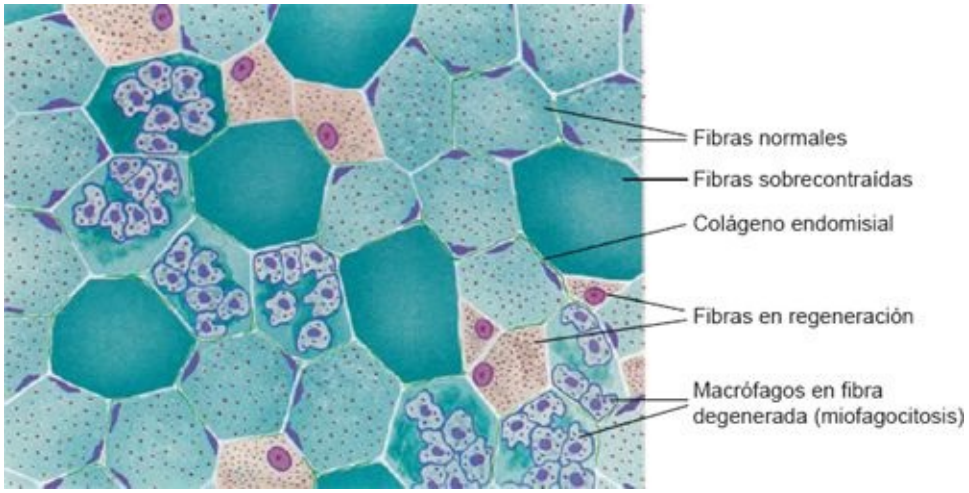


FIGURA 19-6 • Distrofia muscular de Duchenne. Los cambios patológicos en el músculo esquelético. Algunas fibras son ligeramente más largas y oscuras de lo normal. Éstas representan segmentos sobrecontraídos del sarcoplasma situado entre los segmentos degenerados. Otras fibras están empaquetadas con macrófagos que eliminan el sarcoplasma degenerado. Otras fibras son más pequeñas de lo normal y tienen sarcoplasma granular. Estas fibras tienen núcleos agrandados, vesiculares con nucleolos prominentes y representan fibras en regeneración. La fibrosis endomisial en desarrollo se representa por los depósitos de colágeno alrededor de las fibras musculares individuales. Los cambios son los propios de una miopatía no inflamatoria activa (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology* (6ª ed., p. 1279). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico. Datos importantes para el diagnóstico de esta enfermedad incluyen la observación de los movimientos involuntarios del niño y los antecedentes familiares completos. Las concentraciones séricas de la enzima creatina cinasa, que se fuga del músculo dañado, puede ser un dato útil para el diagnóstico. El diagnóstico se establece por medio de la biopsia muscular que presenta una mezcla de degeneración y regeneración de células musculares y revela sustitución por grasa y tejido cicatricial. Para valorar la función cardíaca se recurre a la electrocardiografía y a la radiografía torácica. Es posible establecer un diagnóstico genético molecular específico al demostrar la distrofina defectuosa por medio de la tinción inmunohistoquímica de cortes de biopsia muscular o por reacción en cadena de la polimerasa (PMR) del ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico derivado de leucocitos en una muestra de sangre. Los mismos métodos de análisis de ADN se usan en muestras de sangre para establecer el estado de portador en familiares del sexo femenino en riesgo como hermanas y primas.

Tratamiento. El manejo de la enfermedad se dirige a mantener la ambulación y evitar deformidades. El estiramiento pasivo, corregir o contrarrestar la postura y las férulas ayudan a prevenir deformidades. Se deben tener precauciones para evitar las infecciones respiratorias. A pesar de que hay avances excitantes en la identificación de los genes y productos genéticos involucrados en la DMD, todavía no hay una cura. La investigación pone de manifiesto que las personas con DMD grave frente a las que tienen un cuadro leve tienen una gran variabilidad en el inicio de los síntomas y en la respuesta a los esteroides durante las exacerbaciones. Debido a que hay varios posibles genotipos de la DMD, los investigadores recomiendan un manejo más dirigido para personas con DMD, dependiendo de su genotipo específico[10].

Trastornos de la unión neuromuscular

La unión neuromuscular funciona como una sinapsis entre la motoneurona y

la fibra de músculo esquelético. Consta de terminales de axones de una motoneurona y una región especializada de membrana muscular llamada *placa motora*. La transmisión de impulsos en la unión neuromuscular es mediada por la liberación del neurotransmisor *acetilcolina* proveniente de las terminales axónicas. La acetilcolina se une a receptores específicos en la región de la placa motora de la superficie de la fibra muscular para provocar la contracción del músculo (figura 19-7). La acetilcolina es activa en la unión neuromuscular sólo por el tiempo breve que tarda en generar un potencial de acción en las células muscular inervada. En el espacio sináptico hay grandes cantidades de la enzima *acetilcolinesterasa,* la cual destruye a la acetilcolina pocos milisegundos después de que se libera. La rápida activación de la acetilcolina permite contracciones musculares repetidas y gradaciones de la fuerza contráctil.

Trastornos inducidos por fármacos y toxinas

Varios medicamentos pueden alterar la unión neuromuscular al cambiar la liberación, inactivación o unión con el receptor de la acetilcolina. Un fármaco que actúan en la membrana posterior a la unión de la placa motora para evitar el efecto despolarizante del neurotransmisor es el curare. Para facilitar la relajación de la musculatura involucrada durante procedimientos quirúrgicos, los fármacos tipo curare se usan para bloquear la transmisión neuromuscular. Los fármacos como fisostigmina y neostigmina inhiben la acción de la acetilcolinesterasa y permiten que la acetilcolina liberada de la motoneurona se acumule y prolongue su acción[11]. Estos medicamentos se usan en el tratamiento de la miastenia grave.

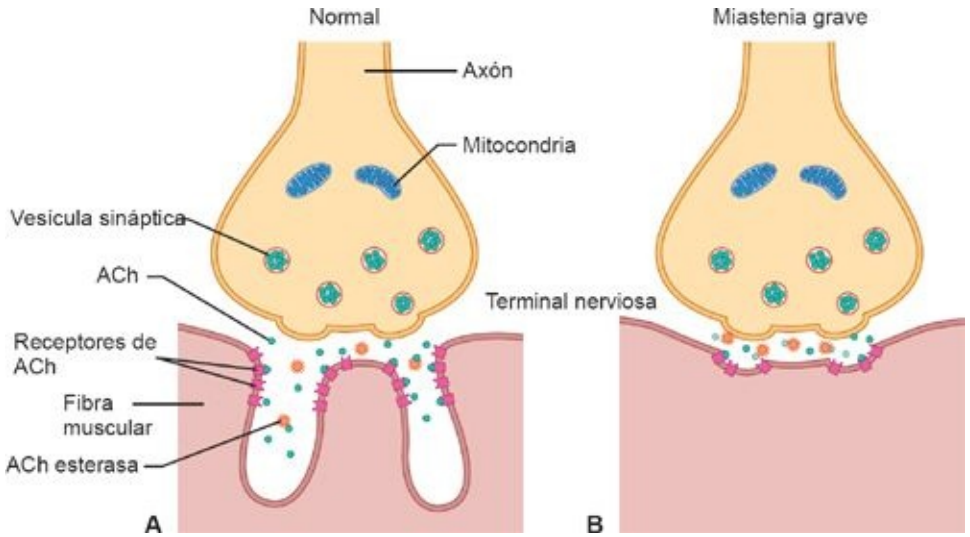


FIGURA 19-7 • Unión neuromuscular. (A) La acetilcolina (ACh) liberada de las motoneuronas en la unión mioneural cruza el espacio sináptico para alcanzar los receptores que están concentrados en los pliegues de la placa motora de la fibra muscular. Una vez liberada, la ACh es degrada rápidamente por la enzima acetilcolinesterasa (ACh esterasa). (B) Disminución de los receptores de ACh en la miastenia grave.

Las neurotoxinas del botulismo (*Clostridium botulinum*) producen parálisis al bloquear la liberación de acetilcolina[7]. Los clostridios son bacilos anaeróbicos, grampositivos y formadores de esporas que se encuentran en todo el mundo en el suelo, sedimentos de agua salada y dulce, y en los intestinos de muchos animales. El botulismo clásico transmitido por los alimentos se presenta por la ingestión de alimentos que crecen en el suelo que no se cocinan o conservan de manera adecuada.[7] Las esporas están latentes, son resistentes al calor y geminan en medios con poca acidez y baja cantidad de nitratos. Las verduras, alimentos conservados en aceite de ajo y sopas enlatadas por lo general son la causa de brotes esporádicos. La ingestión de esporas provoca la síntesis de toxinas y la absorción de las toxinas desde el tubo digestivo. El botulismo por las heridas se presenta a través de la colonización de heridas con *C. bolutinum*[7]. El botulismo infantil es ahora la variante más informada de la enfermedad y se presenta por la ingestión de esporas de *C. botulinum*[12]. El tubo digestivo inmaduro de un lactante permite que las esporas germinen y elaboren las toxinas botulínicas. Los lactantes por lo general desarrollan botulismo por ingerir las esporas que se encuentran en el suelo o derivados de la miel[12].

Las características clásicas del trastorno incluyen estreñimiento, anomalías de los pares craneales, hipotonía, hiperreflexia y dificultad respiratoria. El estreñimiento podría presentarse en los niños afectados por un tiempo variable y precede a la debilidad por varias semanas.

En la actualidad, las preparaciones farmacológicas de la toxina botulínica (toxina botulínica tipo A y toxina botulínica tipo B) para usar en el tratameinto de los trastornos del movimiento del párpado y del ojo[7]. También se usa para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, las disfonías espasmódicas (distonía laríngea) y otras distonías. El fármaco se inyecta en el músculo afectado usando la actividad eléctrica registrada en la punta de una aguja de EMG especial para guiar la inyección. El tratamiento no es permanente y por lo general necesita repetirse en un tiempo específico. Los aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) evitan la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y podrían producir una alteración clínica similar al botulismo. Una vez que el fármaco se elimina del cuerpo, por lo general, los síntomas desaparecen rápido. El medicamento es particularmente peligroso para

personas con alteraciones previas de la transmisión neuromuscular, como la miastenia grave.

Los organofosfatos que se usan en algunos insecticidas se unen a la acetilcolinesterasa para evitar la degradación de la acetilcolina. Producen una acción excesiva y prolongada con un bloqueo de la despolarización de receptores colinérgicos, incluidos los de la unión neuromuscular[13]. Los organofosfatos se absorben adecuadamente de la piel, pulmones, intestino y conjuntiva del ojo, lo que los hace particularmente eficaces como insecticidas pero potencialmente peligrosos para los seres humanos. Ciertos organofosfatos se metabolizan rápidamente a productos inactivos en seres humanos y se consideran seguros para venta al público. Se ha prohibido la venta de insecticidas, como paratión, el cual no se metaboliza con eficacia a productos inactivos. Otros organofosfatos se desarrollaron como «gases nerviosos» con potencial militar. Si se absorben en altas concentraciones, tienen efectos mortales por el bloqueo de la despolarización y pérdida de la función de los músculos respiratorios.

Miastenia grave

La miastenia grave es un trastorno de la transmisión en la unión neuromuscular por un ataque mediado por anticuerpos en la AChR nicotínica o en la tirosina cinasa específica muscular (MuSK, por sus siglas en inglés) que afecta la comunicación entre la motoneurona y el músculo inervado[9]. Esta enfermedad autoinmune se presenta a cualquier edad, pero la mayor incidencia es en la edad adulta temprana. La enfermedad es aproximadamente 3 veces más frecuente en mujeres que en varones, se presenta un segundo pico más pequeño más adelante en la vida que afecta a más varones que a mujeres. El síndrome miasténico de Lamber-Eaton es una enfermedad autoinmune de las sinapsis colinérgicas periféricas que se presenta con el carcinoma pulmonar microcítico[9]. La miastenia grave neonatal es provocada por una transferencia placentaria del anticuerpo del receptor de acetilcolina, se presenta en el 10% de los hijos de madres con la enfermedad. La resolución espontánea de los síntomas por lo general se presenta a los pocos meses del nacimiento[9].

Etiología y patogénesis. Como una enfermedad autoinmune, este trastorno es provocado por una pérdida mediada por anticuerpo de los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular[9] (figura 19-7B). Aunque no se sabe el mecanismo exacto que desencadena la respuesta autoinmune, se cree que es provocada por las células T auxiliares sensibilizadas y un ataque dirigido por

anticuerpos en el receptor de la acetilcolina en la unión neuromuscular. El ataque de anticuerpos provoca la diseminación de la pérdida de las porciones terminales ricas en receptores de acetilcolina en los pliegues de la placa motora de la fibra muscular, una disminución en la cantidad de receptores y una separación del espacio sináptico que altera la transmisión de señales. Los anticuerpos no bloquean directamente la unión de la acetilcolina para evitar la transmisión neuromuscular. Aproximadamente el 70% de las personas con miastenia grave también tienen anomalías del timo como timoma (p. ej., tumor del timo) o hiperplasia del timo (p. ej., aumento del peso del timo por un mayor número de células)[9].

Manifestaciones clínicas. En personas con miastenia grave que tienen un área de membrana postsináptica reducida y menos receptores de acetilcolina, cada liberación de acetilcolina desde la membrana presináptica provoca un potencial de la placa motora de menor amplitud. Esto provoca debilidad muscular y fatiga con el esfuerzo sostenido. Los más afectados son los músculos oculares y periorbitarios, con ptosis por debilidad del párpado o diplopia por debilidad de los músculos extraoculares como síntoma inicial. Es posible que la enfermedad progrese de debilidad de los músculos oculares a debilidad generalizada, incluyendo debilidad de los músculos respiratorios. La masticación y la deglución son difíciles, y la debilidad y el movimiento de las extremidades por lo general es más pronunciado en las partes proximales que en las distales de la extremidad, de manera que subir escaleras y levantar objetos es difícil. Conforme progresa la enfermedad, los músculos de la parte inferior de la cara resultan afectados, lo que provoca alteración del lenguaje. En muchas personas los síntomas son menos evidentes al levantarse por las mañanas, pero empeoran con el esfuerzo y conforme avanza el día.

Las personas con miastenia grave peresentan una exacerbación súbita de los síntomas y debilidad conocida como *crisis miasténica.* Estas crisis se presentan cuando la debilidad muscular es lo suficientemente grave como para alterar la ventilación al grado de ser necesario el soporte ventilatorio y la protección de la vía respiratoria. Las crisis miasténicas por lo general se presentan durante un período de estrés, como en la infección, alteraciones emocionales, embarazo, ingestión de alcohol, exposición al frío o una operación. Las crisis colinérgicas son resultado de una dosis inadecuada o excesiva de anticolinesterásicos que se usan en el tratamiento de la miastenia grave.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la miastenia grave se basa en la

historia clínica y la exploración física, la prueba de la anticolinesterasa, estudios de estimulaciópn nerviosa y una prueba para anticuerpos receptores de acetilcolina. La prueba de anticolinesterasa usa una inyección de bromuro de neostigmina o edrofonio que inhiben la acetilcolinesterasa, la enzima que disminuye la degradación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Cuando la debilidad es provocada por miastenia grave, hay una mejoría transitoria importante en la función muscular. Un avance en los métodos diagnósticos para la miastenia grave es la EMG con fibra única, la cual está disponible en muchos centros médicos. Esta prueba detecta retrasos o ausencias de la transmisión neuromuscular en las fibras musculares inervadas por una sola fibra nerviosa. La EMG estándar y las velocidades de conducción nerviosa por lo general son normales. Se puede usar una prueba de inmunoensayo para detectar la presencia de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina circulantes en la sangre. La investigación ha encontrado que el virus de Epstein-Barr, un virus del herpes humano linfotrópico, está presente en el timo de muchas personas con miastenia grave[14]. Casi todos los niños diagnosticados con miastenia grave tienen anticuerpos para los receptores de acetilcolina, y su grado de enfermedad está influenciado por su genética y entorno[15].

Los métodos de tratamiento incluyen el consumo de fármacos; tratamiento inmunosupresor, incluidos corticoesteroides; manejo de las crisis miasténica; timectomía y plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa. Los medicamentos que pueden exacerbar la miastenia grave, como los aminoglucósidos, se deben evitar. El tratamiento farmacológico con anticolinesterásicos reversibles inhibe la degradación de acetilcolina en la unión neuromuscular por la acetilcolinesterasa. La piridostigmina y la neostigmina son los medicamentos de elección. Los corticoesteroides suprimen la respuesta inmune y se usan en casos de respuesta inadecuada a los anticolinesterásicos y a la timectomía. Los inmunosupresores (p. ej., azatioprina, ciclosporina) también se usan, a menudo en combinación con plasmaféresis.

La plasmaféresis elimina anticuerpos de la circulación y da una mejoría clínica a corto plazo. Se usa principalmente para estabilizar la condición de personas con crisis miasténica o para el tratamiento a corto plazo en personas sometidas a timectomía. La inmunoglobulina intravenosa también produce mejoría en personas con miastenia grave. Aunque los efectos son temporales, pueden durar semanas o meses. Las indicaciones para su consumo son similares a las de la plasmaféresis. El mecanismo de acción de la

inmunoglobulina intravenosa se desconoce. La timectomía, o eliminación quirúrgica del timo, se usa como tratamiento para la miastenia grave. Dado que se desconoce el mecanismo por el cual esta operación ejerce su efecto, el tratamiento es controvertido. La eliminación del timo se recomienda para personas jóvenes con miastenia grave, quienes por lo general tienen una progresión menor de la miastenia.

Trastorno de la motoneurona inferior

Las enfermedades de la MNI son trastornos neurológicos progresivos que selectivamente afectan las células del asta anterior de la médula espinal y las motoneuronas de los pares craneales[7]. Un ejemplo de un trastorno que afecta únicamente a la LME es un grupo distintivo de trastornos degenerativos que comienzan en la infancia o en la adolescencia llamados *atrofia muscular raquídea* (AMR). La debilidad y la atrofia muscular son hallazgos prominentes en todas las variantes del trastorno. Es probable que esta condición sea hereditaria, por lo general en una forma autosómica recesiva y es provocada por una delección de la sobrevivencia del gen de la motoneurona 1 (*SMN1*). Este trastorno se clasifica como tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman), tipo II (intermedia) y tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander)[7]. Algunas variantes de SMA son resultado de la degeneración de las células del asta anterior pero no son provocadas por delección del gen *SMN1*. La variante más grave puede ser sintomática al nacimiento o en los primeros meses de vida. Además de la hipotonía en el lactante, las personas con frecuencia mueren por insuficiencia respiratoria[7].

Trastornos de los nervios periféricos

El sistema nervioso periférico consta de ramificaciones motoras y sensitivas de los pares craneales y nervios raquídeos, las partes periféricas del sistema nervioso autónomo, y los ganglios periféricos. La neuropatía periférica es cualquier trastorno primario de los nervios periféricos. El resultado por lo general es debilidad muscular, con o sin atrofia y cambios sensitivos.

A diferencia de los nervios en el SNC, los nervios periféricos son fuertes y resistentes. Contienen una serie de vainas de tejido conectivo que envuelve sus fibras nerviosas. Una capa fibrosa externa llamada *epineuro* rodea a los nervios de tamaño mediano. Dentro, una vaina llamada *perineuro* envuelve a cada fascículo de las fibras nerviosas. Además, dentro de cada fascículo, hay

una vaina delicada de tejido conectivo conocida como *endoneuro* que rodea a cada fibra nerviosa. Dentro de la vaina endoneural están las células de Schwann que producen la vaina de mielina que rodea a los nervios periféricos. Cada célula de Schwann puede dar mielina a sólo un segmento de un solo axón: el único que cubre. Por lo tanto, la mielinización de un axón completo requiere la participación de una larga línea de células.

Lesión y reparación de los nervios periféricos

Hay 2 tipos principales de lesiones de nervios periféricos con base en el sitio dañado: desmielinización segmentaria que afecta a la célula de Schwann y degeneración axonal que afecta al cuerpo celular neuronal o su axón. Los trastornos de nervios periféricos pueden afectar un nervio raquídeo o raíz nerviosa, un plexo nervioso, un tronco nervioso periférico (mononeuropatías) o múltiples nervios periféricos (polineuropatías).

Desmielinización segmentaria. La desmielinización segmentaria se presenta cuando hay un trastorno de la célula de Schwann (como en el síndrome de Guillain Barré) o daño a la vaina de mielina (p. ej., neuropatías sensitivas), sin una anomalía primaria del axón[7]. Por lo general afecta algunas células de Schwann y respeta a otras. El axón denudado da un estímulo para la remieliniazación y la población de células en el endoneuro tiene la capacidad de sustituir a las células de Schwann lesionadas. Estas células proliferan y rodean al axón y, con el tiempo, remielinizan la porción denudada. Sin embargo, la nueva vaina de mielina es delgada en proporción con el axón y, con el tiempo, muchas neuropatías desmielinizantes crónicas dan lugar a la lesión axonal[7].

Degeneración axonal. La degeneración axonal es provocada por una lesión primaria al cuerpo celular neuronal o a su axón. El daño al axón se debe a un accidente focal que se presenta en algún punto en toda la longitud del nervio (p. ej., traumatismo o isquemia) o una anomalía más generalizada que afecta al cuerpo celular neuronal (neuropatía).

El daño al axón de nervio periférico, ya sea por lesión o por neuropatía, da como resultado cambios degenerativos, seguidos de la degradación de la vaina de mielina y las células de Schwann. En la degeneración axonal distal, el axón proximal y el cuerpo celular neuronal, que sintetiza el material necesario para nutrir y mantener el axón, permanecen intactos. En las neuropatías y las lesiones por aplastamiento, en las cuales el tubo endoneural permanece intacto, la fibra en crecimiento lo hará hacia debajo de este tubo hacia la estructura que

originalmente era inervada por la neurona (figura 19-8). Sin embargo, es posible que tarde semanas a meses para que la fibra en crecimiento alcance su órgano y para que se restablezca la función de comunicación. Se requiere más tiempo para que las células de Schwann formen nuevos segmentos de mielina y para que el axón recupere su diámetro original y velocidad de conducción.

La regeneración exitosa de una fibra nerviosa en el sistema nervioso periférico depende de muchos factores; si una fibra nerviosa es destruida relativamente cerca del cuerpo celular neuronal, hay posibilidades de que la célula nerviosa muera y, si lo hace, no será sustituida. Si se presenta una lesión por aplastamiento, se presenta una recuperación de la función parcial o, a menudo, completa. Los traumatismos por seccionamiento de un nervio son un tema completamente distinto. Se forma tejido cicatricial conectivo rápidamente alrededor de la herida y, cuando esto sucede, sólo los ramos axonales de regeneración más rápida pueden comunicarse con los tubos endoneurales distales intactos. Se han utilizado varios fármacos que inhiben la cicatrización en un intento por reducir este riesgo, pero sólo se han logrado respuestas moderadas. En otro intento por mejorar la regeneración nerviosa, se han colocado varios tipos de implantes para llenar las largas brechas en el tubo endoneural.

Las neuropatías que afectan al cuerpo celular neuronal son mucho menos comunes que las que afectan a los axones. En estos casos, existe poco potencial de recuperación de la función debido a que la muerte de las células neuronales evita la regeneración axonal.

Mononeuropatías

Las mononeuropatías a menudo son provocadas por condiciones localizadas como traumatismo, compresión o infección que afectan a un solo nervio raquídeo, plexo o tronco nervioso periférico. Los huesos fracturados pueden lacerar o comprimir nervios. Los torniquetes excesivamente apretados pueden lesionar los nervios directamente o producir lesión isquémica. Además, las infecciones como la del herpes zóster afectan a una sola distribución de nervio aferente segmentario. La recuperación de la función nerviosa por lo general es completa después de las lesiones por compresión y es incompleta o ausente después de la transección nerviosa.

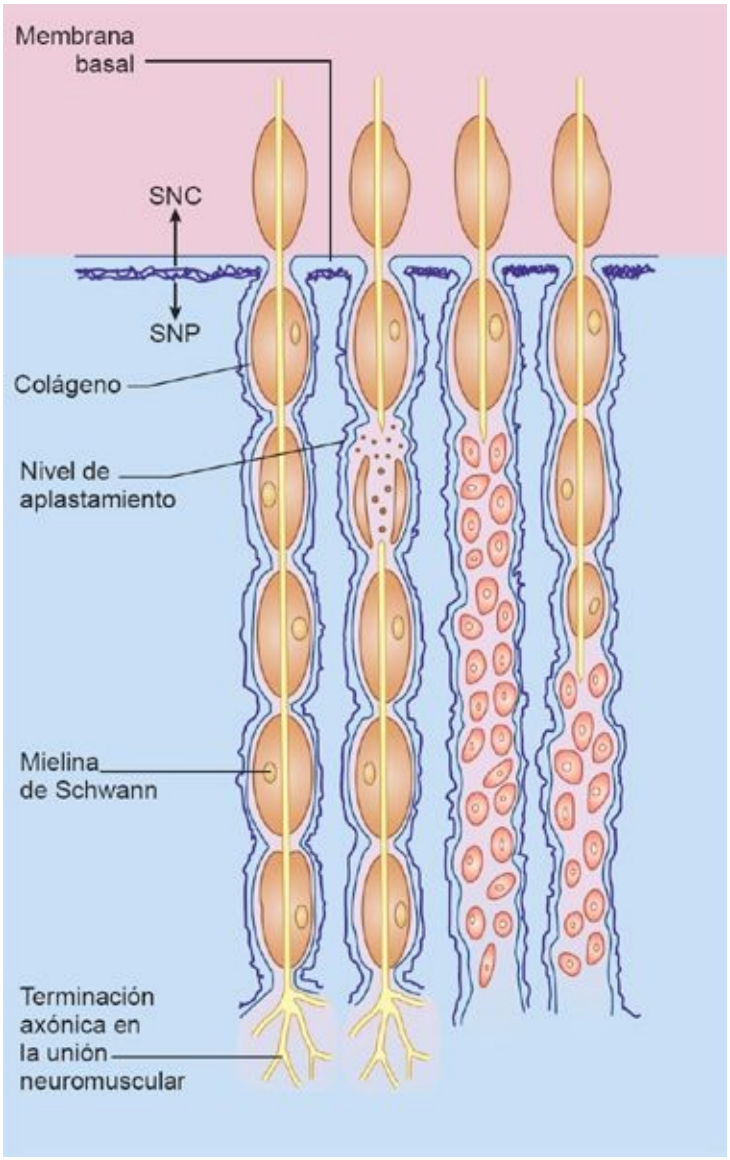


FIGURA 19-8 • Etapas secuenciales en la degeneración y regeneración de axón eferente dentro de su tubo endoneural, después de una lesión nerviosa periférica por aplastamiento. (SNP, sistema nervioso periférico).

Síndrome de túnel del carpo. Este síndrome es una mononeuropatía por compresión relativamente frecuente[7]. Es provocado por la compresión del nervio mediano en su trayecto con los tendones flexores a través de un canal formado por los huesos del carpo y el ligamento carpiano transverso. La condición es provocada por varias alteraciones que producen una reducción en la capacidad del túnel del carpo (p. ej., cambios óseos o ligamentarios) o un aumento en el volumen del contenido del tubo (p. ej., inflamación de tendones, hinchazón sinovial o tumores). Muchos casos de síndrome de túnel del carpo se deben a la ejercitación repetida de la muñeca (p. ej., movimientos de

flexión-extensión y estrés relacionado con los movimientos de pellizcamiento y agarre).

Manifestaciones clínicas. El síndrome de túnel del carpo se caracteriza por dolor, parestesia y entumecimiento del pulgar y dedos índice medio y mitad del anular; dolor en la muñeca y la mano; que empeora de noche, atrofia del músculo abductor del pulgar, y debilidad en la sujeción precisa. Todas estas anomalías pueden contribuir a la torpeza de la actividad motora fina.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico por lo general se basa en las alteraciones sensitivas confinadas a la distribución del nervio mediano y un signo positivo de Tinel o Phalen[16]. El *signo de Tinel* es el desarrollo de una sensación de entumecimiento que se irradia a la palma de la mano y que es provocada por una percusión ligera sobre el nervio mediano en la muñeca. La *maniobra de Phalen* se realiza al pedir que la persona sostenga la muñeca en completa flexión durante aproximadamente 1 min. Si se presenta adormecimiento o parestesia a lo largo del nervio mediano o si es exagerada, se considera que esta prueba es positiva. La EMG y los estudios de conducción nerviosa a menudo se realizan para confirmar el diagnóstico y excluir otras causas del trastorno.

El tratamiento incluye evitar los movimientos que provocan compresión nerviosa, colocación de férula y antiinflamatorios. Se deben tomar medidas para disminuir los movimientos repetitivos causantes. Las férulas se usan sólo por la noche. Cuando el empleo de férula es ineficaz, se pueden inyectar corticoesteroides en el túnel del carpo para reducir la inflamación y la hinchazón. La intervención quirúrgica consta de una división quirúrgica de los ligamentos carpianos palmares como medio para aliviar la presión en el nervio mediano.

Polineuropatías

Las polineuropatías incluyen la desmieliniazación o degeneración axonal de múltiples nervios periféricos que provocan déficits simétricos sensitivos, motores o mixtos. Por lo general, los axones más largos son los que se afectan primero y los síntomas comienzan en la parte distal de las extremidades. Si el sistema nervioso autónomo está afectado, puede haber hipotensión postural, estreñimiento e impotencia. Las polineuropatías son resultado de mecanismos inmunes (p. ej., síndrome de GuillainBarré), productos tóxicos (p. ej., polineuropatía por arsénico, polineuropatía por plomo, polineuropatía alcohólica) y enfermedades metabólicas (p. ej., diabetes mellitus, uremia).

Diferentes causas tienden a afectar a los axones de diferentes diámetros y afectan a las neuronas sensitivas, motoras o autónomas en diferentes grados.

Síndrome de Guillain-Barré. Este síndrome es una polineuropatía inmune aguda.[17] El síndrome define una entidad clínica que se caracteriza por debilidad y pérdida de los reflejos tendinosos de las extremidades, es progresiva, simétrica y ascendente. Se ha descrito como la causa más común de parálisis aguda, flácida y no traumática. Hay varias manifestaciones del trastorno que incluyen degeneración axonal motora pura y degeneración axonal de nervios motores y sensitivos[7]. El trastorno se manifiesta por infiltración de células mononucleares alrededor de los capilares de las neuronas periféricas, edema del compartimento endoneural y desmielinización de las raíces raquídeas anteriores. La causa del síndrome de Guillain-Barré quizá tenga un componente inmune. La mayoría de las personas refiere haber tenido una enfermedad aguda semejante a influenza antes del inicio de los síntomas. Además, casi un tercio de las personas con síndrome de Guillain-Barré tiene anticuerpos contra los gangliósidos nerviosos.

Manifestaciones clínicas. El trastorno de caracteriza por debilidad progresiva y ascendente de los músculos de las extremidades, lo que produce parálisis flácida simétrica. Los síntomas de parestesia y adormecimiento a menudo acompañan a la pérdida de la función motora. La velocidad con la que avanza la enfermedad varía, y puede haber una afectación desproporcionada de las extremidades superiores o inferiores[18]. La parálisis evoluciona para afectar los músculos respiratorios, lo que obliga el empleo de respirador para estas personas. Es común la afectación del sistema nervioso autónomo que provoca hipotensión postural, arritmias, congestión facial, anomalías de la transpiración y retención urinaria. El dolor es otra característica frecuente del síndrome de Guillain-Barré. Este síndrome tiene un desarrollo rápido de insuficiencia ventilatoria y alteraciones autónomas que amenazan la función circulatoria o que se presentan como un proceso lento e insidioso.

Tratamiento. El tratamiento incluye soporte de las funciones vitales y prevención de las complicaciones como ruptura de la piel o tromboflebitis. El tratamiento es más eficaz si se inicia al principio del curso de la enfermedad[18]. Por lo general, la piedra angular del tratamiento es la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa en dosis altas.

Lumbalgia

La lumbalgia es un problema frecuente que afecta a casi el 70% de las personas por lo menos una vez en sus vidas[16, 19]. Afecta a mujeres y varones por igual, con inicio entre los 30 años y 50 años[16]. Los factores de riesgo incluyen levantar objetos pesados, torsiones, vibración corporal, obesidad y acondicionamiento inadecuado. Sin embargo, la lumbalgia es frecuente incluso en personas sin estos factores de riesgo. Aunque la lumbalgia aguda se resuelve en 3 a 6 semanas en casi todos los afectados, las recurrencias son frecuentes.[16]

La lumbalgia es resultado de varios problemas interrelacionados que afectan las estructuras raquídeas, incluidas las articulaciones facetarias, el periostio vertebral, los ligamentos, la musculatura paravertebral y la fascia, y las raíces nerviosas raquídeas. Las personas con lumbalgia frecuentemente experimentan lesiones musculoligamentarias y cambios degenerativos relacionados con la edad en los discos y las articulaciones facetarias. Otras causas incluyen hernia de disco, que es hernia del núcleo pulposo, y estenosis raquídea, la cual se caracteriza por estrechamiento del canal central, por lo general por cambios degenerativos hipertróficos[16].

Las medidas diagnósticas utilizadas en la valoración de la lumbalgia incluyen la historia clínica y la exploración física, con una exploración neurológica minuciosa. Otros métodos diagnósticos incluyen radiografías de la espalda e imagen por resonancia magnética (IRM). La IRM y la radiografía por lo general no se recomiendan al inicio de la lumbalgia. El reto diagnóstico es identificara a las personas que requieren una evaluación adicional para problemas más serios.

El tratamiento de la lumbalgia por lo general es conservador y consta de analgésicos, relajantes musculares e instrucción de los mecanismos correctos para levantar objetos y métodos para proteger la espalda[16]. El alivio del dolor por lo general se logra con antiinflamatorios no esteroideos, otros analgésicos y relajantes musculares. Por la gran frecuencia de trastornos del sueño en casos de lumbalgia, es importante que también se trate este problema[20].

Hernia del disco intervertebral

El disco intervertebral se considera el componente más importante de las estructuras de soporte de peso de la columna vertebral. El disco intervertebral consta de un centro suave y gelatinoso llamado el núcleo pulposo, que está rodeado de un anillo fuerte de fibrocartílago llamado el *anillo fibroso*[2]. Los componentes estructurales del disco lo hacen capaz de absorber el impacto y

cambiar la forma, y al mismo tiempo permitir el movimiento. Con la disfunción, el núcleo pulposo se puede salir de su lugar y herniarse hacia el anillo fibrosis, una condición conocida como *disco herniado, roto,* o *deslizado* (figura 19-9A y B).

Etiología y patogénesis. El disco intervertebral puede dejar de funcionar por traumatismo, los efectos del envejecimiento o trastornos degenerativos de la columna vertebral. Los traumatismos son resultado de actividades como levantar objetos mientras se adopta una posición flexionada, resbalarse, caer sobre la región glútea o la espalda, o suprimir un estornudo. Con el envejecimiento, el centro gelatinoso del disco se seca y pierde gran parte de su elasticidad, lo que lo hace susceptible a desgarros. Los procesos degenerativos como la osteoartritis o la espondilitis anquilosante predisponen a una mala alineación de la columna vertebral.

Las regiones cervical y lumbar son las más flexibles de la columna vertebral y son las que con mayor frecuencia sufren hernias de disco. Por lo general, este problema se presenta a niveles inferiores de la columna lumbar, en donde la masa que se está soportando y la inclinación de la columna vertebral es mayor. Casi todos los casos se presentan en las regiones de L4 o L5 a S1. Con las hernias de la columna cervical, los sitios más afectados son C6 a C7 y C5 a C6. La protrusión del núcleo pulposo por lo general se presenta en un sentido posterior y hacia el agujero intervertebral y su raíz nerviosa raquídea contenida (figura 19-9B).

Es importante el nivel en donde se presenta la hernia del disco. Cuando una lesión se presenta en el área lumbar, sólo las fibras nerviosas de la cola de caballo están afectadas. Dado que estas raíces vertebrales alargadas anterior y posterior contienen tubos endoneurales de tejido conectivo, es probable que exista regeneración de las fibras nerviosas. Sin embargo, se requieren varias semanas o meses para la recuperación completa por la distancia del músculo o piel inervado en las extremidades inferiores.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de un disco herniado se localizan en el área del cuerpo inervada por las raíces nerviosas e incluyen manifestaciones motoras y sensitivas (figura 19-10). El dolor es el primer síntoma y el más frecuente. Las raíces nerviosas de L4, L5, S1 S2 y S3 general un síndrome de lumbalgia que se disemina hacia la pierna y a la planta del pie. El dolor, por lo general, se intensifica al toser, estornudar, estirarse, detenerse, levantarse y los movimientos anómalos que se presentan durante la caminata o al andar en bicicleta. Es posible encontrar debilidad motora leve, aunque la

debilidad mayor es poco frecuente. Los déficits sensitivos más frecuentes por la compresión de la raíz nerviosa raquídea son parestesias y adormecimiento, en particular de la pierna o el pie. El disco herniado se puede diferenciar de otras causas de lumbalgia aguda.

Diagnóstico. Las medidas diagnósticas incluyen historia clínica y exploración física. La valoración neurológica incluye pruebas de la fuerza y reflejos musculares. La prueba de la pierna estirada es importante para el diagnóstico[16]. Se realiza en decúbito supino y se hace pasivamente al levantar la pierna de la persona. La prueba también se puede realizar al extender lentamente la rodilla mientras la persona se sienta en una mesa, con ambas rodillas y caderas flexionadas 90 grados. La maniobra está diseñada para aplicar tracción a lo largo de la raíz nerviosa, lo que exacerba el dolor si la raíz nerviosa tiene inflamación aguda. En condiciones normales, es posible elevar la pierna aproximadamente 90° sin provocar molestia de los músculos de la corva. La prueba es positiva si se produce dolor cuando se eleva la pierna a 60° o menos[16]. Otros métodos diagnósticos incluyen radiografías de la espalda, IRM, tomografía computarizada (TC) y mielografía con TC.

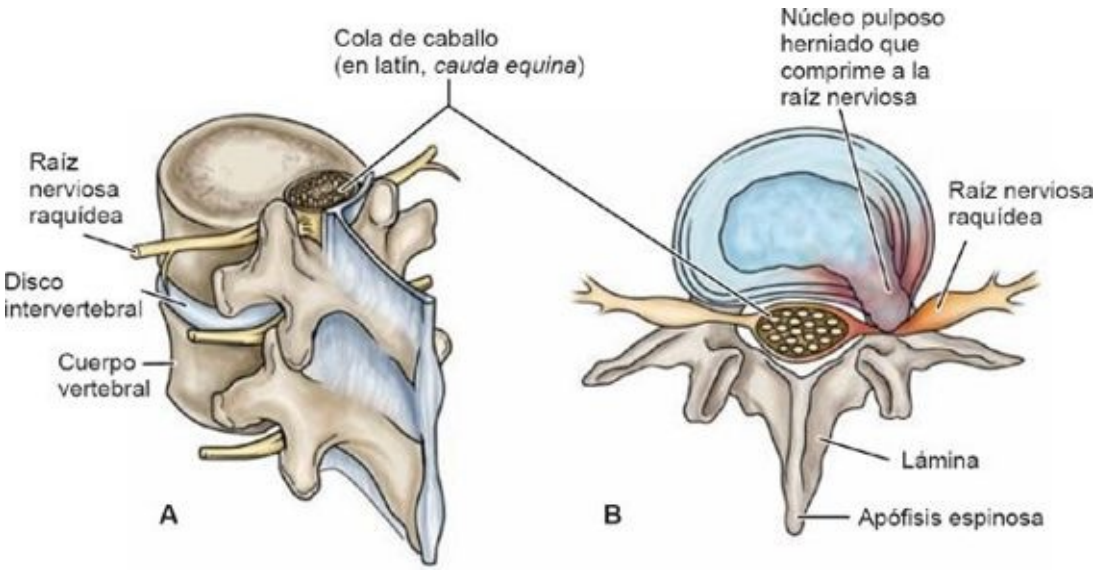


FIGURA 19-9 • (**A**) Vértebra lumbar normal, discos intervertebrales y raíz nerviosa raquídea. (**B**) Disco vertebral roto (tomado de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2009). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 1997). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

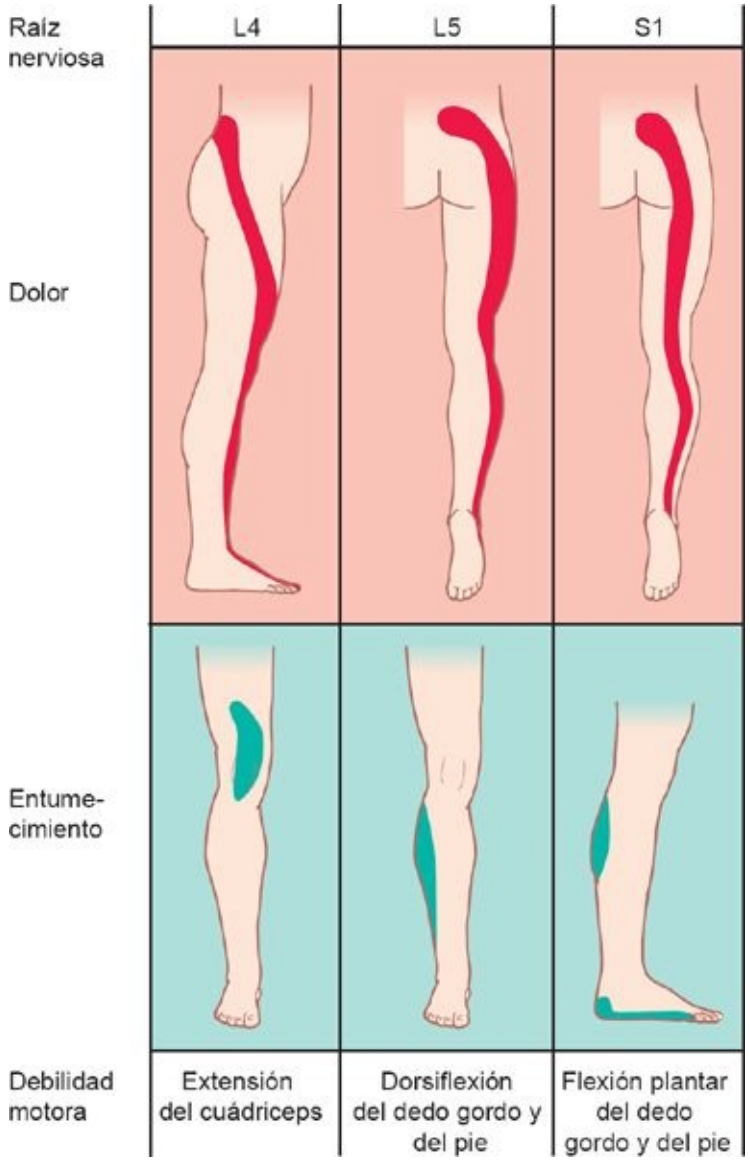


FIGURA 19-10 • Dermatomas de la pierna (de L1 a S5) en donde se presenta dolor y entumecimiento con la irritación de la raíz raquídea.

Tratamiento. Por lo general, el tratamiento es conservador y consta de analgésicos y educación de la manera de proteger la espalda. El alivio del dolor se puede lograr con antiinflamatorios no esteroideos, aunque en ocasiones se requiere el empleo a corto plazo de opioides para dolor intenso. Los relajantes musculares se usan a corto plazo. La evidencia sugiere que el consumo de tratamientos alternativos como la proloterapia (PrT) tiene un impacto refractario en la lumbalgia ya que ayuda a sanar el tejido blando[21]. Por lo general, se recomiendan ejercicios de acondicionamiento de los músculos del tronco, en particular los extensores de la espalda. El tratamiento

quirúrgico está indicado cuando se documenta la hernia por un procedimiento de imagen, dolor consistente o déficit neurológico compatible que no ha respondido al tratamiento conservador.

Lumbalgias urgentes

Aunque la lumbalgia aguda por lo general es una condición que no pone en riesgo la vida, en pocas personas puede ser una manifestación de una patología importante. Las catástrofes vasculares (aneurismas abdominales y disección aórtica), neoplasias, síndromes de compresión de la médula espinal y procesos infecciosos pueden presentarse como lumbalgia aguda.

Los hallazgos clínicos, comúnmente conocidos como *banderas rojas,* que indican la posibilidad de una enfermedad más seria incluyen:

- Inicio gradual del dolor.
- Edad menor de 20 años o más de 50 años.
- Dolor de la zona torácica de la espalda.
- Antecedentes de traumatismo, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, inmunodepresión o neoplasia.
- Pérdida de peso no intencional.
- Procedimiento reciente conocido como bacteremia.
- Antecedente de consumo de drogas intravenosas[16].

El inicio gradual del dolor puede ser indicativo de neoplasia o infección. El dolor lumbar que inicia antes de los 20 años de edad sugiere un trastorno congénito o del desarrollo y el inicio reciente del dolor a los 50 años de edad o más es muy probable que sea una manifestación de una condición seria como aneurisma aórtico, neoplasia o fractura por compresión. El dolor que se agrava al acostarse es una indicación de neoplasia o infección; y el dolor que mejora al sentarse o con la ligera flexión de la columna vertebral sugiere la presencia de estenosis raquídea. Los datos de síntomas neurológicos como parestesias, debilidad motora, incontinencia urinaria o fecal o anomalías de la marcha requieren pruebas diagnósticas adicionales para descartar compresión de la médula espinal.



La unidad motora consta de la LME, la unión neuromuscular y el músculo esquelético que inerva ese nervio. Los trastornos de la unidad neuromuscular incluyen distrofia muscular y miastenia grave. La *distrofia muscular* es un término que se utiliza para describir varios trastornos que producen un deterioro progresivo del músculo esquelético por necrosis seguido de sustitución por tejido fribrograso. Una forma, la DMD, es heredada como un rasgo ligado a x y se transmite de la madre a su descendencia del sexo masculino. La miastenia grave es un trastorno de la unión neuromuscular resultado de una deficiencia de los receptores de acetilcolina funcionales, lo que provoca debilidad de los músculos esqueléticos. Dado que la enfermedad afecta la unión neuromuscular, no hay pérdida de la función sensitiva. Las manifestaciones más frecuentes son debilidad de los músculos oculares, con ptosis y diplopia.

Los trastornos nerviosos periféricos incluyen neuronas motoras y sensitivas fuera del SNC. Hay 2 tipos de lesión nerviosa periférica con base en el sitio dañado: la desmielinización segmentaria que afecta a la célula de Schwann y la degeneración axonal que afecta el axón nervioso o al cuerpo celular. Los trastornos del nervio periférico incluyen mononeuropatías, que afectan a un solo nervio raquídeo, plexo o nervio periférico. Y la polineuropatía que incluye desmielinización o regeneración axonal de múltiples nervios periféricos que provocan déficits sensitivos, motores o mixtos simétricos. El síndrome del túnel del carpo es una mononeuropatía provocada por compresión del nervio mediano que pasa a través del túnel del carpo en la muñeca. El síndrome de GuillainBarré es una polineuropatía subaguda, probablemente debida a mecanismos inmunitarios, que provoca manifestaciones motoras

ascendentes progresivas, sensitivas y del sistema nervioso autónomo. En ocasiones se presenta afectación respiratoria que requiere ventilación mecánica.

La lumbalgia aguda es como mayor frecuencia, el resultado de condiciones como distensión muscular; el tratamiento se enfoca en medidas para mejorar la tolerancia a la actividad, el disco intervertebral herniado se caracteriza por protrusión del núcleo pulposo en el canal espinal con irritación o compresión de la raíz nerviosa. Por lo general, la hernia se presenta a niveles inferiores de las regiones lumbar y sacra (L4 o L5 a S1) y cervical (C6 a C7 y C5 a C6) de la columna vertebral. Los signos y síntomas de un disco herniado se localizan en el área del cuerpo inervada por las raíces nerviosas afectadas e incluyen dolor y manifestaciones motoras y sensitivas.



TRASTORNOS DEL CEREBELO Y DE LOS GANGLIOS BASALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar las funciones del cerebelo para la producción de ataxia vestibulocerebelosa, descomposición del movimiento y temblor cerebelar.
- Describir la organización funcional de los ganglios basales y las vías de comunicación dentro del tálamo y la corteza cerebral.

Trastornos del cerebelo

El cerebelo es una estructura localizada en la fosa posterior y está unida al puente de Varolio, la médula espinal y el mesencéfalo por 3 pares de pedúnculos cerebelares.[2, 7] Algunas veces se ha referido como un *área silenciosa* del cerebro porque la estimulación eléctrica no produce ninguna sensación consciente y pocas veces produce algún movimiento.[7] Sin embargo, la eliminación o daño del cerebelo provoca que movimientos se tornen anómalas. Esta estructura es especialmente importante durante las actividades musculares rápidas como correr, escribir en el ordenador e incluso hablar. La pérdida de la función cerebelosa provoca incoordinación de estas funciones aunque no se presente parálisis.

Las funciones del cerebelo están integradas en muchas vías aferentes y eferentes conectadas en todo el cerebro. Una vía aferente extensa e importante es la vía *corticopontinacerebelosa,* que se origina en las cortezas motora y premotora así como en la corteza somatosensitiva. Otra vía aferente importante une al cerebelo con impulsos de los ganglios basales, información de tensión muscular y articular de los receptores de estiramiento, impulso visual de los ojos, y sensación de balance y equilibrio del sistema vestibular en el oído interno. Hay 3 vías eferentes generales que llegan al cerebelo:

- *Vía vestibulocerebelosa:* funciona en asociación estrecha con el núcleo vestibular del tronco cerebral para mantener el equilibrio y la postura.
- *Vía espinocerebelosa:* forma el circuito para coordinar los movimientos de las porciones distales de las extremidades, en especial las manos y los dedos.
- *Vía cerebrocerebelosa:* transmite impulsos en la dirección superior al cerebro, funciona como retroalimentación con los sistemas motor y somatosensorial para coordinar movimientos secuenciales del cuerpo y

extremidades.

Trastornos de movimiento relacionados con el cerebelo

Los signos de disfunción cerebelar se pueden agrupar en 3 clases: trastornos vestibulocerebelosos, ataxia cerebelosa o descomposición del movimiento y temblor cerebeloso. Estos trastornos se presentan en un lado del daño cerebeloso y son provocados por defecto congénito, accidente vascular o tumor en crecimiento. La vigilancia visual del movimiento no puede compensar los defectos cerebelosos y las anomalías del movimiento se presentan si los ojos están abiertos o cerrados.

El daño a la parte del cerebelo relacionada con el sistema vestibular provoca dificultad o incapacidad para mantener una postura constante del tronco, lo cual normalmente requiere constantes movimientos de ajuste. Esto se observa como una inestabilidad del tronco, conocida como *ataxia troncal*, y pude ser tan grave que la persona no se puede poner de pie. La capacidad para fijar los ojos en un objeto también se afecta. Se presenta constante reajuste conjugado de la posición de los ojos, llamado *nistagmo*, y dificulta en extremo la lectura, en especial cuando los ojos se desvían hacia el lado del daño cerebeloso.

La ataxia o temblor cerebeloso son aspectos diferentes de los defectos de las funciones regulares en corrección continua. La distaxia cerebelar, si es grave, se caracteriza por una descomposición del movimiento, con cada componente subsiguiente de un movimiento complejo presentándose por separado en lugar de estar mezclado en una acción que proceda en forma regular. Dado que el etanol afecta específicamente la función cerebelosa, las personas que están embriagadas a menudo tienen una marcha tambaleante e inestable. Los movimientos alternantes rápidos como la supinación-pronación-supinación de las manos son erráticos y se realizan con lentitud. Estirarse para alcanzar un objeto se divide en varios componentes secuenciales pequeños, cada uno demasiado lejano, seguido de una sobrecorrección. Los dedos se mueven en forma errática hacia la meta, se presenta error, se corrige en otra dirección, se equivoca otra vez, hasta que se alcanza la meta. Esto se llama *dismetría*. La esclerosis múltiple (EM) es la causa más frecuente de ataxia cerebelar[22]. Es poco frecuente que los niños tengan ataxia cerebelar, pero el virus más frecuente relacionado con esta manifestación en niños es el de la varicela[23].

El temblor cerebeloso es un movimiento rítmico de adelante a atrás de un dedo o del pie que empeora conforme se aproxima a la meta. El temblor es

resultado de la incapacidad del sistema cerebeloso dañado para mantener la fijación continua de la parte del cuerpo y para realizar correcciones regulares y continuas en la trayectoria del movimiento; se presenta sobrecorrección, primero en una dirección y después en la otra. A menudo, el temblor de un brazo o de una pierna se puede detectar durante el inicio de un movimiento intencional. El término común para el temblor cerebeloso es *temblor de intención*. Es posible valorar la función cerebelosa si se relaciona con temblor pidiendo a la persona que toque con un talón la rodilla opuesta, que mueva suavemente los dedos de los pies a lo largo de la pantorrilla del lado opuesto o que toque la nariz con un dedo.

La función cerebelosa también puede afectar las habilidades motoras de masticar y deglutir (disfagia) y de lenguaje (disartria). El lenguaje normal requiere control regular de los músculos respiratorios y control altamente coordinado de los músculos laríngeos, del labio y de la lengua. La disartria cerebelar se caracteriza por lenguaje lento, mal articulado, de volumen continuamente variable. La terapia de lenguaje puede brindar esfuerzos de rehabilitación, incluyendo el aprendizaje de una menor velocidad de lenguaje y para compensar lo más posible a través de la ejercitación de músculos menos afectados.

Trastornos de los ganglios basales

Los ganglios basales son un grupo de núcleos subcorticales profundos e interrelacionados que dan un papel esencial en el control del movimiento. Funcionan en la organización de programas de movimiento hereditario y altamente aprendido, y no en los automáticos, en especial los que afectan el tronco y las extremidades proximales. Los ganglios basales son particularmente importantes para comenzar, detener y vigilar movimientos ordenados y ejecutados por la corteza, en especial los que son relativamente lentos y sostenidos o estereotipados, como el balanceo de brazos durante la caminata. También ayudan a regular la intensidad de estos movimientos, e inhiben movimientos antagonistas o innecesarios. La función de los ganglios basales no está limitada a las funciones motoras. También están involucrados en funciones cognitivas y perceptuales.

Los componentes estructurales de los ganglios basales incluyen el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido[2]. Están localizados al lado y abajo del tálamo, ocupando una gran porción del interior de ambos hemisferios cerebrales. El núcleo caudado y el putamen se llaman en conjunto el *cuerpo*

estriado, y el putamen y el globo pálido forman una región en forma de cuña conocida como el *núcleo lentiforme*. Otras dos estructuras, la *sustancia negra* del mesencéfalo y el *núcleo subtalámico* del diencéfalo se consideran parte de los ganglios basales[2] (figura 19-11). La parte dorsal de la sustancia negra contiene células que usan a la dopamina como neurotransmisor y son ricas en un pigmento negro llamado *melanina*. La alta concentración de melanina le da a la estructura un color negro, de ahí su nombre de *sustancia negra*. Los axones de la sustancia negra forman la *vía nigroestriatal*, que aporta dopamina al cuerpo estriado. El núcleo subtalámico está debajo del tálamo y arriba de la porción anterior de la sustancia negra. Las células glutaminérgicas de este núcleo son sólo proyecciones excitadoras para los ganglios basales.

Asociados con los ganglios basales están varios núcleos talámicos. Para las cortezas motora y premotora, estos núcleos son el ventral lateral (VL) y el ventral anterior (VA). Cada región de la corteza cerebral está interconectada con una región correspondiente de la hilera ventral del núcleo talámico. Los circuitos de retroalimentación de corteza a tálamo y de tálamo a corteza son excitadores y si no se modulan, producirían hiperactividad del área cortical, provocando rigidez de la cara, cuerpo y extremidades y, en forma alternada, un temblor continuo (es decir, temblor en reposo). Para muchos movimientos semiautomáticos estereotipados, la excitabilidad del tálamo es modulada por inhibición de los ganglios basales. Los ganglios basales forman un componente mayor de un trayecto inhibidor de cada región cortical específica. Los trayectos inhibidores discretos de corteza a ganglios basales y del tálamo a la corteza modulan la función de todas las regiones de la corteza cerebral.

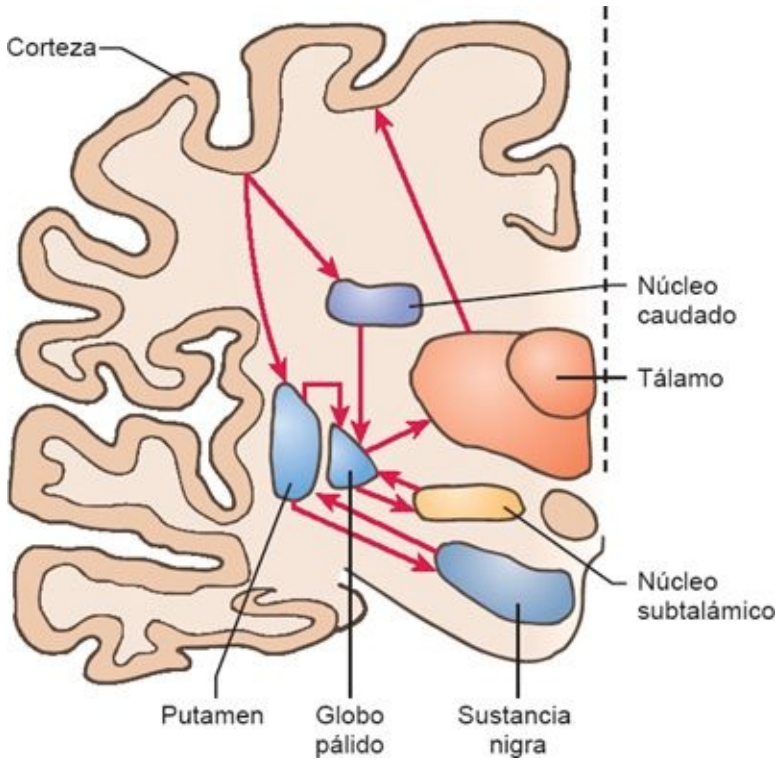


FIGURA 19-11 • Estructuras y circuito neural basal de los ganglios basales.

Los ganglios basales tienen estructuras de entrada que reciben información aferente de estructuras externas, circuitos internos que conectan las varias estructuras de los ganglios basales y estructuras de salida que liberan información a otros centros cerebrales. El cuerpo estriado representa la principal estructura de ingreso para los ganglios basales. Prácticamente todas las vías principales para ejecutar patrones aprendidos de movimiento pasan a través del cuerpo estriado. Otras estructuras de los ganglios basales, como la sustancia negra y el núcleo subtalámico, están interconectadas a otras o con núcleos de entrada o salida y se consideran componentes de las estructuras internas.

Las funciones de salida de los ganglios basales son principalmente inhibidoras. La trayectoria de los circuitos forman centros corticales específicos que pasan a través de los ganglios basales para modular la excitabilidad de ciertos núcleos talámicos y de esta manera influenciar el control cortical de funciones altamente aprendidas, automáticas y estereotipadas. Los 2 núcleos de salida de los ganglios basales, el globo pálido y la sustancia negra, tónicamente inhiben su núcleo en el tálamo. Los ganglios basales también tienen una función cognitiva. Esta función está estrechamente conectada con la corteza cerebral porque los ganglios basales vigilan la

información sensitiva que proviene del cerebro y la aplican a información almacenada en la memoria. El control cognitivo de actividades motoras determina, subconscientemente y en unos segundos, cuáles patrones de movimiento se necesitarán para lograr la meta. El núcleo caudado recibe grandes cantidades de impulsos de áreas de asociación del cerebro, tiene una participación mayor en el control cognitivo de la actividad motora.

Múltiples vías dan señales excitadoras que equilibran la gran cantidad de señales inhibidoras transmitidas por neuronas GABAérgicas (ácido γ-aminobutírico) y neuronas dopaminérgicas. Uno de estos circuitos involucra una *proyección inhibidora neoestriatal* en la sustancia negra. La sustancia negra proyecta axones dopaminérgicos de vuelta al cuerpo estriado. El parkinsonismo es una deficiencia de la proyección dopaminérgica de este circuito de modulación. La función del cuerpo estriado también incluye interneuronas colinérgicas locales. La destrucción de estas inerneuronas está relacionada con los movimientos coreiformes de la enfermedad de Huntington, otro síndrome relacionado con los ganglios basales.

Trastornos del movimiento relacionados con los ganglios basales

Los trastornos de los ganglios basales comprenden un grupo complejo de alteraciones motoras que se caracterizan por temblor y otros movimientos involuntarios, cambios de la postura y del tono muscular, y deficiencia y lentitud del movimiento. Incluyen temblores y tics, trastornos hipocinéticos e hipercinéticos[1] (tabla 19-1).

Las lesiones de los ganglios basales alteran el movimiento. Los varios tipos de movimientos involuntarios a menudo se presentan en combinación y parecen tener una causa subyacente. Hay trastornos hipocinéticos e hipercinéticos los cuales se pueden explicar por patología en las vías directas o indirectas que unen los ganglios basales con el circuito talamocortical motor. La hiperactividad de la vía indirecta daría como resultado trastornos hipercinéticos como la corea y el balismo.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo de los ganglios basales que provoca combinaciones variables de temblor, rigidez, acinesia/bradicinesia y cambios posturales. El trastorno se caracteriza por destrucción progresiva de la vía nigroestriatal, con una subsecuente reducción en la concentración estriatal de dopamina. La prevalencia de enfermedad de Parkinson en Estados Unidos se calcula en un 1,0% de la población mayor de

65 años de edad[16]. La media de inicio de la enfermedad de Parkinson es 57 años de edad, con aproximadamente 60 000 nuevos casos diagnosticados cada año.

El síndrome clínico que surge de los cambios degenerativos en la función de los ganglios basales a menudo se denomina *parkinsonismo*. En la enfermedad de Parkinson, también conocida como *parkinsonismo idiopático*, el agotamiento de dopamina es resultado de degeneración del sistema nigroestriatal de dopamina. También se puede presentar parkinsonismo como un síndrome posencefalítico, como efecto secundario del tratamiento con antipsicóticos que bloquean a los receptores de dopamina, como una reacción tóxica a un químico o como un resultado de una intoxicación grave por monóxido de carbono. Además, los síntomas de parkinsonismo se presentan cuando el daño a la vía nigroestriatal se presenta en condiciones como enfermedad vascular cerebral, tumores cerebrales, traumatismo cefálico repetido o enfermedad neurológica degenerativa.

TABLA 19-1 CATACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS BASALES: TRASTOSNOS DEL MOVIMIENTO RELACIONADOS

TRASTORNO DEL MOVIMIENTO	CARACTERÍSTICAS
Temblor	Contracciones involuntarias oscilatorias de grupos musculares opuestos alrededor de una articulación
	Por lo general es uniforme en frecuencia y amplitud
	Se puede presentar como temblores en reposo y temblores posturales los cuales se presentan cuando la parte se mantiene en una posición estable
Trastornos hipocinéticos	Lentitud para iniciar el movimiento, y rango y fuerza del movimiento disminuidos (bradicinesia)
Corea	Movimientos contorneados y retorcidos
	Acentuados por el movimiento y por estimulación ambiental; a menudo interfieren con los patrones de movimiento normal
	Pueden ser movimientos de muecas en la cara, elevación de las cejas, círculos de los ojos y enroscamiento, protrusión y retracción de la lengua
	En las extremidades, los movimientos son distales. Puede haber movimientos semejantes a tocar el piano con flexión y extensión de los dedos alternadas
Atetosis	Movimientos continuos semejantes a gusanos, torsión y curvear las articulaciones de una extremidad o del cuerpo
Balismo	Movimientos violentos, amplios de lanzamiento, en especial de las extremidades de un lado del cuerpo (hemibalismo)
Distonia	Mantenimiento anómalo de una postura resultado de torcer, flexionar las extremidades, el cuello o el tronco
	A menudo es resultado de contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas
	Puede provocar posturas grotescas y torcidas
Discinesias	Movimientos contorneados y retorcidos extraños
	Frecuentemente afecta la cara, la boca, la quijada y la lengua provocando gestos, labios fruncidos o protrusión de la lengua
	Las extremidades se afectan con menor frecuencia
	Discinesia tardía es una reacción indeseable que se puede desarrollar con elconsumo crónico de algunos antipsicóticos

La principal anomalía cerebral encontrada en todas las personas con enfermedad de Parkinson es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales[16]. En el examen microscópico, hay pérdida de las neuronas pigmentadas con sustancia negra (figura 19-12). Algunas células nerviosas residuales son atróficas y pocas contienen *cuerpos de Lewy*, que son

visualizados como inclusiones citoplasmáticas esféricas, eosinofílicas. Los cuerpos de Lewy son producidos dentro de neuronas degeneradas en muchas personas con enfermedad de Parkinson o con parkinsonismo[16].

Etiología y patogénesis. Aunque se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson, se cree que casi todos los casos son provocados por una interacción de factores ambientales y genéticos. Durante las décadas pasadas, varios procesos patológicos (p. ej., estrés oxidativo, apoptosis y trastornos mitocontriales) que podrían llevar a degeneración se han identificado como causas de enfermedad de Parkinson. Un estudio encontró que los soldadores, que están continuamente expuestos a manganeso, presentan manifestaciones de neurotoxicidad similar pero diferente a las personas que tienen enfermedad de Parkinson.[24] La evidencia sugiere que los soldadores tienen un riesgo ocupacional de desarrollar enfermedad de Parkinson con mayor frecuencia en comparación con personas no expuestas al manganeso[16]. Ciertamente hay otras tantas toxinas en el ambiente que, al igual que el manganeso, desencadenan problemas neurotóxicos, lo cual puede provocar parkinsonismo. Se han identificado múltiples genes que ilustran que hay diferentes tipos de enfermedad de Parkinson dependiendo de que la persona herede un gen dominante o recesivo[25]. De hecho, se ha encontrado que la forma recesiva causa un inicio más leve de síntomas que la forma dominante, que presenta una variante más compleja y grave de la enfermedad con cuerpos de Lewy[25]. Aunque es rara, la forma autosómica dominante de la enfermedad ha recibido una considerable atención porque la α-sinucleína es uno de los principales componentes de los cuerpos de Lewy que se encuentran en el tejido cerebral de personas con enfermedad de Parkinson[7, 25]. Las mutaciones en un segundo gen que codifica la proteína *parkina* se relaciona con una variante autosómica recesiva, de inicio temprano de la enfermedad de Parkinson. La proteína parkina actúa como una enzima (p. ej., ubicuitina ligasa) en el sistema de conjugación de la ubicuitina que se dirige a proteínas defectuosas y anómalas plegadas para su destrucción. Se postula que la pérdida de la función normal de la parkina provoca que proteínas anómalas se agreguen y provoquen cambios degenerativos[7]. La relación de la genética con la enfermedad de Parkinson está comenzando a dar más información que ayuda a explicar la causa del parkinsonismo, similar a los estudios epidemiológicos, los cuales han identificado múltiples riesgos ambientales. También hay varias herramientas diagnósticas disponibles acerca de genómica, proteómica, transcriptómica, lipidómica y moléculas metaolómicas y vías de señalización

que determinan el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson[25]. También hay síndromes que pueden provocar parkinsonismo y no la enfermedad de Parkinson idiopática actual como el parkinsonismo inducido por 1 metil-4 fenil 1-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), parkinsonismo posinfeccioso, degeneración estriatonigral y parálisis supranuclear progresiva en donde el hallazgo común es la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la sustancia negra[7].

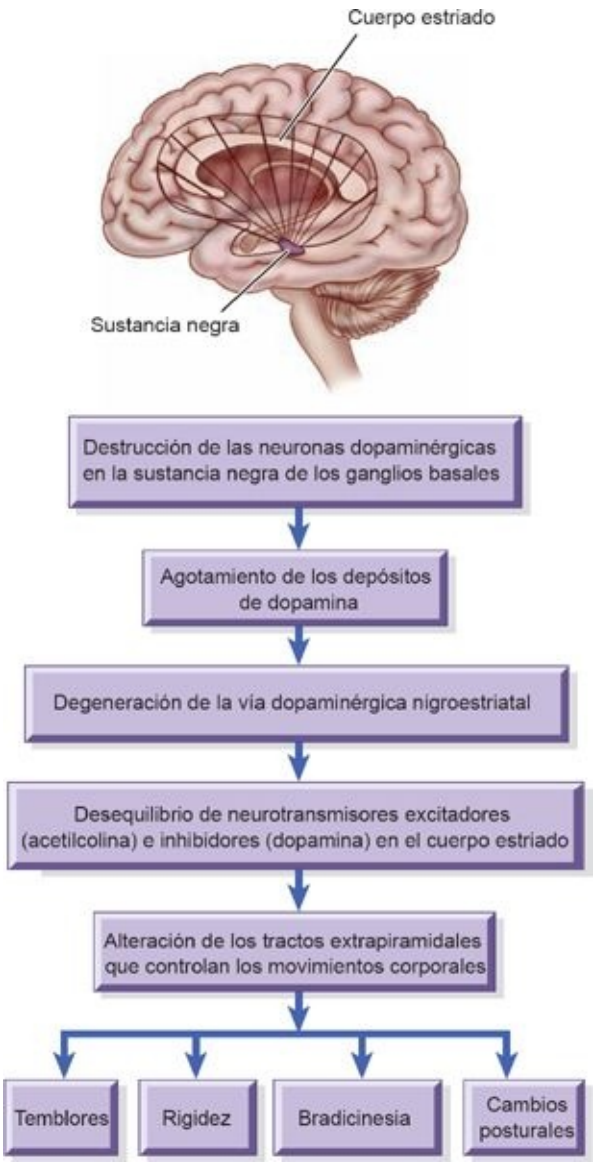


FIGURA 19-12 • Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Los núcleos en la sustancia negra proyectan fibras al cuerpo estriado. Las fibras nerviosas llevan dopamina al cuerpo estriado. Se cree que la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra es la responsable de los síntomas de parkinsonismo (tomado de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2009). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 1986). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones cardinales de la enfermedad de Parkinson son temblor, rigidez y bradicinesia o movimiento lento[16]. El temblor es la manifestación más visible. El temblor afecta los segmentos distales de las extremidades, principalmente las manos y los pies, la cabeza, el cuello, la cara, los labios y la lengua, o la quijada. Se caracteriza por movimientos alternados de flexión y contracción (4/min a 6/min) que parecen movimiento de rodar una pelota entre el pulgar y el índice. El temblor por lo general es unilateral, se presenta cuando la extremidad está soportada y en reposo, y desaparece con el movimiento y el sueño. El temblor a menudo progresa para afectar ambos lados del cuerpo.

La rigidez se define como resistencia al movimiento de flexores y extensores en todo el rango de movimiento. Es más evidente durante el movimiento articular pasivo e incluye sacudidas, movimientos semejantes a rueda dentada que requieren considerable energía para su realización. Como consecuencia de la rigidez se presentan contracciones en flexión. Como sucede con el temblor, la rigidez por lo general comienza de un lado y progresa para afectar ambos lados del cuerpo.

La bradicinesia se caracteriza por lentitud para iniciar y realizar movimientos y dificultad para detener de manera súbita e inesperada los movimientos voluntarios. Se presentan movimientos asociativos inconscientes en una serie de pasos desconectados en lugar de presentarse en una forma regular y coordinada. Éstos son los síntomas más incapacitantes de la enfermedad de Parkinson. Las personas con esta enfermedad tienen dificultad para iniciar la marcha y dificultad para girar. Al caminar se detienen en un lugar y sienten como si los pies estuvieran pegados al piso, en especial cuando se mueven para atravesar una entrada o al prepararse para girar. Cuando caminan, se inclinan hacia delante para mantener su centro de gravedad y dar pasos pequeños y arrastrados sin balancear los brazos, y tienen dificultad para cambiar el ritmo. Las manifestaciones de la enfermedad avanzada incluyen caídas, fluctuaciones en la función motora, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos del sueño. La pérdida de reflejos posturales predispone a las caídas a menudo hacia atrás. Los movimientos faciales emocionales y voluntarios se limitan y son lentos conforme progresa la enfermedad, y la expresión facial se torna rígida y en forma de máscara. Hay pérdida del reflejo de parpadeo y falta de expresión emocional. Los músculos de lengua, paladar y garganta se ponen rígidos. La persona babea por dificultad para mover la saliva hacia atrás de la boca y deglutirla. El lenguaje se torna lento y monótono sin modulación y mala articulación.

Dado que los ganglios basales también influencian al sistema nervioso

autónomo, las personas con enfermedad de Parkinson a menudo tienen transpiración, secreción de glándulas sebáceas y salivación excesiva e incontrolable. Los síntomas autónomos, como lagrimeo, disfagia, hipotensión ortostática, regulación térmica, estreñimiento, impotencia e incontinencia urinaria pueden estar presentes, sobre todo en la etapa avanzada de la enfermedad.

La disfunción cognitiva puede ser una característica importante relacionada con la enfermedad de Parkinson. La variante más grave de demencia se observa en cerca del 20% de las personas con esta enfermedad. Los déficits de discriminación visuoespacial, función ejecutiva del lóbulo frontal y recuperación de recuerdos (en comparación con la formación de nuevos recuerdos, como se observa en la enfermedad de Alzheimer) son más típicos de la disfunción cognitiva que se observa en personas con enfermedad de Parkinson que en otras formas de demencia. Los déficits en la función ejecutiva pueden estar entre los primeros signos de disminución cognitiva, lo que se pone de manifiesto por dificultad para planificar, comenzar y llevar a cabo tareas. La demencia, cuando se presenta, por lo general es una manifestación tardía de la enfermedad, y la velocidad de descenso es lenta en comparación con la enfermedad de Alzheimer.

Tratamiento. El tratamiento de la enfermedad se debe individualizar. Es importante destacar que no hay tratamiento que evite por completo la progresión de la enfermedad. El tratamiento sólo maneja los síntomas[16]. Las intervenciones no farmacológicas ofrecen soporte grupal, educación, ejercicio diario y adecuada nutrición. Las inyecciones de toxina botulínica se usan en el tratamiento de distonías como el espasmo del párpado y las distonías de extremidades que se relacionan con esta enfermedad. Las personas con parkinsonismo distinto a la enfermedad de Parkinson por lo general no responden significativamente a los medicamentos desarrollados para esta enfermedad.

El tratamiento farmacológico por lo general está determinado por la gravedad de los síntomas. Los antiparkinsonianos actúan disminuyendo la capacidad funcional del sistema dopaminérgico hipoactivo o reduciendo la excesiva influencia de las neuronas colinérgicas excitadoras. Los medicamentos que mejoran la función del sistema dopaminérgico incluyen los que aumentan las concentraciones de dopamina (levodopa), estimulan los receptores de dopamina (agonistas del receptor de dopamina) o retrasan la degradación de dopamina (inhibidores de la monoaminooxidasa). Dado que la transmisión de dopamina está alterada en la enfermedad de Parkinson, hay un

predominio de la actividad colinérgica, que se puede tratar con anticolinérgicos[26].

La dopamina no cruza la barrera hematoencefálica. La administración de levodopa, un precursor de dopamina que no cruza la barrera hematoencefálica, ha dado una mejoría importante en los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson y sigue siendo el medicamento más eficaz para su tratamiento. La evidencia de disminución de dopamina en el cuerpo estriado en la enfermedad lleva a la administración de grandes dosis del compuesto sintético levodopa, la cual se absorbe del tubo digestivo, cruza la barrera hematoencefálica y es convertida a dopamina por la dopadescarboxilasa de acción central. Cuando la levodopa (un inhibidor de la descarboxilasa) se administra junto con carbidopa, el metabolismo periférico de levodopa se reduce, las concentraciones plasmáticas de levodopa aumentan y su vida media es mayor, más levodopa está disponible para entrar al cerebro y se requiere una dosis menor[26]. Un efecto adverso tardío del tratamiento con levodopa es el llamado *fenómeno de on-off*, en el cual se presentan fluctuaciones frecuentes, abruptas e impredecibles del desempeño motor durante el día. Estas fluctuaciones incluyen períodos «on» sin discinesia, períodos «on» con discinesia y períodos de bradicinesia (la respuesta «off»). Algunas fluctuaciones reflejan el momento de la administración del medicamento, en este caso la respuesta «on» coincide con las concentraciones máximas del fármaco y la respuesta «off» con las concentraciones bajas.

La bromocriptina, pramipexol, y ropinirol son ejemplos de agonistas de la dopamina que estimulan directamente a los receptores de la dopamina[26]. Rotigotina es un agonista de la dopamina que se presenta en un sistema transdérmico. Apomorfina es otro agonista de la dopamina que se administra por vía intravenosa. Bromocriptina, pramipexol y ropinirol se usan como tratamiento inicial o complementaria en la enfermedad de Parkinson. Se pueden dar en combinación con carbidopa/levodopa. Selegilina y rasagilina son inhibidores de la monoaminooxidasa tipo B que inhiben la degradación metabólica de dopamina. Selegilina y rasagilina se pueden usar como tratamiento complementario para reducir las fluctuaciones *on-off* en la respuesta de personas que están recibiendo levodopa[16].

Se dice que los anticolinérgicos (p. ej., trihexifenidil, beztropina) restablecen el «equilibrio» entre la reducción de dopamina y las neuronas colinérgicas desinhibidas en el cuerpo estriado. Son más útiles para aliviar el temblor y la rigidez que para la bradicinesia. Los anticolinérgicos disminuyen los temblores y la rigidez y logran cierta mejoría en la función. Sin embargo,

su potencia parece disminuir con el tiempo y el aumento de la dosis aumenta los efectos secundarios como la visión borrosa, boca seca, problemas intestinales y vesicales, disfunción cognitiva y alucinaciones[16].

Antes del advenimiento de la estimulación cerebral profunda, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson estaba limitado a la talamotomía y la palidotomía que también provocaban destrucción de tejido cerebral[16]. Con estos procedimientos, parte del tálamo o el globo pálido en los ganglios basales se destruye por medio de un estimulación eléctrico o una punta supercongelada de una sonda de metal (criotalamotomía). Se realiza un mapeo cerebral durante la cirugía para identificar y evitar lesionar los tractos sensitivos y motor. La talamotomía y la palidotomía por lo general están confinadas a un lado del cerebro por los efectos adversos relacionados con los procedimientos que lesionan ambos lados. El trasplante quirúrgico de tejido medular suprarrenal o sustancia negra fetal se investigó en estudios clínicos, pero no se probó que funcionara.

La estimulación cerebral profunda, que incluye el implante de electrodos en los núcleos subtalámicos o en la pars interna del globo pálido, se realiza con mayor frecuencia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en Estados Unidos dado que se considera no destructivo y reversible[16]. Los electrodos se conectan a un generador de impulsos implantado quirúrgicamente que libera estimulación eléctrica para bloquear la actividad anómala del nervio que provoca temblor y actividad motora anómala en la enfermedad de Parkinson. El sistema de estimulación cerebral profunda permite programar la estimulación para controlar los síntomas de cada paciente, y los parámetros de estimulación se pueden cambiar con el tiempo conforme progresa la enfermedad. La estimulación cerebral profunda se usa para personas con enfermedad de Parkinson que responden a levodopa pero que presentan efectos secundarios relacionados con ella (p. ej., fluctuación motora o discinesia). No es una cura, pero sirve para aumentar la duración de los períodos «on», permite una reducción en las dosis de los medicamentos (en la estimulación de los núcleos subtalámicos) y mejora la función.

EN RESUMEN

Las alteraciones en la

coordinación de los movimientos musculares y los movimientos musculares anómalos son resultado de trastornos del cerebelo y los ganglios basales. Las funciones del cerebelo, que son especialmente importantes durante los movimientos musculares rápidos, usan impulsos aferentes de varias fuentes, incluidos los receptores de estiramiento, los propioceptores, los receptores táctiles de la piel, impulsos visuales y el sistema vestibular. Los trastornos cerebelares incluyen disfunción vestibulocerebelosa, ataxia cerebelar y temblor cerebelar.

Los ganglios basales organizan patrones básicos de movimiento en patrones más complejos y los liberan cuando son comandados por la corteza motora, lo que da elegancia a los movimientos finos controlados que inician en la corteza. Los trastornos de los ganglios basales se caracterizan por movimientos involuntarios, alteraciones

en el tono muscular y alteraciones en la postura. Estos trastornos incluyen temblor, tics, hemibalismo, corea, atetosis, distonías y discinesias. El parkinsonismo es un trastorno de los ganglios basales, se caracteriza por la destrucción de la vía nigroestriatal con una subsecuente reducción de las concentraciones estriatales de dopamina. Esto provoca un desequilibrio entre los efectos inhibidores de las funciones dopaminérgicas de los ganglios basales y un aumento en las funciones colinérgicas excitadoras. El trastorno de manifiesta por temblor en reposo, aumento del tono muscular y rigidez, movimiento lento (p. ej., bradicinesia), alteraciones de la marcha y alteración de las respuestas posturales autónomas. La enfermedad por lo general tiene una progresión lenta durante varias décadas. El temblor por lo general comienza en una o ambas manos y después se generaliza. Los cambios posturales y las alteraciones de la marcha continúan hasta ser más

pronunciados lo que provoca una gran incapacidad.

TRASTORNOS DE LA MOTONEURONA SUPERIOR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar los cambios de la motoneurona superior (MNS) y la motoneurona inferior (MNI) que se presentan en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) para las manifestaciones de la enfermedad.
- Explicar el significado de la desmielinización y la formación de placa en la esclerosis múltiple (EM).
- Establecer los efectos de la lesión de la médula espinal (LME) en la ventilación y comunicación, el sistema nervioso autónomo, la función cardiovascular, la función sensoriomotora, y las funciones intestinal, vesical y sexual.

Los trastornos de la MNS incluyen neuronas que están contenidas completamente dentro del SNC. Incluyen motoneuronas que surgen de áreas motoras de la corteza y sus fibras conforme se proyectan a través del cerebro y descienden en la médula espinal. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno mixto de la MNS y de la MNI. Los trastornos que afectan la MNS incluyen la esclerosis múltiple (EM) y la lesión de la médula espinal (LME).

Esclerosis lateral amiotrófica

Esta enfermedad también se conoce como *enfermedad de Lou Gehrig* después del famoso jugador de béisbol de los Yankees de Nueva York, es un trastorno neurológico devastador que afecta selectivamente la función motora. La ELA tiene una incidencia anual de 1 por 100 000 personas[7]. La ELA es un trastorno primario de la edad adulta media a tardía que afecta a personas con mayor frecuencia después de los 50 años de edad, lo varones presentan la enfermedad casi en el doble de los casos que las mujeres.

La ELA afecta a las motoneuronas en 3 ubicaciones: las células del asta anterior (LME) de la médula espinal; los núcleos motores del tronco cerebral,

en particular los núcleos hipoglosos y la MNS de la corteza cerebral[7]. El hecho de que la enfermedad sea más extensa en las partes distales de los tractos afectados en la médula espinal inferior u no en las partes proximales sugiere que las neuronas afectadas primero sufren degeneración en sus terminales distales y que la enfermedad procede hasta que muere la célula nerviosa precursora. Una característica importante de la enfermedad es que todo el sistema sensitivo, los mecanismos de control y coordinación de movimiento y el intelecto permanecen intactos. Las neuronas para la motilidad ocular y las neuronas parasimpáticas en la médula espinal sacra también están conservadas.

La muerte de las LME provoca desnervación, con la reducción subsecuente de la musculatura y la atrofia de fibras musculares. Esta atrofia de fibras se llama *amiotrofia* y es la que le da el nombre a la enfermedad. La pérdida de fibras nerviosas en las columnas laterales de la sustancia blanca de la médula espinal, junto cono la gliosis fibrilar, imparte la firmeza o la esclerosis a este tejido del SNC. El término *esclerosis lateral* designa estos cambios.

Etiología y patogénesis

La causa de la destrucción de la LME y la MNS en la ELA es incierta. El 5% de los casos son familiares. Los otros son esporádicos, sin antecedente familiar de la enfermedad[7]. El gen para un subgrupo de ELA familiar se ha mapeado para la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) en el cromosoma 21[7]. Las proteínas de neurofilamento que funcionan en el transporte axonal de moléculas son destruidas con la ELA. Otros locus genéticos para la ELA se han mapeado pero no se han clonado todavía. Otro mecanismo sugerido para la patogénesis de la ELA es la lesión exotóxica a través de la activación de los canales iónicos mediados por glutamato, los cuales se distinguen por su sensibilidad para el ácido *N*-metil-D-ácido aspártico. Aunque se ha sugerido la autoinmunidad como causa de ELA, la enfermedad no responde a los inmunodepresores que normalmente se usan en el tratamiento de los trastornos autoinmunes.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la ELA se relacionan con la afectación de la MNS o la LME. Las manifestaciones de las lesiones de la MNS incluyen debilidad, espasticidad o rigidez y alteración del control motor[7]. La disfagia (dificultad para deglutir), disartria (alteración para articular el lenguaje) y la disfonía (dificultad para emitir los sonidos del lenguaje) pueden ser resultado de la afectación de la LME del tronco cerebral o por disfunción de MNS que descienden al tronco

cerebral. Las manifestaciones de la destrucción de LME incluyen fasciculaciones, debilidad, atrofia muscular e hiporreflexia[7]. Los calambres musculares que afectan la parte distal de las piernas son a menudo un síntoma temprano. La presentación clínica más frecuente es la debilidad lenta y progresiva y la atrofia de los músculos distales de la extremidad superior. Esto es seguido de diseminación regional de la debilidad clínica, lo que refleja afectación de las áreas vecinas de la médula espinal. Después, resultan afectadas la MNS y la LME que afectan múltiples extremidades y la cabeza. En etapas más avanzadas, los músculos del paladar, faringe, lengua, cuello y hombros están afectados, lo que provoca alteración para masticar, deglutir y hablar. La disfagia con aspiración concurrente y debilidad de los músculos respiratorios produce las complicaciones agudas más importantes de la enfermedad. La muerte es resultado de afectación de los pares craneales y de la musculatura respiratoria.

Tratamiento

En la actualidad no hay cura para la ELA. El manejo de personas con ELA es un reto y requiere un equipo multidisciplinario. Las medidas para ayudar a personas con el trastorno para manejar sus síntomas (p. ej., debilidad y espasmos musculares, disfagia, dificultad de comunicación, salivación excesiva y labilidad emocional), estado nutricional y debilidad de músculos respiratorios permite que las personas con este trastorno sobrevivan más tiempo de lo que se esperaría. Existe un medicamento antiglutamato (riluzol) que es el único aprobado por la FDA y la Health Canada para el tratamiento de la ELA en este momento.[27] El medicamento está diseñado para disminuir la acumulación de glutamato y retrasar el progreso de la enfermedad. Otros tratamientos neuroprotectores como la vacuna, las inyecciones de células madre y la electroestimulación del diafragma están en estudio pero nuevamente, no están enfocadas en la detención o erradicación de la enfermedad[27].

Esclerosis múltiple

Al igual que con otros trastornos desmielinizantes, la EM se caracteriza por inflamación y destrucción principalmente la mielina de la materia blanca del SNC[16, 28]. El sistema nervioso periférico está respetado y, por lo general, no ha evidencia de una enfermedad sistémica relacionada. Se estima que la EM afecta a aproximadamente 2,1 millones de personas en todo el mundo y 500

000 personas en Estados Unidos[29]. La edad de inicio por lo general está entre los 20 y 30 años, las mujeres resultan afectadas con el doble de frecuencia que los varones[16]. La EM provoca una incapacidad funcional y a menudo laboral importante en personas que están en su mejor etapa de productividad.



¿Recuerda a la Srita. Ulrie que se presentó en el estudio de caso de la unidad v? La Srita. Ulrie es una estudiante universitaria de 22 años de edad que fue diagnosticada con EM en remisión-recaída. La Srita. Ulrie cumple con la edad de inicio de la EM, la cual por lo general es de 20 a 30 años. También tiene un familiar con EM (su abuela) y su sexo femenino la coloca en un mayor riesgo de EM en comparación con los varones. Será un reto para la Srita. Ulrie tener éxito con sus estudios universitarios durante las exacerbaciones de la EM.

Etiología

La EM se presenta con mayor frecuencia en personas de ascendencia europea y es poco frecuente en ciertos grupos étnicos como los estadounidenses nativos y los africanos[29]. La prevalencia es baja en Japón, en otras partes de Asia, en África ecuatorial y en el Medio Oriente. Se ha observado que la enfermedad es más frecuente en latitudes del norte, quizá relacionada con la migración selectiva de personas con un antecedente genético susceptible a estas regiones[29].

El riesgo de desarrollar EM es 1/40 cuando la enfermedad está presente en un pariente de primer grado[29]. El riesgo sin tener ningún familiar es 1/1 000[7]. Las personas con el haplotipo HLA-DR2 del antígeno leucocítico humano son particularmente susceptibles[30]. Las bases moleculares para la influencia de este haplotipo particular se están estudiando[30].

Patogénesis

Se cree que la EM es un trastorno mediado por la inmunidad que se presenta en personas genéticamente susceptibles. Aunque no se ha identificado el antígeno, los datos sugieren una respuesta inmunitaria a una proteína en el SNC.

Las lesiones de la EM constan de parches desmielinizados duros, de bordes agudos, que son visibles a través de la sustancia blanca y algunas veces en la sustancia gris del SNC[7] (figura 19-13). Estas sustancias representan el resultado final de la degradación aguda de mielina, se llaman *placas.* Las lesiones tienen una predilección por los nervios ópticos, la sustancia blanca

periventricular, el tronco cerebral, el cerebelo y la sustancia blanca de la médula espinal[7]. EN una placa activa, hay evidencia de degradación continua de mielina. La secuencia de la degradación de la mielina no está del todo clara, aunque se sabe que las lesiones contienen pequeñas cantidades de proteínas básicas de mielina y cantidades aumentadas de enzimas proteolíticas, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.

Hay disminución de los oligodendrocitos y pueden estar ausentes, en especial en las lesiones más antiguas. Las lesiones agudas, subagudas y crónicas a menudo se observan en múltiples sitios a lo largo del SNC.

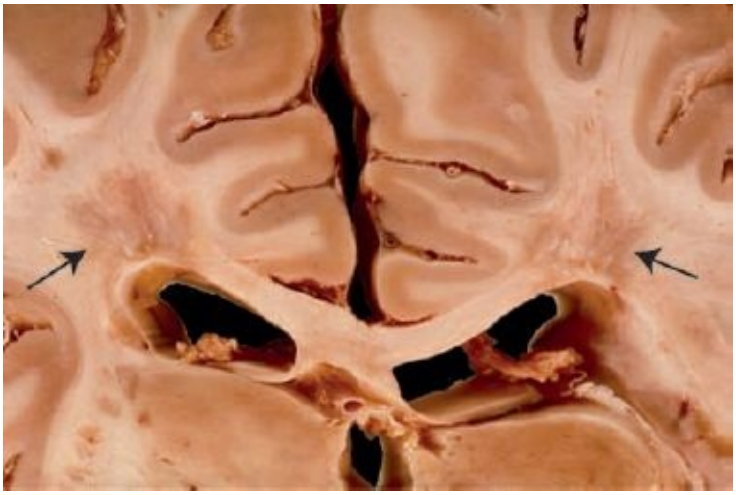


FIGURA 19-13 • Esclerosis múltiple. El corte coronal fresco muestra tonos más oscuros de las placas periventriculares irregulares (flechas) lo que refleja la pérdida de mielina, la cual imparte la apariencia normal blanco brillante de la sustancia blanca (de R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1336, figura 28-73). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Se le practicó una IRM a la Srita. Ulrie en la cual se mostró que ya tenía una o dos placas periventriculares. Esto explicaría algunos de sus síntomas de visión borrosa, debilidad de las extremidades superiores, hormigueo, y adormecimiento de ambas manos. En la exploración neurológica, tenía visión borrosa en el ojo derecho, debilidad motora y sensación de pinchazos en ambas manos. También se sentía muy fatigada.

La IRM ha demostrado que las lesiones de la EM se presentan en dos etapas:

1. Una primera etapa que incluye el desarrollo secuencial de pequeñas

lesiones inflamatorias.

2. Una segunda etapa durante la cual las lesiones se extienden y se consolidan y cuando se presenta la desmielinización y la gliosis (formación de cicatriz).

Se desconoce si el proceso inflamatorio, presente durante la primera etapa, está dirigido contra la mielina o contra los oligodendrocitos que la producen.

Manifestaciones clínicas y evolución

La fisiopatología de la EM incluye la desmielinización de fibras nerviosas en la sustancia blanca del cerebro, la médula espinal y el nervio óptico. En el SNC, la mielina es formada por los oligodendrocitos, principalmente los que se encuentran entre las fibras nerviosas en la sustancia blanca. Esta función de los oligodendrocitos es equivalente a la de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Las propiedades de la vaina de mielina: alta resistencia eléctrica y baja capacitancia, permiten que funcione como un aislante eléctrico. Las fibras nerviosas desmielinizadas presentan una variedad de anomalías de la conducción que varían desde disminución de la velocidad de conducción hasta bloqueos de la misma. La interrupción de la conducción neural en los nervios desmielinizados se manifiesta por varios síntomas, dependiendo de la ubicación y extensión de la lesión. Las áreas comúnmente afectadas en la EM son el nervio óptico (campo visual), áreas corticobulbares (lenguaje y deglución), tractos corticoespinales (fuerza muscular), tractos cerebelares (marcha y coordinación), tractos espinocerebelosos (equilibrio), fascículos longitudinales mediales (función de la mirada conjugada de los músculos extraoculares) y columnas celulares posteriores de la médula espinal (posición y sensación vibratoria). Por lo común, una persona por lo demás sana se presenta con un episodio agudo o subagudo de parestesias, neuritis óptica (p. ej., visión nublada o pérdida de la visión en parte del campo visual con dolor al mover el globo ocular), diplopia o tipos específicos de parálisis de la mirada.



La Srita. Ulrie se presentó con visión borrosa en el ojo derecho, lo cual es indicativo de neuritis óptica. Se había sentido bien hasta hace una semana cuando presentó este episodio agudo de síntomas. Los síntomas persistieron de manera que acudió al departamento de urgencias. A los 22 años de edad ya había tenido EM durante un tiempo dado que tenía una o dos placas que se mostraban en la IRM.

Las parestesias se manifiestan como adormecimiento, hormigueo, sensación de ardor, o presión en la cara o en las extremidades afectadas con síntomas que varían desde molestos hasta intensos. El dolor por espasticidad también puede ser un factor que se puede aliviar con ejercicios de estiramiento adecuados. Otros síntomas comunes son marcha anómala, disfunción vesical y sexual, vértigo, nistagmo, fatiga y alteraciones del lenguaje. Estos síntomas por lo general duran varios días y después se resuelven por completo o parcialmente. Después de un período de función relativamente normal, aparecen nuevos síntomas. Las manifestaciones psicológicas, como variaciones del estado de ánimo, podrían representar una reacción emocional a la naturaleza de la enfermedad o, con mayor probabilidad, afectación de la sustancia blanca de la corteza cerebral. Es posible encontrar depresión, euforia, falta de atención, apatía, olvido y pérdida de la memoria. La fatiga es uno de los problemas más frecuentes en las personas con EM. La fatiga a menudo se describe como una sensación de poca energía generalizada que no se relaciona con depresión y es diferente de la debilidad. La fatiga tiene un impacto dañino en las actividades de la vida diaria y en la actividad física. Con frecuencia es útil recurrir a intervenciones como espaciar actividades y establecimiento de prioridades.

El curso de la enfermedad puede clasificarse en una de estas categorías:

1. Recaídas-remisiones.
2. Secundaria progresiva.
3. Primaria progresiva.
4. Recaída progresiva[7, 16].

La variante de recaída-remisión de la enfermedad se caracteriza por episodios de empeoramiento agudo con recuperación en un curso estable entre las recaídas.



Será difícil para la Srita. Ulrie si avanza para tener alteraciones del lenguaje, variaciones del estado de ánimo—lo cual indicaría afectación de la sustancia blanca—olvido y pérdida de la memoria como estudiante universitaria. Está muy fatigada, lo cual es otro síntoma frecuente y necesitará cierta ayuda para planificar su curso horario de curso agitado de manera que pueda con él. La Srita. Ulrie fue diagnosticada con la variante de recaídas-remisión de la EM de manera que tendrá momentos estables entre las exacerbaciones si puede organizarse y tener reposo adecuado. Esto será difícil como estudiante universitaria.

La *enfermedad secundaria progresiva* incluye un deterioro neurológico gradual con o sin recaídas agudas superimpuestas en una persona con enfermedad previa de recaídas-remisiones. La *enfermedad primaria progresiva* se caracteriza por deterioro neurológico casi continuo desde el inicio de los síntomas. La categoría de *recaídas progresivas* incluye deterioro neurológico gradual desde el inicio de los síntomas pero con recaídas superimpuestas subsecuentes[7, 16].

Diagnóstico

El diagnóstico de la EM se basa en criterios clínicos y cuando es necesario, de laboratorio establecidos. No existe una prueba diagnóstica definitiva. Los avances en el análisis del líquido cefalorraquídeo y la IRM han simplificado en gran medida el procedimiento. Un diagnóstico definitivo de EM requiere evidencia de uno de los siguientes patrones:

- Dos o más episodios de exacerbación separados por un mes o más y que dure más de 24 h, con recuperación subsecuente.
- Historia clínica de exacerbaciones y remisiones claramente definidas, con o sin recuperación completa, seguidos de progresión de los síntomas durante un período de por lo menos 6 meses.
- Progresión lenta y gradual de signos y síntomas durante un período de por lo menos 6 meses[16].



Mediante una sesión de toma de historia más detallada, el neurólogo pudo determinar que la Srita. Ulrie había tenido síntomas similares, pero en especial visión borrosa 6 meses antes de este caso. Ulrie dijo que lo había tomado con calma y había descansado porque fue durante el verano y todos los síntomas se resolvieron. No había visto a un médico por este episodio porque sintió que era por estrés del año académico previo. Tampoco tenía la fatiga que ahora presentaba ni la visión tan borrosa que tiene ahora en su ojo.

La EM primaria progresiva se sugiere por un curso progresivo que dura más de seis meses. Una persona que ha tenido una recaída o progresión de síntomas se describe como portadora de EM estable.

La IRM se usa como un complemento para el diagnóstico clínico. Los estudios de IRM pueden detectar lesiones incluso cuando las TC parecen

normales. Un método de IRM asistido por ordenador puede medir el tamaño de la lesión. Muchas nuevas áreas de mielina anómala son asintomáticas. Es posible realizar estudios seriados de IRM para detectar lesiones asintomáticas, vigilar el progreso de lesiones existentes y evaluar la eficacia del tratamiento. Aunque la IRM se puede usar para dar evidencia de las lesiones diseminadas en personas con la enfermedad, los hallazgos normales no excluyen el diagnóstico. Las valoraciones electrofisiológicas (p. ej., estudios de potenciales evocados) y las TC pueden ayudar en la identificación y documentación de lesiones.

Aunque no hay una prueba de laboratorio para diagnosticar EM, es útil el estudio del LCR. Un gran porcentaje de personas con EM tienen elevación de las concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) y algunos tienen patrones oligoclonales (p. ej., bandas electroforéticas discretas), incluso con concentraciones normales de IgG. Las concentraciones de proteína total o de linfocitos pueden estar ligeramente elevadas en el LCR. Estos resultados se pueden alterar en varios trastornos inflamatorios y no son específicos de la EM.



Los resultados del LCR obtenido mediante punción lumbar son proteína 0,40/l, linfocitos 3 X 106/l y bandas oligoclonales. Las bandas oligoclonales no se encuentran en el LCR normal, pero se encuentran en el 90% de las personas con EM. Por lo tanto, los resultados se agregan a la confirmación del diagnóstico de la Srita. Ulrie.

Tratamiento

Casi todas las medidas de tratamiento para la EM se dirigen a la modificación del curso y manejo de los síntomas primarios de la enfermedad. La variabilidad de los síntomas, el curso impredecible y la falta de métodos diagnósticos específicos han hecho que la evaluación y tratamiento de la EM sean difíciles. Las personas que tienen una mínima afectación por la enfermedad no requieren tratamiento específico. La persona se debe alentar para que mantenga un estilo de vida saludable en lo posible, incluyendo una buena nutrición y reposo y relajación adecuados. La fisioterapia puede ayudar a mantener el tono muscular. Se debe realizar todo esfuerzo para evitar la fatiga excesiva, el deterioro físico, el estrés emocional las infecciones virales y la temperatura ambiental extrema, lo cual podría precipitar una exacerbación de la enfermedad.

Los fármacos que se usan en el manejo de la EM caen en 3 categorías:

1. Los que se usan para los ataques agudos de los episodios desmielinizantes iniciales.
2. Los que se usan para modificar el curso de la enfermedad.
3. Los que se usan para tratar los síntomas del trastorno.

Los corticoesteroides son la piedra angular del tratamiento de los ataques agudos de la EM. Estos agentes reducen la inflamación, mejoran la conducción nerviosa y tienen efectos inmunitarios importantes. Sin embargo, la administración a largo plazo no parece alterar el curso de la enfermedad y tiene efectos secundarios dañinos. La plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa también ha probado tener beneficios en algunos casos.

Los fármacos que se utilizan para modificar el curso de la enfermedad incluyen interferón β, acetato de glatiramer y mitoxantrona[16]. Éstos han demostrado cierto beneficio en la reducción de exacerbaciones en personas con EM de recaídas-remisiones. El interferón β es una citocina que actúa como favorecedor inmunitario. El interferón se administra por inyección y, por lo general, es bien tolerado. Los efectos secundarios más comunes son síntomas semejantes al resfriado durante 24 h a 48 h después de cada inyección, y éstos, por lo general, desaparecen después de 2 a 3 meses de tratamiento. El acetato de glatiramer es un polipéptido sintético que estimula partes de la proteína básica de mielina. Aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce, el medicamento parece bloquear las células T que dañan la mielina al actuar como un señuelo para la mielina. El medicamento se administra todos los días por inyección subcutánea[16].

Mitoxantrona es una antineoplásico que evita la ligadura de las cadenas de ADN y de esta manera retrasa la progresión del ciclo celular y tiene propiedades inmunomoduladoras. Los efectos secundarios agudos incluyen náuseas y alopecia. Recientemente, el anticuerpo humanizado monoclonal natalizumab se ha aprobado para la EM de recaídas-remisiones. Su acción es la supresión de la entrada de leucocitos al SNC[26].

Entre los medicamentos utilizados para manejar los problemas crónicos relacionados con la EM están dantroleno, bablofén o diazepam para la espasticidad; colinérgicos para los problemas vesicales; y antidepresivos para la depresión. Se recomienda una dieta alta en fibra para personas con EM que presentan estreñimiento.

Lesión vertebral y de la médula espinal

La lesión de la médula espinal (LME) representa daños a los elementos neurales de la médula espinal. La LME es principalmente un trastorno de personas jóvenes con la mayoría de lesiones entre los 16 y 32 años de edad[31]. En Estados Unidos hay 250 000 personas con lesiones de la médula espinal[31]. la causa más frecuente de LME son los accidentes en vehículos motores, seguido de violencia (principalmente heridas por arma de fuego), caídas y actividades deportivas recreativas[31]. La expectativa de vida para personas con LME sigue aumentando, pero es menor. Los índices de mortalidad son significativamente mayores durante el primer año del la lesión que en los años subsecuentes, en particular en las personas gravemente lesionadas[31].

Casi todas las LME incluyen daño a la columna vertebral o a los ligamentos de soporte así como a la médula espinal. Dados los sistemas extensos de tractos que conectan a las neuronas aferentes sensitivas y a la MNI con los centros cerebrales superiores, la LME por lo general incluye la función sensitiva y motora. Aunque la exposición en la sección de este capítulo se enfoca en la LME, gran parte del contenido aplica a la LME provocada por otros trastornos, como deformidades congénitas (p. ej., espina bífida), tumores, isquemia e infarto y osteopatía con fracturas de las vértebras.

Lesión de la columna vertebral

Las lesiones de la columna vertebral incluyen fracturas, luxaciones y subluxaciones. Se puede presentar una fractura en cualquier parte de las vértebras, provocando fragmentación del hueso. Con más frecuencia incluye los pedículos, láminas o apófisis (p. ej., las facetas). La luxación o subluxación (dislocación parcial) provoca que los cuerpos vertebrales se desplacen con un anteponiéndose al otro y evitando la correcta alineación de la columna vertebral. El daño a los ligamentos o cuerpos vertebrales puede provocar que la columna sea inestable, en este caso el movimiento sin soporte puede afectar el canal raquídeo y provocar compresión o sobreestiramiento del tejido neural.

Casi todas las lesiones de LME se presentan por una combinación de movimientos de torsión y una fuerza de compresión. Las lesiones por flexión (p. ej., hiperflexión) se presentan cuando la persona se inclina hacia adelante sobrepasando los límites del movimiento normal. Las lesiones por flexión se presentan, por ejemplo, cuando la cabeza es golpeada desde atrás, como en una caída con la parte posterior de la cabeza como el punto de impacto. Las lesiones por extensión se presentan con una inclinación forzada excesiva (p. ej., hiperextensión) de la columna hacia atrás. Una lesión por extensión típica

incluye una caída en la cual el mentón o la cara es el punto de impacto, lo que provoca hiperextensión del cuello. Las lesiones de flexión y extensión se presentan con mayor frecuencia en la columna cervical (C4 a C6) que en cualquier otra área. Las limitaciones impuestas por las costillas, las apófisis espinosas y las cápsulas articulares en la columna torácica y lumbar hacen que esta área sea menos flexible y menos susceptibles a las lesiones por flexión y extensión que la columna cervical.

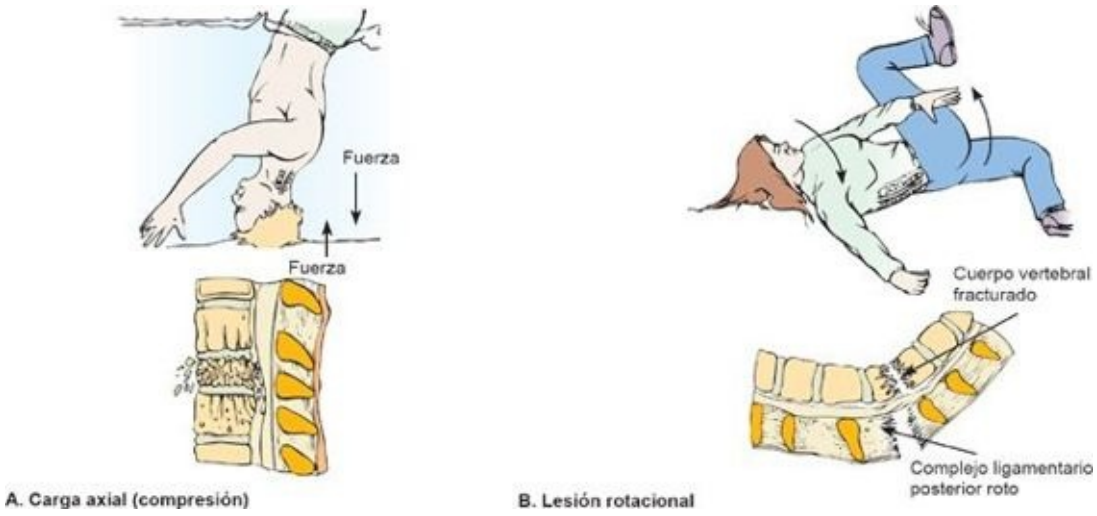


FIGURA 19-14 • (**A**) Fractura vertebral por compresión secundaria a una carga axial como sucede cuando una persona cae sentada desde una altura. (**B**) Lesión rotacional, en la cual hay una fractura concurrente y desgarro del complejo ligamentario posterior, es provocada por una flexión lateral extrema o torsión del cuello o la cabeza (tomado de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 941). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La lesión por compresión que provoca que los cuerpos vertebrales se destrocen, exploten o incluso se aplasten, se presenta cuando hay una carga en la columna (p. ej., un carga axial) por un golpe de alta velocidad en la punta de la cabeza, como una lesión por buceo (figura 19-14A). Las lesiones por compresión se presentan cuando las vértebras se debilitan por condiciones como osteoporosis y cáncer con metástasis óseas. Las lesiones por rotación axial producen lesiones altamente inestables, la rotación axial máxima se presenta en la región cervical, en especial entre C1 y C2, y en la articulación lumbosacra (figura 19-14B). El acoplamiento de los movimientos vertebrales es común en las lesiones cuando se presenta dos o más movimientos individuales (p. ej., inclinación lateral y rotación axial).

Lesión aguda de la médula espinal

La LME incluye daño a los elementos neurales de la médula espinal. El daño

puede ser resultado de traumatismo directo a la médula por heridas penetrantes o indirectas por fracturas vertebrales, fracturas-luxaciones o subluxaciones de la columna vertebral. Es posible que la médula espinal sufra contusiones, no sólo en el sitio de la lesión sino por arriba o debajo del sitio traumatizado provocando que se inflame. La lesión traumática se complica en ocasiones por la pérdida de flujo sanguíneo a la médula, lo que provoca infarto.

La transección súbita y completa de la médula espinal provoca pérdida completa de la función motora, sensitiva, refleja y autónoma por debajo del nivel de la lesión. La respuesta inmediata a la LME a menudo se refiere como *shock raquídeo*. Se caracteriza por parálisis flácida con pérdida de los reflejos tendinosos por debajo del nivel de la lesión, ausencia de sensación somática y visceral por debajo del nivel de la lesión y pérdida de la función intestinal y vesical. La pérdida del tono vasomotor simpático sistémico provoca vasodilatación, aumento de la capacidad venosa e hipotensión. Estas manifestaciones se presentan si importar si el nivel de la lesión más adelante producirá parálisis espástica (MNS) o flácida (MNI). Los mecanismos básicos significativos para el *shock* raquídeo transitorio se desconocen. El *shock* raquídeo puede durar horas, días o semanas. Por lo general, si la función refleja regresa cuando la persona llega al hospital, los cambios neuromusculares son reversibles. Este tipo de *shock* raquídeo reversible se presenta en las lesiones por fútbol, en las cuales el movimiento forzado de la médula espinal produce un síndrome semejante a una concusión con pérdida del movimiento y los reflejos, seguido de recuperación completa en unos días. En las personas en las cuales persiste la pérdida de reflejos, la hipotensión y la bradicardia se pueden tornar críticas pero manejables. En general, mientras más alto sea el nivel de la lesión (p. ej., T6 y arriba) mayor será el efecto.

Fisiopatología. La fisiopatología de la LME aguda puede dividirse en 2 tipos: primaria y secundaria[2]. La *lesión neurológica primaria* se presenta al momento de la lesión mecánica y es irreversible. Se caracteriza por hemorragias pequeñas en la materia gris de la médula espinal, seguida de cambios edematosos en la sustancia blanca que provocan necrosis del tejido neural. Este tipo de lesión resultado de fuerzas de compresión, estiramiento y cizallamiento relacionado con fractura o compresión de las vértebras, luxación de las vértebras (p. ej., flexión, extensión, subluxación) y contusiones por movimientos forzados de la médula en el canal raquídeo. Las lesiones penetrantes producen laceraciones y traumatismo directo a la médula y se presentan con o sin daño a la columna vertebral. Las laceraciones se presentan cuando hay un corte o desgarro de la médula espinal, que lesiona el tejido

nervioso y provoca sangrado y edema.

Las lesiones secundarias siguen a las lesiones primarias y promueven la diseminación de la lesión. Aunque hay un debate considerable acerca de la patogénesis de las lesiones secundarias, la destrucción tisular que se presenta termina en daño neurológico progresivo. Después de la LME, ocurren varios mecanismos patológicos, entre ellos daño vascular, lesión neuronal que provoca pérdida de los reflejos por debajo del nivel de la lesión y liberación de efectos vasoactivos y enzimas celulares. Las lesiones vasculares (p. ej., traumatismo vascular y hemorragia) pueden provocar isquemia, aumento de la permeabilidad vascular y edema. El flujo sanguíneo a la médula espinal se altera más por el *shock* raquídeo que se presenta por pérdida del tono vasomotor y de los reflejos neurales por debajo del nivel de la lesión. La liberación de sustancias vasoactivas (p. ej., norepinefrina, serotonina, dopamina e histamina) desde la herida provoca vasoespasmo e impide el flujo sanguíneo en la microcirculación, produciendo más necrosis de los vasos sanguíneos y de las neuronas. La liberación de enzimas proteolíticas y lipolíticas de las células dañadas provoca inflamación, desmielinización y necrosis en el tejido neural de la médula espinal.

Tratamiento. La meta del manejo de la LME aguda es reducir el déficit neurológico y evitar cualquier pérdida adicional de la función neurológica. Casi todas las lesiones traumáticas de la columna vertebral la tornan inestable, lo que obliga a tomar medidas como inmovilización con collarines y fajas, y limitación del movimiento en personas en riesgo o con LME comprobada. Cada persona con traumatismo múltiple o lesión cefálica se trata automáticamente como si tuviera una lesión de la médula cervical hasta que se descarte por estudios de imagen.

La naturaleza de la lesión determina métodos adicionales de estabilización y tratamiento. En las lesiones inestables de la columna cervical, la tracción mejora y restablece la alineación raquídea, descomprime las estructuras neurales y facilita la recuperación. Las fracturas y luxaciones de las vértebras torácicas y lumbares pueden estabilizarse al principio restringiendo a la persona a reposo en cama y moviéndolo con una camilla para mantener la columna rígida. Las heridas por arma de fuego o arma blanca en la columna vertebral pueden provocar inestabilidad estructural y no requieren inmovilización.

La meta del tratamiento quirúrgico temprano para la columna vertebral inestable es dar una estabilidad esquelética interna de manera que haya movilización y rehabilitación tempranas. Uno de los aspectos más importantes

de la atención aguda para la LME es la prevención y tratamiento del *shock* raquídeo o sistémico y la hipoxia relacionada con la respiración alterada. La médula se debe perfundir para prevenir hipoxia. El tratamiento temprano con dosis altas de metilprednisolona se considera con la intención de mejorar la recuperación neurológica[32]. La metilprednisolona es un corticoesteroide de acción corta que se ha usado en forma extensa en el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos. En la LME aguda, se cree que al estabilizar las membranas celulares se mejora la generación de impulsos, mejora el flujo sanguíneo y se inhibe la formación de radicales libres. Sin embargo, el tratamiento con metilprednisolona aún es controvertido en muchos países[32].

Tipos y clasificación de la lesión de la médula espinal

Las alteraciones en la función corporal que resultan por la LME dependen del nivel de la lesión y del grado de afectación de la médula espinal. La *tetrapejia* algunas veces llamada *cuadriplejia* es la alteración o pérdida de la función motora o sensitiva (o ambas) después del daño a las estructuras neurales en los segmentos cervicales de la médula espinal.[32] Provoca alteración de la función en brazos, tronco, piernas y órganos pélvicos. *Paraplejia* se refiere a la alteración o pérdida de la función motora o sensitiva (o ambas) en los segmentos torácico, lumbar o sacro de la médula espinal por daño de los elementos neurales en el canal raquídeo. Con la paraplejia, la función de los brazos está conservada, pero dependiendo del nivel de la lesión, el funcionamiento del tronco, las piernas y los órganos pélvicos puede estar alterada. La paraplejia incluye lesiones medulares y de la cola de caballo.

Definiciones adicionales de la LME describen la extensión del daño neurológico como *completa o incompleta*[32] Las lesiones medulares completas son resultado de ruptura medular, alteración de las fibras nerviosas aunque permanecen intactas o interrupción del aporte sanguíneo a ese segmento, lo que provoca la destrucción completa del tejido neural y parálisis de MNS y MNI. Con las lesiones completas, no se conserva la función motora o sensitiva en los segmentos sacros S4 a S6. La LME incompleta implica que hay cierta función motora o sensitiva residual por debajo del nivel de la lesión. El pronóstico para regresar a la función es menor en una lesión incompleta por la conservación de la función axonal. Las lesiones incompletas se manifiestan en varios patrones, pero pueden ser organizadas en ciertos patrones o «síndromes» que se presentan con mayor frecuencia y reflejan el área predominante de la médula que está afectada. Los tipos de lesiones incompletas incluyen el síndrome de la médula central, el síndrome de la médula anterior,

el síndrome de Brown-Séquard y el síndrome del cono medular.

Síndrome de la médula central. Una condición conocida como el *síndrome de la médula central* se presenta cuando la lesión es predominantemente en la sustancia gris o blanca central de la médula espinal[33] (figura 19-15A). Dado que las fibras del tracto corticoespinal están organizadas con las que controlan los brazos localizadas más centralmente y las que controlan las piernas localizadas más lateralmente, parte de la transmisión axonal externa permanece intacta. La función motora de las extremidades superiores está afectada, pero las extremidades inferiores no están afectadas o lo están pero en menor grado, con parte la sensibilidad sacra conservada. Las funciones intestinal, vesical y sexual por lo general están afectadas en varios grados, y esto podría ser paralelo al grado de afectación de las extremidades inferiores. Este síndrome se presenta casi exclusivamente en la médula cervical, lo que vuelve a la lesión una lesión de la MNS con parálisis espástica. El daño a la médula central es más frecuente en adultos mayores con estrechamiento o cambios estenóticos en el canal raquídeo que se relacionan con artritis. El daño también puede presentarse en personas con estenosis congénita.

Síndrome de Brown-Séquard. Esta condición es resultado del daño a una hemisección de la médula anterior y posterior[34] (figura 19-15B). El efecto es una pérdida ipsilateral de la función motora voluntaria del tracto corticoespinal y pérdida de la propiocepción con una pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura proveniente de los tractos espinotalámicos de todos los niveles por debajo de la lesión.

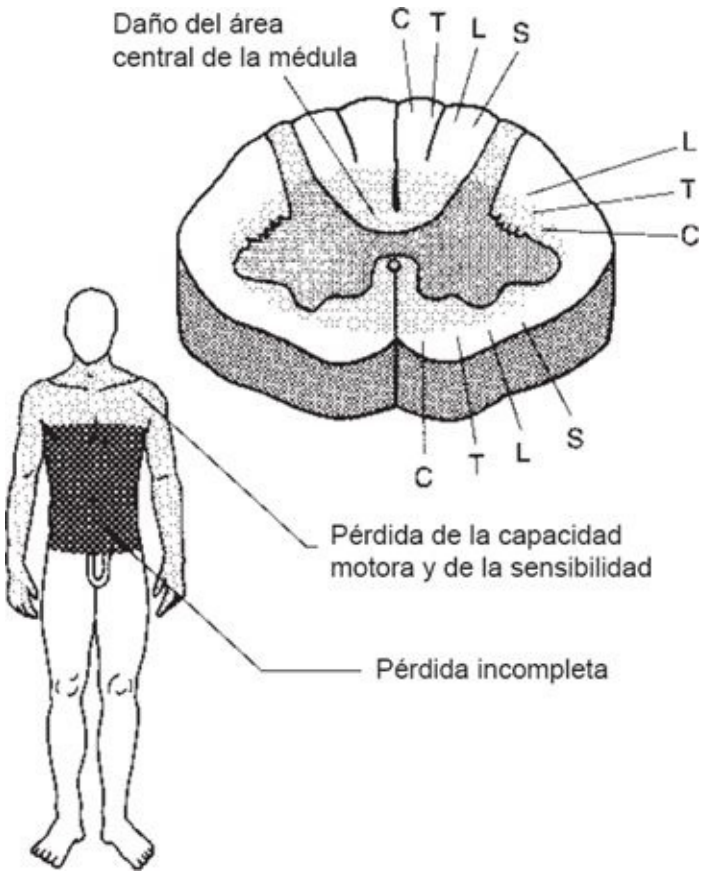


FIGURA 19-15 • Síndromes selectos relacionados con lesión de la médula espinal. (C, cervical; L, lumbar; S, sacro; T, torácica) (de Hickey J. V. (2003). Clinical Practice of neurological nursing (5a ed., pp. 420-421). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Síndrome de la médula anterior. Este síndrome por lo general es provocado por daño por infarto de la arteria raquídea anterior, lo que provoca daño a los dos tercios anteriores de la médula espinal[1] (figura 19-15C). Los déficits incluyen pérdida de la función motora por los tractos corticoespinales y pérdida de la sensibilidad de dolor y temperatura por daño a los tractos espinotalámicos laterales. El tercio posterior de la médula está relativamente conservado, por lo que se preservan los axones de la columna dorsal que transmiten la sensación de posición, vibración y tacto.

Síndrome del cono medular y de la cola de caballo. El síndrome de cono medular incluye daño al cono medular o a la médula sacra (p. ej., T2 a L1, extremo inferior de la médula espinal) y raíces nerviosas lumbares en el canal neural. Los déficits funcionales resultado de este tipo de lesión por lo general provocan intestino y vejiga flácidos, y alteración de la función sexual. Los segmentos sacros ocasionalmente presentan reflejos preservados si sólo el cono está afectado. La función motora en las piernas y pies puede estar

alterada sin alteración sensitiva importante. El síndrome de la cola de caballo se presenta cuando el daño a las raíces nerviosas lumbosacras (p. ej., L1 a L2) en el canal raquídeo por lo general provocan daño a la MNI y a la neurona sensitiva. Los déficits funcionales se presentan como varios patrones de parálisis flácida asimétrica, alteración sensitiva y dolor intenso y asimétrico. Dado el posible daño neurológico permanente, la cirugía de urgencia está indicada para el síndrome de cola de caballo.

Alteración de la función somatosensorial y del músculo esquelético

Las habilidades funcionales después de la LME están sujetas a varios grados de pérdida de la función somatosensitiva y del músculo esquelético y alteración de la actividad refleja con base en el nivel de la lesión medular y la extensión del daño medular (tabla 19-2).

Función motora y somatosensitiva. La función motora en las lesiones cervicales varía de una completa dependencia a la independencia con o sin dispositivos de asistencia en actividades de movilidad y autocuidado. Los niveles funcionales de lesión cervical se relacionan con la inervación de C5, C6, C7 o C8. A nivel de C5, la función del deltoides y del bíceps está conservada, lo que permite el control total de la cabeza, cuello y diafragma con fuerza adecuada del hombro y completa flexión del codo. A nivel de C6, la dorsiflexión de la muleca por los extensores de la muñeca es funcional, lo que permite la tenodesis, que es la inclinación natural hacia el interior y flexión de los dedos cuando la muñeca está extendida e inclinada hacia atrás. La tenodesis es un movimiento clave porque se puede usar para levantar objetos cuando el movimiento del dedo está ausente. Una lesión funcional en C7 permite la flexión y extensión completas del codo, flexión de la muñeca y cierto control de los dedos. A nivel de C8, se agrega la flexión de los dedos.

Las lesiones de la médula torácica (T1 a T12) permiten el control completo de la extremidad superior con control limitado a completo de los músculos intercostales y del tronco, y del equilibrio. La lesión a nivel de T1 permite el control motor fino de los dedos. Dado que la falta de indicadores funcionales específicos a niveles torácicos, el nivel de lesión por lo general se determina por pruebas del nivel sensitivo.

La capacidad funcional en las inervaciones de L1 a L5 permiten la flexión de la cadera, la abducción de la cadera (L1 a L3), movimiento de las rodillas (L2 a L5) y dorsiflexión del tobillo (L4 a L5). La inervación sacra (S1 a S5) permite el control total de la pierna, pie y tobillo, y la inervación de la musculatura perineal para las funciones intestinal, vesical y sexual.

Actividad refleja. Los reflejos de la médula espinal están completamente integrados en la médula espinal y pueden funcionar de manera independiente del impulso desde los centros superiores. La actividad refleja alterada después de la LME está determinada por el nivel de la lesión y si se afectó la MNS o la MNI. Con las lesiones de la MNS a nivel de T12 y arriba, los reflejos medulares permanecen intactos, en tanto que las vías de comunicación con los centros superiores están interrumpidas. Esto provoca espasticidad de los grupos de músculo esquelético afectados y de los músculos liso y esquelético que controlan las funciones intestinales, vesicales y sexuales. En las lesiones de la MNI a nivel de T12 y por debajo, el circuito reflejo en sí se ha dañado a nivel de la médula espinal o del nervio raquídeo, lo que provoca una disminución o ausencia de la función refleja. Las lesiones de la MNI provocan parálisis flácida de los grupos de músculo esquelético afectados y de los músculos liso y esquelético que controlan la función intestinal, vesical y sexual. Sin embargo, las lesiones cercanas a T12 provocan déficits mixtos de MNS y MNI (p. ej., parálisis espástica del intestino y vejiga con tono muscular flácido).

Después del período de *shock* raquídeo en una lesión de la MNS, regresa a actividad refleja raquídea aislada y el tono muscular que no está bajo control de centros superiores. Esto provoca hipertonía y espasticidad de los músculos esqueléticos por debajo del nivel de la lesión[34]. Estos movimientos espásticos son involuntarios, una distinción que se necesita explicar a las personas con LME y sus familias. Los músculos antigravedad, los flexores de los brazos y extensores de las piernas, resultan afectados. Los estímulos para el espasmo muscular reflejo surgen de las vías aferentes somática y visceral que entran a la médula por debajo del nivel de la lesión. El más común de estos estímulos es el estiramiento muscular, las infecciones o cálculos vesicales, las fístulas, la distensión o la impactación intestinal, las áreas de presión o irritación de la piel y las infecciones. Dado que los estímulos que precipitan espasmos varían de una persona a otra, es necesaria una valoración cuidadosa para identificar los factores que precipitan espasmo en cada persona. Los ejercicios pasivos de rango de movimiento para estirar los músculos espásticos ayudan a evitar el espasmo inducido por el estiramiento muscular, como ocurre con un cambio en la posición corporal.

TABLA 19-2 CAPACIDADES FUNCIONALES POR NIVEL DE LESIÓN MEDULAR

NIVEL DE LESIÓN	FUNCIÓN SENSORIOMOTORA SEGMENTARIA	VESTIDO, ALIMENTACIÓN	ELIMINACIÓN	MOVILIDAD
C1	Sensibilidad o control de la cabeza y cuello escasos o ausentes; sin control del diafragma; requiere ventilación continua	Dependiente	Dependiente	Limitada. Silla de ruedas eléctrica controlada por la voz o por soplido/aspiración
C2–C3	Sensibilidad de cabeza y cuello; cierto control cervical; independiente de la ventilación mecánica por períodos cortos	Dependiente	Dependiente	Igual que en C1
C4	Sensibilidad y control motor de cabeza y cuello adecuados; cierta elevación de los hombros; movimiento del diafragma	Dependiente; puede comer con un cabestrillo adaptado	Dependiente	Limitada a una silla de ruedas eléctrica controlada por la voz, la boca, la cabeza, el mentón o el hombro
C5	Control total de cabeza y cuello; fuerza en los hombros; flexión de codo	Independiente con ayuda	Asistencia máxima	Silla de ruedas eléctrica o manual modificada; necesita el apoyo de un transportador
C6	Hombro totalmente inervado; extensión y dorsiflexión de la muñeca	Independiente con mínima ayuda	Independiente o con mínima ayuda	Independiente en transportador y silla de ruedas
C7–C8	Completa extensión del codo; flexión plantar; cierto control de los dedos	Independiente	Independiente	Independiente; silla de ruedas manual
T1–T5	Completo control de manos y dedos; empleo de los músculos intercostales y torácicos	Independiente	Independiente	Independiente; silla de ruedas manual
T6–T10	Control muscular abdominal; equilibrio parcial a completo con los músculos del tronco	Independiente	Independiente	Independiente; silla de ruedas manual
T11–L5	Flexores de la cadera, abductores de la cadera (L1-L3); extensión de la rodilla (L2-L4); flexión de la rodilla y dorsiflexión del tobillo (L4-L5)	Independiente	Independiente	Ambulación de distancia corta o completa
S1–S5	Control completo de l a pierna, el pie y el tobillo: inervación de los músculos perineales para las funciones intestinal, vesical y sexual (S2-S4)	Independiente	Función intestinal y vesical normal a alterada	Camina en forma independiente con o sin ayuda

* Asistencia se refiere a adaptación.

La espasticidad no es dañina y puede incluso facilitar el mantenimiento del tono muscular para evitar la emaciación muscular, mejorar el retorno venoso y ayudar con la movilidad. Los espasmos son dañinos cuando alteran la seguridad. También reducen la capacidad para lograr ganancias en la movilidad y actividades cotidianas. Los espasmos también provocan traumatismos óseos y de tejidos, lo que provoca contracturas y ruptura de la piel.

Función muscular respiratoria. Para que se presente la ventilación, los músculos espiratorios e inspiratorios necesitan estar inervados por la médula espinal. Los segmentos C3 a C5 a través de los nervios frénicos inervan el principal músculo de la ventilación, el diafragma. Los segmentos raquídeos T1 a T7 inervan los músculos intercostales, los cuales funcionan para elevar la caja torácica y son necesarios para toser y para la respiración profunda. Los principales músculos de la espiración son los músculos abdominales, los

cuales reciben su inervación de los niveles T6 a T12.

Aunque la capacidad para inhalar y exhalar puede estar conservada en varios niveles de LME, los déficits funcionales en la ventilación son más aparentes en la cualidad del ciclo respiratorio y la capacidad para oxigenar tejidos, eliminar el dióxido de carbono y movilizar las secreciones. Las lesiones de la médula espinal que afectan C1 a C3 provocan la falta de esfuerzo respiratorio y las personas afectadas requieren ventilación asistida. Aunque la lesión de C3 a C5 permite una función diafragmática parcial o completa, la ventilación está disminuida por la pérdida de la función de los músculos intercostales, lo que provoca respiraciones superficiales y tos débil. Por debajo del nivel de C5, la musculatura intercostal y abdominal está afectada, la capacidad para tomar una respiración profunda y toser está alterada. El tratamiento de mantenimiento consta de entrenamiento muscular para fortalecer los músculos para resistencia y movilización de secreciones. La capacidad para hablar está alterada con ventilación asistida, si es continua o intermitente. Por lo tanto, asegurar una adecuada comunicación también es esencial.

Alteración de la función del sistema nervioso autónomo

Si hay una LME, toda la función autónoma por debajo de la lesión se detendrá. Esto incluye la salida simpática desde la médula torácica y lumbar, y la salida parasimpática desde la médula sacra. Por sus sitios de salida del SNC, los pares craneales, como el vago, no resultan afectados. Dependiendo del nivel de la lesión, los reflejos raquídeos que controlan la función del sistema nervioso autónomo están aislados del resto del SNC. El impulso sensitivo aferente que entra a la médula espinal está respetado como el estímulo motor eferente proveniente de la médula espinal. Se carece de la regulación e integración de la función refleja por los centros en el cerebro y en el tronco cerebral. Esto provoca una situación en la cual los reflejos autónomos por debajo del nivel de lesión están descontrolados, en tanto que los que están por arriba del nivel de lesión funcionan en una forma relativamente controlada.

La regulación del sistema nervioso simpático de la función circulatoria y la temperatura corporal (p. ej., termorregulación) presenta algunos de los problemas más graves en la LME. Mientras más alto sea el nivel de la lesión y mayor sea el área de superficie afectada, son más profundos los efectos en la circulación y en la termorregulación. Las personas con lesión a nivel de T6 o arriba presentan problemas para regular el tono vasomotor. Los que tienen lesiones por debajo del nivel de T6 por lo general tienen suficiente función simpática para mantener una adecuada función vasomotora. El nivel de la

lesión y sus problemas correspondientes varían entre las personas, y algunos efectos disfuncionales se observan a niveles debajo de T6. Con las lesiones lumbar y sacra inferiores, la función simpática permanece esencialmente inalterada.

Respuesta vasovagal. El nervio vago (par craneal x), está conservado en la LME, y normalmente ejerce un efecto inhibidor continuo en la frecuencia cardíaca. La estimulación vagal que provoca una marcada bradicardia se llama *respuesta vasovagal*. El impulso aferente visceral a los centros vagales en el tronco cerebral de personas con tetraplejia o paraplejia a nivel alto puede producir una marcada bradicardia por un sistema nervioso simpático disfuncional. En ocasiones se presenta bradicardia grave e incluso asistolia cuando hay succión endotraqueal o con un cambio de posición rápido que provoque una respuesta vasovagal. Se aconsejan medidas preventivas como hiperoxigenación antes, durante y después de la succión. Se deben evitar o anticipar los cambios rápidos de posición y se deben tener anticolinérgicos disponibles para contrarrestar los efectos graves de bradicardia.

Disreflexia autónoma. La disreflexia autónoma, también conocida como *hiperreflexia autónoma*, representa un episodio agudo de respuestas reflejas simpáticas exageradas que se presentan en personas con lesiones a nivel de T6 o arriba, en las cuales se pierde el control del SNC de los reflejos raquídeos (figura 19-16). No se presenta hasta que se ha resuelto el *shock* raquídeo y han regresado los reflejos autónomos, más a menudo dentro de los primeros 6 meses después de la lesión. Es más impredecible durante el primer año después de la lesión, pero se puede presentar en toda la vida de la persona.

La disreflexia autónoma se caracteriza por hipertensión leve a grave, palidez cutánea y piel de gallina relacionada con la respuesta de piloerección. Dado que la función barorreceptora y el control parasimpático de la frecuencia cardíaca viajan por medio de los pares craneales, estas respuestas permanecen intactas. La hipertensión continua produce una disminución vagal mediada por barorreflejo en la frecuencia cardíaca hasta niveles bradicárdicos. Existe una vasodilatación mediada por barorreflejo acompañante, con piel congestionada y sudoración profusa por arriba del nivel de la lesión, cefalea que varía de sorda a intensa y pulsátil, nariz congestionada y sensación de ansiedad. Una persona puede presentar uno, varios o todos los síntomas en cada episodio.

Los estímulos que inician la respuesta disrefléxica incluyen distensión visceral como vejiga o recto llenos, estimulación de receptores del dolor,

como sucede con las úlceras de presión, uñas enterradas, cambios de vestido y procedimientos diagnósticos y quirúrgicos; y contracciones viscerales, como eyaculación, espasmos vesicales o contracciones uterinas. En muchos casos, la respuesta disrefléxica es resultado de una vejiga llena.

La disreflexia autónoma es una urgencia clínica, con la que, sin un tratamiento pronto y adecuado, se presentan convulsiones, pérdida de la conciencia e incluso la muerte; los principales componentes del tratamiento incluyen vigilancia de la presión arterial mientras que se elimina o corrige la causa inicial o el estímulo. La persona se debe situar en una posición erguida y se deben retirar todos los soportes o fajas para promover la acumulación venosa de sangre y reducir el retorno venoso con lo que se disminuye la presión arterial. Si se ha retirado el estímulo o no se puede identificar y se establece la posición erguida, pero la presión arterial sigue elevada, se administran medicamentos que bloquean la función autónoma. Se propone la prevención del tipo de estímulos que desencadenan el episodio disrefléxico.

Hipotensión postural. La hipotensión postural u ortostática se presenta con lesiones en T4 a T6 o por arriba y se debe a la interrupción de la salida simpática a los vasos sanguíneos en las extremidades y el abdomen. La acumulación de sangre, junto con las fuerzas de gravedad, altera el retorno venoso al corazón y hay una disminución subsecuente en el gasto cardíaco cuando la persona se coloca en una posición erguida. Los signos de hipotensión ortostática incluyen mareo, palidez, sudoración excesiva por arriba del nivel de la lesión, visión borrosa y, a veces, desmayo. La hipotensión postural por lo general se previene con los cambios de posición lentos y medidas para promover el retorno venoso.

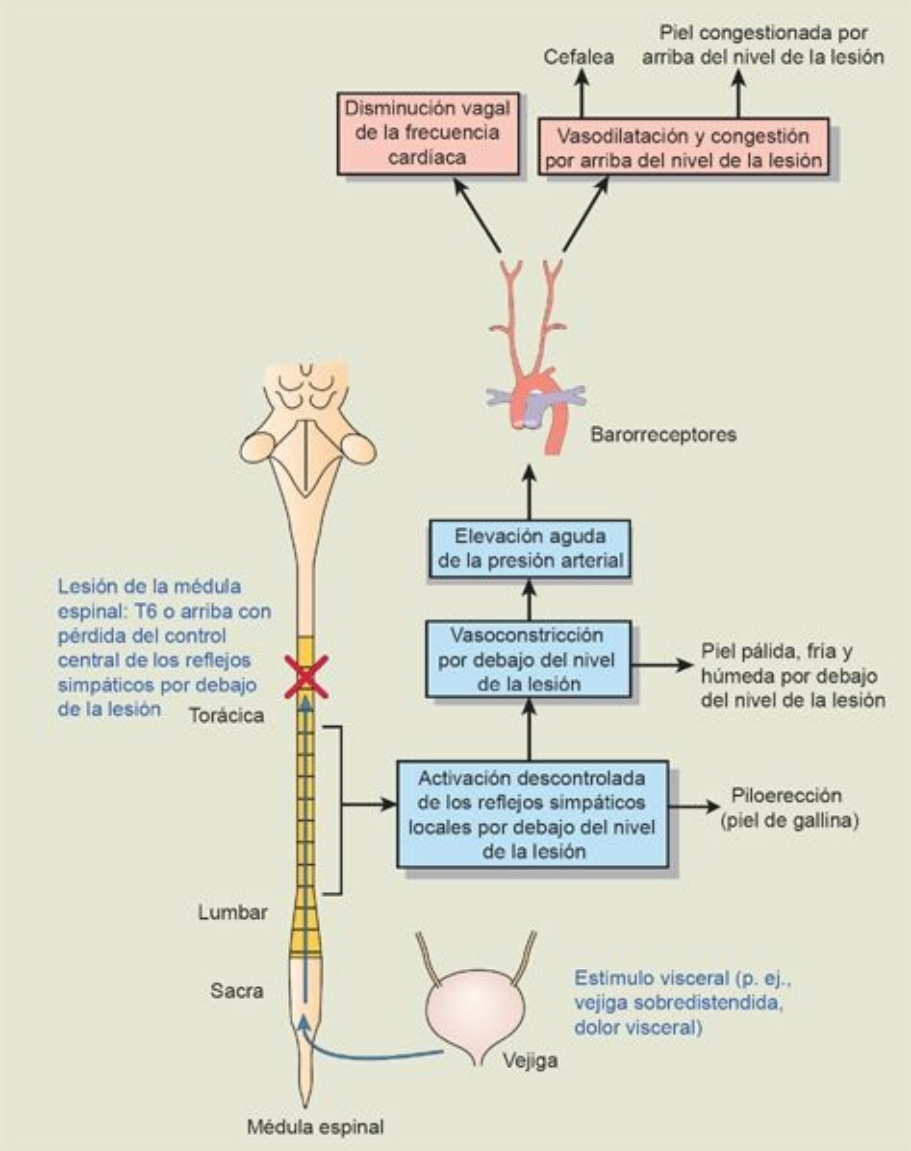


FIGURA 19-16 • Mecanismos de disreflexia autónoma.

Alteración de la función vesical, intestinal y sexual

La pérdida de la función vesical es resultado de la alteración de las vías neurales entre la vejiga y el reflejo del centro de vaciamiento a nivel de S2 a S4 (p. ej., una lesión de la LME). O entre el centro de vaciamiento reflejo y los centros cerebrales superiores para comunicación y control coordinado de esfínter (p. ej., una lesión de la MNS). Las personas con lesiones de la MNS o vejigas espásticas, carecen de conciencia del llenado vesical (es decir, almacenamiento) y del control voluntario del vaciamiento (es decir, evacuación). En las lesiones de LME o disfunción vesical flácida, la falta de conciencia del llenado vesical y la falta de tono vesical hacen que la persona

sea incapaz de vaciar voluntaria o involuntariamente.

La eliminación intestinal es una función coordinada que afecta al sistema nervioso entérico, al sistema nervioso autónomo y al SNC. Las personas con LME por arriba de S2 a S4 desarrollan función espástica del reflejo de la defecación y pérdida voluntaria del control del esfínter anal externo. El daño medular a nivel de S2 a S4 provoca funcionamiento flácido del reflejo de la defecación y pérdida del tono del esfínter anal. Aunque la inervación del sistema nervioso entérico del intestino permanece intacta, sin el reflejo de la defecación, los movimientos peristálticos son ineficaces para evacuar las heces.

La función sexual, como el control vesical e intestinal, está mediada por los segmentos de S2 a S4 de la médula espinal. La respuesta sexual genital en la LME la cual se manifiesta por una erección en los varones y lubricación vaginal en las mujeres, se inicia por el toque y estímulo mental, dependiendo del nivel de la lesión. Los segmentos medulares T11 a L2 se han identificado como los estímulos mentales o área de respuesta sexual psicógena en donde las vías nerviosas autónomas en la comunicación con el prosencéfalo salen de la médula e inervan los genitales. Los segmentos S2 a S4 se han identificado como el centro reflejo del tacto sexual. En las lesiones en T10 o más arriba, la respuesta al reflejo sexual ante el tacto genital podría presentarse libremente. Sin embargo, una respuesta sexual al estímulo mental (T11 a L2) no se presenta porque la lesión raquídea bloquea la vía de comunicación. En una lesión en T12 o más abajo, el centro de reflejo sexual podría estar dañado y no hay respuesta al tacto.

En los varones, la falta de capacidad eréctil o incapacidad para presentar sensaciones penianas u orgasmo no es un indicador confiable de fertilidad, la cual debe evaluar un experto. En las mujeres, la fertilidad es paralela con la menstruación. Por lo general, se retrasa tres a cinco meses después de la lesión.

Alteración de otras funciones

Regulación de la temperatura. Los mecanismos centrales para la termorregulación están localizados en el hipotálamo. En respuesta al frío, el hipotálamo estimula respuestas vasoconstrictoras en los vasos sanguíneos periféricos, en particular los de la piel. Esto provoca disminución de la pérdida del calor corporal. La producción de calor es resultado del aumento en el metabolismo, la actividad voluntaria o el estremecimiento. Para reducir el calor, los mecanismos estimulados en el hipotálamo producen vasodilatación de los vasos sanguíneos cutáneos para disipar el calor y sudar para aumentar

las pérdidas por evaporación.

Después de la LME, la comunicación entre los centros termorreguladores en el hipotálamo y las respuestas efectoras simpáticas por debajo del nivel de la lesión se alteran. Se pierde la capacidad para controlar las respuestas de los vasos sanguíneos que conservan o disipan el calor y las capacidades para sudar y estremecerse. Los centros superiores de lesión tienden a producir mayores alteraciones en la termorregulación. En la tetraplejia y paraplejia alta, hay pocas defensas contra los cambios en la temperatura corporal y la temperatura tiende a asumir la del ambiente externo, una condición conocida como *poiquilotermia*. Las personas con lesiones a niveles inferiores tienen varios grados de termorregulación. Las alteraciones en la termorregulación son crónicos y pueden provocar pérdida continua del calor corporal. El tratamiento consta de educación en el ajuste de la ropa y conciencia de la manera en la que las temperaturas corporales afectan la capacidad de la persona para ajustarse a esos cambios.

Trombosis venosa profunda y edema. Las personas con LME tienen mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar. El mayor riesgo de TVP en personas con LME aguda es por inmovilidad, disminución del tono vasomotor por debajo del nivel de la lesión e hipercoagulabilidad y estasis sanguínea. La estimulación eléctrica aplicada a las extremidades inferiores da cierto beneficio al lograr contracción muscular y mejorar el flujo venoso. El dolor local, un síntoma frecuente de la TVP a menudo está ausente por los déficits sensitivos. Por lo tanto, es importante realizar inspección visual en busca de signos locales de TVP (p. ej., hinchazón). Las pruebas para personas con alto riesgo incluyen pletismografía y ecografía dúplex.

El edema de partes declives es también un problema frecuente en personas con LME. El desarrollo de edema se relaciona con resistencia vascular periférica disminuida, disminución del tono muscular en extremidades paralizadas e inmovilidad que provoca aumento de la presión venosa y acumulación anómala de sangre en el abdomen, extremidades inferiores, y extremidades superiores. La posición para disminuir las fuerzas de gravedad o usar dispositivos de compresión (p. ej., calcetines de soporte) que fomentan el retorno venoso por lo general alivian el edema en las partes declives del cuerpo.

Integridad de la piel. La superficie total de la piel está inervada por los pares craneales o raquídeos organizados en dermatomas que muestran distribución

cutánea. El SNC y el sistema nervioso autónomo también tienen un papel vital en la función cutánea. El sistema nervioso simpático, por el control vasomotor y la actividad de glándulas sudoríparas, tiene influencia en la salud de la piel al promover una adecuada circulación, excreción de líquidos corporales y regulación de la temperatura. La falta de mecanismos sensitivos de alarma y capacidad motora voluntaria por debajo del nivel de la lesión, junto con cambios circulatorios, coloca a la persona con lesión de la médula espinal en un mayor riesgo de alteración de la integridad de la piel. Los factores importantes relacionados con la alteración de la integridad de la piel son la presión, las fuerzas de cizallamiento y traumatismo o irritación localizados. El alivio de la presión, permitir una adecuada circulación de la piel y la inspección de la piel son las principales formas de mantener la integridad de la piel. De todas las complicaciones después de la LME, la ruptura de la piel es la que se puede prevenir más.

Direcciones futuras en la reparación de la médula espinal lesionada

En la actualidad, las estrategias para reparar la médula espinal lesionada se enfocan en la promoción del crecimiento de los tractos de fibras nerviosas interrumpidos, usando factores estimulantes del crecimiento nervioso o moléculas que suprimen inhibidores de extensión neuronal; haciendo puentes de las lesiones de la médula espinal con andamiaje que está impregnado de factores de crecimiento nervioso, lo que promueve el crecimiento axonal y reduce las barreras provocadas por el tejido cicatricial; reparando la mielina dañada y restableciendo la conductividad de la fibra nerviosa en el área lesionada; y favoreciendo la plasticidad del SNC al promover el crecimiento compensatorio de fibras nerviosas conservadas e intactas por arriba y por debajo del nivel de la lesión. Aunque estas estrategias no permiten la reparación completa de la médula espinal al nivel que estaba antes de la lesión, incluso respuestas modestas pueden ser útiles para una persona con LME.

EN RESUMEN

Las lesiones de la MNS son las que afectan a las neuronas completamente contenidas en el SNC. La

ELA es un trastorno neurológico progresivo y devastador que afecta selectivamente la función motora. Afecta a la MNI en la médula espinal así como a la MNS en el tronco cerebral y la corteza cerebral. La EM es una enfermedad desmielinizante de progresión lenta. Los síntomas más frecuentes son parestesias, neuritis óptica, y debilidad motora. La enfermedad por lo general se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Al inicio la función casi normal regresa entre las exacerbaciones.

La LME es una condición neurológica incapacitante que es causada más comúnmente por accidentes en vehículos motores, caídas y lesiones deportivas. Las disfunciones del sistema nervioso después de la LME comprenden varios grados de pérdida sensoriomotora y alteración de la actividad refleja con base en el nivel de la lesión y la extensión del daño. Dependiendo del nivel de lesión, los

problemas físicos de la LME incluyen *shock* raquídeo, problemas de ventilación y comunicación, disfunción del sistema nervioso autónomo que predispone a la respuesta vasovagal, hiperreflexia autónoma, alteración de la regulación de la temperatura corporal, e hipotensión postural; alteración muscular y de la inervación venosa que provoca edema de las áreas declives del cuerpo y riesgo de TVP; alteración de la integridad sensoriomotora que contribuye a espasmos musculares descontrolados, alteración de las respuestas al dolor y alteración de la integridad de la piel; alteraciones de la eliminación intestinal y vesical, y alteraciones de la función sexual.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Mujer de 32 años de edad que se presenta por caída de los párpados, dificultad para masticar y deglutir, y debilidad de los brazos y piernas que es menos intensa en las mañanas pero empeora conforme progresa el día. Se queja de que subir escaleras y levantar objetos se le dificulta cada vez más. La exploración clínica confirma debilidad del párpado y de los músculos de la quijada. Se le dice que

podría tener miastenia grave y se le programa para una prueba sanguínea para buscar anticuerpos.

A. Explique la patogénesis de los síntomas de esta mujer y la manera en la que se relacionan con miastenia grave.

B. Explique la manera en la que se puede usar la información de la prueba sanguínea de anticuerpos para ayudar en el diagnóstico.

C. Explique el fundamento para evitar el consumo de antibióticos aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones en esta mujer.

2. Varón de 66 años de edad que se queja de temblor en reposo de su mano derecha lo que interfiere con sus creaciones gráficas de diseño. También se queja de arrastrar su pierna izquierda cuando camina, inestabilidad al darse vuelta y detenerse en una postura. En la exploración se encuentra que tienen también leve rigidez en las extremidades, facies inexpresiva, hipofonía y alteración de los movimientos alternantes rápidos. Con base en esta presentación clínica, se le diagnostica enfermedad de Parkinson.

   A. ¿Cómo le ayudaría a destacar el papel del cerebelo y los ganglios basales en la realización de movimientos relacionados con estas maniobras?

3. Varón de 20 años de edad que sufrió LME a nivel de C2 a C3 como resultado de un accidente en motocicleta.

   A. Explique los efectos de la lesión de este varón en la ventilación y la comunicación, función sensoriomotora, función del sistema nervioso autónomo, función intestinal, vesical y sexual y regulación de la temperatura.

   B. La disreflexia autónoma es un peligro para las personas con LME en T6 o arriba, se manifiesta por hipertensión, a menudo a niveles extremos y bradicardia, constricción de los vasos sanguíneos cutáneos por debajo del nivel de la lesión y cefalea intensa y congestión nasal. Explique el origen de la elevación de la presión arterial y la bradicardia. La condición no se presenta hasta que se ha resuelto el shock *y por lo general se presenta sólo en personas con lesiones en T6 o arriba. Explique.*

Referencias

1. Patton K., Thibodeau G. (2010). *Anatomy & physiology* (7th ed., p. 333). Philadelphia, PA: Elsevier.
2. Hall J. E. (2011). *Guyten and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

3. Penfield W., Rasmussen T. (1950). *The cerebral cortex of man*. New York: Macmillan.
4. Tortora G., Derrickson B. (2012). *Principles of anatomy & physiology* (13th ed.). New York: Johm Wiley.
5. Bickley L. S., Szilagyi P. G. (2009). *Bates' guide to physical examination and history taking* (10th ed., pp. 678–689). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Anthony D. P., Frosch M. P., De Girolami U. (2010). Peripheral nerve and skeletal muscle. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. (Eds.), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 1258–1260). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
7. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Urso M. L. (2009). Disuse atrophy of human skeletal muscle: Cell signaling and potential interventions. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41(10), 1860–1868.
9. Rowland L., Pedley T. (Eds.) (2010). *Merritt's neurology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Pegoraro E., Hoffman E. P., Piva L., et al. (2011). SPP1 genotype is a determinant of disease severity in DMD. *Neurology* 76(3), 219–226.
11. Katzung B., Masters S., Trevor A. (2010). *Basic and clinical pharmacology* (11th ed.). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
12. Famularo C. A. (2009). Infantile botulism: Clinical manifestations, treatment, and the role of the nurse practitioner. *Journal for Nurse Practitioners* 5(5), 335–343.
13. Slotkin T. A., Seidler F. J. (2009). Oxidative and excitatory mechanisEM of developmental neurotoxicity: Transcriptional profiles for chlorpyrifos, diazinon, dieldrin, and divalent nickel in PC12 cells. *Environmental Health Perspectives* 117(4), 587–596.
14. Cavalcante P., Serafini B., Rosicarelli B., et al. (2010). Epstein Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Annals of Neurology* 67(6), 725–738.
15. Evoli A. (2010). Acquired myasthenia gravis in childhood. *Current Opinion in Neurology* 23(5), 536–540.
16. Dunphy L. M., Windland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing*. Philadelphia, PA: FA Davis.
17. Saifudheen K., Jose J., Gafoor V. A., et al. (2011). Guillain-Barre syndrome and SIADH. *Neurology* 76(8), 701–704.
18. Bowyer H. R., Glover M. (2010). Guillain–Barre syndrome: Management and treatment options for patients with moderate to severe progression. *Journal of Neuroscience Nursing* 42(5), 288–293.
19. Stanton T. R., Fritz J. M., Hancock M. J., et al. (2011). Evaluation of a treatment based classification algorithm for low back pain: A cross sectional study. *Physical Therapy* 91(4), 496–509.
20. Watson J. D., Shay B. L. (2010). Treatment of chronic low back pain: A one year or greater follow-up. *The Journal of Alternate and Complementary Medicine* 16(9), 951–958.
21. Heffner K. L., France C. R., Trost Z., et al. (2011). Chronic low back pain, sleep disorders, and interleukin-6. *Clinical Journal of Pain* 27(1), 35–41.
22. Marsden J., Harris C. (2011). Cerebellar ataxia: Pathophysiology and rehabilitation. *Clinical Rehabilitation* 25, 196–216.
23. Salas A. A., Nava A. (2010). Acute cerebellar ataxia in childhood: Initial approach in the emergency department. *Emergency Medical Journal* 27(12), 956–957.
24. Criswell S. R., Perlmutter J. S., Videen T. O., et al. (2011). Reduced uptake of [18F] FDOPA PET in asymptomatic welders with occupational manganese exposure. *Neurology* 76(15), 1296–1301.
25. Wu Y., Le W. (2011). Preclinical markers of Parkinson disease. *Archives of Neurology* 68(1), 22–30.
26. Lehne R. A. (2009). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
27. Gordon P. H. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *CNS Drugs* 25(1), 1–15.
28. Kieseier B. C. (2010). The mechanism of action of interferon-[beta] in relapsing multiple sclerosis. *CNS*

Drugs 25(6), 491–502.
29. National Multiple Sclerosis Society. (2010). *The nursing perspective* (5th ed.). [Online]. Available: http://www.nationalEMsociety.org/index.aspx. Accessed June 22, 2011.
30. Grigersen J. W., Kranc K. R., Ki X., et al. (2006). Functional epistasis on a common MHC haplotype associated with multiple sclerosis. *Nature* 443(7111), 574–577.
31. Spinal Cord Injury. (2010). Quadriplegic, paraplegic, and care giver resources. [Online]. Available: http://www.sci-info-pages.com/facts.html. Accessed June 22, 2011.
32. Schreiber D. (2009). Spinal cord injuries. Medscape references. [Online]. Available: http://emedicine.medscape.com/article/793582-overview. Accessed June 22, 2011.
33. Yadla S. Klimo P., Harrop J. S. (2010). Traumatic central cord syndrome: Etiology, management & outcomes. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation* 15(3), 73–84.
34. Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función cerebral

20

Cynthia Bautista

MANIFESTACIONES Y MECANISMOS DE LA LESIÓN CEREBRAL
Manifestaciones de la lesión cerebral
Niveles alterados de la conciencia
Otras manifestaciones de deterioro de la función cerebral
Muerte cerebral
Estado vegetativo persistente
Mecanismos de lesión cerebral
Lesión hipóxica e isquémica
Lesión cerebral excitotóxica
Aumento de la presión intracraneal
Hernia cerebral
Edema cerebral
Hidrocefalia
LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA
Lesiones cerebrales primarias y secundarias
Hematomas
Hematoma epidural
Hematoma subdural
Hematomas intracerebrales traumáticos
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR
Circulación cerebral

Vasos sanguíneos cerebrales
Regulación del flujo sanguíneo cerebral
Accidente cerebrovascular (ataque cerebral)
Etiología
Accidente cerebrovascular isquémico
Accidente cerebrovascular hemorrágico
Manifestaciones clínicas del accidente cerebrovascular
Diagnóstico y tratamiento del accidente cerebrovascular
INFECCIONES Y NEOPLASIAS
Infecciones
Meningitis
Encefalitis
Tumores cerebrales
Tipos de tumores
Etiología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
TRASTORNOS CONVULSIVOS
Etiología
Clasificación
Convulsiones focales
Convulsiones generalizadas
Diagnóstico y tratamiento
Medicamentos anticonvulsivos
Tratamiento quirúrgico
Estado epiléptico
Crisis no convulsivas

El cerebro es susceptible a traumatismo, isquemia, tumores, procesos degenerativos y desajustes metabólicos. Las lesiones cerebrales se clasifican como traumáticas (p. ej., hematoma epidural, hematoma subdural, concusión, contusión o lesión axonal difusa) o no traumáticas (p. ej., accidente cerebrovascular, infección, tumor o convulsión). Las lesiones cerebrales pueden provocar un cambio en el nivel de conciencia o alteraciones en la cognición, y en la función motora y sensitiva. El daño cerebral es resultado de los efectos de la isquemia, aminoácidos excitadores, edema y aumento de la presión intracraneal.

MANIFESTACIONES Y MECANISMOS DE LA LESIÓN CEREBRAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Identificar los niveles de conciencia y sus características.
- Describir los determinantes de la presión intracraneal y los mecanismos compensadores que se emplean para prevenir el aumento de la presión intracraneal.
- Exponer el edema cerebral citotóxico, vasógeno e intersticial.

El cerebro está protegido de las fuerzas externas por los confines rígidos del cráneo y la amortiguación del líquido cefalorraquídeo (LCR). La capacidad metabólica requerida por estas células eléctricamente activas se mantiene por varios mecanismos regulares incluida la barrera hematoencefálica y mecanismos autorreguladores que aseguran su aporte sanguíneo. No obstante, el cerebro sigue siendo muy vulnerable a la lesión por traumatismo, isquemia, tumores, procesos degenerativos y desajustes metabólicos.

Manifestaciones de la lesión cerebral

La lesión cerebral, ya sea por traumatismo, accidente cerebrovascular u otras patologías, se manifiesta por cambios en el nivel de conciencia y alteraciones en la función cognitiva, motora y sensitiva. Las lesiones cerebrales focales provocan déficits neurológicos que podrían o no alterar la conciencia. La lesión cerebral total casi siempre es resultado de niveles alterados de la conciencia que varían desde la falta de atención hasta el estupor y el coma. La lesión grave que altera de manera importante la función cerebral puede provocar lesión cerebral.

Los hemisferios cerebrales son los más susceptibles al daño, y el signo más frecuente de disfunción cerebral es un nivel alterado de conciencia y del cambio de conducta. Conforme se lesionan estructuras cerebrales en el diencéfalo, mesencéfalo, puente de Varolio y médula espinal en forma secuencial, se presentan signos adicionales relacionados con los reflejos pupilares y de movimiento ocular, la función motora y la respiración (tabla 20-1). La inestabilidad hemodinámica y respiratoria son los últimos signos que se presentan porque sus centros reguladores se encuentran en la médula.

Con el deterioro neurológico progresivo, las capacidades neurológicas de la persona se deterioran en forma escalonada. De manera similar, conforme la función neurológica retorna, parece haber un progreso secuencial hasta niveles superiores de conciencia. El deterioro de la función cerebral por lesiones supratentoriales tiende a seguir una progresión escalonada cefalocaudal, la cual se observa conforme el cerebro al principio compensa la lesión y después la descompensa con pérdida de la autorregulación y la perfusión cerebral. Las lesiones infratentoriales (tronco cerebral) provocan alteración temprana y, algunas veces, abrupta de la conciencia sin una progresión cefalocaudal ordenada de los signos neurológicos.

Niveles alterados de la conciencia

Todas las formas de lesión y enfermedad cerebral provocan niveles alterados de la conciencia. La conciencia es el estado de conocimiento de uno mismo y del entorno y de ser capaz de orientarse a nuevos estímulos[1]. Se divide en 2 componentes:

1. Excitación y alerta.
2. Concentración y cognición[2].

La concentración y la cognición se determinan por el funcionamiento de la corteza cerebral. La excitación y la alerta requieren el funcionamiento concurrente de ambos hemisferios y un sistema de activación reticular (SAR) intacto en el tronco cerebral.

Bases anatómicas y fisiológicas de la conciencia. La formación reticular es un sistema primitivo difuso que recibe impulsos de múltiples vías sensitivas (figura 20-1). Anatómicamente, la formación reticular constituye el centro del tronco cerebral, se extiende desde la médula hasta el puente de Varolio al mesencéfalo, en sentido caudal se continúa con la médula espinal y en sentido superior con el subtálamo, el hipotálamo y el tálamo[2]. Las fibras provenientes del SAR también protegen al sistema nervioso autónomo y a los sistemas motores. El hipotálamo tiene un papel predominante en el mantenimiento de la homeostasis a través de la integración de funciones somáticas, viscerales y endocrinas. Los impulsos de la formación reticular, las proyecciones vestibuloraquídeas y otros sistemas motores están integrados para dar una adaptación continua del tono muscular y de la postura para facilitar las acciones motoras secundarias. Las neuronas de la formación reticular que actúan en la regulación de las funciones cardiovascular, respiratoria y otras

viscerales se entremezclan con las que mantienen otras formaciones reticulares.

Las fibras ascendentes de la formación reticular, conocidas como las SAR ascendentes, transmiten la información de activación a todas las partes de la corteza cerebral. El flujo de información en la SAR ascendente activa al hipotálamo y a las estructuras límbicas que regulan las respuestas emocionales y conductuales como las que se presentan en respuesta al dolor y los ruidos altos y ejercen efectos facilitadores en las neuronas corticales. Sin activación cortical, una persona es menos reactiva a los estímulos ambientales y el nivel de conciencia está reducido.

TABLA 20-1 SIGNOS DE PROGRESIÓN CEFALOCAUDAL DE LAS LESIONES CEREBRALES

NIVEL DE LESIÓN CEREBRAL	SIGNOS CLÍNICOS CLAVE
Diencéfalo	Alteración de la conciencia; pupilas pequeñas y reactivas, respuesta oculocefálica intacta, postura de flexión anómala, respiraciones de Cheyne-Stokes
Mesencéfalo	Coma; pupilas fijas de tamaño mediano, alteración de la respuesta oculocefálica, hiperventilación neurógena central, postura de extensión
Puente de Varolio	Coma; pupilas fijas y mióticas (pequeñas), mirada desconjugada, alteración de la respuesta oculovestibular; pérdida del reflejo corneal, hemiparesia/cuadriparesia, postura de extensión, respiraciones apneicas
Médula	Coma; pupilas fijas, flacidez, pérdida de los reflejos de náuseas y de tos, respiraciones atáxica/apneica

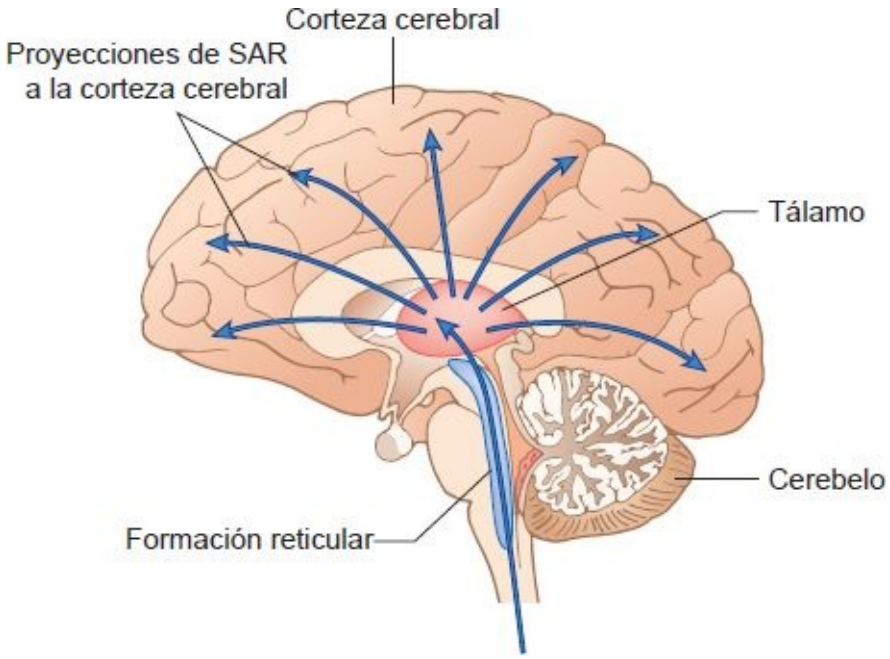


FIGURA 20-1 • Formación reticular del tronco cerebral y sistema de activación reticular (SAR). Los tractos sensitivos ascendentes envían fibras colaterales axonales a la formación reticular. Estos dan lugar a fibras que hacen sinapsis en los núcleos inespecíficos del tálamo. De ahí, las proyecciones talámicas inespecíficas incluyen en las áreas diseminadas de la corteza cerebral y el sistema límbico.

Las vías para la SAR ascendente viajan desde la médula hasta el mesencéfalo, de manera que las lesiones del tronco cerebral pueden interrumpir la actividad de SAR; lo que provoca alteraciones en el nivel de conciencia y coma. Cualquier déficit en el nivel de conciencia, desde la confusión leve hasta el estupor y el coma indican lesión directa al SAR o de ambos hemisferios cerebrales al mismo tiempo. Por ejemplo, la conciencia disminuye por desajustes metabólicos sistémicos graves que afectan a ambos hemisferios o por traumatismo encefálico que provoca lesiones por cizallamiento en la sustancia blanca de ambas SAR y los hemisferios cerebrales. Las lesiones del cerebro que afectan un solo hemisferio y también respetan la SAR, como el infarto cerebral, por lo general no provocan alteración de la conciencia.

Niveles de conciencia. Los niveles de conciencia reflejan el conocimiento y respuesta al entorno. Una persona totalmente consciente tiene conocimiento total de sus alrededores y puede reaccionar ante estímulos ambientales[1]. Los niveles de conciencia existen en un continuo que incluye la conciencia, con fusión, letargo, obnubilación, estupor y coma (tabla 20-2).

Los primeros signos de disminución del nivel de conciencia son la falta de atención, confusión leve, desorientación y respuesta disminuida. Si hay

mayor deterioro, la persona con delirio pierde la atención en forma evidente y puede estar letárgico o agitado. La persona progresa a obnubilación y responde sólo a estímulos vigorosos o nocivos.

Debido a que es muy sencillo aplicarla. La escala de coma de Glasgow ha ganado una aceptación casi universal como método para valorar el nivel de conciencia en personas con lesión cerebral[3, 4] (tabla 20-3). Se les dan calificaciones de números a las respuestas de abertura ocular, respuestas verbales y respuestas motoras. La calificación total es la suma de la mejor respuesta en cada categoría.

TABLA 20-2 NIVELES DESCENDENTES DE CONCIENCIA Y SUS CARATCERÍSTICAS

NIVEL DE CONCIENCIA	CARACTERÍSTICAS
Conciencia completa	Despierto, alerta y orientado en tiempo, lugar y persona; comprende el lenguaje y las palabras escritas, y es capaz de expresar ideas
Confusión	Desorientado en tiempo, lugar o persona, dificultad de la memoria, dificultad para seguir órdenes
Letargo	Orientado en tiempo, lugar y persona, muy lento para los procesos mentales, actividad motora y lenguaje, responde al dolor adecuadamente
Obnubilación	Responde verbalmente con una palabra, excitable con la estimulación, responde adecuadamente a los estímulos dolorosos, sigue instrucciones simples, parece muy somnoliento
Estupor	Sin respuesta a menos que se apliquen estímulos vigorosos y repetidos, responde adecuadamente a estímulos dolorosos, se encuentra acostado quieto con mínimo movimiento espontáneo, puede emitir sonidos incomprensibles o abertura ocular
Coma	No responde adecuadamente a estímulos, estado semejante a estar dormido con los ojos cerrados, no emite sonidos verbales

Datos tomados de Hickey J. (2009). *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

TABLA 20-3 ESCALA DE COMA DE GLASGOW

PRUEBA	PUNTAJE*
Abertura ocular (E)	
Espontánea	4
Al habla	3
Ante estímulos dolorosos	2
Sin respuesta	1
Respuesta motora (M)	
Obedece instrucciones	6
Localiza el dolor	5
Flexión normal (retiro)	4
Flexión anómala (decorticación)	3
Extensión (descerebrado)	2
Sin respuesta	1
Respuesta verbal (V)	
Orientado	5
Conversación confusa	4
Palabras inadecuadas	3
Ruidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1

* Puntaje de GCS = E + M + V. Mejor calificación posible = 15; la peor posible = 3.

PUNTOS CLAVE

LESIÓN CEREBRAL Y NIVELES DE CONCIENCIA

- La conciencia es una función general que depende de una red neural difusa que incluye ambos hemisferios cerebrales y actividad de SAR.
- La alteración de la conciencia implica lesión cerebral difusa a ambos hemisferios cerebrales simultáneamente o SAR a cualquier nivel (médula a tálamo).
- En contraste, la lesión cerebral local provoca déficit neurológico pero no altera la conciencia.

Otras manifestaciones de deterioro de la función cerebral

Los elementos adicionales de la valoración neurológica inicia de una persona con lesión cerebral incluyen la revisión en busca de anomalías en el tamaño de las pupilas y su reacción a la luz, evidencia de postura en flexión o extensión anómala y patrones alterados de la respiración.

Reflejos pupilares y movimientos oculares. Aunque las pupilas al principio responden enérgicamente a la luz, pierden su reacción y se dilatan conforme se deteriora la función cerebral. Una pérdida bilateral de la respuesta pupilar a la luz indica lesiones del tronco cerebral. La pérdida unilateral de la respuesta pupilar a la luz se debe a lesión de las vías óptica u oculomotora. Se puede utilizar el reflejo oculocefálico (movimiento ocular de cabeza de muñeca) para determinar si los centros del tronco encefálico para el movimiento ocular están intactos (figura 20-2).

El reflejo oculocefálico es incompleto, y si no hay contraindicaciones, el reflejo oculovestibular (p. ej., prueba calórica con frío, en la cual se instila agua fría dentro del canal auditivo) se puede emplear para desencadenar nistagmo.

Postura anómala de flexión y extensión. Con el inicio temprano de la inconsciencia, hay ciertos movimientos combativos y dirigidos en respuesta al dolor. Conforme progresa el coma, los estímulos nocivos pueden iniciar rigidez y posturas anómalas si se interrumpen los tractos motores a niveles específicos. Estas posturas anómalas se clasifican como decorticación y descerebración[2]. La postura de decorticación (flexión) se caracteteriza por flexión de los brazos, muñecas y dedos, con abducción de las extremidades superiores (figura 20-6A). La postura de decorticación es resultado de lesiones del hemisferio cerebral o de la cápsula interna. La postura de descerebración (extensora) es resultado de un aumento en la excitabilidad muscular (figura 20-6B). Se caracteriza por rigidez de los brazos y las palmas de las manos separadas del cuerpo y con piernas extendidas rígidas y flexión plantar de los pies. Esta respuesta se presenta con el deterioro cefalocaudal cuando las lesiones del diencéfalo se extienden para afectar el mesencéfalo y el tronco cerebral superior. Las posturas de descerebración y decorticación son signos de mal pronóstico.

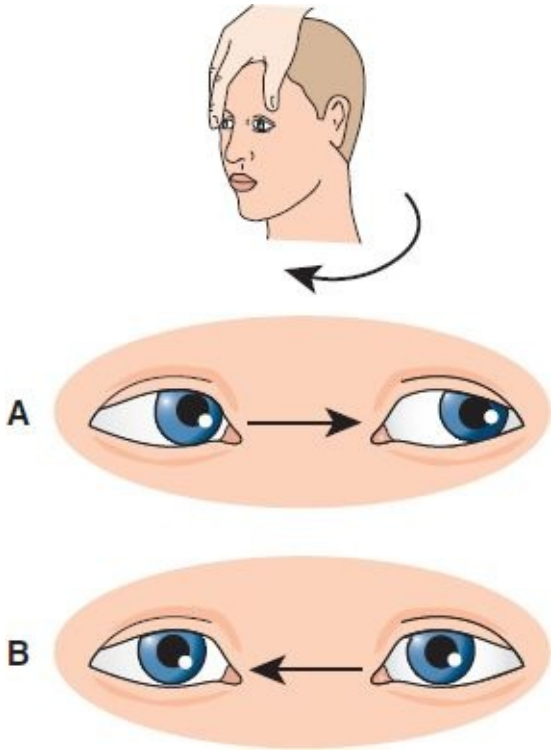


FIGURA 20-2 • Respuesta de cabeza de muñeca. La respuesta ocular de cabeza de muñeca demuestra que los reflejos estáticos vestibulares siempre están presentes sin interferencia o supresión del prosencéfalo. El daño grave al prosencéfalo o al tronco cerebral en sentido superior al puente de Varolio a menudo provoca la pérdida del control superior de estos reflejos vestibulares estáticos. Si la cabeza de la persona se mueve de un lado a otro o de arriba abajo, los ojos se moverán en una mirada conjugada hacia el lado opuesto, (**A**) como los de una muñeca con ojos contrarrestados. Si se observa el fenómeno de la cabeza de muñeca, se considera que la función del tronco cerebral a nivel del puente de Varolio está intacta (en una persona comatosa). En la persona inconsciente sin función del tronco cerebral intacta y reflejos estáticos vestibulares, los ojos permanecen en la posición media (fijos) o cambian en la misma dirección (**B**) conforme gira la cabeza.

Respuestas respiratorias. Cambios respiratorios tempranos incluyen bostezos y suspiros, con progresión a respiración de Cheyne-Stoke. Cuando avanza la lesión al mesencéfalo, las respiraciones cambian a hiperventilación neurógena central en la cual la frecuencia de las respiraciones puede exceder las 40 rpm por estimulación sin inhibición de los centros inspiratorios y espiratorios. Con la afectación medular, las respiraciones se vuelven atáxicas (es decir, totalmente incoordinadas e irregulares). Se presenta apnea por falta de respuesta a la estimulación por dióxido de carbono. A menudo se requiere apoyo ventilatorio completo en este punto.

Muerte cerebral

La muerte cerebral se define como la pérdida irreversible de la función del cerebro, incluido el tronco cerebral[5]. La irreversibilidad implica que la muerte

cerebral no se recupera. Algunas condiciones como la intoxicación farmacológica y metabólica pueden provocar el cese de las funciones cerebrales que es completamente irreversible, incluso cuando produce cese de las funciones cerebrales y electroencefalográficas (EEG). Es necesario excluirla antes de declarar que una persona tiene muerte cerebral.

Con los avances en el conocimiento científico y la tecnología que han propiciado los medios para mantener de manera artificial la función ventilatoria y circulatoria, la definición de muerte se ha tenido que reexaminar continuamente. En 2010, el Quality of Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology publicó la actualización de la directriz basada en evidencia para los parámetros clínicos que determinan muerte cerebral y procedimientos para probar a las personas mayores de 18 años de edad[5]. Según estos parámetros, «muerte cerebral es la ausencia de función cerebral clínica cuando la causa aproximada se conoce y es demostrablemente irreversible»[5]. Esta actualización encontró que los movimientos complejos-espontáneos y el desencadenante positivo falso del ventilador se presentan en personas que tienen muerte cerebral. También se encontró evidencia insuficiente para determinar el período de observación mínimo aceptable para asegurar que las funciones neurológicas han cesado de manera irreversible. Es seguro determinar apnea con la difusión apneica de la oxigenación, pero hay insuficiente evidencia para determinar el cese de la función cerebral[5]. Se requieren períodos prolongados de observación de ausencia de actividad cerebral si el paciente es un niño y en casos de sobredosis de fármacos (p. ej., barbitúricos, otros depresores del sistema nervioso central), toxicidad farmacológica (p. ej., bloqueadores neuromusculares, aminoglucósidos) y enfermedades neuromusculares como miastenia gravis, hipotermia y *shock*. Las circunstancias médicas podrían requerir el empleo de pruebas confirmatorias.

La documentación médica debe incluir la causa y la irreversibilidad de la condición, ausencia de reflejos del tronco cerebral y respuestas motoras al dolor, ausencia de respiración con presión del dióxido de carbono (PCO_2) de 60 mm Hg o más, y la justificación para la utilización de pruebas confirmatorias y sus resultados. La apnea se confirma después de la ventilación con oxígeno puro 10 min antes del retiro del ventilador, seguida de flujo pasivo de oxígeno. Este método permite que la PCO_2 se eleve a 60 mm Hg después de un período de apnea de 10 min sin reducción riesgosa del contenido de oxígeno de la sangre. Si los reflejos respiratorios están intactos, la hipercapnia que se desarrolla debe estimular el esfuerzo ventilatorio en los

primeros 30 s. Los esfuerzos respiratorios espontáneos indican que el tronco cerebral está funcionando. Las pruebas confirmatorias de muerte celular incluyen angiografía convencional (p. ej., ausencia de llenado intracerebral a nivel de la bifurcación de la carótida o del polígono de Willis), la ecografía Doppler transcraneal, la gammagrafía cerebral con hexametilpropoleneamina oxima marcada con tecnesio 99m (p. ej., sin captación del isótopo en el parénquima cerebral), potenciales evocados somatosensoriales, y EEG. En Estados Unidos, las pruebas de EEG a menudo se emplean para establecer muerte celular. Las pruebas de EEG deberán revelar ausencia de actividad eléctrica durante al menos 30 min de registro que se apega a los criterios clínicos técnicos mínimos para registro de EEG en la sospecha de muerte cerebral como lo establece la American Electroencephalographic Society (incluidos instrumentos de EEG de 16 canales).

Estado vegetativo persistente

Los avances en la atención de personas con lesión cerebral durante las décadas pasadas han provocado supervivencia en muchas personas que antes habrían muerto. Desafortunadamente, casi todas las personas en coma prolongado que sobreviven evolucionan a lo que se conoce como *estado vegetativo persistente*. El estado vegetativo se caracteriza por pérdida de la función cognitiva e inconciencia de sí mismo y del entorno. Las funciones refleja y vegetativa persisten, incluidos los ciclos de sueño-vigilia[6]. Estas personas tienen abertura espontánea de los ojos sin conciencia concurrente, a menudo esto confunde a las familias esperanzadas. Las personas en estado vegetativo requieren alimentación distinta a la vía oral y atención de enfermería completa.

Los criterios diagnósticos para el estado vegetativo incluyen ausencia de conciencia de sí mismo y del entorno e incapacidad para interactuar con los demás; la ausencia de respuestas conductuales voluntarias sostenidas o reproducibles; la falta de comprensión del lenguaje; la función hipotalámica y del tronco cerebral suficientemente conservada para mantener la vida; la incontinencia intestinal y vesical; y los reflejos de los pares craneales (p. ej., pupilar, náuseas) y raquídeos variablemente conservados[6]. El diagnóstico de estado vegetativo persistente requiere que la condición haya continuado por lo menos un mes. El estado de mínima conciencia se ha definido con un estado de excitación similar al estado vegetativo persistente, pero con la distinción de la presencia objetiva de cierta conciencia por parte del paciente[7].

Mecanismos de lesión cerebral

La lesión del tejido cerebral puede ser resultado de varias condiciones que incluyen traumatismo, tumores, accidente cerebrovascular, desajustes metabólicos y trastornos degenerativos. El daño cerebral resultado de estos trastornos incluye varias vías comunes, que incluidos los efectos de la isquemia, lesión de aminoácidos excitadores, edema cerebral y lesión por aumento de la presión intracraneal (PIC). En muchos casos, los mecanismos de lesión están interrelacionados.

Lesión hipóxica e isquémica

Los requerimientos energéticos del cerebro se satisfacen principalmente por trifosfato de adenosina (ATP). La capacidad de la circulación cerebral para liberar oxígeno en concentraciones suficientemente altas para facilitar el metabolismo de la glucosa y generar ATP es esencial para la función cerebral. Aunque el cerebro constituye sólo 2% del peso del cuerpo, recibe 15% del gasto cardíaco restante y representa 20% del consumo de oxígeno[8, 9]. Por lo tanto, la privación de oxígeno o de flujo sanguíneo puede tener un efecto dañino en las estructuras cerebrales.

Por definición, hipoxia denota una privación de oxígeno con mantenimiento del flujo sanguíneo (perfusión) en tanto que isquemia es una situación de reducción mayor o interrupción del flujo sanguíneo. El cerebro tiende a tener diferentes sensibilidades a las 2 condiciones. En tanto que la hipoxia interfiere con la liberación de oxígeno, la isquemia interfiere con la liberación de oxígeno y glucosa así como con la eliminación de desechos metabólicos. La hipoxia por lo general se presenta en condiciones como exposición a una presión atmosférica reducida, intoxicación por monóxido de carbono, anemia grave, y falta de oxigenación de la sangre. Dado que hipoxia indica disminución de las concentraciones de oxígeno en el tejido cerebral, produce un efecto depresor generalizado en el cerebro. Las neuronas son capaces de mantener un metabolismo anaeróbico sustancial y son tolerantes a la hipoxia pura. Por lo general, produce euforia, desgano, somnolencia y dificultad para resolver problemas. Se pueden presentar inconsciencia y convulsiones cuando la hipoxia es súbita e intensa. Sin embargo, los efectos de la hipoxia grave (p. ej., anoxia) en la función cerebral pocas veces se observan porque la condición rápidamente provoca paro cardíaco e isquemia.

La isquemia cerebral puede ser focal, como en el accidente cerebrovascular, o total, como en el paro cardíaco. En la isquemia total, el flujo sanguíneo a todo el cerebro está alterado. En contraste, durante la

isquemia focal, sólo una región del cerebro está poco perfundida, como en el accidente cerebrovascular isquémico. La circulación colateral aporta sangre a las áreas cerebrales no afectadas durante la isquemia focal. La perfusión colateral incluso puede dar sustratos suficientes a los bordes de la región isquémica focal para mantener un bajo nivel de actividad metabólica, con lo que se conserva la integridad de la membrana. Al mismo tiempo, la interrupción en la liberación de glucosa bajo estas condiciones anaerobias provoca una producción adicional de ácido láctico y agotamiento de los depósitos de ATP[8].

Isquemia total. La isquemia total se presenta cuando el flujo sanguíneo es inadecuado para cubrir las demandas metabólicas en todo el cerebro. El resultado es un espectro de trastornos neurológicos que reflejan disfunción cerebral total. Se presenta inconsciencia en unos segundos de isquemia total, como la que se presenta por cese completo del flujo sanguíneo, como en el paro cardíaco, o con la disminución marcada del flujo sanguíneo, como en las arritmias cardíacas graves. Si la circulación cerebral se restablece de inmediato, la conciencia se recupera rápidamente. Sin embargo, si el flujo sanguíneo no se restablece rápido, se presentan cambios patológicos graves. Las fuentes de energía, glucosa y glucógeno, se agotan en 2 min a 4 min, y los depósitos celulares de ATP se agotan en 4 min a 5 min. Aproximadamente 50% a 75% del requerimiento total de energía del tejido neuronal se gasta en mecanismos de mantenimiento de los gradientes iónicos a través de la membrana celular (p. ej., bomba de sodio y potasio) lo que provoca flujos de sodio, potasio y calcio[10]. La entrada excesiva de sodio provoca edema neuronal e intersticial. La entrada de calcio inicia una cascada de sucesos que incluyen la liberación de enzimas intracelulares y nucleares que provoca destrucción celular. Cuando la isquemia es suficientemente grave o prolongada, se presenta infarto o muerte de todos los elementos celulares del cerebro. Incluso si se restablece el flujo sanguíneo, si se exceden los umbrales de lesión, se presenta muerte celular permanente. Además, la reperfusión de los tejidos lesionados puede provocar lesión cerebral secundaria por medio de la liberación de células inflamatorias y subproductos tóxicos, incluidos aminoácidos excitadores. Tal lesión de reperfusión compone el daño isquémico inicial.

El patrón de isquemia total refleja el ajuste anatómico de los vasos cerebrales y la sensibilidad de varios tejidos cerebrales para la privación de oxígeno[11] (figura 20-3). La sensibilidad neuronal selectiva a la falta de oxígeno es más aparente en las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas

del sector Sommer del hipocampo, en donde la muerte celular se presenta más rápido después de la isquemia total. El ajuste anatómico de los vasos sanguíneos cerebrales predispone a 2 tipos de lesión: infartos en zona marginal y necrosis laminar.

Los infartos en la zona marginal están concentrados en zonas del borde anatómicamente vulnerables entre los territorios superpuestos irrigados por las principales arterias cerebrales, notablemente la arteria cerebral media, anterior o posterior. El territorio superpuesto en los extremos distales de estos vasos forman áreas extremadamente vulnerables en términos de isquemia total, llamadas *zonas marginales*. Durante casos como hipotensión grave, estos territorios distales sufren una profunda disminución del flujo sanguíneo, lo que los predispone a isquemia focal e infarto de los tejidos cerebrales. Por lo tanto, la isquemia total puede provocar infartos focales que se presentan en los bordes entre los territorios vasculares principales. Esto contrasta con la isquemia principalmente focal en la cual el patrón de infarto está dentro de un territorio vascular. La necrosis laminar se refiere a segmentos cortos, serpinginosos de necrosis que se presentan dentro y paralelos a la corteza cerebral, en áreas irrigadas por las arterias penetrantes. La sustancia gris de la corteza cerebral recibe su principal aporte sanguíneo a través de las arterias penetrantes cortas que emergen en los ángulos rectos de los vasos más grandes en la piamadre y después forman una cascada conforme se ramifican formando una rica red capilar. La pérdida abrupta de la presión arterial disminuye de manera importante el flujo a través de estos canales capilares. Dado que la tercera capa cortical es más sensible a la isquemia, la necrosis que se desarrolla es laminar y más grave en esta capa profunda de la corteza.

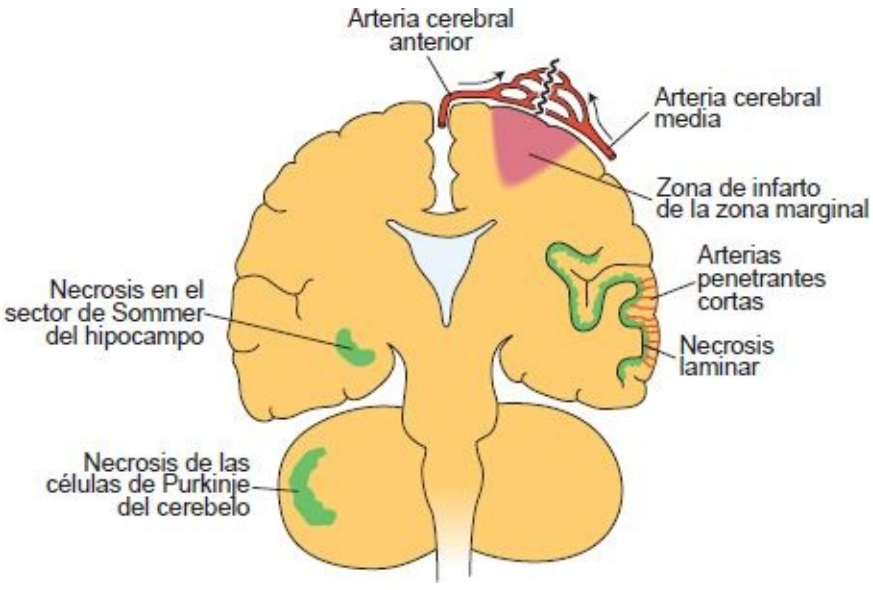


FIGURA 20-3 • Consecuencia de la isquemia general. Un daño general induce lesiones que reflejan la arquitectura vascular (infartos en la zona marginal, necrosis laminar) y la sensibilidad de los sistemas neuronales individuales (células piramidales de la sección de Sommer, células de Purkinje) (cortesía de Dimitri Karetnikov, artist.) (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1309). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los déficits neurológicos que resultan de la lesión isquémica total varían ampliamente. Si el período de ausencia de flujo o flujo bajo es mínimo, el daño neurológico por lo general es mínimo o nulo. Cuando el período es extenso o la reanimación es prolongada, el cuadro clínico neurológico inicial es de coma, pupilas dilatadas y fijas, y postura motora anómala. Si la persona sobrevive, hay una mejoría gradual del estado neurológico, aunque persisten los déficits cognitivos y focales, y evitan el retorno a los niveles preisquémicos de funcionamiento.

Una excepción a este período es la circunstancia de ahogamiento con agua fría en el cual la persona, especialmente un niño, es sumergido en agua fría por más de 10 min[12]. Se desarrolla hipotermia y reducen los requerimientos metabólicos cere brales por oxígeno, minimiza la acidosis intracelular, y disminuyen los efectos de los subproductos excitóxicos. En este caso, la recuperación es rápida y notable, y la reanimación no se debe suspender en forma precipitada.

El tratamiento de la isquemia cerebral total varía con la causa subyacente (p. ej., paro cardíaco, ahorcamiento, ataque de asma). Las metas generales comunes en todos los casos están dirigidas en dar oxígeno al cerebro lesionado y disminuir las necesidades metabólicas del tejido cerebral durante el estado de ausencia de flujo. Se requiere apoyo hemodinámico dirigido a restablecer la perfusión sistémica y cerebral. El apoyo respiratorio que incluye ventilación mecánica y oxígeno complementario están indicados. Los métodos para disminuir la temperatura cerebral como una medida para disminuir el metabolismo cerebral, como en el ahogamiento en agua fría, son eficaces para ciertos pacientes después del paro cardíaco[13]. La hemodilución normovolémica se utiliza para resolver la acumulación de flujo sanguíneo cerebral durante la perfusión. Debido a que la hipoglucemia y la hiperglucemia afectan en forma adversa el resultado en personas con isquemia total, el control de la glucemia alrededor del nivel de 140 mg/dl es adecuado[13, 14].

Lesión cerebral excitotóxica

En varios trastornos neurológicos, la lesión a las neuronas puede ser causada por varios mediadores, incluidos aminoácidos excitadores, catecolaminas,

óxido nítrico, radicales libres, células inflamatorias, apoptosis y proteasas intracelulares[15]. Las condiciones neurológicas involucradas en la lesión excitotóxica varían desde daño agudo como en el accidente cerebrovascular, lesión hipoglucémica y traumatismo para los trastornos degenerativos crónicos como la enfermedad de Huntington y posiblemente la demencia de Alzheimer. El término *excitotoxicidad* se acuñó para la vía final común para la lesión y muerte neuronal desencadenada por una excesiva actividad de los neurotransmisores excitadores y sus efectos mediados por receptor.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, y su interacción con receptores específicos es responsable de muchas funciones de orden superior, incluida la memoria, cognición, movimiento y sensibilidad[15]. Muchas de las acciones del glutamato se relacionan con canales iónicos operados por receptor. Un subtipo en particular, el receptor de N-metil-Daspartato (NMDA) se ha implicado como causa de lesión del SNC[15]. Este subtipo de receptor de glutamato abre un conducto de calcio de gran diámetro que permite que los iones de calcio y sodio entren a la célula y permite que los iones de potasio salgan, lo que provoca potenciales de acción prolongados (segundos). La concentración intracelular de glutamato es aproximadamente 16 veces la concentración extracelular[15]. Normalmente, las concentraciones extracelulares de glutamato están estrictamente reguladas, las cantidades excesivas se eliminan y se transportan activamente a los astrocitos y las neuronas.

Durante la isquemia prolongada, los mecanismos de transporte de glutamato se inmovilizan, causando que se acumule el glutamato extracelular. Además, el glutamato intracelular es liberado de las células dañadas. Este exceso de glutamato dirige entonces la abertura incontrolada de los conductos de NMDA operados por el receptor, provocando un aumento en el calcio intracelular. El exceso de calcio intracelular provoca una serie de procesos mediados por calcio llamada la *cascada de calcio* (figura 20-4), incluida la liberación de enzimas intracelulares que provocan degradación proteínica, formación de radicales libres, peroxidación de lípidos, fragmentación de ácido desoxirribonucleico (ADN), lesión mitocondrial, ruptura nuclear y después, muerte celular.

Los efectos de la toxicidad aguda por glutamato pueden ser reversibles si el exceso de glutamato se puede eliminar o si sus efectos se pueden bloquear antes de que progrese la cascada completa de sucesos. Los medicamentos llamados *neuroprotectores* se han desarrollado para interferir con la cascada de calcio y de esta manera reducir la lesión celular cerebral. Estas estrategias

farmacológicas pueden proteger tejido cerebral viable del daño irreversible en el caso de excitotoxicidad. Las estrategias farmacológicas que se están explorando incluyen las que inhiben la síntesis o liberación de transmisores aminoácidos excitadores; las que bloquean los receptores NMDA; estabilizan el potencial de membrana para evitar el inicio de la cascada de calcio empleando lidocaína y ciertos barbitúricos; y específicamente bloquear ciertas proteasas intracelulares, endonucleasas y lipasas que se sabe son citotóxicas[15]. El medicamento riluzol, actúa a nivel presináptico para inhibir la liberación de glutamato, en la actualidad se está utilizando en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (capítulo 19). En el caso de accidente cerebrovascular isquémico, los mecanismos múltiples de acción farmacológica, incluido el bloqueo del receptor de NMDA, la manipulación de óxido nítrico, la supresión inflamatoria, y la abertura de los conductos de potasio están en estudio[15].

Las neuronas del SNC se dividen en 2 categorías principales: macroneuronas y microneuronas. Las macroneuronas son células grandes con axones prolongados que salen de la red local de neuronas intercomunicantes para enviar potenciales de acción a otras regiones del sistema nervioso a distancias de centímetros a metros (p. ej., motoneuronas superiores que se originan en la corteza motora que se comunican con otras motoneuronas inferiores de la médula espinal que controlan el movimiento de las piernas). Hay miles de macroneuronas. Las microneuronas son células muy pequeñas íntimamente relacionadas con el circuito local y son miles de millones, sus axones transmiten potenciales de acción a otros miembros de la misma red local. La red de microneuronas es la que aporta el circuito analítico, integrativo y de aprendizaje que es la base para la función de orden superior del SNC. Muchas macroneuronas emplean glutamato como neurotransmisor en su comunicación excitadora con las microneuronas. Las microneuronas de la corteza cerebral y del hipocampo son particularmente vulnerables a la estimulación excesiva de los receptores NMDA de glutamato y los efectos neurotóxicos de las concentraciones elevadas de calcio intracelular. Dada su mayor vulnerabilidad, muchas de las interneuronas pequeñas que constituyen partes esenciales de las funciones de control complejo y memoria del cerebro están selectivamente dañadas, incluso si el resto del cerebro sobrevive a la lesión. Este patrón podría participar en los efectos a largo plazo del daño cerebral, que con frecuencia incluye reducciones sutiles de las funciones cognitiva y de memoria.

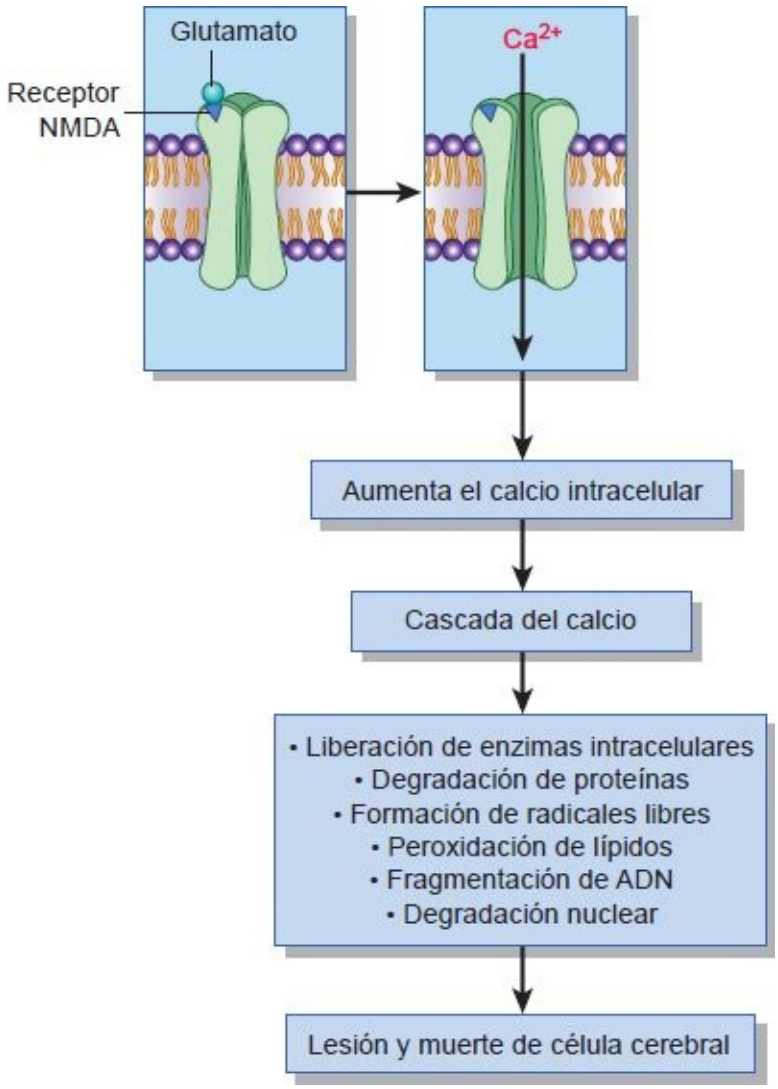


FIGURA 20-4 • El papel del receptor de glutamato NMDA en la lesión de células cerebrales.

Aumento de la presión intracraneal

El cerebro está dentro de los rígidos confines del cráneo, lo que lo hace particularmente susceptible a aumentos de la presión intracraneal (PIC). El aumento de la PIC es una vía común de lesión cerebral por diferentes tipos de lesiones y agentes. El exceso de PIC puede obstruir el flujo sanguíneo cerebral, destruir a las células cerebrales, desplazar al tejido cerebral (como en la hernia) y dañar las estructuras cerebrales delicadas (tabla 20-4).

La cavidad craneal contiene sangre (aproximadamente 10%), tejido cerebral (en promedio 80%) y LCR (un 10%) en los confines rígidos de un cráneo no expandible[2]. Cada uno de estos volúmenes contribuye a la PIC, que por lo general se mantiene dentro de un parámetro de 0 mm Hg a 15 mm Hg cuando se mide en los ventrículos laterales. Los volúmenes de cada uno de

estos componentes varían ligeramente sin provocar cambios marcados en la PIC. Esto se debe a que los pequeños incrementos en el volumen de un componente se compensan por una disminución en el volumen de uno o ambos de los otros 2 componentes. Este equilibrio dinámico se conoce como la *hipótesis de Monro-Kellie*[2]. La variación anómala en el volumen intracraneal con cambios subsecuentes en la PIC puede ser causada por un cambio de volumen en cualquiera de los 3 componentes intracraneales. Por ejemplo, un aumento en el volumen tisular puede ser resultado de un tumor cerebral, edema cerebral o sangrado hacia el tejido cerebral. Se presenta aumento del volumen sanguíneo cuando hay vasodilatación de los vasos cerebrales u obstrucción de la salida venosa. La producción excesiva, disminución de su absorción o circulación obstruida de LCR provoca el potencial de un aumento en el componente de LCR. La hipótesis de Monro-Kellie explica la compensación recíproca que se presenta entre los 3 compartimentos intracraneales (sangre, tejido cerebral y LCR)[2].

TABLA 20-4 SIGNOS TEMPRANOS Y TARDÍOS DE AUMENTO DE LA PIC

SIGNOS	SIGNO TEMPRANO	SIGNO TARDÍO
Nivel de conciencia	Disminución de la alerta a somnolencia	Estupor o coma
Tamaño de la pupila y reacción a la luz	Reacción modesta y vaga	Grande y no reactiva
Función motora	Hemiparesia	Hemiplejia
Signos vitales	Sin cambio	Hipertensión, ampliación de la presión del pulso, bradicardia, patrones respiratorios anómalos
Otros signos	Cefalea, lenguaje torpe	Vómito

De los 3 volúmenes intracraneales, el volumen tisular está relativamente restringido en su capacidad para cambiar. El volumen de sangre y LCR son los más capaces de compensar los cambios de la PIC. Los aumentos iniciales en la PIC son amortiguados por una translocación de LCR al espacio subaracnoideo y aumento de la reabsorción. La capacidad compensadora del compartimento sanguíneo está limitada por la pequeña cantidad de sangre que está en la circulación cerebral. Los vasos sanguíneos cerebrales contienen menos de 10% del volumen intracraneal, la mayoría está contenida en el sistema venoso de baja presión. Conforme se agota la capacidad amortiguadora de volumen de este compartimento, la presión venosa aumenta, y el volumen sanguíneo cerebral y la PIC se elevan. También, el flujo sanguíneo cerebral está altamente controlado por mecanismos autorreguladores, los cuales afectan su capacidad compensadora. Las condiciones como la isquemia y la elevación de la PCO_2 parcial en la sangre producen una vasodilatación compensadora de los vasos

sanguíneos cerebrales. Una disminución en la PCO_2 tiene el efecto opuesto. Por esta razón, la hiperventilación, que provoca una disminución de la PCO_2, algunas veces se utiliza en el tratamiento de la PIC.

El impacto de los aumentos en el volumen de la sangre, tejido cerebral o del LCR varía entre las personas y depende del grado de aumento, eficacia de los mecanismos compensadores y elasticidad del tejido cerebral. La elasticidad representa el índice de cambio en volumen para el cambio resultante en la presión (elasticidad = cambio en el volumen/cambio en la presión)[2]. En el caso de los volúmenes y presión intracraneal, el aumento en el volumen intracraneal tendrá poco o ningún efecto en la PIC mientras la elasticidad sea alta. Los factores que influyen en la elasticidad incluyen el grado de aumento de volumen, el tiempo para el ajuste y el tamaño de los compartimentos intracraneales. Por ejemplo, los incrementos modestos del volumen durante períodos prolongados se pueden acomodar más fácilmente que una cantidad comparable introducida en un corto tiempo.

La presión de perfusión cerebral (PPC) que representa la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIC (PPC = PAM – PIC) es el gradiente de presión que dirige el flujo sanguíneo al cerebro[9, 16]. La PPC normal varía de 70 a 100 mm Hg. La isquemia cerebral se desarrolla a niveles por debajo de 40 mm Hg[2]. Cuando la presión de la cavidad craneal llega o excede la de PAM, la perfusión tisular es inadecuada, se presenta hipoxia celular y se presenta muerte neuronal. Las neuronas corticales altamente especializadas son las más sensibles al déficit de oxígeno. Una disminución en el nivel de conciencia es uno de los primeros y más confiables signos de aumento de PIC. La hipoxia celular continua provoca deterioro neurológico general. El nivel de conciencia se deteriora desde alerta hasta confusión, letargo, obnubilación, estupor y coma.

Uno de los signos tardíos que se observan con una elevación marcada en la PIC es la tríada de Cushing (reflejo), la cual se desencadena por isquemia del centro vasomotor en el tronco cerebral. Las neuronas en el centro vasomotor responden directamente a la isquemia al producir una marcada elevación en la PAM en un intento por aumentar la PPC, acompañada de una ampliación de la presión del pulso y disminución refleja de la frecuencia cardíaca. Estos 3 signos (es decir, hipertensión, bradicardia y ampliación de la presión del pulso) se llaman el *reflejo de Cushing* y son indicadores importantes pero tardíos de aumento en la PIC[17].

Hernia cerebral

El cerebro está protegido por el cráneo inexpandible y los tabiques de soporte, la hoz del cerebro y la tienda del cerebelo, que dividen la cavidad intracraneal en fosas o compartimentos que normalmente protegen contra el movimiento excesivo. La hoz del cerebro es un tabique fusiforme que separa los 2 hemisferios. La tienda del cerebelo divide la cavidad craneal en fosas anterior y posterior. Esta vaina dural inflexible se extiende posteriormente desde los bordes petrosos óseos y anterior a la apófisis clinoides, inclinándose hacia abajo y afuera desde su borde medial para unirse lateralmente al hueso occipital. Extendiéndose posteriormente hacia el centro de la tienda está una gran abertura semi circular llamada la *incisura* o *muesca tentorial*. El lóbulo temporal descansa en la incisura tentorial y el mesencéfalo ocupa la porción anterior de la muesca tentorial. El cerebelo está estrechamente opuesto al dorso del mesencéfalo y llena la parte posterior de la muesca. Existen otras asociaciones anatómicas importantes entre las arterias cerebral anterior, carótida interna, comunicante posterior y cerebelar posterior y superior y la inci sura. El nervio oculomotor (PC III) surge de la superficie mediolateral de cada pedúnculo justo por debajo de la tienda del cerebelo.

La herniación cerebral representa un desplazamiento del tejido cerebral bajo la hoz del cerebro o a través de la muesca tentorial o incisura de la tienda del cerebelo (figura 20-5). Se presenta cuando una PIC elevada en un compartimento cerebral provoca desplazamiento del tejido cerebral hacia un área de PIC menor. Los diferentes tipos de síndromes de hernia se basan en el área del cerebro que está herniada y la estructura bajo la cual se ha empujado. Por lo general, se dividen en 2 amplias categorías, supratentorial e infratentorial, con base en que estén localizados por arriba o debajo de la tienda del cerebelo.

Hernias supratentoriales. Plum y Posner[1] describieron 3 principales patrones de hernia supratentorial en su trabajo clásico: cuerpo calloso, transtentorial central y transtentorial del gancho o uncus. El tabla 20-5 describe las estructuras clave y los signos clínicos de estos 3 tipos de hernia. De los 3, la hernia del cuerpo calloso tiene el riesgo menor en términos de resultados clínicos[2]. Las hernias transtentoriales provocan 2 síndromes distintos; un síndrome transtentorial y uno central. En la clínica, presentan distintos patrones al principio de su curso pero ambos se unen en un patrón similar cuando comienzan a afectar a nivel del mesencéfalo y por debajo (estructuras del tronco cerebral).

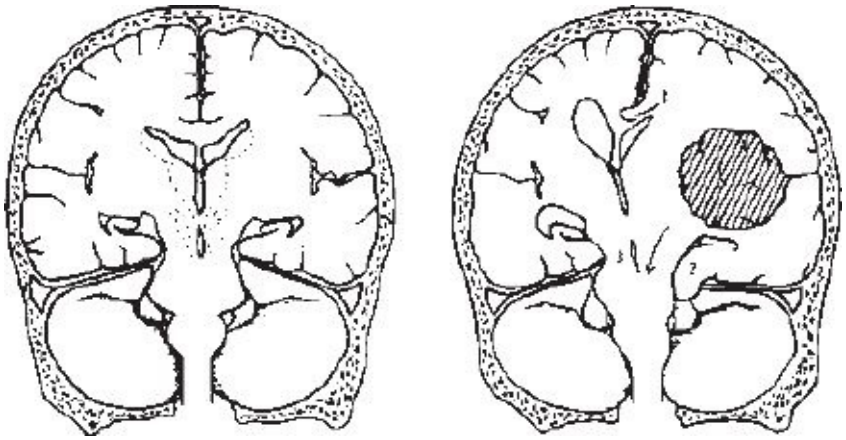


FIGURA 20-5 • Patrones de hernia. Cerebro normal (**izquierda**) hernias supratentoriales (**derecha**). (**1**) Hernia de la cisura del cuerpo calloso bajo la hoz del cerebro (**2**) Hernia del lóbulo temporal hacia la muesca tentorial. (**3**) Desplazamiento hacia abajo del tronco cerebral a través de la muesca (de Hickey J. (2009). *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing* (6ª ed., p. 279). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

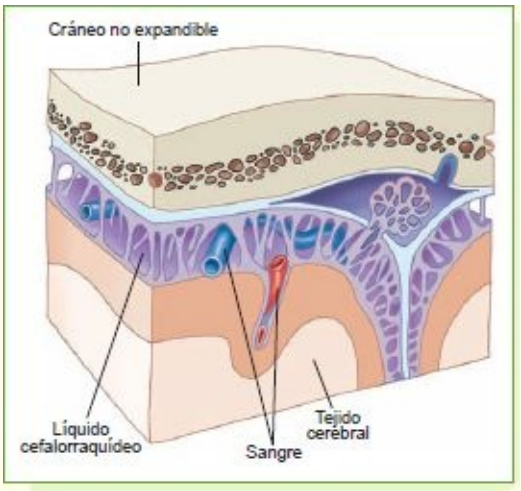
Comprensión

Presión intracraneal

La PIC es la presión dentro de la cavidad intracraneal. Se determina por (1) las relaciones de presiónvolumen entre el tejido cerebral, el LCR y la sangre en la cavidad intracraneal; (2) la hipótesis de MonroKellie que se relaciona con cambios recíprocos entre los volúmenes intracraneales; y (3) la elasticidad del cerebro y su capacidad para amortiguar cambios en el volumen intracraneal.

Volúmenes y presión intracraneal

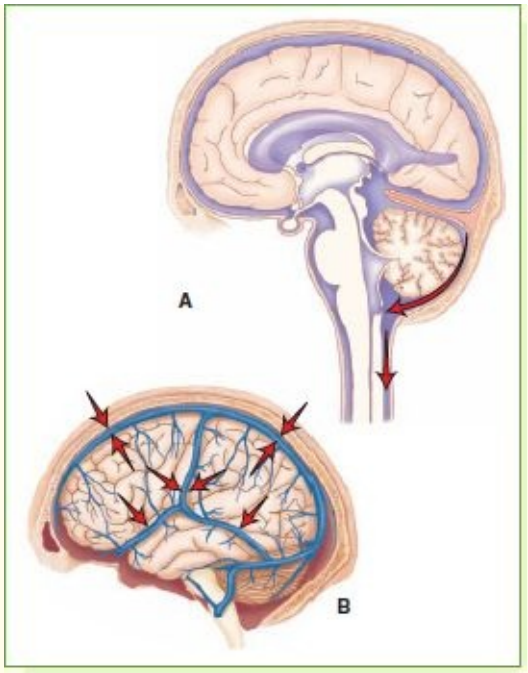
La PIC representa la presión ejercida por el tejido esencialmente incompresible y los volúmenes de líquidos de los 3 compartimentos contenidos dentro de los confines rígidos del cráneo: el tejido cerebral y el líquido intersticial (80%), la sangre (10%) y el LCR (10%).



Hipótesis de Monro-Kellie

Normalmente, existe una relación recíproca entre los 3 volúmenes intracraneales; de tal manera que la PIC se mantiene dentro de los límites normales. Dado que estos volúmenes son prácticamente incompresibles, un cambio en un componente se debe equilibrar por un efecto casi igual y opuesto en uno o más de los otros componentes. Esto se conoce como la *hipótesis de Monro-Kellie*.

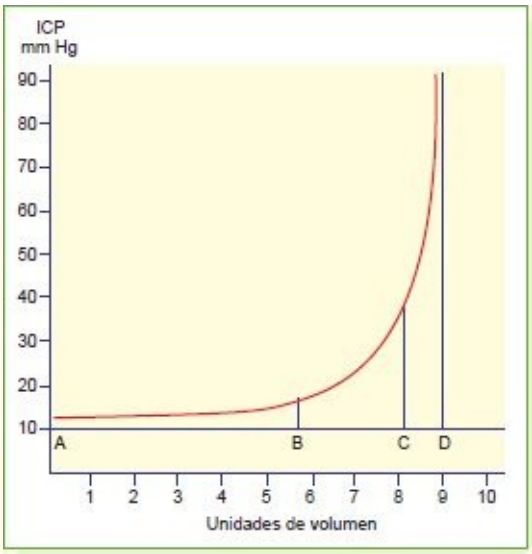
De los 3 volúmenes intracraneales, el líquido en el compartimento del LCR es el que se desplaza con mayor facilidad. El LCR (A) se puede desplazar de los ventrículos y espacio subaracnoideo al espacio subaracnoideo raquídeo, y también puede haber absorción aumentada o disminución de la producción. Dado que la mayor parte de la sangre en la cavidad craneal está contenida en el sistema venoso de baja presión, la compresión venosa (B) sirve como un medio para desplazar el volumen sanguíneo.



Curva de elasticidad y volumen-presión

La elasticidad se refiere a la facilidad con la cual un cuerpo se puede comprimir o deformar, es una medida de la capacidad del cerebro para mantener su PIC durante los cambios en el volumen intracraneal. La elasticidad (C) representa el índice de cambio (Δ) en volumen (V) para cambiar la presión (P): $C = \Delta V/\Delta P$.

Los efectos dinámicos de los cambios en el volumen y elasticidad intracraneal en la PIC se pueden ilustrar en la gráfica con el volumen representado en el eje horizontal y la PIC en el eje vertical. La forma de la curva demuestra el efecto en la PIC al agregar volumen a la cavidad intracraneal. Desde los puntos A a B, los mecanismos compensadores son adecuados, la elasticidad es alta y la PIC permanece relativamente constante conforme se agrega volumen en la cavidad intracraneal. En el punto B, la PIC es relativamente normal, pero los mecanismos compensadores han llegado a sus límites, disminuye la elasticidad, y la PIC comienza a elevarse con cada cambio de volumen. Desde los puntos C a D los mecanismos compensadores se han excedido y la PIC se eleva significativamente con cada aumento en el volumen conforme se pierde la elasticidad.



De Hickey J. V. (2009). *Neurological and neurosurgical nursing* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

La hernia del cuerpo calloso incluye el desplazamiento de la circunvolución del cuerpo calloso y del hemisferio por debajo de los bordes agudos de la hoz del cerebro hasta el lado opuesto del cerebro. El desplazamiento de la hoz puede comprimir el tejido cerebral local y el aporte sanguíneo proveniente de la arteria cerebral anterior, causando isquemia y edema, lo cual aumenta más la PIC. La debilidad unilateral o bilateral de la pierna es un signo temprano de hernia inminente del cuerpo calloso.

Las hernias transtentoriales centrales incluyen el desplazamiento inferior de los hemisferios cerebrales, los ganglios basales, el diencéfalo y el mesencéfalo a través de la incisura tentorial. El diencéfalo se puede comprimir contra el mesencéfalo con tal fuerza que se presenta edema y hemorragia. Puede o no estar relacionado con hernia transtentorial o lateral. En la etapa diencefálica temprana, hay alteración de la conciencia, pupilas pequeñas bilaterales (aproximadamente 2 mm de diámetro) con un amplio rango de constricción y respuestas motoras al dolor que son dirigidas o semidirigidas (localizadas) y a menudo asimétricas. La alteración de la conciencia, que es el primer signo de hernias centrales, es provocada por presión en la SAR en el mesencéfalo superior, lo cual es responsable de la debilidad. Conforme progresa la hernia a la etapa diencefálica tardía, la estimulación doloroso provoca una postura de decorticación la cual puede ser asimétrica (figura 20-6A) y hay respiraciones que aumentan y disminuyen con períodos de apnea (respiraciones de Cheyne-Stokes). Con la afectación del mesencéfalo, las

pupilas están fijas y de tamaño medio (aproximadamente 5 mm de diámetro) y la aducción refleja de los ojos está alterada; el dolor provoca una posición de descerebración (figura 20-6B); y las respiraciones cambian de Cheyne-Stokes a hiperventilación neurógena en la cual la frecuencia puede ser mayor de 40/min por la estimulación sin inhibición de los centros inspiratorios y espiratorios. La progresión para afectar la parte inferior del puente de Varolio y parte superior de la médula espinal produce unas upilas en un punto medio fijo (3 mm a 5 mm) con pérdida de la abducción refleja y aducción de los ojos, y ausencia de las respuestas motoras o sólo flexión de la pierna con el estímulo doloroso. Una vez que el área de hernia ha progresado más allá del diencéfalo y hacia el mesencéfalo y el tronco cerebral, el proceso por lo general es irreversible y el pronóstico es malo[2].

TABLA 20-5 ESTRUCTURAS Y SIGNOS CLÍNICOS DE HERNIAS, DEL CUERPO CALLOSO, CENTRAL Y SUPRATENTORIAL

SÍNDROME DE HERNIA	ESTRUCTURAS AFECTADAS	SIGNOS CLÍNICOS CLAVE
Cuerpo calloso	Arteria cerebral anterior	Debilidad de las piernas
Transtentorial central	SAR	Alteración del nivel de conciencia
	Tracto corticoespinal	Postura de decorticación
		Deterioro cefalocaudal
Supratentorial	Pedúnculo cerebral	Hemiparesia
	Nervio oculomotor	Dilatación ipsilateral de la pupila
	Arteria cerebral posterior	Pérdida del campo visual
	Amígdala cerebelar	Paro respiratorio
	Centro respiratorio	

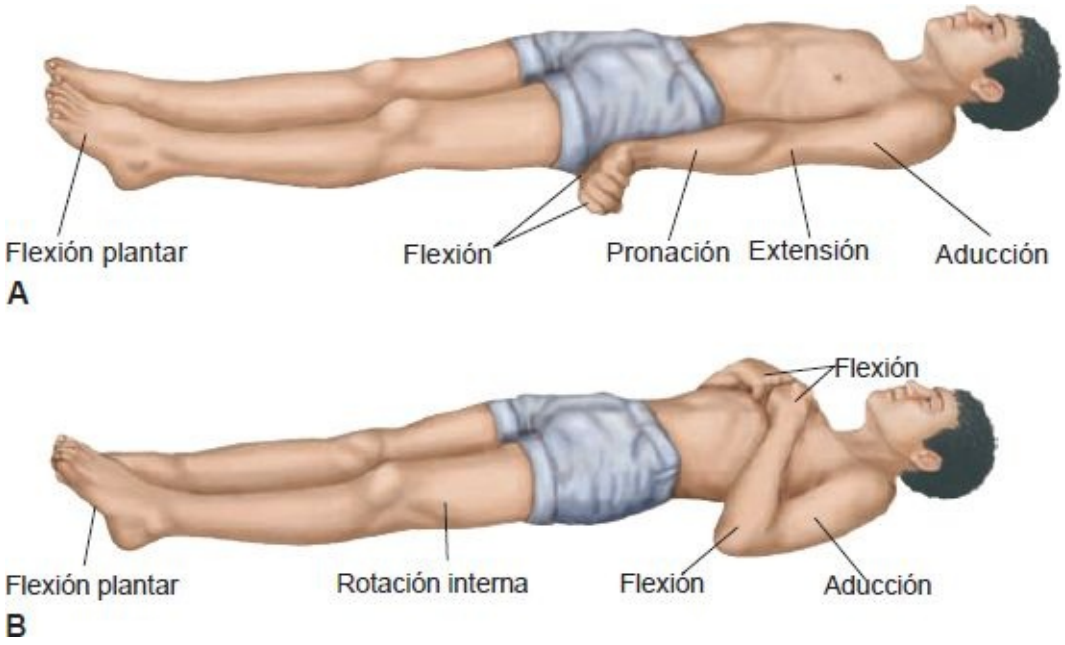


FIGURA 20-6 • Postura anómala. (**A**) rigidez de decorticación. En la rigidez de decorticación. Los brazos se mantienen a ambos lados con los codos, muñecas y dedos flexionados. Las piernas están extendidas y con rotación interna. Los pies tienen flexión plantar. (**B**) Rigidez de descerebración. En la rigidez de descerebración las quijadas están apretadas y el cuello está extendido. Los brazos están en aducción y rígidamente extendidos y los codos con los antebrazos pronos con las muñecas y los dedos flexionados (tomado de Hickey J. (2009). *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing* (6ª ed., p. 172). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La hernia transtentorial del uncus se presenta cuando una masa lateral empuja el tejido cerebral hacia el centro y fuerza la cara medial del lóbulo temporal, la cual contiene el uncus y la circunvolución del hipocampo, bajo el borde de la cisura tentorial hacia la fosa posterior. Como resultado el diéncéfalo y el mesencéfalo se comprimen y se desplazan en sentido lateral al lado opuesto de la tienda del cerebelo. El par craneal III (nervio oculomotor) y la arteria cerebral posterior frecuentemente están atrapadas entre el uncus y la tienda del cerebelo. El nervio oculomotor controla la constricción pupilar; el atrapamiento de este nervio provoca dilatación pupilar ipsilateral, lo cual con frecuencia es el primer signo de hernia transtentorial. No se altera la conciencia porque la SAR todavía no se ha afectado. Sin embargo, después de que aparece cualquier signo de hernia o compresión del tronco cerebral, el deterioro procede rápidamente: lo que hace importante reconocer las características iniciales distintivas de las hernias transtentoriales del uncus.

Conforme progresan las hernias transtentoriales del uncus, hay cambios en la fuerza motora y la coordinación de movimientos voluntarios por la compresión de las vías motoras descendentes. No es inusual que se presenten

cambios iniciales en la función motora del mismo lado del daño cerebral por la compresión de los pedúnculos cerebrales contralaterales. Esto puede provocar un signo de localización falso de hemiparesia en el mismo lado del III par, y no en el lado opuesto, lo cual sucedería si una lesión del mesecnéfalo fuera la causa. Conforme progresa la alteración, se presentan respuestas positivas de Babinski y cambios respiratorios (p. ej., respiración de Cheyne-Stokes, patrones atáxicos). Se presentan posturas de decorticación y de descerebración, seguidas de pupilas dilatadas y fijas, flacidez y paro respiratorio.

Hernia infratentorial. La hernia infratentorial se presenta por aumento de la presión en el compartimento infratentorial. A menudo progresa rápido y puede provocar la muerte porque es probable que afecte los centros inferiores del tronco cerebral que controlan las funciones cardiopulmonares vitales. La hernia se presenta en sentido superior (hacia arriba) a través de la cisura tentorial o inferior (hacia abajo) a través del agujero magno.

El desplazamiento hacia arriba del tejido cerebral puede provocar bloqueo del acueducto de Silvio y provocar hidrocefalia y coma. El desplazamiento hacia abajo del mesencéfalo a través de la muesca tentorial o las amígdalas cerebelares a través del agujero magno puede interferir con la función medular y provocar paro cardíaco o respiratorio. En casos de elevaciones previas de la PIC, la hernia se presenta cuando se libera la presión desde abajo, como en la punción lumbar. Si la vía del LCR está bloqueada y el líquido no puede salir de los ventrículos, el volumen se expande, y el líquido es desplazado hacia abajo a través de la muesca tentorial. El volumen en expansión provoca que todas las funciones a un nivel dado cesen conforme progresa la destrucción en una dirección cefalocaudal. El resultado de este desplazamiento es la isquemia cerebral y la hemorragia que se extiende del diencéfalo hacia el puente de Varolio. Si la lesión se expande rápido, se presenta desplazamiento y obstrucción rápidamente, lo que provoca un infarto irreversible y hemorragia.

Edema cerebral

El edema cerebral o hinchazón del cerebro se presenta con un aumento de agua y sodio provocando un aumento del volumen cerebral[18]. Hay 2 tipos de edema cerebral: vasógeno y citotóxico[8, 18]. El edema vasógeno se presenta cuando la integridad de la barrera hematoencefálica se altera, lo que permite que el líquido se escape hacia el líquido extracelular que rodea a las células cerebrales. El edema citotóxico incluye hinchazón real de las células

cerebrales en sí. El impacto del edema cerebral depende de los mecanismos compensadores del cerebro y de la extensión de la inflamación.

Edema vasógeno. El edema vasógeno se presenta con condiciones que alteran la función de la barrera hematoencefálica y permiten la transferencia de agua y proteínas desde el espacio vascular hacia el espacio intersticial. Se presenta en condiciones como tumores, isquemia prolongada, hemorragia, lesión cerebral, y procesos infecciosos (p. ej., meningitis). El edema vasógeno se presenta principalmente en la sustancia blanca del cerebro, posiblemente porque la materia blanca es más elástica que la materia gris. El edema vasógeno puede desplazar un hemisferio cerebral y puede ser responsable de varios tipos de hernia. Las manifestaciones funcionales del edema vasógeno incluyen déficits neurológicos focales, alteraciones de la conciencia e hipertensión intracraneal grave.

Edema citotóxico. El edema citotóxico incluye un aumento en el líquido intracelular. Puede ser resultado de estados hipoosmóticos como la intoxicación hídrica o la isquemia grave que altera la función de la bomba de sodio y potasio. La isquemia también provoca una eliminación inadecuada de productos finales metabólicos anaeróbicos como ácido láctico, lo que provoca acidosis extracelular. Si se reduce el flujo sanguíneo a niveles bajos por períodos prolongados o a niveles extremadamente bajos durante unos minutos, el edema celular puede provocar que la membrana celular se rompa, lo que permite el escape del contenido intracelular hacia el líquido extracelular circundante. Esto provoca daño a las células vecinas. Las condiciones osmóticas alteradas provocan entrada de agua e hinchazón de las células. Los principales cambios en la función cerebral, como el estupor y el coma, se presentan con el edema citotóxico. El edema relacionado con isquemia puede ser lo suficientemente grave para producir infarto cerebral con necrosis del tejido cerebral.

Tratamiento. Aunque el edema cerebral se observa como un proceso patológico, no necesariamente altera la función cerebral a menos que aumente la PIC. El edema localizado alrededor de un tumor o absceso cerebral rápidamente comienza a reducir los signos de edema cerebral con el tratamiento con glucocorticoides, pero la utilización de estos medicamentos no es eficaz para el edema por infarto cerebral, la hemorragia intracraneal (HCI), la hemorragia subaracnoidea (HSA) o la lesión cerebral traumática (LCT). El mecanismo de acción del tratamiento con glucocorticoides en el tratamiento del edema cerebral es un efecto directo de normalización en la

función celular endotelial. La osmoterapia (p. ej., manitol al 20% (0,5 g/kg a 1,5 g/kg) o la solución salina hipertónica al 3%, 7%, 10% o 23% en bolos repetidos) puede ser útil en la fase aguda del edema vasógeno y citotóxico.

Hidrocefalia

La expansión del compartimento de LCR se presenta con hidrocefalia, la cual se define como un aumento anómalo del volumen de LCR en cualquier parte o en todo el sistema ventricular. Las 2 causas de hidrocefalia son disminución de la absorción de LCR y obstrucción del flujo de LCR. Hay 2 tipos de hidrocefalia: comunicante y no comunicante.

La hidrocefalia no comunicante u obstructiva se presenta cuando la obstrucción en el sistema ventricular evita que el LCR llegue a las vellosidades aracnoideas. El flujo del LCR se obstruye con malformaciones congénitas, por tumores que invaden el sistema ventricular, y por inflamación o hemorragia. El epéndimo (recubrimiento de los ventrículos y espacios llenos de líquido cefalorraquídeo) es especialmente sensible a las infecciones virales, en particular durante el desarrollo embrionario, se cree que la ependimitis es la causa de estenosis congénita del acueucto[11].

La hidrocefalia comunicante es causada por alteración de la reabsorción de LCR desde las vellosidades aracnoideas hacia el sistema venoso. La disminución de la absorción puede ser resultado de un bloqueo en la vía del LCR hasta las vellosidades aracnoideas o un fallo de las vellosidades para trasladar el LCR al sistema venoso. Se puede presentar si se formaron muy pocas vellosidades, si una cicatrización posinfecciosa (meningitis) las ocluye, o si las vellosidades se obstruyen con fragmentos de sangre o restos infecciosos. Los adenomas del plexo coroideo pueden provocar sobreproducción de LCR. Esta forma de hidrocefalia es mucho menos frecuente que la que se presenta por disminución de la absorción de LCR.

Se presentan patrones patológicos similares con los tipos no comunicantes y comunicantes de hidrocefalia. Los hemisferios cerebrales crecen y el sistema ventricular más allá del punto de obstrucción se dilata. Las cisuras en la superficie del cerebro se obliteran y se tornan superficiales, y la sustancia blanca se reduce en volumen. La presencia y extensión de la PIC está determinada por la acumulación de líquido y el tipo de hidrocefalia, la edad de inicio y la rapidez y extensión de la elevación de la presión. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (IRM) se emplea para diagnosticar todos los tipos de hidrocefalia. El tratamiento usual es un procedimiento de derivación, que da una ruta alterna para el retorno de LCR a la circulación.

Los signos y síntomas de la hidrocefalia varían en gran medida, dependiendo de la rapidez de inicio. Cuando se desarrolla hidrocefalia *in utero* o antes de que se fusionen las suturas craneales en la infancia, los ventrículos se expanden más allá del punto de obstrucción, las suturas del cráneo se separan, la cabeza se expande y hay abultamiento de las fontanelas. Dado que el cráneo se puede expandir, los signos de aumento de la PIC pueden estar ausentes y la inteligencia no se afecta. Sin embargo, las convulsiones son frecuentes y en casos graves, la atrofia del nervio óptico provoca ceguera. La debilidad y el movimiento incoordinado son frecuentes. La colocación quirúrgica de una derivación permite la desviación del exceso de LCR, lo que evita el crecimiento extremo de la cabeza y los déficits neurológicos.

En los adultos, el crecimiento de la cabeza no se presenta porque las suturas craneales están fusionadas completamente. Por lo tanto, es probable que se presenten signos y síntomas. Es improbable que el desarrollo lento de hidrocefalia provoque aumento de la PIC, pero produce déficits como demencia progresiva y cambios de la marcha, como en la hidrocefalia de presión normal («seudotumor cerebri») en la senectud. En contraste, la hidrocefalia de inicio agudo en adultos por lo general está marcada por síntomas de aumento de la PIC, incluida cefalea, vómito y papiledema o parálisis del recto externo por efectos de la presión en los pares craneales. Si la obstrucción no se resuelve, la hernia progresa (*v.* exposición anterior de hernia). El tratamiento incluye descompresión y derivación quirúrgica.

EN RESUMEN

La lesión cerebral se manifiesta por cambios en el nivel de conciencia y alteraciones de la función motora, sensitiva y cognitiva. La conciencia es un estado de conocimiento de sí mismo y del entorno. Existe en un continuo de alerta y sueño normal hasta

los estados patológicos de estupor y coma. En la lesión cerebral progresiva, el inicio del coma puede seguir una progresión cefalocaudal con cambios característicos a nivel de la conciencia, actividad respiratoria, reflejos pupilares y oculovestibulares, y tono muscular que se presentan conforme se afecten el diencéfalo hacia la médula.

La muerte cerebral se define como la pérdida irreversible de la función cerebral, incluida la del tronco cerebral. La exploración física debe revelar por lo menos la ausencia de respuesta, reflejos del tronco cerebral y esfuerzo respiratorio. El estado vegetativo se caracteriza por pérdida de las funciones cognitivas y conciencia de sí mismo y del entorno, en tanto que las funciones vegetativas permanecen intactas.

Muchos de los agentes que provocan lesiones cerebrales lo hacen por medio de las vías comunes, incluida la hipoxia o la isquemia, la acumulación de neurotransmisores excitadores, aumento de la

PIC, y edema cerebral. La privación de oxígeno (p. ej., hipoxia) o flujo sanguíneo (p. ej., isquemia) puede tener efectos nocivos en las estructuras cerebrales. La isquemia focal provoca lesión cerebral localizada, como en el accidente cerebrovascular. La isquemia general, como en el paro cardíaco, se presenta cuando el flujo sanguíneo de todo el cerebro es inadecuado, provocando déficits generales como alteración del estado mental.

LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los efectos de las lesiones cerebrales primaria y secundaria.
- Resumir los diferentes tipos de hematomas que se pueden presentar en el cerebro.
- Identificar lesiones focales frente a difusas.

El cerebro está dentro de los confines protectores del cráneo rígido. Aunque el cráneo por lo general logra proteger los tejidos blandos del SNC de las fuerzas externas, también impone riesgos como fuente de lesión por fuerzas internas. Las estructuras óseas de la superficie interna del cráneo puede inducir lesiones traumáticas e isquémicas cuando los tejidos intracraneales aumentan de volumen (hinchazón o sangrado) o se desplazan (hinchazón o traumatismo mecánico). Además, las fracturas del cráneo pueden comprimir secciones del

sistema nervioso y provocar heridas penetrantes.

La lesión traumática cerebral es la principal causa de muerte y discapacidad en personas menores de 24 años de edad. Las principales causas de lesión cerebral traumática son los choques en vehículos motores, caídas y actos de violencia, la causa más común de lesiones cefálicas mortales son los choques que afectan a vehículos y transeúntes[16].

Las lesiones traumáticas pueden afectar el cuero cabelludo, el cráneo, las meninges y el cerebro, las fracturas del cráneo se clasifican como lineales, conminutas, hundidas y de la base o basilares. Una fractura de cráneo lineal es la ruptura en la continuidad del hueso, la fractura conminuta se refiere a una línea de fractura astillada o múltiple. Cuando los fragmentos óseos quedan incrustados en el tejido cerebral, se dice que la fractura tiene hundimiento. Una fractura de los huesos que forman la base del cráneo se llama fractura basilar.

Por lo general, se requiere un examen radiológico para confirmar la presencia y la extensión de la fractura, esta evaluación es importante por el posible daño de los tejidos subyacentes. La placa cribiforme del etmoides, a través de la cual entran las fibras olfatorias al cráneo, representa la porción más frágil del neurocráneo y se destruye en las fracturas de la base del cráneo. Una complicación frecuente de las fracturas de la base del cráneo es la fuga de LCR de la nariz (rinorrea) o del oído (otorrea); esto sucede por la proximidad de la base del cráneo con la nariz y los oídos. Esta ruptura para proteger el cerebro se convierte en una fuente probable de infección para las meninges o para el cerebro. Puede haber hemorragia subconjuntival del ojo o equimosis periorbitaria. Las fracturas de cráneo pueden dañar a los pares craneales (I, II, III, VII y VIII) conforme salen de la bóveda del cráneo.

Lesiones cerebrales primarias y secundarias

Los efectos de las lesiones craneales traumáticas se pueden dividir en 2 categorías:

1. Lesiones primarias, en las cuales el daño es provocado por impacto.
2. Lesiones secundarias, en las cuales el daño es producto de hinchazón cerebral subsecuente, infección o hipoxia cerebral.

Las lesiones cerebrales primarias incluyen lesiones focales (p. ej., contusión, laceración, hemorragia) y difusas (p. ej., concusión, lesión axonal difusa). Las lesiones secundarias a menudo son difusas o multifocales, con edema, infección y daño hipóxico cerebral. Aunque el cráneo y el LCR protegen al

cerebro, también pueden contribuir al traumatismo. Cuando las fuerzas mecánicas que inducen lesión cerebral provocan que el cerebro rebote en los confines cerrados del cráneo, se presenta una contusión, lesión por golpe y contragolpe. Dado que el cerebro flota libremente en el LCR, la fuerza contusa a la cabeza acelera al cerebro dentro del cráneo y después el cerebro sufre desaceleración súbita y golpea las superficies internas del cráneo (figura 20-7). La contusión directa del cerebro en el sitio de la fuerza externa se conoce como lesión por golpe, en tanto que la lesión por el rebote en el lado opuesto del cerebro es la lesión de contragolpe. Conforme el cerebro golpea la superficie rugosa de la bóveda craneal, el tejido cerebral, los vasos sanguíneos, los tractos nerviosos y otras estructuras de lesiones por equimosis y desgarros, lo que provoca contusiones y hematomas.

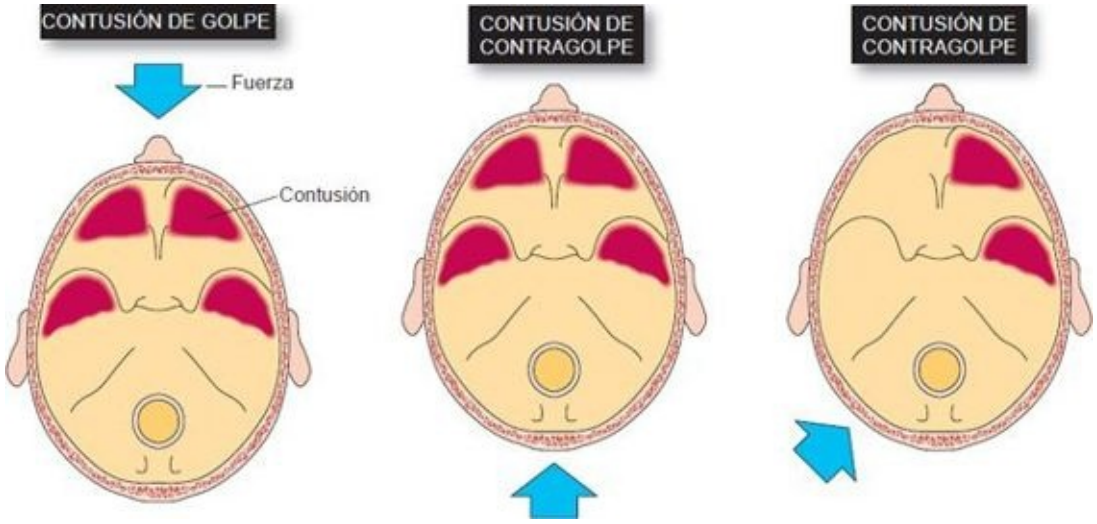


FIGURA 20-7 • Mecanismos de contusión cerebral en lesiones de golpe-contragolpe. (**A**) Área focal de lesión cerebral (contusión de golpe) en el punto de impacto. Los hemisferios cerebrales flotan en el LCR. (**B**) La rápida desaceleración o, con menos frecuencia, la aceleración provoca que la corteza se impacte de manera forzada en la fosa anterior y media lesionando el lado del cerebro que está opuesto al sitio de la lesión (contusión de contragolpe). (**C**) La posición de una contusión de contragolpe se determina por la dirección de la fuerza y la anatomía intracraneal. (cortesía de Dmitri Karetnikov, artist.) (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.). (2012) *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1306). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La causa más frecuente de lesión cerebral secundaria es la isquemia. Puede ser resultado de hipoxia e hipotensión que se presenta durante el proceso de reanimación o por la alteración de los mecanismos reguladores por los cuales las respuestas cerebrovasculares mantienen un adecuado flujo sanguíneo y aporte de oxígeno[19]. Los daños que se presentan de inmediato después de la lesión o en el curso de los esfuerzos de reanimación son

determinantes importantes del resultado de la lesión cerebral grave. Más de 25% de las personas con lesión cefálica grave tienen uno más daños secundarios en el intervalo entre la lesión y la reanimación, lo que indica la necesidad de un mejor manejo de la vía respiratoria y del estado circulatorio[19]. El significado de las lesiones secundarias depende de la extensión del daño causado por la lesión primaria. En la lesión cerebral leve, puede haber una pérdida momentánea de la conciencia sin síntomas neurológicos notables o daño residual, excepto por la posible amnesia residual. Los cambios macroscópicos por lo general se detectan en las neuronas y neuroglia en las primeras horas después de la lesión, pero la imagen cerebral es negativa. La concusión es una disfunción neurógena transitoria provocada por fuerzas mecánicas aplicadas al cerebro[16]. Aunque la recuperación se presenta por lo general durante las primeras 24 h, los síntomas leves de cefalea, irritabilidad, insomnio y poca concentración y memoria deficiente pueden persistir durante meses. Esto se conoce como el síndrome posconcusión. La pérdida de memoria por lo general incluye un intervalo antes del accidente (amnesia retrógrada) y después de la lesión (amnesia anterógrada). La duración de la amnesia retrógrada se correlaciona con la gravedad de la lesión cerebral. Dado que estos problemas cognitivos son vagos y subjetivos, algunas veces se consideran de origen psicológico. El síndrome posconcusión puede tener un efecto significativo en las actividades cotidianas y el regreso al trabajo. Las personas con síndrome posconcusión requieren entrenamiento cognitivo, medicamentos y apoyo psicológico.

En la lesión cerebral moderada, se presentan hemorragias pequeñas y algo de hinchazón del tejido cerebral. Estas contusiones a menudo se distribuyen a lo largo de la superficie interna rugosa e irregular del cerebro y es más probable que se presenten en los lóbulos frontal o temporal, lo que provoca déficits cognitivos y motores. La lesión cerebral moderada se caracteriza por un período de inconsciencia y se puede relacionar con manifestaciones focales como hemiparesia, afasia y parálisis de pares craneales. En este tipo de lesión, las contusiones a menudo se pueden visualizar en la TC.

La lesión cerebral grave incluye lesión primaria y secundaria extensa en las estructuras cerebrales. En la lesión cefálica grave, la lesión primaria es instantánea e irreversible, lo que es producto de fuerzas de cizallamiento y presión que provocan lesión axonal difusa, alteración de los vasos sanguíneos y daño tisular. Las contusiones y hemorragias intracerebrales, subdurales, epidurales y subaracnoideas a menudo son evidentes en la TC. Con frecuencia

se presentan también déficits neurológicos graves como coma, hemiplejia y elevación de la OCP. Las lesiones cerebrales graves a menudo se presentan con la lesión de otras partes del cuerpo como el cuello, las extremidades, el tórax y el abdomen.

Hematomas

Los hematomas se presentan por lesión vascular y hemorragia. Dependiendo de la posición anatómica del vaso roto, se puede presentar sangrado en cualquiera de los múltiples compartimentos, incluidos los espacios epidural, subdural, intracerebral y subaracnoideo.

Hematoma epidural

Los hematomas epidurales por lo general son provocados por lesiones cefálicas en las cuales se fractura el área temporal del cráneo. Un hematoma epidural es el que se desarrolla entre la placa interna de los huesos del cráneo y la duramadre (figura 20-8). Por lo general, es resultado de un desgarro en una arteria, lo más probable en la meníngea media, por lo general en conjunto con una fractura de cráneo[8]. Dado que el sangrado es de origen arterial, la rápida expansión del hematoma comprime al cerebro. El hematoma epidural es más frecuente en una persona joven porque la duramadre está unida con menor firmeza a la superficie del cráneo que en una persona mayor; como consecuencia, la duramadre se puede separar fácilmente de la superficie interna del cráneo, lo que permite que el hematoma crezca.

Lo común es que una persona con hematoma epidural presente antecedente de lesión cefálica y un breve período de inconsciencia seguido por un período de lucidez en el cual se recupera la conciencia, seguido de una rápida progresión a la inconsciencia. El intervalo de lucidez no se presenta siempre, pero cuando sucede, es de gran valor diagnóstico. Con el rápido desarrollo de inconsciencia, hay síntomas focales relacionados con el área cerebral afectada. Estos síntomas incluyen dilatación pupilar ipsilateral (del mismo lado) y contralateral (del lado opuesto) hemiparesia por hernia transtentorial del uncus. Si no se elimina el hematoma, la condición progresa, con aumento de la PIC, hernia transtentorial y muerte. Sin embargo, el pronóstico es excelente si se elimina el hematoma antes de que se presente pérdida de la conciencia.

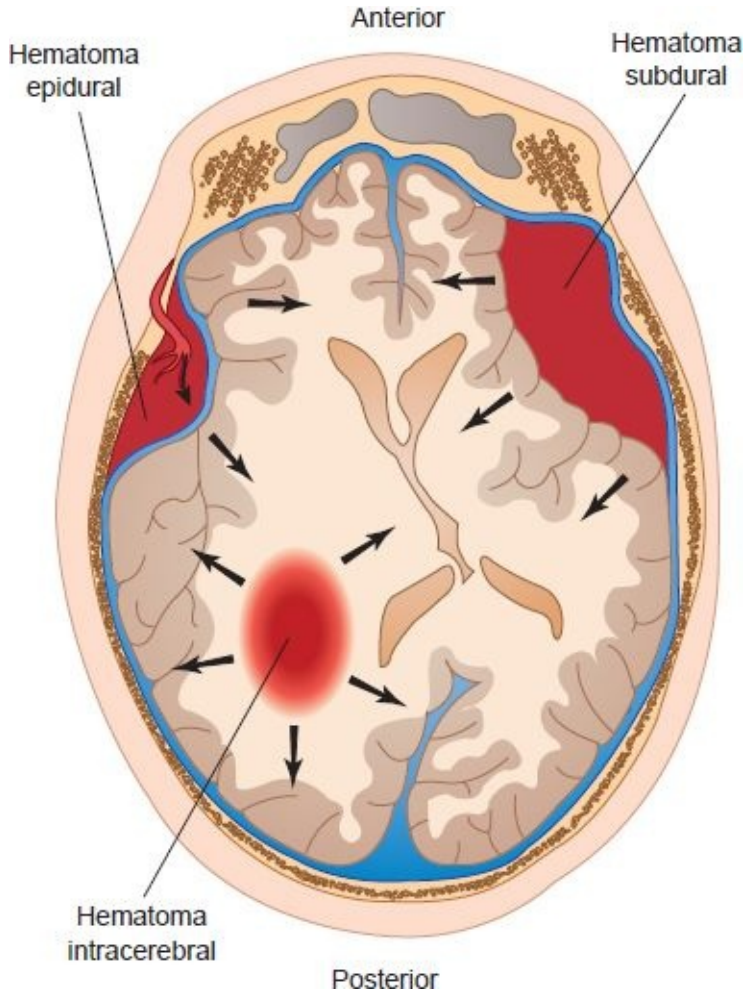


FIGURA 20-8 • Ubicación de los hematomas epidural, subdural e intracerebral.

Hematoma subdural

El hematoma subdural se presenta en el área que se encuentra entre la duramadre y aracnoides (espacio subdural) y por lo general es resultado de un desgarro en las venas de unión pequeñas que conectan las venas en la superficie de la corteza a los senos durales. Las venas de unión pasan de los vasos de la piamadre a través del espacio subaracnoideo lleno de LCR, penetran aracnoides y duramadre, y se vacían hacia los senos intradurales[11]. Estas venas se golpean en la lesión cefálica cuando el cerebro se mueve súbitamente en relación con el cráneo (figura 20-9).

La fuente venosa de hemorragia en un hematoma subdural se desarrolla más lentamente que el sangrado arterial en un hematoma epidural. Los hematomas subdurales se clasifican como agudos, subagudos o crónicos. Este sistema de clasificación se basa en el tiempo aproximado antes de la aparición de los síntomas. Los síntomas de hematoma agudo se presentan incluso 48 h

después de la lesión; en tanto que el hematoma subagudo no produce síntomas hasta después de 2 a 14 días de la lesión. Los síntomas de hematoma subdural crónico no se presentan hasta varias semanas después de la lesión.

Los hematomas subdurales agudos progresan rápidamente y tienen un índice de mortalidad alto por las lesiones secundarias graves relacionadas con edema y aumento de la PIC. El alto índice de mortalidad se relaciona con el aumento de la PIC sin control, pérdida de la conciencia, postura de extensión y retraso en la eliminación quirúrgica del hematoma. El cuadro clínico es similar al de hematoma epidural, excepto por que no hay un intervalo de lucidez. Los índices de morbilidad y mortalidad son mayores con el hematoma subdural agudo que con el hematoma epidural e intracerebral. En contraste, en el hematoma subagudo, puede haber un período de mejoría en el nivel de conciencia y síntomas neurológicos, sólo para que después se presente deterioro si no se elimina el hematoma.

Los síntomas de hematoma subdural crónico se presentan semanas después de la lesión cefálica, de manera tan tardía que la persona quizá no recuerde que sufrió una lesión cefálica. El hematoma subdural crónico es más frecuente en alcohólicos y en adultos mayores porque la atrofia provoca que el cerebro reduzca de tamaño, se aleje de la duramadre y que estire las venas de unión frágiles. Estas venas se rompen, lo que provoca una fuga de sangre en el espacio subdural. La actividad fibroblástica provoca que el hematoma se encapsule. El líquido sanguíneo en esta área encapsulada tiene una presión osmótica alta y arrastra líquido del espacio subaracnoideo circundante; la masa se expande, lo que ejerce presión en el contenido del cráneo. En algunos casos, el cuadro clínico está menos definido, el síntoma más prominente es disminución del nivel de conciencia indicado por somnolencia, confusión, cefalea y apatía.

Hematomas intracerebrales traumáticos

Los hematomas intracerebrales trumáticos pueden ser únicos o múltiples. Se presentan en cualquier lóbulo cerebral pero son más frecuentes en los lóbulos frontal y temporal, se relacionan con las prominencias óseas en la superficie craneal interna (figura 20-10). Se presentan junto con el movimiento intenso que sufre el cerebro durante una lesión cefálica, o una contusión puede fusionarse en un hematoma. Los hematomas intracerebrales se presentan con mayor frecuencia en adultos mayores y alcohólicos, cuyos vasos sanguíneos son más frágiles.

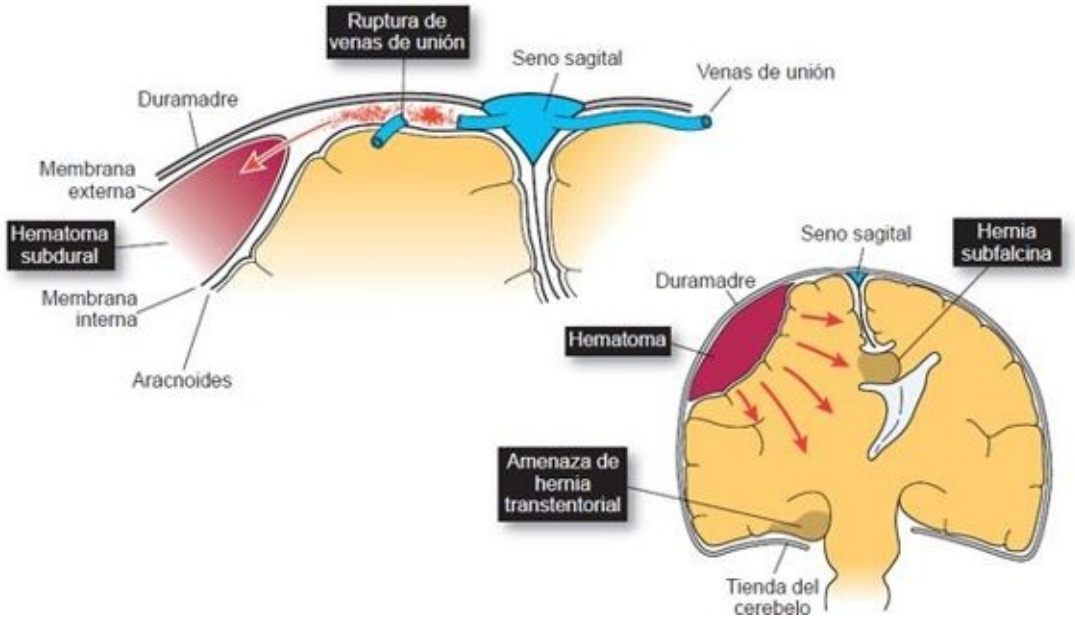


FIGURA 20-9 • Mecanismo de sangrado en un hematoma subdural (cortesía de Dmitri Karetnikov, artist), (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012) *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1305). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

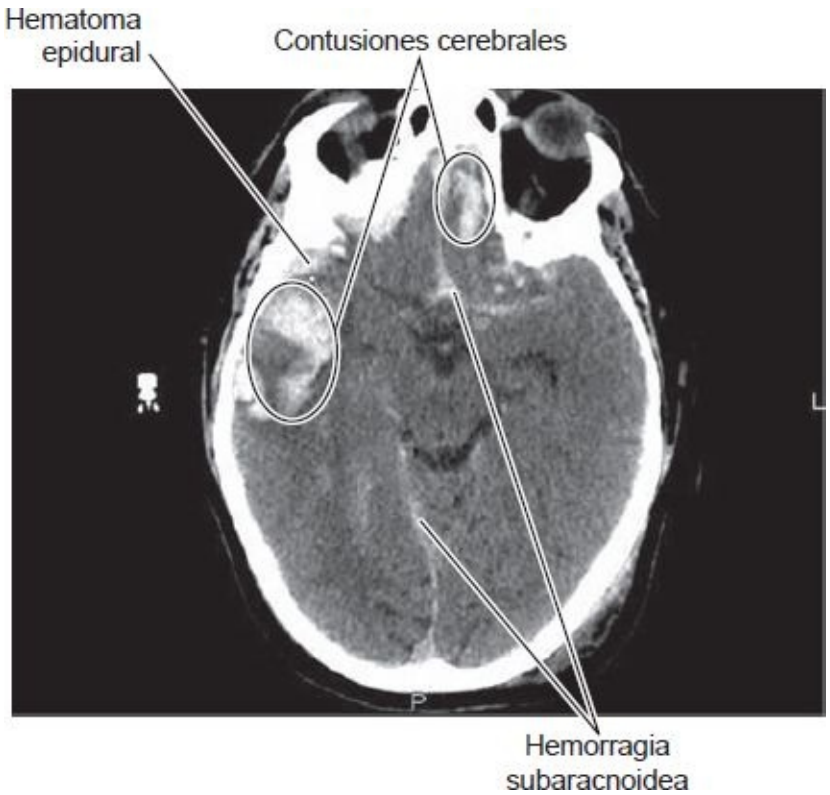


FIGURA 20-10 • TC del cerebro en la lesión cerebral traumática que muestra contusiones cerebrales hemorrágicas en los lóbulos temporal y bifrontal, hemorragia subaracnoidea y hematoma epidural.

Los signos y síntomas producidos por un hematoma intracerebral dependen de su tamaño y ubicación en el cerebro. Los signos de aumento de la PIC se manifiestan si el hematoma es amplio y afecta estructuras vitales. El hematoma en el lóbulo temporal puede ser peligroso por el potencial de hernia lateral.

El tratamiento del hematoma intracerebral puede ser quirúrgico o no quirúrgico. Para un hematoma grande con deterioro rápido de la condición neurológica, está indicada la cirugía para evacuar el coágulo. No es necesaria la operación en una persona que está neurológicamente estable a pesar de déficits neurológicos; en este caso, el hematoma se resuelve como una contusión.

RESUMEN

Los efectos de las lesiones cerebrales traumáticas se pueden dividir en 2 categorías: lesiones primarias y secundarias. Las lesiones primarias son resultado del impacto directo, lo que provoca fractura del cráneo, concusión o contusión. En las lesiones secundarias, el daño es producto de hinchazón cerebral subsecuente; formación de hematoma epidural, subdural o intracraneal; infección; hipoxia cerebral; e isquemia. Incluso si no hay ruptura del cráneo, un golpe en la cabeza puede provocar daño cerebral

grave y difuso. Tales lesiones cerradas varían en gravedad y se pueden clasificar como focales y difusas. Las lesiones difusas incluyen concusión y lesión axonal difusa. Las lesiones focales incluyen contusión, laceración y hemorragia.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Identificar los principales vasos en la circulación cerebral.
- Describir la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.
- Resumir las patologías del accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

La enfermedad cerebrovascular comprende varios trastornos que afectan a los vasos de la circulación cerebral. Estos trastornos incluyen accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios (AIT) y éstos provocan alteración de la circulación cerebral.

Circulación cerebral

Vasos sanguíneos cerebrales

El flujo sanguíneo cerebral corre a cargo de las 2 arterias carótidas internas en su parte anterior y de las arterias vertebrales en su parte posterior (figura 20-11A). La arteria carótida, una rama terminal de la arteria carótida primitiva, se ramifica en varias arterias: oftálmica, comunicante posterior, coroidea anterior, cerebral anterior y cerebral media (figura 20-11B). Gran parte de la sangre arterial en las arterias carótidas internas es distribuida a través de las arterias cerebrales anterior y media. Las arterias cerebrales anteriores irrigan la superficie medial de los lóbulos frontal y parietal y la mitad anterior del

tálamo, el cuerpo estriado, parte del cuerpo calloso y el extremo anterior de la cápsula interna. El extremo angular y posterior de la cápsula interna y el globo pálido medial son alimentados por la rama coroidea anterior de la arteria carótida interna. La arteria cerebral media pasa lateralmente, irrigando a los ganglios basales laterales y a la ínsula, y después sale a la superficie cortical lateral, irrigando a la circunvolución frontal inferior, la corteza frontal motora y premotora encargada del control fino de la cara y la mano. Es la principal fuente para las cortezas del lenguaje (frontal y temporal superior), la corteza primaria y auditiva de asociación (circunvolución temporal superior) y la corteza primaria y somestésica de asociación para la cara u la mano (circunvolución poscentral, parietal. La arteria cerebral media es funcionalmente una continuación de la carótida interna; los émbolos de la carótida interna con mayor frecuencia se alojan en las ramificaciones de la arteria cerebral media. Las consecuencias de isquemia de estas áreas puede ser las más devastadoras, lo que provoca daño de las habilidades de manipulación finas de la cara y extremidades superiores y para las funciones de comunicación receptivas y expresivas (p. ej., afasia).

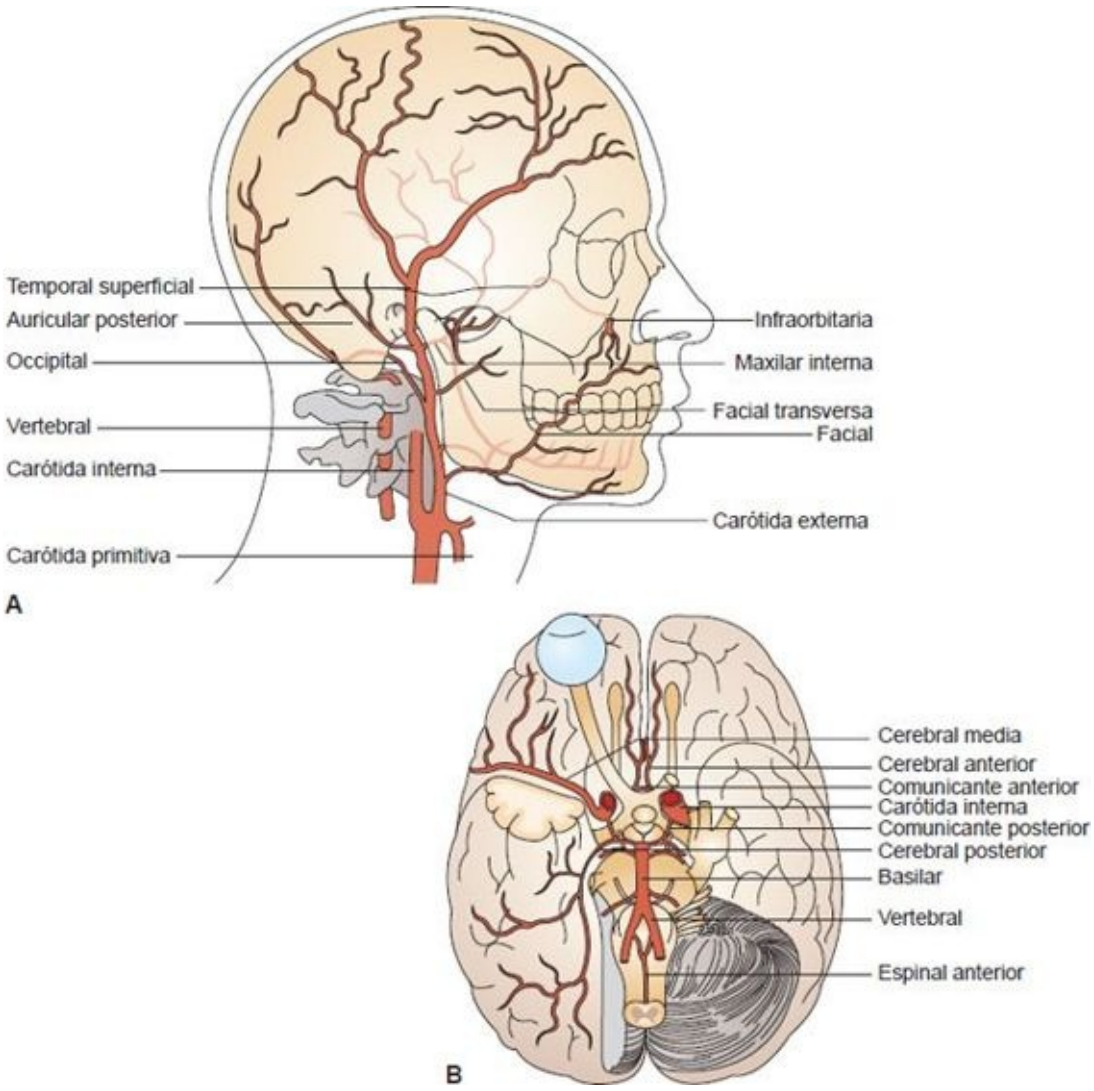


FIGURA 20-11 • Circulación cerebral. (**A**) Ramificaciones de la arteria carótida externa derecha. La arteria carótida interna asciende a la base del cerebro. La arteria vertebral derecha también se muestra conforme asciende a través del agujero transverso de la vértebra cervical. (**B**) El circuito arterial cerebral (polígono de Willis).

Las 2 arterias vertebrales surgen de la arteria subclavia y entran a los agujeros en las apófisis transversas espinales a nivel de la sexta vértebra cervical y continúan hacia arriba a través de los agujeros de las 6 vértebras superiores, después se enrollan detrás del atlas y entran al cráneo a través del agujero magno y se unen para formar la arteria basilar, la cual después se divide para terminar en las arterias cerebrales posteriores. Los ramos de las arterias basilar y vertebral irrigan la médula, el puente de Varolio, el cerebelo, el mesencéfalo y la parte caudal del diencéfalo. Las arterias cerebrales posteriores irrigan las regiones restantes occipital e inferior de los lóbulos temporales y el tálamo.

Los ramos distales de la carótida interna y las arterias vertebrales se comunican en la base del cerebro por medio del polígono de Willis; esta anastomosis de arterias puede dar circulación continua si el flujo sanguíneo a través de uno de los principales vasos se interrumpe (figura 20-10B), Por ejemplo, la oclusión de la arteria cerebral media puede tener pocas consecuencias si las arterias comunicantes anterior y posterior están permeables, lo que permite el flujo colateral desde las arterias cerebral posterior ipsilateral y la carótida del lado opuesto. Sin un ingreso colateral, el cese del flujo sanguíneo en las arterias cerebrales provoca daño neuronal isquémico conforme las necesidades metabólicas de las células eléctricamente activas exceden el aporte de nutrientes.

La circulación cerebral es drenada por medio de 2 grupos de venas que se vacían en los senos venosos durales: el sistema venoso cerebral profundo (mayor) y el sistema venoso superficial. En contraste con las venas cerebrales superficiales que viajan a través de la piamadre en la superficie de la corteza cerebral, el sistema profundo está bien protegido. Estos vasos se conectan directamente con los senos sagitales en la hoz cerebral por las venas de unión. Viajan a través del espacio subaracnoideo lleno de LCR y penetran en la aracnoides y después a la duramadre para alcanzar los senos venosos durales. Este sistema de senos regresa la sangre al corazón principalmente por las venas yugulares internas. También hay vías alternas para el flujo venoso; por ejemplo, el flujo venoso sale a través de las venas emisarias que pasan por el cráneo y por las venas que atraviesan varios agujeros para llegar a las venas extracraneales.

El sistema venoso intracraneal no tiene válvulas. La dirección del flujo depende de la gravedad o de la presión relativa en los senos venosos en comparación con la de las venas extracraneales. Los aumentos en la presión intratorácica, como sucede con la tos o al realizar la maniobra de Valsalva (p. ej., exhalar contra la glotis cerrada), producen una elevación de la presión central que es reflejada de vuelta a las venas yugulares internas y a los senos durales.

Regulación del flujo sanguíneo cerebral

El flujo sanguíneo al cerebro se mantiene a aproximadamente 750 ml/min o una sexta parte del gasto cardíaco en reposo[17]. La regulación del flujo sanguíneo al cerebro está controlada en gran parte por mecanismos autorreguladores o locales que responden a las necesidades metabólicas del cerebro. La autorregulación cerebral se ha definido como la capacidad del cerebro para mantener un flujo sanguíneo constante a pesar de los cambios en

la presión arterial sistémica. Esto permite que la corteza cerebral se ajuste al flujo sanguíneo cerebral localmente para satisfacer las necesidades metabólicas. La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral es eficiente dentro de un rango PAM de aproximadamente 60 mm Hg a 140 mm Hg[17]. Aunque el flujo sanguíneo cerebral total permanece relativamente estable a través de los cambios marcados del gasto cardíaco y la presión arterial, el flujo sanguíneo regional puede variar en gran medida en respuesta a los cambios locales en el metabolismo. Si la presión arterial disminuye por debajo de los 60 mm Hg, el flujo sanguíneo cerebral se compromete gravemente y si se eleva por arriba de su límite superior de autorregulación, el flujo sanguíneo aumenta rápidamente y estira en exceso los vasos cerebrales. En personas hipertensas, este intervalo de autorregulación cambia a valores de PAM superiores.

Por lo menos 3 factores metabólicos afectan el flujo sanguíneo cerebral: dióxido de carbono, iones hidrógeno y concentración de oxígeno. El aumento del dióxido de carbono da un estímulo potente para la vasodilatación: la duplicación de la PCO_2 en la sangre provoca un aumento del doble en el flujo sanguíneo cerebral. El aumento de los iones de hidrógeno también aumenta el flujo sanguíneo cerebral, lo que ayuda a eliminar los materiales ácidos que deprimen desde el punto de vista neural[17]. La acidosis extracelular profunda induce parálisis vasomotora, en tal caso el flujo sanguíneo dependerá por completo de la presión arterial sistémica. La disminución de la concentración de oxígeno también aumenta el flujo sanguíneo cerebral.

Los vasos sanguíneos cerebrales profundos parecen estar completamente controlados por la autorregulación. Sin embargo, los vasos sanguíneos cerebrales superficiales y principales están inervados por el sistema nervioso simpático. Bajo condiciones fisiológicas normales, los mecanismos locales reguladores y autorreguladeores sobrepasan los efectos de la estimulación simpática. Sin embargo, cuando fracasan los mecanismos locales, el control simpático de la presión arterial cerebral toma mayor importancia[17]. Por ejemplo, cuando la presión arterial se eleva a valores muy altos durante el ejercicio extenuante o en otras condiciones, el sistema nervioso simpático constriñe los vasos sanguíneos superficiales grandes y de tamaño intermedio como un medio para proteger a los más pequeños que se dañan con mayor facilidad. Se dice que los reflejos simpáticos provocan vasoespasmo en las arterias intermedias y grandes en algunos tipos de daño cerebral, como el que se provoca por la ruptura de un aneurisma cerebral.

Accidente cerebrovascular (ataque cerebral)

El accidente cerebrovascular es un síndrome de déficit neurológico focal por un trastorno vascular que lesiona al tejido cerebral. El accidente cerebrovascular sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en Estados Unidos. Cada año, 795 000 estadounidenses resultan afectados por uno de ellos, muchos sobrevivientes quedan por lo menos con cierto grado de alteración neurológica[20]. El término *ataque cerebral* se ha promovido para concientizar acerca del daño tisular dependiente del tiempo y que es necesario dar tratamiento urgente, de manera similar a lo que ocurre con un ataque cardíaco.

Hay 2 tipos principales de accidente cerebrovascular: el isquémico y el hemorrágico. Los ataques isquémicos son provocados por una interrupción del flujo sanguíneo en un vaso cerebral y son el tipo más frecuente, representan 87% de todos los casos[20]. Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos representan 13% de todos los casos, 10% de la hemorragia intracerebral y 3% de la hemorragia subaracnoidea[20]. El *shock* hemorrágico por lo general es resultado de la ruptura de un vaso sanguíneo provocada por hipertensión, aneurisma o malformación arteriovenosa y tiene un índice de mortalidad mucho más elevado que los isquémicos.

Etiología

Los factores de riesgo para accidente cerebrovascular son la edad, el sexo, un accidente cerebrovascular previo, antecedentes fa miliares, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, cardiopatía, hipercolesterolemia e hipercoagulopatía[21] (cuadro 20-1). La incidencia de accidente cerebrovascular aumenta con la edad, los índices de incidencia en varones son mayores a edades tempranas, pero no a edades posteriores. Dado que las mujeres viven más que los varones, cada año mueren más mujeres por accidente cerebrovascular. Los sujetos de etnia negra y algunos hispanos/latinoamericanos tienen mayor incidencia de todos los tipos y mayores índices de mortalidad en comparación con los caucásicos[21]. La presión arterial es un determinante poderoso del riesgo de accidente cerebrovascular[21]. La cardiopatía, en particular la fibrilación auricular y otras condiciones que predisponen a la formación de coágulos en la pared del corazón o las valvas o embolismo paradójico a través de derivación derecha a izquierda, predisponen a un accidente cerebrovascular cardioembólico. La policitemia, la drepanocitosis (durante una crisis de drepanocitosis) y los

trastornos sanguíneos predisponen a la formación de coágulos en los vasos cerebrales.

CUADRO 20-1 FACTORES DE RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Factores no modificables
- Edad.
- Sexo.
- Etnia.
- Accidente cerebrovascular previo.
- Historia familiar.

Factores modificables
- Hipertensión.
- Hipercolesterolemia.
- Diabetes mellitus.
- Hipercoagulabilidad.
- Cardiopatía.

Factores conductuales modificables
- Tabaquismo.
- Alcohol.
- Anticonceptivos orales en combinación con riesgo de tabaquismo.
- Sedentarismo.
- Obesidad.
- Utilización de drogas ilícitas.

Otros factores de riesgo conductuales modificables incluyen obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, drogas ilícitas, hipercoagulabilidad, tratamiento de sustitución hormonal y utilización de anticonceptivos orales[21]. Un mayor riesgo de accidente cerebrovascular se relaciona con el empleo de tratamiento de sustitución hormonal[21]. El consumo de alcohol leve a moderado está relacionado con un menor riesgo de accidente cerebrovascular, pero el consumo elevado aumenta el riesgo[21]. Varias drogas de abuso, cocaína, anfetaminas y heroína, se relacionan con accidente cerebrovascular[21, 22]. La ingestión reciente de cocaína se relaciona con hemorragias que se presentan con mayor frecuencia en zonas subcorticales[23].

La eliminación o el control de los factores de riesgo para accidente cerebrovascular (p. ej., consumo de tabaco, control de los lípidos sanguíneos y de la glucemia, reducción de la hipertensión) ofrece la mejor oportunidad para evitar la isquemia cerebral por ateroesclerosis cerebral. La prevención

primaria del accidente cerebrovascular por medio de la detección temprana y el tratamiento de los factores de riesgo modificables ofrece significativas ventajas sobre la espera hasta que se presente un acontecimiento importante.

Accidente cerebrovascular isquémico

Los ataques isquémicos son provocados por obstrucción cerebrovascular por trombosis o émbolos (figura 20-12). El accidente cerebrovascular isquémico se puede clasificar en 5 mecanismos principales de subtipos y su frecuencia: el 20% trombosis de arteria grande (enfermedad ateroesclerótica), 25% trombosis de arteria penetrante pequeña (ataque lagunar), 20% embolismo cardiógeno, 30% ataque criptógeno (causa indeterminada) y 5% otros[2].

Penumbra isquémica en un accidente cerebrovascular en evolución. Durante la evolución de un accidente cerebrovascular, por lo general hay un núcleo central de muerte celular o de células que están muriendo, rodeado de una banda o área isquémica de células con mínima perfusión llamada la *penumbra* (zona del borde). Las células cerebrales en la penumbra reciben flujo sanguíneo marginal, sus actividades metabólicas están alteradas, pero la integridad estructural de las células cerebrales se conserva[15]. La supervivencia de las células de la penumbra depende del retorno oportuno y exitoso de una adecuada circulación, el volumen de productos tóxicos liberados por las células vecinas que están muriendo, el grado de edema cerebral y las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. Si los producto tóxicos provocan la muerte adicional de células en la penumbra, la zona limítrofe de tejido muerto o que está muriendo aumenta, y el volumen de tejido isquémico circundante se incrementa.

Ataques isquémicos transitorios. El AIT es un episodio transitorio de disfunción neurológica provocada por isquemia cerebral focal, de la médula espinal o de la retina, sin infarto agudo[24]. Un AIT refleja una alteración temporal en el flujo sanguíneo cerebral, lo cual se revierte antes de que se presente el infarto. Las causas de AIT son las mismas que las del accidente cerebrovascular isquémico e incluyen enfermedad aterosclerótica de vasos cerebrales y émbolos. Los AIT son importantes porque avisan un accidente cerebrovascular inminente. Existe mayor riesgo de accidente cerebrovascular temprano después de un AIT, 10% a 15% tienen un accidente cerebrovascular en los primeros 3 meses con 50% en las primeras 48 h[24]. El diagnóstico de AIT antes del accidente cerebrovascular podría permitir una intervención quirúrgica que evitara un accidente cerebrovascular posterior y los déficits

neurológicos relacionados.

Accidente cerebrovascular de grandes vasos (trombótico). Los trombos son la causa más común de accidente cerebrovascular isquémico; por lo general, se presentan en los vasos sanguíneos ateroscleróticos. En la circulación cerebral, las placas ateroscleróticas se encuentran con mayor frecuencia en las bifurcaciones arteriales. Los sitios comunes de formación de placa incluyen los grandes vasos del cerebro, notablemente los orígenes de la carótida interna y arterias vertebrales, y las uniones de las arterias basilar y vertebral. El infarto cerebral es resultado de una trombosis local y oclusión en el sitio de ateroesclerosis crónica, con o sin embolización de la placa en sentido distal, o por falta de perfusión crítica distal a la estenosis (marginal). Estos infartos a menudo afectan la corteza, provocando afasia, defectos de los campos visuales, o ceguera monoocular transitoria (amaurosis fugaz). En la mayoría de los casos, se afecta una sola arteria cerebral y sus territorios. Por lo general, los ataques trombóticos se observan en personas mayores y con frecuencia se acompañan de datos de enfermedad cardíaca o arterial periférica aterosclerótica.

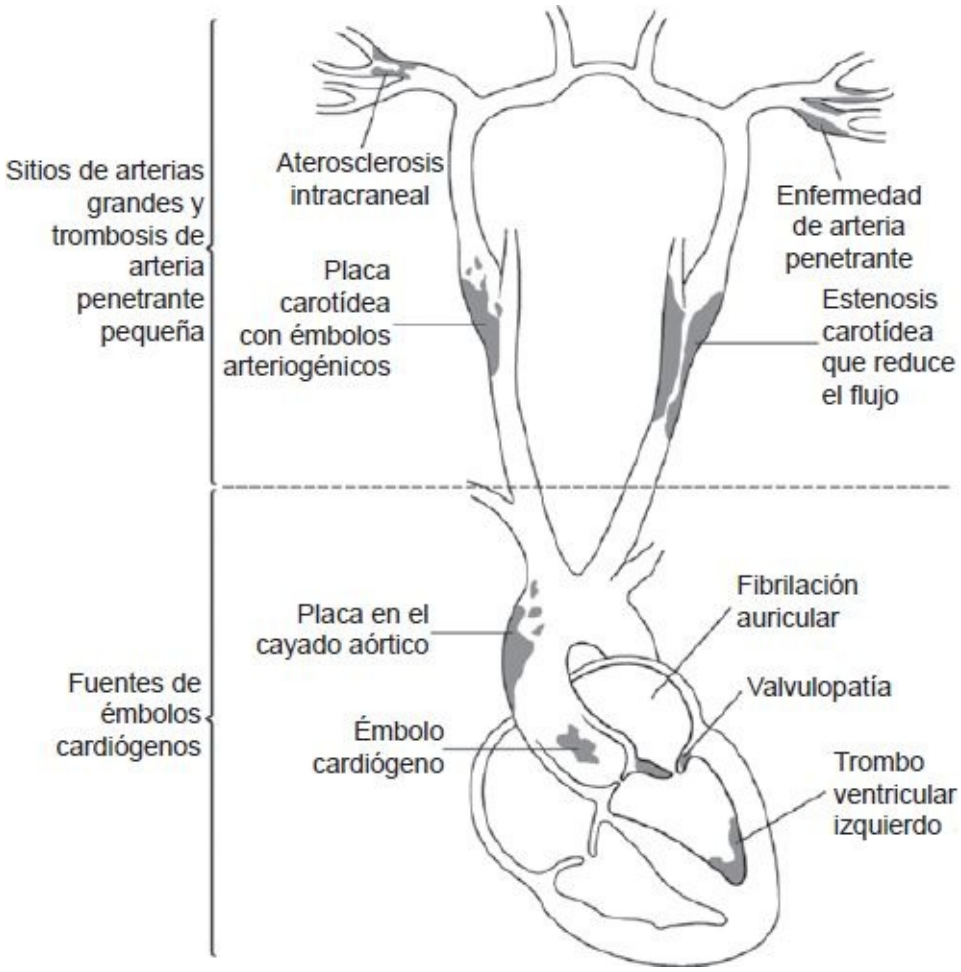


FIGURA 20-12 • Los sitios más frecuentes de anomalías arteriales y cardíacas que provocan accidente cerebrovascular isquémico (de Hickey J. (2009). *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing* (6a ed., p. 596). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Accidente cerebrovascular de vasos pequeños (infarto lagunar). Los infartos lagunares son pequeños (1,5 cm a 2 cm) a muy pequeños (3 mm a 4 mm) localizados en las partes profundas, no corticales del cerebro o en el tronco cerebral. Se encuentran en el territorio de arterias penetrantes profundas únicas que irrigan la cápsula interna, los ganglios basales o el tronco cerebral. Son resultado de la oclusión de ramas penetrantes más pequeñas de arterias cerebrales grandes, por lo general la cerebral media y la cerebral posterior. En el proceso de curación, los infartos lagunares dejan cavidades pequeñas, o lagunas («lagos»). Se cree que son resultado de lipohialinosis arteriolar o microateroma, por lo general en casos de hipertensión crónica o diabetes. Se han pro puesto 6 causas básicas de infarto lagunar: embolismo, hipertensión, enfermedad oclusiva de vasos pequeños, anomalías hematológicas, hemorragias intracerebrales pequeñas y

vasoespasmo. Por su tamaño y ubicación, los infartos lagunares por lo general no provocan déficits como afasia o apraxia. En lugar de ello, producen los clásicos «síndromes lagunares» como la hemiplejia motora pura, la hemiplejia sensitiva pura, y la disartria con el síndrome de mano torpe. La TC y la IRM muestran varias lagunas así como cambios de la sustancia blanca difusos relacionados con demencia.

Accidente cerebrovascular embólico cardiógeno. Un ataque embólico es provocado por un coágulo sanguíneo en movimiento que viaja desde su origen hasta el cerebro. Por lo general, afecta los vasos cerebrales proximales más grandes y a menudo se aloja en las bifurcaciones. El sitio más frecuente de los accidentes cerebrovasculares embólicos es la arteria cerebral media, lo que refleja el gran territorio de este vaso y su posición en el extremo de la arteria carótida. Aunque casi todos los émbolos cerebrales se originan de un trombo en el hemicardio izquierdo, también se originan en la placa aterosclerótica de arterias carótidas. El émbolo viaja rápido al cerebro y se aloja en las arterias más pequeñas, por las cuales no puede pasar. El ataque embólico por lo general tiene un inicio súbito con déficit máximo inmediato.

Varias condiciones cardíacas predisponen a la formación de émbolos que provocan accidentes cerebrovasculares, incluida la fiebre reumática cardíaca, fibrilación auricular, infarto de miocardio reciente, aneurisma ventricular, ateroma del arco aórtico móvil y endocarditis bacteriana. El empleo de ecocardiografía transesofágica ha implicado el agujero oval persistente como fuente de émbolos venosos paradójicos al sistema arterial.

Accidente cerebrovascular hemorrágico

El ataque mortal más frecuente es resultado de ruptura espontánea de un vaso cerebral[25 a 27]. La hemorragia intracerebral resultante puede provocar hematoma focal, edema, compresión del contenido cerebral o espasmo de los vasos sanguíneos adyacentes (figura 20-13). Los factores predisponentes más frecuentes son la edad avanzada y la hipertensión. Otras causas de hemorragia son traumatismo, erosión de los vasos por tumores, trastornos de la coagulación sanguínea, vasculitis y fármacos. Los aneurismas y las malformaciones arteriovenosas son anomalías estructurales que también pueden provocar hemorragia súbita. La hemorragia cerebral se presenta súbitamente, casi siempre cuando la persona está activa. Por lo general, se presenta vómito al principio y cefalea después. Los síntomas focales dependen del vaso afectado. En la situación más frecuente, la hemorragia hacia los ganglios basales provoca hemiplejia contralateral, con flacidez inicial que

progresa a espasticidad. La hemorragia y el edema resultante ejercen gran presión en la sustancia cerebral y el curso clínico progresa rápido a coma y con frecuencia a la muerte.

Hemorragia subaracnoidea aneurismática. Este es un tipo de *shock* hemorrágico provocado por la ruptura de un aneurisma cerebral y la hemorragia resultante hacia el espacio subaracnoideo se puede extender más allá del sitio de origen, inundando la cisterna basal, los ventrículos y el espacio subaracnoideo raquídeo[8, 11, 28]. Un aneurisma es un abultamiento en el sitio de una debilidad localizada de la pared muscular de una arteria. Casi todos los aneurismas cerebrales son saculares pequeños conocidos como *aneurismas en baya*. Se presentan en la circulación anterior y se encuentran en las bifurcaciones y otras uniones de vasos como las del polígono de Willis (figura 20-14). Se piensa que surgen de un defecto congénito de la media de los vasos afectados. Su incidencia es mayor en personas con ciertos trastornos, incluida la nefropatía poliquística, displasia fibromuscular, coartación de la aorta y malformaciones arteriovenosas del cerebro[8, 11]. Otras causas de aneurismas cerebrales son ateroesclerosis, hipertensión e infecciones bacterianas.

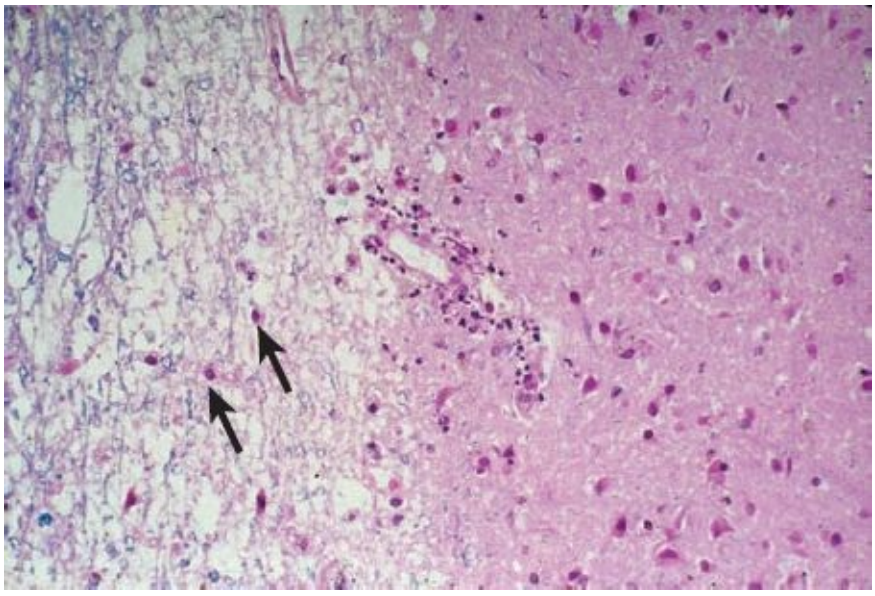


FIGURA 20-13 • Hemorragia central. Comienza una hemorragia cerebral espontánea cerca de la cápsula externa y produce un hematoma que amenaza ruptura de un ventrículo lateral (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012) *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1312). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

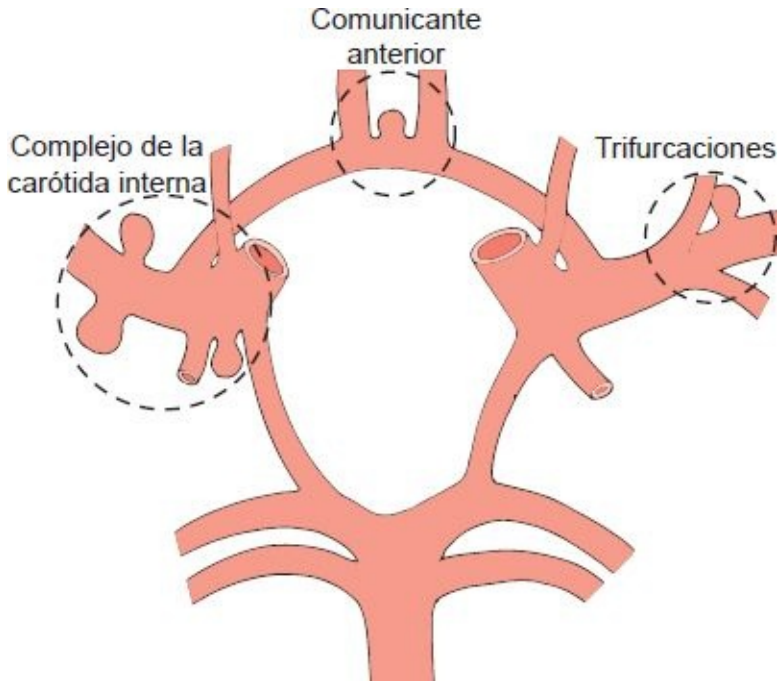


FIGURA 20-14 • Sitios comunes de aneurismas en baya.

La ruptura de un aneurisma cerebral provoca hemorragia subaracnoidea. La probabilidad de ruptura aumenta con el tamaño del aneurisma, es más probable en los que son mayores de 3 mm a 5 mm[28]. De los varios factores ambientales que predisponen a una hemorragia subaracnoidea aneurismática, el tabaquismo, la hipertensión y el consumo excesivo de alcohol parecen constituir los más amenazantes[28, 29]. Los aneurismas intracraneales son raros en niños y la media de edad para la hemorragia subaracnoidea es aproximadamente 50 años. La mortalidad y morbilidad con la hemorragia subaracnoidea es alta, sólo un tercio de las personas se recupera sin incapacidad mayor[29].

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de los aneurismas cerebrales se dividen en 2 fases: los que se presentan antes de la ruptura y sangrado y los que se presentan después de la ruptura y sangrado. Casi todos los aneurismas pequeños son asintomáticos. Los aneurismas intactos con frecuencia se encuentran en la autopsia como hallazgo incidental[8]. Cerca de 10% a 20% de las personas con hemorragia subaracnoidea tiene antecedente de cefaleas atípicas que se presentan semanas a meses antes del inicio de la hemorragia, lo que sugiere la presencia de una fuga pequeña[28, 29]. Estas cefaleas se caracterizan por inicio súbito y a menudo se acompañan de náuseas, vómito y mareo. El inicio de la ruptura aneurismática subaracnoidea a menudo es

anunciada por una cefalea súbita e intensa, descrita como «el peor dolor de cabeza de toda mi vida»[28, 29]. Si la hemorragia es intensa, la cefalea se acompaña de colapso y pérdida de la conciencia. El vómito se presenta con los síntomas iniciales. Otras manifestaciones incluyen signos de irritación meníngea como rigidez de la nuca (rigidez del cuello) y fotofobia (intolerancia a la luz); déficit de los pares craneales, en especial del par craneal II y algunas veces del III y IV (diplopia y visión borrosa); síndromes de *shock* (déficits focales motores y sensitivos); edema cerebral y aumento de la PIC; y disfunción hipofisiaria (diabetes insípida e hiponatremia). La hipertensión es un hallazgo frecuente y las arritmias cardíacas son resultado de la liberación de catocolaminas desencadenada por la hemorragia subaracnoidea.

Diagnóstico. El diagnóstico de hemorragia subaracnoidea y aneurismas intracraneales se hace por la presentación clínica, TC sin contraste, punción lumbar si la TC es normal y la sospecha de hemorragia subaracnoidea es alta, y angiografía[28, 29]. Para identificar el aneurisma como la fuente de sangrado, se recurre a la angiografía convencional, la angiografía por resonancia magnética (ARM) y la angiografía por tomografía computarizada helicoidal (espiral) (ATC). La angiografía convencional por catéter es la herramienta diagnóstica definitiva para detectar aneurisma. La ARM no implica penetración corporal y no requiere la administración intravascular de contraste, pero es menos sensible. La ATC helicoidal no requiere medio de contraste intravenoso, pero se emplea en personas después del engrapado aneurismático, cuando la utilización de la IRM está contraindicado.

Tratamiento. El curso de tratamiento después de la ruptura aneurismática depende de la extensión del déficit neurológico. Los mejores resultados se alcanzan cuando el aneurisma se puede asegurar pronto y se inicia la prevención de las complicaciones[29, 30, 31]. Las personas con déficits neurológicos leves a moderados se pueden someter a arteriografía y cirugía temprana, por lo general en las primeras 24 h a 72 h. La cirugía implica craneotomía e inserción de un clip de plata especialmente diseñado que se aprieta alrededor del cuello del aneurisma. Este procedimiento ofrece protección contra el sangrado. El enroscado endovascular es una alternativa a la operación, en particular en aneurismas inaccesibles o en candidatos quirúrgicos con alto riesgo. Las complicaciones de la ruptura aneurismática incluyen hemorragia, vasoespasmo con isquemia cerebral, hidrocefalia, disfunción hipotalámica y actividad convul-siva. La hemorragia y el vasoespasmo son las más importantes y las más difíciles de tratar. La

hemorragia tiene la mayor incidencia en el primer día después de la ruptura inicial, provoca déficits neurológicos adicionales y generalmente catastróficos.

El vasoespasmo es una complicación temida de la ruptura aneurismática. La condición es difícil de tratar y se relaciona con alta incidencia de morbilidad y mortalidad. Aunque la descripción de vasoespasmo relacionado con aneurisma es relativamente uniforme, sus mecanismos propuestos son controvertidos. Casi siempre, la condición se desarrolla en los primeros 3 a 10 días (tiene un máximo a los 7 días) después de la ruptura aneurismática e incluye estrechamiento focal de la arteria cerebral o arterias que se pueden visualizar en la arteriografía por medio de un Doppler transcraneal. El estado neurológico por lo general se deteriora conforme disminuye la irrigación cerebral en la región del espasmo; esto se puede diferenciar del deterioro rápido que se observa en la hemorragia. El vasoespasmo se trata intentando mejorar la PIC por medio del empleo de medicamentos vasoactivos o la administración de líquidos intravenosos para aumentar el volumen intravascular y provocar hemodilución. Las técnicas endovasculares incluyen vasodilatadores intraarteriales y dilatación mecánica de los vasos con angioplastia con balón. Nimodipina es un medicamento que bloquea los conductos de calcio y actúa selectivamente en los vasos sanguíneos cerebrales, se puede emplear para reducir la incidencia y gravedad de los déficits isquémicos tardíos por vasoespasmo después de la ruptura aneurismática.

Otra complicación de la ruptura aneurismática es el desarrollo de hidrocefalia. Es provocada por taponamiento de las vellosidades aracnoideas con productos de la lisis de sangre en el espacio subaracnoideo. La hidrocefalia se diagnostica por TC seriadas que muestran el mayor tamaño de los ventrículos y por los signos clínicos de aumento de la PIC. La hidrocefalia responde a los diuréticos osmóticos, pero si el deterioro neurológico es importante, está indicada la colocación quirúrgica de una derivación.

Malformaciones arteriovenosas. Las malformaciones arteriovenosas son un enredo complejo de arterias y venas anómalas unidas por una o más fístulas[2]. Estas redes vasculares care-cen de un lecho capilar y las arterias pequeñas tienen una capa muscular insuficiente. Las malformaciones arteriovenosas surgen del fallo en el desarrollo de la red capilar en el cerebro embrionario. Conforme crece el cerebro del niño, la malformación adquiere contribuciones arteriales adicionales que aumentan para formar una acumulación enredada de vasos de pared delgada que desvían la sangre directamente de la circulación arterial a la venosa. Las malformaciones arteriovenosas por lo general se

presentan antes de los 40 años de edad y afectan a varones y mujeres por igual. La ruptura de vasos en la malformación que provoca accidente cerebrovascular hemorrágico representa aproximadamente 1% de todos los ataques[2].

Fisiopatología. Los efectos hemodinámicos de las malformaciones arteriovenosas son el doble. Primero la sangre es desviada desde el sistema arterial de alta presión al sistema venoso de baja presión sin la ventaja de la amortiguación de la red capilar. Los canales venosos de drenaje están expuestos a altos niveles de presión, lo que los predispone a ruptura y hemorragia. Segundo, la elevación en la presión arterial y venosa desvía la sangre lejos del tejido circundante, lo que altera la perfusión tisular.

Manifestaciones clínicas. Desde el punto de vista clínico esto es evidente por déficits neurológicos progresivos. Las principales manifestaciones de las malformaciones arteriovenosas son hemorragias intacerebral y subaracnoidea, convulsiones, cefalea y déficits neurológicos progresivos. Las cefaleas a menudo son intensas y las personas afectadas las describen como pulsátiles y sincronizadas con el latido cardíaco. Otros síntomas focales dependen de la localización de la lesión e incluyen síntomas visuales (p. ej., diplopia o hemianopsia), hemiparesia, deterioro mental y déficit de lenguaje.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico definitivo a menudo se obtiene por medio de angiografía cerebral. Los métodos de tratamiento incluyen escisión quirúrgica, oclusión endovascular, radiocirugía, y tratamiento conservador[2]. Dada la naturaleza de la malformación, cada uno de estos métodos se acompaña de algunos riesgos de complicaciones. Si la malformación arteriovenosa está accesible, la escisión quirúrgica por lo general es el tratamiento de elección. El tratamiento endovascular incluye la inserción de microcatéteres en la circulación cerebral para la liberación de materiales embólicos (p. ej., microbalones, fármacos esclerosantes, microespirales o pegamento de secado rápido) en los vasos de la malformación arteriovenosa[2, 45]. La radiocirugía incluye la utilización de bisturí γ, rayo de protones o acelerador lineal.

Manifestaciones clínicas del accidente cerebrovascular

Las manifestaciones específicas de accidente cerebrovascular o AIT están determinadas por la arteria cerebral afectada, por el área cerebral que es irrigada por ese vaso y por lo adecuado de la circulación colateral. Los

síntomas de accidente cerebrovascular/AIT siempre son de inicio súbito y focales, además se presentan usualmente de un lado. Los síntomas más frecuentes son caída facial, debilidad de brazos y lenguaje mal articulado, otros síntomas frecuentes son entumecimiento unilateral, pérdida de la visión en un ojo (amaurosis fugaz) o de un lado (hemianopsia), alteraciones del lenguaje (afasia) y desequilibrio súbito, inexplicable o ataxia. En el caso de AIT, los síntomas se resuelven rápido y de manera espontánea, por lo general en minutos aunque los mecanismos subyacentes son los mismos que los del accidente cerebrovascular. Los signos específicos de accidente cerebrovascular dependen del territorio vascular específico afectado (tabla 20-6). De manera general, la isquemia carotídea provoca pérdida visual monocular o afasia (hemisferio dominante) o inatención unilateral (hemisferio no dominante), pérdida sensitiva o motora contralateral u otros signos corticales discretos como apraxia y agnosia. La isquemia vertebrobasilar induce ataxia, diplopia, hemianopsia, vértigo, déficit de los pares craneales, hemiplejia contralateral, déficits sensitivos (ya sea contralaterales o cruzados, es decir, cuerpo contralateral y cara ipsilateral) y defectos de excitación. Se presentan con frecuencia discretos subgrupos de estos síndromes vasculares, en los cuales los ramos de la arteria afectada están bloqueadas.

Déficits motores relacionados con el accidente cerebrovascular. Los déficits motores son los más comunes, seguidos de déficits en el lenguaje, sensibilidad y cognición. Después de un accidente cerebrovascular que afecta el tracto corticoespinal como la corteza motora, el extremo posterior de la cápsula interna, la base del puente de Varolio, o las pirámides medulares, hay una debilidad profunda del lado contralateral. La afectación a nivel de la corteza motora se presenta con mayor frecuencia en el territorio de la arteria cerebral media, por lo general sin afectación de la pierna, que está irrigada por la arteria cerebral anterior. Las lesiones subcorticales de los tractos corticoespinales provocan debilidad igual de la cara, brazo y pierna. En las primeras 6 a 8 semanas, la debilidad inicial y la flacidez es sustituida por hiperreflexia y espasticidad. La espasticidad incluye un aumento del tono de los músculos afectados y un elemento de debilidad. Los músculos flexores son los que se afectan más en las extremidades superiores y los músculos extensores son los más afectados en las extremidades inferiores. Hay una tendencia a presentar caída del pie; rotación externa y circunducción de la pierna con la marcha; flexión de la muñeca, codo, y dedos; paresias faciales inferiores; lenguaje mal articulado y elevación de los dedos del pie ante la estimulación plantar (signo de Babinski); y edema de partes declives en las

extremidades afectadas. La lesión corticoespinal leve se manifiesta sólo por torpeza para llevar a cabo movimientos finos coordinados y no por debilidad obvia. Los ejercicios pasivos de rango de movimiento ayudan a mantener la función articular y a evitar el edema, la subluxación del hombro (p. ej., luxación incompleta) y la atrofia muscular, y pueden ayudar a restablecer patrones motores. Si no aparece movimiento voluntario o movimiento al solicitarlo en unos segundos, la función significativa no regresará a esa extremidad.

TABLA 20-6 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR SEGÚN LA ARTERIA CEREBRAL AFECTADA

ARTERIA CEREBRAL	ÁREA CEREBRAL AFECTADA	SIGNOS Y SÍNTOMAS*
Cerebral anterior	Infarto de la cara medial del lóbulo frontal si la lesión es distal a la arteria comunicante; infarto frontal bilateral si el flujo en la otra arteria cerebral anterior es inadecuado	Parálisis del pie o pierna contralateral, alteración de la marcha, paresia del brazo contralateral, pérdida sensitiva contralateral sobre los dedos de los pies, pies y piernas, problemas para tomar decisiones o realizar actos voluntariamente, falta de espontaneidad, distracción fácil, pensamiento lento, la afasia depende del hemisferio afectado, incontinencia urinaria, trastornos cognitivos y afectivos
Cerebral media	Infarto masivo de gran parte del hemisferio lateral y estructuras profundas de los lóbulos frontal, parietal y temporal; cápsula interna; ganglios basales	Hemiplejia contralateral (cara y brazos), alteración sensitiva contralateral, afasia, hemianopsia homónima, alteración de la conciencia (confusión y coma), incapacidad para mover los ojos hacia el lado paralizado, negación del lado o extremidad paralizado (hemiatención); posible acalculia, paresia vasomotora e inestabilidad
Cerebral posterior	Lóbulo occipital; porción anterior y medial del lóbulo temporal	Hemianopsia homónima y otros defectos visuales como daltonismo, pérdida de la visión central y alucinaciones visuales; déficits de memoria, perseveración (ejecución repetida de la misma respuesta verbal o motora)
	Tálamo afectado	Pérdida de todas las modalidades sensitivas, dolor espontáneo, temblor de intención, hemiparesias leves, afasia
	Afectación del pedúnculo cerebral	Parálisis de nervio oculomotor con hemiplejia contralateral
Basilar y vertebral	Cerebelo y tronco cerebral	Alteraciones visuales como diplopia, distaxia, vértigo, disfagia, disfonía

*Depende del hemisferio involucrado y la adecuación de las colaterales.

Disartria y afasia relacionadas con accidente cerebrovascular. La disartria es un trastorno del lenguaje, se manifiesta por la articulación defectuosa de sonidos o cambios en el timbre o la cualidad de la voz. Es resultado de un accidente cerebrovascular que afecta los músculos de la faringe, paladar, lengua, labios o boca y no se relaciona con el contenido del lenguaje. Una persona con disartria presenta lenguaje mal articulado en tanto que disminuye la capacidad de lenguaje o tiene también problemas de lenguaje. *Afasia* es un término general que comprende varios grados de incapacidad para comprender, integrar y expresar el lenguaje. La afasia se localiza en el hemisferio cerebral dominante o en el tálamo, en el lado izquierdo en 95% de las personas diestras y 70% de las personas zurdas. En los niños el dominio del lenguaje se puede cambiar rápidamente al hemisferio no afectado, lo que provoca más déficits transitorios del lenguaje después del accidente

cerebrovascular. Un ataque en el territorio de la arteria cerebral media es el que con mayor frecuencia provoca afasia.

La afasia se puede catalogar como receptiva o expresiva, o como fluida o no fluida. La fluidez se relaciona con la facilidad y espontaneidad del lenguaje de conversación y se define de una manera más estricta por la velocidad del lenguaje; «fluida» denota muchas palabras y «no fluida», pocas palabras. La afasia expresiva o no fluida se caracteriza por una incapacidad en la facilidad para comunicarse de manera espontánea o traducir pensamientos o ideas en lenguaje o escritura con significado. La producción de lenguaje está limitada, forzada y detenida y a menudo está mal articulada por disartria concurrente. La persona puede pronunciar o escribir con dificultad 2 o 3 palabras, en espacial las que tienen un significado emocional. La comprensión es normal y la persona parece estar completamente consciente de sus déficits pero es incapaz de corregirlos. A menudo esto provoca frustración, enojo y depresión. La afasia no fluida de expresión se relaciona con lesiones en el área de Broca, en la corteza del lóbulo frontal inferior dominante (áreas 44 y 45).

La fluidez del lenguaje requiere poco o ningún esfuerzo, es articulada y es de mayor cantidad. El término *fluidez* se refiere sólo a la facilidad y velocidad de la producción verbal y no se relaciona con el contenido del lenguaje o con la capacidad de la persona para comprender lo que está diciendo. Las afirmaciones verbales a menudo son parafásicas, lo que significa que las letras, sílabas o palabras completas son sustituidas por las palabras requeridas. Hay 3 categorías de la afasia fluida: de Wernicke, anómica y conductiva. La afasia de Wernicke se caracteriza por la incapacidad para comprender el lenguaje de los demás o para comprender el material escrito. Las lesiones del lóbulo temporal posterosuperior o del parietal inferior (áreas 22 y 39) se relacionan con afasia receptiva y fluida. La afasia anómica es un lenguaje casi normal excepto por la facilidad para encontrar palabras singulares. La afasia conductiva se manifiesta por repetición alterada y lenguaje lleno de sustituciones de letras, a pesar de una buena comprensión y fluidez. La afasia conductiva (p. ej., síndrome de desconexión) es resultado de la destrucción del sistema de fibras bajo la ínsula que conecta las áreas de Wernicke y de Broca.

Déficits cognitivos relacionados con accidente cerebrovascular y otros déficits. El accidente cerebrovascular también puede provocar déficits cognitivos, sensitivos, visuales y conductuales. Un síndrome cognitivo característico es el de inatención unilateral. Por lo general, es provocado por ataque que afectan el hemisferio no dominante (derecho), inatención unilateral

es la incapacidad para atender y reaccionar ante estímulos que provienen del lado contralateral (izquierdo) del espacio. Las personas no pueden seguir visualmente, orientarse o alcanzar hacia el lado afectado. Es posible que no atiendan las extremidades del lado afectado, a pesar de que hay una función motora normal, y no se afeitan, lavan o peinan ese lado. Estas personas no están conscientes de este déficit, lo cual es otra forma de su falta de atención (anosognosia). Otros déficits cognitivos incluyen apraxia (alteración de la capacidad para desempeñar actividades motoras previamente aprendidas a pesar de una función sensitiva y motora normal), agnosia (alteración del reconocimiento con función sensitiva normal), pérdida de la memoria, síndromes conductuales y depresión. Los déficits sensitivos afectan al cuerpo contralateral a la lesión y se pueden manifestar como entumecimiento, hormigueo, parestesias o sensaciones distorsionadas como disestesia y dolor neuropático. Las alteraciones visuales por accidente cerebrovascular son diversas, pero las más frecuentes son hemianopsia por una lesión de las radiaciones ópticas entre el cuerpo geniculado lateral y los lóbulos temporal y occipital, o ceguera monoocular por oclusión de la arteria retiniana central ipsilateral, una rama de la carótida interna.

Diagnóstico y tratamiento del accidente cerebrovascular

Diagnóstico. El diagnóstico exacto del accidente cerebrovascular agudo se basa en una historia clínica completa y exploración neurológica. La historia minuciosa que incluya documentación de AIT previos, el momento de inicio, los síntomas focales específicos (para determinar la probabilidad del territorio vascular) y cualquier enfermedad coexistente, puede ayudar a determinar el tipo de accidente cerebrovascular. La valoración diagnóstica debe enfocarse en determinar la presencia de isquemia o hemorragia, identificar el mecanismo del accidente cerebrovascular o del AIT (p. ej., aterotrombótico de vaso grande o vaso pequeño, cardioembólico, hemorrágico, otros o criptógeno), determinar la gravedad de los déficits clínicos y descubrir la presencia de factores de riesgo.

Los estudios de imagen cerebral documentan el infarto cerebral, en tanto que las imágenes vasculares revelan la anatomía y procesos patológicos de los vasos sanguíneos relacionados. Las TC y la IRM se han vuelto herramientas de imagen cerebral esenciales para el diagnóstico de accidente cerebrovascular, para diferenciar la hemorragia cerebral de la isquemia y para excluir lesiones intracraneales que se semejan con accidente cerebrovascular en la clínica. Las TC son un recurso de detección necesario en el caso agudo para la

identificación rápida de hemorragia, pero no son sensibles para los casos de isquemia en las primeras 24 h y para ningún infarto del tronco cerebral o infarto pequeño. La IRM es superior para las lesiones isquémicas en todos los territorios y para diferenciar otros procesos patológicos que no sean accidente cerebrovascular (p. ej., tumores, contusión, infección). Las técnicas de IRM como la imagen de perfusión y difusión (IPD) puede revelar isquemia cerebral inmediatamente después de su inicio e identificar áreas de daño potencialmente reversible (p. ej., penumbra). La IRM IPD se emplea en casos de evaluación de emergencia para identificar rápidamente el área y volumen de la isquemia, e identificar candidatos para tratamientos urgentes.

La imagen vascular se logra mediante ATC, ARM, arteriografía convencional con catéter y la ecografía. Con excepción de la ecografía, todos pueden demostrar el sitio de anomalía vascular (intracraneal o extracraneal) y lograr la visualización de casi todas las áreas vasculares. Sin embargo, cada modalidad tiene fortalezas y debilidades. La ARM no es invasiva y está disponible más fácilmente, pero es menos sensible y específica que la ATC o la angiografía con catéter. La ATC es muy detallada para ser una técnica no invasiva pero tiene una disponibilidad limitada y requiere contraste yodado, que es nefrotóxico. La angiografía con catéter sigue siendo el estándar de oro en sensibilidad y permite la visualización de patrones dinámicos de flujo colateral, pero es invasiva y requiere dosis significativas de contraste. La ATC y la ARM han reemplazado en gran medida a la angiografía como recursos de detección para lesiones vasculares. Las técnicas de ecografía permiten una valoración rápida en la cama del paciente, de la bifurcación de la carótida (ecografía dúplex) o de velocidades de flujo en la circulación cerebral (Doppler transcraneal).

Tratamiento. En el accidente cerebrovascular isquémico agudo, las metas del tratamiento son salvar el tejido cerebral, prevenir otro accidente cerebrovascular secundario y minimizar la discapacidad a largo plazo. La atención de pacientes con accidente cerebrovascular ha cambiado de «el hospital más cercano» a centros de atención certificados. Estos hospitales se han certificado por agencias externas, con mayor frecuencia, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, la agencia federal que supervisa a todas las instituciones que atienden a pacientes de Medicare[32]. La certificación establece que el hospital puede manejar a este tipo de pacientes con una atención adecuada a lo largo de todo el proceso, desde tratamientos de urgencia hasta hospitalización, y la fase de rehabilitación. Con este avance, las comunidades médicas y legislativas acuerdan que la atención de la persona con

accidente cerebrovascular requiere personal especializado y recursos para minimizar los costos devastadores que tiene el accidente cerebrovascular para la sociedad, la principal causa de incapacidad de adultos en Estados Unidos.

La atención del accidente cerebrovascular comienza con tratamientos de urgencia enfocados en revertir la lesión cerebral isquémica en evolución. El entendimiento de que existe una ventana de oportunidad durante la cual el tejido cerebral isquémico pero viable se puede salvar ha llevado al empleo de técnicas de perfusión y estrategias neuroprotectoras en el tratamiento inicial. Aunque los resultados del tratamiento urgente del accidente cerebrovascular hemorrágico han sido menos radicales, los esfuerzos continuos por reducir la incapacidad han sido promisorios. Las técnicas de reperfusión incluyen trombolíticos (administrados por vía intravenosa o intraarterial), alteración del coágulo por vía mecánica dirigido con catéter, y aumento de PPC durante el ataque agudo. El empleo de fármacos trombolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular se investigó por primera vez a finales de la década de 1960 pero se abandonó rápido por las complicaciones hemorrágicas resultado del tratamiento muchas horas después del tiempo de ventana de la viabilidad de células de la penumbra, y porque la exclusión de personas con *shock* hemorrágico era difícil antes de tener la TC. El interés en el tratamiento trombolítico ha aumentado por los fármacos trombolíticos y la disponibilidad de métodos de detección diagnóstica rápida que pueden diferenciar entre ataque isquémico y hemorrágico.

El primer y único agente aprobado por la Food and Drug Administation (FDA) para el tratamiento del ataque isquémico agudo es el activador de plasminógeno tisular (tPA) el cual se aprobó en 1996: un subcomité del Stroke Council of the American Heart Association desarrolló directrices para el empleo de tPA en el ataque agudo[14]. Estas directrices recomiendan que en personas con sospecha de accidente cerebrovascular, se debe excluir el diagnóstico de ataque hemorrágico mediante el empleo de TC antes de la administración de un trombolítico, el cual se debe administrar en las primeras 3 h después del inicio de los síntomas. El principal riesgo del tratamiento con fármacos trombolíticos es la hemorragia intracraneal. Varias condiciones que incluyen niveles terapéuticos de anticoagulantes orales, antecedentes de hemorragia gastrointestinal o urinaria en los 21 días anteriores, ataque anterior o lesión cefálica en los últimos 3 meses, cirugía mayor en los 14 días previos y presión arterial mayor de 185/110 mm Hg se consideran contraindicaciones para el tratamiento trombolítica intravenosa[14]. Se ha probado formalmente una ventana de tiempo mayor para el tratamiento con

tPA y se debe administrar a personas elegidas que se pueden tratar en el tiempo de 3 h a 4,5 h después del ataque[33].

Los tratamientos urgentes para el ataque isquémico se están utilizando cada vez más como métodos alternos de reperfusión más allá de la trombólisis intravenosa. Los métodos con catéter permiten la recanalización de coágulos cerebrales directamente visualizados con técnicas intraarteriales. Los especialistas intervencionistas pueden modificar mecánicamente el coágulo, liberar el trombolítico dentro de la arteria en la superficie del coágulo, o situar una endoprótesis en los vasos intracraneales para restablecer el flujo. Por lo general, aunque la selección de pacientes es más estricta para los métodos invasivos, los pacientes se pueden tratar después de la ventana de tiempo de 3 h con el tPA intravenoso. Sin embargo, estos métodos requieren un equipo experimentado de angiografía intervencional y una amplia infraestructura institucional por lo que esto está limitado a centros de atención terciaria. Otros tratamientos experimentales incluyen neuroprotección con medicamentos que limitan la cascada de calcio (figura 20-4) y tratamientos como la hipotermia que disminuye las demandas metabólicas cerebrales en el caso de isquemia, se están investigando activamente en estudios clínicos.

El tratamiento posterior al ataque está dirigido a la prevención de accidente cerebrovascular recurrente y complicaciones médicas, al mismo tiempo que promueve la recuperación más completa posible de la función. El riesgo de recurrencia es mayor en la primera semana posterior al ataque o AIT, por lo tanto es imperativa la implementación temprana de antiplaquetarios en la mayoría de los casos, o warfarina (un anticoagulante) en el ataque cardioembólico. La recurrencia a largo plazo se previene con mayor eficacia con reducción agresiva de los factores de riesgo, principalmente hipertensión, diabetes, tabaquismo e hiperlipidemia. En casos de accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria carótida con estenosis carotídea, se debe considerar la revascularizacion con cirugía o colocación de endoprótesis. La atención hospitalaria temprana requiere una cuidadosa prevención de aspiración, trombosis venosa profunda y caídas. La recuperación se maximiza con esfuerzos de rehabilitación tempranos e intensivos que incluyen a todos los miembros del equipo de rehabilitación: médicos, enfermeras, terapeutas de lenguaje, terapeutas físicos y terapeutas ocupacionales, y a la familia. El tratamiento exitoso depende de la educación de profesionales públicos, paramédicos y profesionales de atención a la salud acerca de la necesidad de diagnóstico y tratamiento tempranos, y para la reducción de factores de riesgo y la prevención. El mensaje debe ser que la prevención es la clave y que se deben tratar los síntomas de accidente

cerebrovascular como un «ataque cerebral» urgente. Los procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos eficaces pueden conservar la función cerebral y evitar la incapacidad.

EN RESUMEN

Un accidente cerebrovascular o «ataque cerebral» es un déficit neurológico focal agudo provocado por un trastorno vascular que lesiona el tejido cerebral. Es la cuarta causa de muerte en Estados Unidos y una causa principal de incapacidad. Hay 2 tipos principales: isquémico y hemorrágico. El isquémico es el tipo más común, es provocado por obstrucción cerebrovascular por un trombo o émbolo. El hemorrágico está relacionado con una alta morbilidad y mortalidad, es provocado por ruptura de un vaso sanguíneo y hemorragia dentro del cerebro.

Una forma de ataque hemorrágico, conocida como hemorragia subaracnoidea, es resultado de un aneurisma cerebral

roto. Los síntomas de presentación incluyen el peor dolor de cabeza de la vida de la persona, rigidez de la nuca, fotofobia y náuseas. Las complicaciones incluyen hemorragia, vasoespasmo e hidrocefalia.

Las malformaciones arteriovenosas son comunicaciones anómalas congénitas entre los canales arteriales y venosos que se presentan por un defecto en el desarrollo de la red capilar en el cerebro embrionario. Los vasos en las malformaciones arteriovenosas crecen para formar una lesión ocupativa, se debilitan y predisponen a sangrado, una desviación de sangre lejos de otras partes del cerebro; provocan hemorragia cerebral, convulsiones, cefalea y otros déficits neurológicos.

Las manifestaciones agudas del accidente cerebrovascular dependen de la localización del vaso sanguíneo que está involucrado e incluyen trastornos motores, sensitivos, de lenguaje, comunicación y cognitivos.

El diagnóstico y tratamiento tempranos con fármacos trombolíticos puede evitar la lesión cerebral incapacitante por ataque isquémico. El tratamiento de los déficits neurológicos a largo plazo es principalmente sintomático, lo que incluye esfuerzos combinados del equipo de atención a la salud, el paciente y la familia.



INFECCIONES Y NEOPLASIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Exponer la valoración y manejo de la meningitis.
- Describir los síntomas de encefalitis.
- Identificar la clasificación de los principales tumores cerebrales.
- Describir las manifestaciones clínicas generales de los tumores cerebrales.

Infecciones

Las infecciones del SNC se pueden clasificar según la estructura involucrada, incluyendo:

- Meninges: meningitis.
- Parénquima cerebral: encefalitis.
- Médula espinal: mielitis.
- Cerebro y médula espinal: encefalomielitis.

También se pueden clasificar por el tipo de microorganismo invasor,

incluyendo bacterias, virus, hongos y otros. En general, los patógenos entran al SNC por medio del torrente sanguíneo cruzando la barrera hematoencefálica o por invasión directa por medio de una fractura del cráneo o un orificio de bala o, en menos ocasiones, por contaminación durante una operación o punción lumbar.

Meningitis

La meningitis es una inflamación de la piamadre, la aracnoides y el espacio subaracnoideo lleno de LCR. La inflamación se disemina rápido por la circulación del LCR alrededor del cerebro y la médula espinal. La inflamación por lo general es provocada por una infección pero también puede haber meningitis química. Hay 2 tipos de meningitis infecciosa aguda: meningitis purulenta aguda (casi siempre bacteriana) y meningitis linfocítica aguda (por lo general viral)[8]. Los factores responsables de la gravedad de la meningitis incluyen factores de virulencia del patógeno, factores del hospedador, edema cerebral y la presencia de secuelas neurológicas permanentes.

Meningitis bacteriana Casi todos los casos de meningitis bacteriana son provocados por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) o *Neisseria meningitidis* (meningococo), excepto en recién nacidos (infectados principalmente por estreptococos del grupo B)[34]. Otros patógenos que provocan infección en adultos son bacilos gramnegativos y *Listeria monocytogenes*. *Haemophilus influenzae* fue la principal causa de meningitis durante décadas. Sin embargo, la incidencia de infección por este microorganismo disminuyó durante años recientes por la vacunación.

Las epidemias de meningitis meningocócica se presentan en entornos como la milicia, en donde los reclutas deben vivir en contacto estrecho. Las personas muy jóvenes y los adultos mayores son los que tienen mayor riesgo de meningitis neumocócica. Los factores de riesgo relacionados con la adquisición de meningitis incluyen traumatismo cefálico con fracturas de la base del cráneo, otitis media, sinusitis o mastoiditis, neurocirugía, tractos sinusoides dérmicos, septicemia sistémica o inmunocoprometido.

Fisiopatología. En el proceso fisiopatológico de la meningitis bacteriana, los microorganismos se replican y se lisan en el LCR, y liberan endotoxinas o fragmentos de pared celular. Estas sustancias inician la liberación de mediadores inflamatorios, los que establecen una secuencia compleja de sucesos que permiten que los patógenos, neutrófilos y albúmina se muevan a través de la pared capilar hacia el LCR. Conforme los patógenos entran al

espacio subaracnoideo, provocan inflamación, caracterizada por exudado turbio y purulento. Se presenta tromboflebitis de las venas de unión y los senos durales o la obliteración de arteriolas por inflamación. Por último, las meninges se engrosan y se forman adherencias. Estas adherencias pueden afectar a los pares craneales, lo que provoca parálisis de estos nervios, o alterar el flujo del LCR lo que provoca hidrocefalia.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas más frecuentes de meningitis bacteriana aguda son fiebre y escalofríos, cefalea, cuello rígido, dolor dorsal, abdominal y de extremidades; y náuseas y vómito[9]. Otros signos incluyen convulsiones, parálisis de pares craneales y signos cerebrales focales. La meningitis menin gocócica provoca un exantema petequial con púrpura palpable en casi todas las personas. Estas petequias varían en tamaño desde la punta de un alfiler hasta equimosis grandes o incluso áreas de gangrena cutánea que se desprenden si la persona sobrevive. Otros tipos de meningitis también pueden provocar un exantema petequial. Las personas infectadas con *H. influenzae* o *S. pneumoniae* se presentan con dificultad para la excitación y convulsiones, en tanto que las que sufren infección por *N. meningitidis* se presentan con delirio o coma[35]. El desarrollo de edema cerebral, hidrocefalia, o aumento del flujo sanguíneo cerebral aumenta la PIC.

Es posible encontrar signos meníngeos (p. ej., fotofobia y rigidez de la nuca), como los que se presentan en la hemorragia subaracnoidea. Existen 2 técnicas de valoración que ayudan a determinar si hay irritación meníngea. El signo de Kernig es resistencia a la extensión de la rodilla con la persona acostada con la cadera flexionada a un ángulo recto. El signo de Brudzinski se presenta cuando la flexión del cuello induce flexión de la cadera y la rodilla. Estas posturas reflejan resistencia del estiramiento doloroso de las meninges inflamadas desde un nivel lumbar a la cabeza. En ocasiones se encuentra daño a pares craneales (en especial al par VIII, con sordera) e hidrocefalia como complicaciones de meningitis piógena.

Diagnóstico. El diagnóstico de meningitis bacteriana se basa en la historia clínica y la exploración física, junto con datos de laboratorio. Los hallazgos de la punción lumbar, que son necesarios para un diagnóstico exacto, incluyen LCR purulento bajo presión aumentada. El LTR por lo general contiene grandes cantidades de neutrófilos polimorfonucleares (más de 90 000/mm^3), aumento del contenido de proteínas y reducción en el de glucosa. Las bacterias se observan en frotis y se pueden cultivar en los medios adecuados. En ocasiones, la utilización previa de antibióticos limita la sensibilidad de los

cultivos, en este caso se puede recurrir a la prueba de aglutinación con látex o a la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para *N. meningitidis, H. influenzae* y especies de *Listeria*. Dado que las complicaciones relacionadas con la punción lumbar incluyen hernia cerebral que pone en riesgo la vida, los pacientes en riesgo (los que están inmunodeprimidos, tuvieron una convulsión en la semana previa, tienen papiledema o tie nen anomalías neurológicas específicas) deben someterse a CR antes de la realización del procedimiento.

Tratamiento. El tratamiento incluye antibióticos urgentes mientras se tienen los resultados de las pruebas diagnósticas[9, 12, 18, 35]. El retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano, lo más frecuente por la realización de estudios de imagen antes de la realización de una punción lumbar o transferencia a otra insta lación médica, pueden provocar resultados deficientes[34, 35]. La elección ini cial de antibióticos incluye cobertura de amplio espectro con una cefalosporina de tercera generación, vancomicina y, algunas veces, ampicilina. El ajuste adicional de antibióticos está dirigido por los resultados de cultivos de LCR. Los antibióticos eficaces provocan una lisis rápida del patógeno lo que produce mediadores inflamatorios que tienen el potencial de exacerbar las anomalías en la barrera hematoencefálica. Para suprimir esta inflamación patológica, se administra tratamiento con corticoesteroides complementaria junto la primera dosis de antibióticos, o antes, en pacientes de todas las edades[9, 2, 18, 34].

Las personas que han estado expuestas a una persona con meningitis meningocócica se deben tratar profilácticamente con antibióticos[34]. Las vacunas de polisacáridos son variables para proteger contra los meningococos de los grupos A, C, Y y W-135. Estas vacunas se recomiendan para reclutas militares y estudiantes de universidades que están en riesgo mayor de enfermedad meningocócica invasiva.

Meningitis viral. Este tipo de meningitis se manifiesta en muchas maneras similares a la bacteriana, pero el curso es menos grave y los hallazgos del LCR son totalmente distintos. En el líquido hay linfocitos en lugar de polimorfonucleares, el contenido de proteína está sólo elevado en forma moderada, y el contenido de glucosa por lo general es normal. Las meningítides virales agudas se autolimitan y por lo general requieren sólo tratamiento sintomático, con excepción del virus del herpes simple (VHS) tipo 2, que responde a aciclovir intravenoso. La meningitis viral puede ser provocada por diferentes virus, más común enterovirus, incluidos los virus coxsackie, polio y echo. Otros incluyen al virus Epstein-Barr, el virus de la

parotiditis, el VHS y el virus del Nilo Occidental. Aunque a menudo no se puede identificar al virus, se están desarrollando nuevas pruebas que permiten en ciertas circunstancias, la rápida identificación del ácido ribonucleico (ARN) en el LCR.

Encefalitis

La encefalitis representa una infección generalizada del parénquima cerebral o la médula espinal. Por lo general, lo provoca un virus, pero también lo pueden provocar bacterias, hongos y otros microorganismos. El sistema nervioso está sujeto a invasión por muchos virus, como arbovirus, poliovirus y virus de la rabia. La forma de transmisión es por picadura de mosquito (arbovirus) y rabia de animales (virus de la rabia) o ingestión (poliovirus). Las causas comunes de encefalitis en Estados Unidos son VHS y virus del Nilo Occidental. Las causas menos frecuentes de encefalitis son sustancias tóxicas como el plomo y las vacunas para el sarampión y la parotiditis.

El cuadro patológico de encefalitis incluye hemorragia necrosante local, que se generaliza con edema prominente. Hay una degeneración progresiva de los cuerpos neuronales. La imagen histológica, puede demostrar ciertas características específicas. Por ejemplo, el poliovirus destruye en forma selectiva las células del asta anterior de la médula espinal.

Al igual que la meningitis, la encefalitis se caracteriza por fiebre, cefalea y rigidez de la nuca. Sin embargo, con mayor frecuencia, las personas también presentan alteraciones neurológicas como letargo, desorientación, convulsiones, parálisis focal, delirio y coma. El diagnóstico de encefalitis se hace por las histo ria clínica y síntomas de presentación además de los estudios tradicionales del LCR.

Tumores cerebrales

Los tumores cerebrales primarios representan 2% de todas las muertes por cáncer. La American Cancer Society calcula que en 2011 hubo 22 340 casos y más de 13 110 muertes por cáncer cerebral y de otras estructuras del sistema nervioso[36]. Las metástasis cerebrales se presentan en 10% a 15% de las personas con cáncer[9]. En niños, los tumores cerebrales primarios son superados sólo por la leucemia[36]. El índice de mortalidad entre este grupo es de 4,5%[37].

Tipos de tumores

Para casi todas las neoplasias, el término «maligno», se emplea para describir la falta de diferenciación celular del tumor, su naturaleza invasiva y su capacidad para metastatizar. Sin embargo, los términos maligno y benigno no aplican a los tumores cerebrales en el mismo sentido que los tumores de otras partes del cuerpo. En el cerebro, incluso un tumor bien diferenciado e histológicamente benigno puede crecer y provocar la muerte por su ubicación. Casi todos los tumores histológicamente benignos se infiltran en el tejido cerebral normal, lo que evita la completa resección y permite la recurrencia del tumor. La clasificación de los tumores cerebrales se basa en las características histopatológicas. El sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el sistema de clasificación que se utiliza más ampliamente para los tumores cerebrales[2, 9].

Los tumores cerebrales se pueden dividir en 3 tipos básicos:

- Tumores intracraneales primarios o de tejido neuroepitelial (p. ej., neuronas, neuroglia).
- Tumores intracraneales primarios que se originan en la cavidad craneal pero que no se derivan del tejido cerebral en sí (p. ej., meninges, glándula hipófisis, glándula pineal, linfoma primario del SNC).
- Tumores metastásicos[11].

En conjunto, las neoplasias de origen astrocítico son el tipo más frecuente de tumor cerebral primario en adultos, seguido del linfoma primario del SNC.

Tumores de la neuroglia. Estos tumores se dividen en 2 categorías principales: astrocíticos y oligodentrogliales. Para fines de clasificación, los tumores astrócíticos se pueden subdividir en tumores astrocíticos fibrilares (infiltrantes) y astrocitomas pilocíticos.

Los astrocitomas fibrilares o difusos representan 80% de los tumores cerebrales primarios del adulto. Son más comunes en la edad media, los astrocitomas anaplásicos tienen una mayor incidencia en la sexta década. Aunque por lo general se encuentran en los hemisferios cerebrales, también se presentan en el cerebelo, tronco cerebral o médula espinal. Los astrocitomas de los hemisferios cerebrales por lo general se dividen en tres grados de anaplasia patológica y rapidez de progresión: lesiones bien diferenciadas, astrocitomas designados; tumores de grado intermedio, llamados astrocitomas anaplásicos; y el menos diferenciado y el más agresivo, llamado gliobastoma multiforme. En la clínica, los tumores astrocíticos infiltrativos se presentan con síntomas de elevación de PIC (p. ej., cefalea) o anomalías focales

relacionadas con su ubicación (convulsiones).

Los astrocitomas pilocíticos se distinguen de otros astrocitomas por su apariencia celular y su conducta benigna. Por lo general, se presentan en niños y adultos jóvenes y casi siempre se localizan en el cerebelo, pero también se encuentran en el piso o las paredes del tercer ventrículo, en el quiasma óptico y nervios, y ocasionalmente en los hemisferios cerebrales. El pronóstico de personas con astrocitomas pilocíticos está influenciado principalmente por su ubicación. El pronóstico por lo general es mejor para las personas con tumores quirúrgicamente resecables, como los que se localizan en la corteza cerebelar, que en las personas con tumores menos accesibles, como los que afectan al hipotálamo o el tronco cerebral.

Los oligodendrogliomas son tumores de los oligodendrocitos o sus precursores o con características histológicas que representan oligodendrocitos y astrocitos. Representan aproximadamente 5% a 20% de los tumores gliales y son más frecuentes en la edad mediana[38]. El pronóstico de personas con oligodendrogliomas es menos predecible que para las personas con astrocitomas infiltrantes. Depende del grado histológico del tumor, su localización y el reconocimiento de características moleculares que se pueden relacionar con la quimiosensibilidad[38]. Los tumores oligodendrogliales son propensos a hemorragia espontánea por su vasculatura delicada.

Ependimomas. Los ependimomas son derivados de la única capa de epitelio que recubre los ventrículos y el canal raquídeo. Aunque se presentan a cualquier edad, lo más probable es que se presenten en las primeras 2 décadas de la vida y lo más frecuente es que afecten al cuarto ventrículo; constituyen 8% a 10% de los tumores cerebrales en este grupo de edad[38]. La médula espinal es el sitio más común de los ependimomas que se presentan en la edad mediana. Las características clínicas dependen de la ubicación de la neoplasia. Los tumores intracraneales a menudo se relacionan con hidrocefalia y evidencia de aumento de la PIC.

Meningiomas. Los meningiomas se desarrollan de las células meningoteliales de la aracnoides y están fuera del cerebro. Por lo general tienen su inicio en los años intermedios o tardíos de la vida y constituyen aproximadamente 20% de los tumores cerebrales primarios en este grupo de edad[38]. Los meningiomas son de crecimiento lento, bien circunscritos y a menudo son tumores muy vascularizados. Por lo general son benignos y es posible su completa eliminación si el tumor no afecta estructuras vitales.

Linfomas primarios del sistema nervioso central. Los linfomas primarios del SNC han aumentado en incidencia por un factor de 10 en las 2 décadas pasadas. Estos tumores profundos, periventriculares y difusos son particularmente comunes en inmunodeprimidos y se relacionan con el virus de Epstein-Barr y se derivan de las células B grandes. Casi todos son malignos y la recurrencia es común a pesar del tratamiento. Los cambios conductuales y cognitivos son los síntomas de presentación más común, y se presentan en 43% de las personas. Las hemiparesias, afasia y déficits de los campos visuales se presentan en 4% de las personas y las convulsiones se presentan en 14% de los sujetos[38].

Etiología

Pocos factores de riesgo pueden contribuir a desarrollar un tumor cerebral[18]. La radiación de dosis altas aumenta el riesgo de gangliomas, meningiomas y tumores de la vaina nerviosa. La supresión inmunitaria adquirida también aumenta el riesgo de linfoma primario del SNC. Se ha demostrado en forma convincente que otros factores de riesgo ambiental y exposiciones ocupacionales aumentan el riesgo de tumores cerebrales (p. ej., traumatismo cefálico, exposición industrial a cloruro de polivinilo, exposición en la dieta a compuestos de N-nitrosourea)[18]. Varios síndromes genéticos aumentan el riesgo de tumores cerebrales como la neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome de Li-Fraumeni, la esclerosis tuberosa, el síndrome de von Hippel-Lindau y el síndrome de Burkitt[18].

Manifestaciones clínicas

Los tumores intracraneales provocan alteraciones focales en la función cerebral y aumento de la PIC. Las alteraciones focales se presentan por compresión cerebral, infiltración del tumor, alteraciones en el flujo sanguíneo y edema del cerebro.

Es posible que los tumores se encuentren en un sitio intraaxial (p. ej., dentro del tejido cerebral). Las alteraciones en la función cerebral por lo general son mayores con tumores de crecimiento rápido, infiltrativos, intraaxiales por la compresión, infiltración y necrosis del tejido cerebral. Los tumores extraaxiales como los meningiomas, alcanzan un tamaño grande sin producir signos y síntomas. Se pueden formar quistes en los tumores y contribuyen a la compresión del cerebro. Las manifestaciones clínicas de los tumores dependen del tamaño y localización. Los signos y síntomas generales incluyen cefalea, náuseas, vómito, cambios mentales, papiledema, alteraciones

visuales (p. ej., diplopia), alteraciones en la función sensitiva y motora, y convulsiones. Dado que el volumen de la cavidad intracraneal es fijo, los tumores cerebrales provocan un aumento generalizado de la PIC cuando alcanzan un tamaño suficiente o producen edema. El edema cerebral por lo general es de tipo vasógeno que se desarrolla alrededor de los tumores y que se caracteriza por aumento del agua cerebral y expansión del líquido extracelular. Se cree que el edema es resultado de aumento de la permeabilidad de las células endoteliales capilares del tumor. Los tumores también pueden obstruir el flujo del LCR en las cavidades ventriculares y producen dilatación hidrocefálica de los ventrículos proximales y atrofia de los hemisferios cerebrales. Con los tumores de crecimiento muy lento, puede haber compensación completa del volumen ventricular y con los tumores de crecimiento rápido, la PIC es un signo temprano. Dependiendo de la ubicación del tumor, se presenta desplazamiento cerebral y hernia del uncus o cerebelo.

La cefalea que acompaña a los tumores cerebrales es resultado de la compresión o distorsión de las estructuras durales o vasculares sensibles al dolor. Se puede percibir del mismo lado del tumor, pero lo más frecuente es que sea difuso. En las etapas iniciales, la cefalea es leve y se presenta en la mañana o al despertar y mejora con la elevación de la cabeza. La cefalea es más constante conforme el tumor crece y a menudo aumenta al toser, inclinarse o con los movimientos súbitos de la cabeza.

El vómito se presenta con o sin náuseas, puede ser en proyectil y es un síntoma frecuente de aumento de la PIC y compresión del tronco encefálico. La estimulación directa del centro del vómito, que está localizada en la médula, puede contribuir al vómito que se presenta con los tumores cerebrales. El vómito por lo general se relaciona con cefalea. El papiledema (edema del disco óptico) es resultado del aumento de la PIC y obstrucción de las vías del LCR. Se relaciona con disminución de la agudeza visual, diplopia y déficit de los campos visuales. Los defectos visuales relacionados con el papiledema a menudo son el motivo por el cual las personas con tumor cerebral buscan atención médica.

Los cambios de la personalidad y mentales son comunes en los tumores cerebrales. Las personas afectadas a menudo son irritables al principio y después se tornan callados y apáticos. Es posible que se vuelvan olvidadizos, parecen preocupados y psicológicamente deprimidos. Dados los cambios mentales, se busca una consulta psiquiátrica antes de que se establezca el diagnóstico de tumor cerebral.

Los signos y síntomas focales se determinan por la localización del tumor. Los tumores que surgen en el lóbulo frontal crecen mucho, aumentan la

PIC y provocan signos de disfunción cerebral generalizada antes de que se reconozcan los signos focales. Los tumores que alteran el sistema visual provocan pérdida o defectos del campo visual mucho antes de que se desarrollen signos generalizados. Las alucinaciones del olfato o auditivas y los fenómenos de *déjà vu* son manifestaciones focales comunes de los tumores del lóbulo temporal. Los tumores del tronco cerebral por lo general provocan signos de motoneurona superior e inferior como debilidad de los músculos de la cara y parálisis oculares que se presentan con o sin afectación de los tractos sensitivos o motores largos. Los tumores cerebelares a menudo provocan ataxia de la marcha.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de los tumores cerebrales se realiza principalmente con IRM. La IRM resaltada con gadolinio es la prueba de elección para identificar y localizar la presencia y extensión de la afectación del tumor. Las TC quizá no revelen ciertas lesiones tumorales como los tumores de bajo grado o las masas de la fosa posterior. Las maniobras diagnósticas que sugieren un posible tumor e indican la necesidad de IRM incluyen exploraciones físicas y neurológicas y del campo visual y examen de fondo de ojo. La angiografía cerebral se puede emplear para visualizar la irrigación del tumor, información que es importante cuando se planifica la cirugía. La IRM se puede complementar con la tomografía por emisión de positrones para clasificar mejor las propiedades metabólicas del tumor, lo que es útil en la planificación del tratamiento[18]. La ARM y la ATC se utilizan para distinguir masas vasculares de los tumores.

Los 3 métodos generales para el tratamiento de los tumores cerebrales son la cirugía, la radiación y la quimioterapia. La cirugía es parte del manejo inicial de casi todos los tumores; establece el diagnóstico y logra la eliminación del tumor en muchos casos. El desarrollo de la neuroanatomía microquirúrgica, el microscopio quirúrgico y la tecnología estereotáctica y ecográfica avanzada; la fusión de sistemas de imagen con técnicas de resección; y la monitorización intraoperatoria de potenciales evocados o el EEG han mejorado la eficacia de la resección quirúrgica. El grado de eliminación está limitado por la ubicación del tumor y su invasividad. La cirugía estereotáctica emplea coordenadas tridimensionales y TC y IRM para ubicar una lesión cerebral con precisión. La tecnología ecográfica se ha utilizado para localizar y eliminar tumores. El aspirador ultrasónico, que combina una cabeza vibratoria con succión, permite la eliminación atraumática de tumores de los pares craneales y áreas corticales importantes.

La vigilancia estereotáctica de potenciales evocados es un complemento importante para algunos tipos de operaciones. Por ejemplo, los potenciales evocados se emplean para vigilar las respuestas auditivas, visuales, de lenguaje o motoras durante la operación hecha bajo anestesia local.

Casi todos los tumores cerebrales malignos responden a la radiación externa. La radiación aumenta la longevidad y algunas veces alivia los síntomas cuando el tumor recurre. La dosis del tratamiento depende del tipo histológico del tumor, radiorrespuesta y sitio anatómico, además del tipo de tolerancia del tejido circundante. El *bisturí*γ combina la localización estereotáctica del tumor con la radiocirugía lo que permite la liberación de radiación de dosis altas a tumores profundos y al mismo tiempo respeta el tejido cerebral circundante. La radioterapia se evita en niños menores de 2 años de edad por los efectos a largo plazo, que incluyen retraso del desarrollo, panhipopituitarismo y tumores secundarios.

El empleo de quimioterapia para los tumores cerebrales está de alguna manera limitado por la barrera hematoencefálica. La quimioterapia se puede utilizar como complemento de la cirugía y la radioterapia. Los agentes quimioterapéuticos se administran por vía intravenosa, intraarterial, intratecal (p. ej., en el canal raquídeo) o intraventricular. La quimioterapia es el estándar de atención para los gliomas de alto grado[9].

EN RESUMEN

Las infecciones del SNC se pueden clasificar por las estructuras afectadas (p. ej., meningitis, encefalitis) o el tipo de microorganismo que provoca la infección. El daño provocado por la infección predispone a hidrocefalia, convulsiones u otros trastornos neurológicos.

Los tumores

cerebrales representan 2% de todas las muertes por cáncer y son el segundo tipo más frecuente de cáncer en niños. Los tumores cerebrales surgen principalmente de las estructuras intracraneales y los tumores de otras partes del cuerpo a menudo metastatizan al cerebro. Los tumores cerebrales primarios surgen de cualquier estructura en la cavidad craneal. Casi todos comienzan en el tejido cerebral, pero la hipófisis, la región pineal y las meninges por lo general son sitios de desarrollo del tumor. Los tumores cerebrales provocan alteraciones focales en la función cerebral y aumento de la PIC. Las alteraciones focales son resultado de la compresión cerebral, la infiltración tumoral, las alteraciones en el flujo sanguíneo y el edema cerebral. Las manifestaciones clínicas de tumor cerebral dependen del tamaño y localización del tumor. Los signos y síntomas generales incluyen cefalea, náuseas, vómito, cambios mentales, papiledema, alteraciones

visuales, alteraciones en la función motora y sensitiva, y convulsiones. Las pruebas diagnósticas incluyen exploración física, pruebas de campos visuales, gammagrafías cerebrales y angiografía cerebral. El tratamiento incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia.

TRASTORNOS CONVULSIVOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Exponer las causas de las convulsiones.
- Describir el origen de la actividad convulsiva en las crisis focales y generalizadas, y comparar las manifestaciones de la convulsión focal y la generalizada.

Una convulsión representa una conducta anómala provocada por una descarga eléctrica de las neuronas en la corteza cerebral. Una convulsión es un acontecimiento clínico discreto con signos y síntomas asociados que varían según el sitio de la descarga neuronal en el cerebro. Las manifestaciones de convulsiones por lo general incluyen fenómenos sensitivos, motores, autónomos o psíquicos. Aproximadamente 2 millones de personas en Estados Unidos sufren convulsiones recurrentes[9]. La actividad convulsiva es el trastorno más frecuente que se encuentra en neurología pediátrica y entre los adultos su incidencia es superada sólo por los trastornos cerebrovasculares. En casi todas las personas, el primer episodio convulsivo se presenta antes de los 20 años de edad. Después de esta edad, la convulsión es provocada por un cambio estructural, traumatismo, tumor o accidente cerebrovascular.

Las convulsiones se presentan durante casi todas las enfermedades graves o lesiones que afectan al cerebro, incluidos los desajustes metabólicos,

infecciones tumores, abuso de fármacos, lesiones vasculares, deformidades congénitas y lesión cerebral. Una convulsión es un acontecimiento único de descarga anómala que provoca un estado abrupto y alterado de la función cerebral[2]. La epilepsia es un trastorno crónico de descargas recurrentes de las neuronas[2]. El sistema de clasificación actual de la International League Against Epilepsy clasifica a las convulsiones en generalizadas y focales porque se presentan y rápidamente se unen a redes distribuidas bilateralmente (generalizadas) y dentro de redes limitadas a un hemisferio y son discretamente localizadas o más ampliamente distribuidas (focales)[39].

PUNTOS CLAVE

CONVULSIONES

- Las convulsiones focales comienzan en un área específica del hemisferio cerebral. Hay 2 grupos principales de convulsiones focales: sin alteración de la conciencia y con alteración de la conciencia.
- Las convulsiones generalizadas comienzan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Incluyen inconsciencia e implican varios grados de respuestas motoras simétricas sin evidencia de localización en un hemisferio. Estas convulsiones se dividen en 6 categorías: tonicoclónicas, ausencia, mioclónicas, clónicas, tónicas y atónicas.

Etiología

Se han propuesto muchas teorías para explicar la causa de la actividad eléctrica cerebral anómala que se presenta en las convulsiones. Las convulsiones pueden ser provocadas por alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular o la distribución de iones a través de las membranas celulares neuronales. Otra causa puede ser disminución de la inhibición de la actividad cortical o talámica o cambios estructurales que alteran la excitabilidad de las neuronas. Los desequilibrios en los neurotransmisores como un exceso de acetilcolina o una insuficiencia de ácido aminobutírico γ (GABA, un neurotransmisor inhibidor) se han propuesto como causas. Ciertos síndromes de epilepsia se han ligado a mutaciones genéticas específicas que provocan

defectos de los conductos iónicos[40].

Clasificación

La International Classification of Epileptic Seizures determina el tipo de convulsión por los síntomas clínicos y la actividad de la EEG. Divide a las convulsiones en 2 amplias categorías:

- Convulsiones focales en las cuales la convulsión comienza en un área específica o focal de un hemisferio cerebral.
- Convulsiones generalizadas, que comienzan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales[39] (recuadro 20-1).

El sistema también tiene una categoría para las convulsiones de origen desconocido como los espasmos epilépticos.

Convulsiones focales

Las convulsiones focales son el tipo más frecuente de convulsión en los casos de reciente diagnóstico. Para las convulsiones focales, se han eliminado las distinciones originales de parcial simple, parcial compleja, etcétera. En lugar de ello, estas convulsiones se deben diferenciar en 2 grupos principales: sin alteración de la conciencia y con alteración de la conciencia[39].

Aunque se pueden emplear descripciones para las convulsiones focales con base en la clasificación anterior de convulsiones, las siguientes descripciones revisadas del grado de alteración desarrolladas por la International League Against Epilepsy Commission on Classification and Terminology, 2005–2009, pueden ayudar a diferenciar en la valoración de cada persona que está presentando convulsiones focales:

- **Convulsiones focales sin alteración de la conciencia:**

  - Convulsiones focales con componentes motores y autónomos visibles (esto corresponde con el concepto de «convulsión parcial simple»; «focal motor» y «auto-nómico» son términos que se ajustan adecuadamente a este concepto dependiendo de las manifestaciones convulsivas).
  - Convulsiones focales que afectan fenómenos sensitivos o psíquicos solamente (esto corresponde con el concepto de aura).

RECUADRO 20-1 CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

- Convulsiones focales
  - Sin alteración de la conciencia (parcial simple).
  - Con alteración de la conciencia (parciales complejas).
- Convulsiones generalizadas.
  - Tonicoclónicas.
  - Ausencia.
  - Mioclónicas.
  - Clónicas.
  - Tónicas.
  - Atónicas.
- Desconocidas.

- **Convulsiones focales con alteración de la conciencia** (esto corresponde al concepto de convulsión parcial compleja):
  - Convulsiones focales que cambian a bilaterales, crisis convulsiva (que incluye componentes tónicos, clónicos o tonicoclónicos) (esta expresión sustituye al término «convulsión secundariamente generalizada»)[39].

Convulsiones sin alteración de la conciencia. Este tipo de convulsiones por lo general incluye sólo un hemisferio y no se acompaña de pérdida de la conciencia o de la respuesta. Estas convulsiones se han denominado convulsiones parciales simples, convulsiones parciales elementales, convulsiones parciales con síntomas elementales.

Los signos y síntomas clínicos observados dependen del área del cerebro en donde se está llevando a cabo la descarga neuronal anómala. Si el área motora del cerebro es la afectada, el primer síntoma es movimiento correspondiente a la ubicación de inicio en el lado contralateral del cuerpo. El movimiento puede permanecer localizado o se puede diseminar a otras áreas corticales. Si la porción sensitiva del cerebro está afectada, quizá no haya manifestaciones clínicas observables. Los síntomas sensitivos que se correlacionan con la ubicación de la actividad convulsiva en el lado contralateral del cerebro pueden incluir alteración sensitiva somática (p. ej., fenómenos visuales, auditivos, gustativos u olfatorios). Cuando la descarga

cortical anómala estimula al sistema nervioso autónomo, se presenta rubor, taquicardia, diaforesis, hipotensión o hipertensión o cambios pupilares.

El término pródromo o aura tradicionalmente se ha utilizado para designar un signo de alarma estereotipado de actividad convulsiva inminente descrito por la persona afectada. El aura en realidad representa una convulsión parcial simple, que refleja sólo un área pequeña de actividad eléctrica anómala en el cerebro. Las convulsiones parciales simples pueden progresar hasta convulsiones parciales complejas o tonicoclónicas generalizadas que provocan pérdida de la conciencia. Casi todas las personas perciben el aura como un signo de alarma de convulsiones parciales complejas inminentes u otras convulsiones generalizadas.

Convulsiones con alteración de la conciencia. Estos tipos de convulsiones incluyen alteración de la conciencia y a menudo surgen del lóbulo temporal. La convulsión comienza en un área localizada del cerebro pero puede avanzar rápido para afectar ambos hemisferios. Estas convulsiones son conocidas algunas veces como *convulsiones psicomotoras* lo que refleja sus manifestaciones típicas.

Estos tipos de convulsiones a menudo se acompañan de automatismos. Los automatismos son actividades repetitivas sin propósito como fruncir los labios, hacer gestos, dar palpadas o frotar la ropa. La confusión durante el estado postictal (después de la convulsión) es frecuente. Se han informado alucinaciones y experiencias de ilusiones como *déjà vu* (familiaridad con sucesos o entornos no familiares) o *jamais vu* (falta de familiaridad con un entorno conocido). En ocasiones hay temor agobiante, pensamiento forzado descontrolado o una inundación de ideas y sentimientos de desapego y despersonalización. Una persona con este tipo de trastorno convulsivo algunas veces recibe un diagnóstico erróneo de algún trastorno psiquiátrico.

Estas convulsiones son focales al inicio pero después se generalizan conforme la descarga neuronal ictal se disemina, lo que afecta a las estructuras más profundas del cerebro, como el tálamo o la formación reticular. Las descargas se diseminan a ambos hemisferios, lo que provoca la progresión de la actividad tonicaclónica. Estas crisis comienzan como convulsiones con o sin conciencia y pueden ser precedidas por sensibilidad subjetiva o fenómenos psíquicos. Estos fenómenos subjetivos sensitivos o psíquicos, a menudo una sensación peculiar estereotipada que precede a la convulsión, son el resultado de actividad convulsiva parcial. El antecedente de fenómenos sensitivos o psíquicos subjetivos es clínicamente útil para identificar la convulsión como parcial y no generalizada en el inicio. Sin embargo, la ausencia de fenómenos

sensitivos o psíquicos subjetivos no excluye en forma confiable un inicio focal porque muchas convulsiones bilaterales se generalizan demasiado rápido para generar estos tipos de fenómenos.

Convulsiones generalizadas

Las convulsiones generalizadas son el tipo más frecuente de convulsión. Estas se clasifican como generalizadas cuando los signos clínicos, síntomas y cambios EEG indican afectación de ambos hemisferios al inicio. Los síntomas clínicos incluyen inconsciencia y grados bilaterales de respuestas motoras simétricas sin evidencia de localización a un hemisferio. Estas convulsiones se dividen en 6 categorías: tonicoclónicas, ausencia, mioclónicas, clónicas, tónicas y atónicas[39].

Convulsiones tonicoclónicas. Estas convulsiones anteriormente se conocían como gran mal, son las crisis motoras mayores más comunes. Con frecuencia, la persona tiene una alarma vaga (quizá una convulsión focal) y presenta una contracción aguda y tónica de los músculos con extensión de las extremidades y pérdida inmediata de la conciencia. La incontinencia intestinal y vesical es común. La cianosis se presenta por contracción de la vía aérea y los músculos respiratorios. La fase tónica es seguida de la fase clónica, que incluye contracción bilateral rítmica y relajación de las extremidades. Al final de la fase clónica, la persona sigue inconsciente hasta que comienza el SAR a funcionar nuevamente. Esto se conoce como la fase postictal. Las fases tónico-clónicas duran aproximadamente 60 s a 90 s.

Crisis de ausencia. Las crisis de ausencia son episodios epilépticos generalizados, no convulsivos y se expresan principalmente como alteraciones de la conciencia. Anteriormente se conocían como «pequeño mal», las crisis de ausencia por lo general se presenten en niños y cesan en la edad adulta o evolucionan a convulsiones motoras generalizadas. Los niños se presentan con antecedente de deficiencias escolares que precede a la primera evidencia de episodios convulsivos. Aunque las crisis de ausencia típicas se caracterizan por mirada fija, falta de movimiento y falta de respuesta, en muchos casos se presenta movimiento. Este movimiento toma la forma de automatismos como fruncir los labios, movimiento clónico leve (por lo general en los párpados), aumento o disminución del tono postural, y fenómenos autonómicos. A menudo hay una breve pérdida del contacto con el entorno. La convulsión por lo general dura sólo unos cuantos segundos y después la persona puede reanudar la actividad normal de inmediato. Las manifestaciones a menudo son

tan sutiles que pasan desapercibidas. Dado que el automatismo y la falta de respuesta son comunes en las crisis parciales complejas, esto último a menudo se confunde con las convulsiones de «pequeño mal».

Las crisis de ausencia típicas son similares a las convulsiones de ausencia típicas excepto por mayores alteraciones en el tono muscular e inicio y fin menos abruptos. En la práctica, es difícil distinguir de una crisis de ausencia atípica sin el beneficio de hallazgos EEG de soporte. Sin embargo, es importante distinguir entre las convulsiones focales con alteración de la conciencia y las crisis de ausencia porque los medicamentos de elección para el tratamiento son diferentes. Los medicamentos que son eficaces para las convulsiones focales pueden aumentar la frecuencia de las crisis de ausencia.

Convulsiones mioclónicas. Éstas incluyen contracciones musculares involuntarias leves inducidas por estímulos de origen cerebral. Una convulsión mioclónica incluye sacudidas bilaterales de músculos, generalizadas o confinadas a la cara, tronco o una o más extremidades

Convulsiones clónicas. Comienzan con pérdida de la conciencia e hipotonía súbita. Esto es seguido de sacudida de extremidades que pueden ser o no simétricas.

Convulsiones atónicas. En las convulsiones atónicas existe pérdida súbita, de fracción de segundos, del tono muscular que provoca aflojamiento de la quijada, caída de las extremidades, o caída en el piso. Estas convulsiones también se conocen como ataques de caídas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de los trastornos convulsivos se basa en una historia clínica minuciosa y exploración neurológica, incluida una completa descripción de la convulsión. La exploración física y estudios de laboratorio ayudan a excluir cualquier enfermedad metabólica (p. ej., hiponatremia) que pudiera precipitar las convulsiones. Las IRM se emplean para identificar defectos estructurales como esclerosis del lóbulo temporal o malformaciones congénitas subyacentes que provocan la convulsión. Una de las pruebas diagnósticas más útiles es el EEG que se utiliza para registrar los cambios en la actividad eléctrica del cerebro. Se utiliza para soportar el diagnóstico clínico de epilepsia, para dar una guía para el pronóstico y para ayudar a clasificar el trastorno convulsivo.

Las primeras reglas para el tratamiento son proteger a la persona de las lesiones que se pudieran presentar durante la convulsión, conservar la función cerebral al abortar o prevenir la actividad convulsiva, y tratar cualquier enfermedad subyacente. Se debe aconsejar a las personas con epilepsia que eviten situaciones que pudieran ser peligrosas o que pudieran poner en riesgo su vida durante una convulsión. El tratamiento del trastorno subyacente reduce la frecuencia de las convulsiones.

Después de tratar la enfermedad subyacente, la meta del tratamiento es tener las convulsiones bajo control con la menos posible interrupción en el estilo de vida y los mínimos efectos secundarios por el medicamento. Desde finales de la década de 1970, el tratamiento para epilepsia ha cambiado drásticamente por un mejor sistema de clasificación, la capacidad para medir los niveles séricos de anticonvulsivos y la disponibilidad de nuevos anticonvulsivos potentes. Con un adecuado manejo farmacológico, 60% a 80% de las personas con epilepsia pueden tener un control adecuado[40].

Medicamentos anticonvulsivos

Hasta 1990, había cerca de 16 anticonvulsivos, incluidos carbamacepina, difenilhidantoína, etosuximida, ácido valproico, fenobarbital, primidona y clonacepam[4]. Desde 1996 se han comercializado nuevos antiepilépticos incluida gabapentina, lamotrigina, felbamato, topiramato, levetiracetam, tiagabina, oxcarbacepina y viganatrina[41].

La elección de medicamentos utilizados como tratamiento de primera línea para los trastornos convulsivos ha cambiado desde que se introdujeron nuevos medicamentos porque tenían perfiles de efectos secundarios mucho mejores[2]. Carbamacepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbacepina, topiramato, ácido valproico y zonisamida son los medicamentos de elección para tratar las convulsiones focales o tonicoclónicas resultado de las convulsiones focales. Etosuximida o ácido valproico es el medicamento de elección para las crisis de ausencia. El ácido valproico, carbamacepina, oxcarbamacepina y lamotrigina son útiles para personas con muchas de las convulsiones motoras menores y convulsiones tónico-clónicas. Las convulsiones mioclónicas se tratan con ácido valproico. Las convulsiones atónicas son muy resistentes al tratamiento. Cada uno de los nuevos medicamentos: gabapentina, lamotrigina, topiramato y oxcarbamacepina, está aprobado para utilizar como monoterapia en adultos que tienen convulsiones focales solas o con convulsiones secundariamente generalizadas (gran mal). Los otros fármacos están aprobados como

tratamiento agregada cuando el agente de primera línea no es completamente eficaz. En todos los casos, los efectos secundarios y los factores específicos del paciente afectan la elección de los medicamentos.

Las mujeres en edad reproductiva requieren consideración especial acerca de la fertilidad, anticoncepción y embarazo. Muchos de estos medicamentos interactúan con los anticonceptivos orales; algunos afectan la función hormonal o disminuyen la fertilidad. Se debe aconsejar a estas mujeres que tomen complementos de ácido fólico. Para las mujeres con epilepsia que se embarazan, los anticonvulsivos aumentan el riesgo de anomalías congénitas y otras complicaciones perinatales. La carbamacepina, la fenilhidantoína, el fenobarbital, la primidona y el ácido valproico pueden interferir con el metabolismo de la vitamina D y predisponer a osteoporosis.

Siempre que sea posible se debe consumir un solo medicamento en el tratamiento para epilepsia. La monoterapia elimina las interacciones medicamentosas y los efectos secundarios aditivos. Determinar la dosis adecuada de anticonvulsivo a menudo es un proceso tedioso y prolongado, que puede ser muy frustrante para la persona con epilepsia. Es esencial la consistencia para tomar el medicamento. Los anticonvulsivos nunca se deben suspender abruptamente. La dosis debe disminuir lentamente para evitar la recurrencia de convulsiones. La causa más frecuente de convulsiones recurrentes es la falta de apego del paciente con los esquemas de medicamentos. Es extremadamente importante la educación continua y apoyo en el manejo de las convulsiones. Las implicaciones psicosociales de un diagnóstico de epilepsia continúan teniendo un gran impacto en los afectados por este trastorno.

El neurólogo y médico de atención primaria deben trabajar en conjunto cuando una persona que toma anticonvulsivos se enferma y debe tomar medicamentos adicionales. Algunos fármacos actúan en forma sinérgica y otros interfieren con las acciones de los anticonvulsivos. Esta situación necesita ser vigilada con cuidado para evitar la sobremedicación o interferencia con el control exitoso de las convulsiones.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico pude ser una opción para personas con epilepsia que es refractaria al medicamento farmacológico[42]. Con el empleo de técnicas modernas de neuroimagen y quirúrgicas, una sola lesión epileptógena se puede identificar y eliminar sin dejar un déficit neurológico. La cirugía más frecuente consta de la eliminación de la amígdala y una parte anterior del hipocampo, y de la corteza entorrinal así como una pequeña parte del polo

temporal, dejando la neocorteza temporal lateral intacta. Otro procedimiento quirúrgico incluye la eliminación parcial del cuerpo calloso para evitar la diseminación de una convulsión unilateral a una generalizada. Algunos pacientes refractarios se benefician con un estimulador eléctrico implantable del nervio vago. La cirugía moderna para la epilepsia requiere un equipo multidisciplinario de cirujanos altamente capacitados y especialistas trabajando juntos en un centro de epilepsia. Casi todos los procedimientos requieren sólo unas cuantas horas en el quirófano y pocos días de hospitalización después de la operación. La cirugía para epilepsia está considerándose cada vez más una modalidad terapéutica para personas con epilepsia intratable médicamente.

Estado epiléptico

Las convulsiones que no se detienen espontáneamente y se presentan en sucesión sin recuperación se llaman *estado epiléptico*. Esta es una urgencia médica y si no se trata rápido, podría provocar insuficiencia respiratoria y muerte.

El trastorno se presenta con mayor frecuencia en jóvenes y adultos mayores. Los índices de morbilidad y mortalidad son más altos en adultos mayores y en personas con convulsiones sintomáticas agudas, como las relacionadas con anoxia o infarto cerebral[43]. Aproximadamente un tercio de las personas no tiene antecedente de un trastorno convulsivo y en otro tercio, el estado epiléptico se presenta como una manifestación inicial de epilepsia[43]. Si el estado epiléptico es provocado por enfermedad neurológica o sistémica, se requiere identificar la causa y tratarse inmediatamente porque las convulsiones probablemente no responderán hasta que se corrija la causa subyacente.

El tratamiento consiste en medidas de soporte de vida adecuadas. Se administran medicamentos para controlar la actividad convulsiva. Diacepam o loracepam por vía intravenosa se consideran el tratamiento de primera línea para la condición. El pronóstico se relaciona con la causa subyacente así como la duración de las convulsiones.

Crisis no convulsivas

Las crisis no convulsivas (CNC) son comunes en personas en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Por lo menos 8% de las personas comatosas en una

UCI general tienen CNC. La prevalencia de CNC es de 48% en personas que permanecen comatosas después de una convulsión generalizada. Se presenta en por lo menos 20% de las personas con lesiones cerebrales estructurales agudas (p. ej., lesión traumática). La CNC no se puede detectar sin vigilancia continua de EEG. Las personas que están comatosas requieren un registro de EEG de 48 h continuas para detectar actividad convulsiva. La duración de la convulsión está relacionada con el resultado[44].

RESUMEN

Las convulsiones son causadas por descargas transitorias, espontáneas, descontroladas, paroxísticas de los centros corticales en el cerebro. Las convulsiones se presentan como un síntoma reversible de otra condición patológica o como una condición concurrente llamada *epilepsia*. Las convulsiones epilépticas se clasifican como focales o generalizadas. Las convulsiones focales tienen evidencia de inicio local, comenzando en un hemisferio. Las convulsiones generalizadas incluyen ambos hemisferios desde el inicio y concluyen inconsciencia y respuestas motoras de

presentación rápida, diseminadas y simétricas bilaterales. Incluyen convulsiones motoras menores como crisis de ausencia y acinéticas, y convulsiones motoras y de gran mal. El control de las convulsiones es la principal meta de tratamiento y se logra con medicamentos anticonvulsivos. Los medicamentos anticonvulsivos interactúan con otros y se necesitan vigilar estrechamente cuando se consume más de un medicamento. El estado epiléptico es una urgencia médica y si no se trata rápido, puede provocar insuficiencia respiratoria y muerte. Las CNC son comunes en una persona con UCI y no se pueden detectar sin vigilancia continua con EEG.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Varón de 20 años de edad que maneja sin cinturón de seguridad y sufre un choque en autmóvil y se presenta en coma.
   A. ¿Cuáles son los signos clínicos de coma?
   B. ¿Dónde se localiza la fuente de coma en el cerebro?
   C. ¿Cuáles complicaciones de la lesión cerebral traumática pueden provocar coma?

D. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento clave para manejar el aumento de la presión intacraneal?

2. Mujer de 65 años de edad se presenta con historia de 1 h de caída facial del lado derecho, debilidad de los brazos y disartria. La TC inmediata del cerebro es negativa.
   A. ¿En qué parte del cerebro está el proceso patológico?
   B. ¿Cuáles son las indicaciones para administrar activador de plasminógeno tisular intravenoso?
   C. ¿Cuáles son las posibles causas de este accidente cerebrovascular y cuáles pruebas diagnósticas revelarían la causa?
3. Un niño de 3 años es llevado al departamento de urgencias con letargo, fiebre y cuello rígido en la exploración.
   A. ¿Cuáles hallazgos en la punción lumbar inicial indican meningitis bacteriana frente a la viral?
   B. En el caso de meningitis bacteriana ¿Cuáles son los microorganismos más frecuentes?
4. Un varón de 60 años de edad presenta movimiento involuntario de su brazo derecho, que se disemina a la cara; después se colapsa con movimiento de todo el cuerpo y pérdida de la conciencia. Después de 1 min, el movimiento se detiene y está confuso y desorientado.
   A. ¿Qué tipo de convulsión es el sugerido por las manifestaciones clínicas?
   B. Suponiendo que esta sea su primera convulsión, ¿qué pruebas diagnósticas se deben realizar para identificar una causa de la convulsión?
   C. Si tiene una larga historia de convulsiones recurrentes similares, ¿qué tratamientos se deberían considerar si han fracasado múltiples pruebas adecuadas de anticonvulsivos?

Referencias

1. Plum F., Posner J. B. (1980). *The diagnosis of stupor and coma* (3rd ed.). Philadelphia, PA: F A Davis.
2. Hickey J. V. (2009). *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Zuerchercher M., Ummenhofer W., Baltussen A., et al. (2009). The use of Glasgow coma scale in injury assessment: A critical review. *Brain Injury* 23(5), 371–384.
4. Wijdicks E., Rabinstein A., Bamlet W., et al. (2010). FOUR score and Glasgow coma scale in predicting outcome of comatose patients. *Critical Care Medicine* 38(7), 1529.
5. Wijdicks E., Varelas P., Gronseth G., et al. (2010). Evidence-based guideline update: determining brain death in adults. *Neurology* 74, 1911–1198.

6. Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. (1995). Practice parameters: Assessment and management of patients with persistent vegetative state. *Neurology* 45, 1015–1018.
7. Giacino J. T., Ashwal S., Cranford R., et al. (2002). The minimally conscious state. *Neurology* 58, 349–353.
8. Frosch M. P., Anthony D., DeGirofami U. (2010). The central nervous system. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. (Eds.), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 1347–1419). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
9. Bader M., Littlejohns L. (2010). *AANN core curriculum for neuroscience nursing*. Glenview, IL: American Association of Neuroscience Nurses.
10. Richmond T. S. (1997). Cerebral resuscitation after global brain ischemia: Linking research to practice. *AACN Clinical Issues* 8, 171–181.
11. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
12. Hopkins R. (2008). Does near drowning in ice water prevent anoxic induced brain injury? *Journal of the International Neuropsychological Society* 14, 656–659.
13. Peberdy M., Callaway C., Neumar R., et al. (2010). Part 9: Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010, s768–s786.
14. Summers D., Leonard A., Wentworth D., et al. (2009). Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient. *Stroke* 40, 2911–2944.
15. Simon R., Aminoff M., Greenberg D. (2009). *Clinical neurology* (7th ed.). New York: McGraw-Hill.
16. Silver J., McAllister T., Yudofsky S. (2011). *Textbook of traumatic brain injury*. (2nd ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
17. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
18. Rowland L., Pedley T. (2010). *Merritt's neurology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Causer T., Zipf J., Tickerhoff George N. (2011). Protecting the Penumbra. *Journal of Trauma Nursing* 18(2), 104–114.
20. Roger V., Go A., Lloyd-Jones D., et al. (2011). Heart disease and stroke statistics—2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 123, e18–e209.
21. Goldstein L., Bushnell C., Adams R., et al. (2011). Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42, 517–584.
22. Cucchiara B., Levine S. (2010). Stroke associated with drug abuse. [Online]. Available: http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp. Retrieved July 15, 2011.
23. Martin-Schild S., Albright K., Hallevi H., et al. (2010). Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke* 41, 680–684.
24. Easton D., Saver J., Albers W., et al. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke* 40, 2276–2293.
25. Liebeskind D., Lutsep H. (2011). Intracranial hemorrhage. [Online]. Available: http://emedicine.medscape.com/article/1163977-overview. Retrieved July 15, 2011.
26. Alway D. (2009). Intracerebral hemorrhage: Acute evaluation and management. In Alway D., Walden Cole J. (Eds.), Stroke essentials for primary care. *Current Clinical Practice* 1-12.
27. Morgenstern L., Hemphill J., Anderson C. C., et al. (2010). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 41, 2108–2129.
28. Thompson H. (Ed.) (2009). *Care of the patient with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, AANN clinical practice guideline series*, Glenview, IL: American Association of Neuroscience Nurses.
29. Bederson J., Connolly E., Hunt Batjer H., et al. (2009) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 40, 994–1025.

30. Diringer M. (2009). Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine* 37(2), 432–440.
31. Rabinstein A., Lanzino G., Wijdicks E. (2010). Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurology* 9, 504–519.
32. Fonarow G., Gregory T., Driskill M., et al. (2010). Hospital certification for optimizing cardiovascular disease and stroke quality of care and outcomes. *Circulation* 122, 2459–2469.
33. del Zoppo G., Saver J., Jauch E., et al. (2009). Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 40, 2945–2948.
34. Schut E., de Gans J., van de Beek D. (2008). Community acquired bacterial meningitis in adults. *Practical Neurology* 8, 8–23.
35. Brouwer M., Tunkel A., van de Beek D. (2010). Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews* 23(3), 467–492.
36. American Cancer Society. (2011). Cancer facts and figures: 2011. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2011. Retrieved July 15, 2011.
37. Kliegman R., Stanton B., St. Germe J., et al. (Eds.) (2011). *Nelson textbook of pediatrics* (19th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
38. Norden A., Reardon D., Wen P. (Eds.) (2011). Primary central nervous system tumors. *Current Clinical Oncology*. New York: Springer.
39. Berg A., Berkovic S., Brodie M., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51(4) 676–685.
40. Wyllie E. (Ed.) (2011). *Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
41. Katzung B. G. (Ed.) (2009). *Basic and clinical pharmacology* (11th ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
42. Kelly K., Chung S. (2011). Surgical treatment for refractory epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment* 2011, 1–10.
43. Huff S., Fountain N. (2011). Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emergency Medical Clinics of North America* 29, 1–13.
44. Young G., Classen J. (2010). Nonconvulsive status epilepticus and brain damage. *Neurology* 75, 760–761.
45. Ogilvy C. S., Chair, Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. (2001). Recommendations for management of intracranial arteriovenous malformations. *Stroke* 32, 1458–1471.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Sueño y trastornos del sueño

21

Theresa A. kessler y Christine P. Kurtz

NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO
- Estructuras y vías neuronales Ciclo sueño-vigilia
  - *Ondas cerebrales*
  - *Etapas del sueño*
  - *Respiración durante el sueño*
  - *Sueños*
- Ritmos circadianos Melatonina

TRASTORNOS DEL SUEÑO
- Métodos diagnósticos
  - *Historia del sueño*
  - *Gráfica/diario del sueño*
  - *Actigrafía y polisomnografía*
- Trastornos del ritmo circadiano
  - *Trastorno del sueño corrido*
  - *Ritmo irregular de sueño-vigilia*
  - *Síndrome de retraso y adelanto de fase del sueño*
  - *Cambios agudos en el ciclo de sueño-vigilia*
- Insomnio
  - *Ajuste o insomnio agudo*
  - *Insomnio crónico*
  - *Diagnóstico*

Tratamiento
Narcolepsia
Etiología
Diagnóstico y tratamiento
Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
Trastorno de movimiento periódico de extremidades
Síndrome de piernas inquietas
Trastornos de la respiración relacionados con el sueño
Apnea del sueño
Apnea obstructiva del sueño/síndrome de apneahipopnea obstructiva del sueño
Parasomnias
Pesadillas
Sonambulismo y terrores nocturnos
SUEÑO Y TRASTORNOS DEL SUEÑO EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES
Sueño y trastornos del sueño en niños
Patrones de sueño en niños
Trastornos del sueño en niños
Sueño y trastornos del sueño en adultos mayores

Los seres humanos pasan aproximadamente un tercio de sus vidas dormidos. Todos sabemos qué es lo que se siente dormir, pero definir el sueño, describir lo que pasa al dormir y explicar por qué se duerme son cuestiones difíciles. De igual importancia es la comprensión de los factores que interfieren con el sueño. Para muchas personas, la incapacidad para tener adecuados períodos de sueño normal y reparador altera de manera importante su funcionamiento. El contenido de este capítulo se divide en 3 partes:

1. La neurobiología del sueño.
2. Los trastornos del sueño.
3. Sueño y trastornos del sueño en niños y adultos mayores.



NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Identificar las principales estructuras cerebrales que están involucradas en el sueño.
- Describir las diferentes etapas del sueño en términos del trazo electrocardiográfico, movimientos oculares, movimientos, frecuencia cardíaca, presión arterial y actividad cerebral.

El sueño es parte de lo que llamamos el ciclo sueño-vigilia. En contraste con la vigilia, la cual es un tiempo de actividad mental y gasto de energía, el sueño es un período de inactividad y restauración de la función física y mental. Se ha sugerido que el sueño aporta tiempo para que ingrese en la memoria la información que se ha adquirido durante los períodos de vigilia y para restablecer la comunicación entre varias partes del cerebro. El sueño también es un momento en el que los otros sistemas corporales restablecen su energía y reparan sus tejidos. La actividad muscular y la digestión disminuyen y la actividad del sistema nervioso simpático disminuye. Muchas hormonas, como la de crecimiento, se producen en una manera cíclica en correlación con el ciclo de sueño-vigilia, lo que sugiere que el crecimiento y reparación tisular se presentan durante el sueño.

Estructuras y vías neuronales

Anatómicamente, el ciclo de sueño-vigilia incluye estructuras en el tálamo, áreas relacionadas de la corteza cerebral e interneuronas en la formación reticular del mesencéfalo, puente de Varolio y tronco cerebral (figura 21-1A). La formación reticular del mesencéfalo, el puente de Varolio y el tronco cerebral vigila y modula la actividad de varios circuitos que controlan la vigilia. El tálamo y la corteza cerebral funcionan en tándem, con toda la información sensitiva transmitida al tálamo y de IAH a la corteza cerebral. Por ejemplo, los impulsos visuales de la retina van al tálamo y después se transmiten a la corteza visual. Las vías entre cada área sensitiva del tálamo y la corteza forman trayectorias de comunicación de 2 vías llamadas *trayectorias talamocorticales*[1]. La comunicación entre cada área sensitiva del tálamo y su área acompañante en la corteza se mantiene en orden por varios sistemas de control neuronal, incluida la formación reticular del mesencéfalo que controla el nivel de actividad antecedente, de manera que se puedan procesar los estímulos externos.

Ciclo sueño-vigilia

El ciclo sueño-vigilia normalmente consta de un patrón sincrónico de vigilia y sueño. La vigilia es un estado de conciencia del entorno: de recibir y responder a información que proviene de todos los sentidos colocándola en la memoria y recordando e integrando experiencias presentes con recuerdos previamente almacenados. Durante la vigilia, tanto la trayectoria talamocortical como los centros del tronco cerebral están activos. Un completo repertorio de movimientos es posible por medio de los circuitos corticoespinales que viajan a través del tronco cerebral. El sueño representa un período de disminución de la conciencia en el cual la persona puede despertar por estímulos sensoriales y de otro tipo. Se presenta en etapas durante las cuales el cerebro permanece activo, pero no procesa de manera eficaz información sensorial. Sin embargo, durante el sueño, una persona tiene experiencias conscientes interiores como los sueños[2].

Ondas cerebrales

Muchos de los avances en la comprensión del ciclo de sueñovigilia provienen de la capacidad de registrar las ondas cerebrales mediante el empleo de una electroencefalografía (EEG). La fuente de las ondas cerebrales es la actividad nerviosa alternada excitadora e inhibidora en los potenciales postsinápticos en las neuronas corticales[3]. Durante el registro de una EEG, los potenciales postsinápticos se median y se filtran para mejorar la cualidad de la señal. Como tal, la EEG no mide la actividad de una sola neurona, sino la actividad combinada y «lenguaje cruzado» entre muchos cientos de neuronas que responden a un estímulo dado.

La EEG consta de ondas cerebrales de varias frecuencias (medidas en ciclos por segundo o hertz [Hz]) y amplitud (medida en microvoltios [μV]; figura 21-1). Se utilizan 4 tipos de ondas EEG para describir la actividad cerebral durante el ciclo de sueñovigilia: alfa (α), beta (β), gamma (γ) y theta (θ)[1 a 4]. La onda α, tiene una frecuencia de 8 a 13 Hz, se presenta cuando una persona está despierta con los ojos cerrados. Cuando los ojos están abiertos, la EEG se desincroniza y la frecuencia dominante cambia a las ondas β de baja amplitud con una frecuencia mayor de 13 Hz a 30 Hz. El aumento de la frecuencia de las ondas β refleja un nivel mayor de actividad cerebral producido por la activación de un gran número de neuronas y la baja amplitud, una falta de sincronización resultado de actividad nerviosa que se presenta en muchos diferentes sitios cerebrales al mismo tiempo. Las ondas γ (4 Hz a 7

Hz) y θ (0,5 Hz a 4 Hz) se observan durante el sueño[3]. Las ondas de baja frecuencia y de mayor amplitud que se presentan durante el sueño indican que se están activando menos neuronas y que las que están activas están más sincronizadas y son menos afectadas por la estimulación sensorial. Durante el sueño REM, las ondas β están presentes.

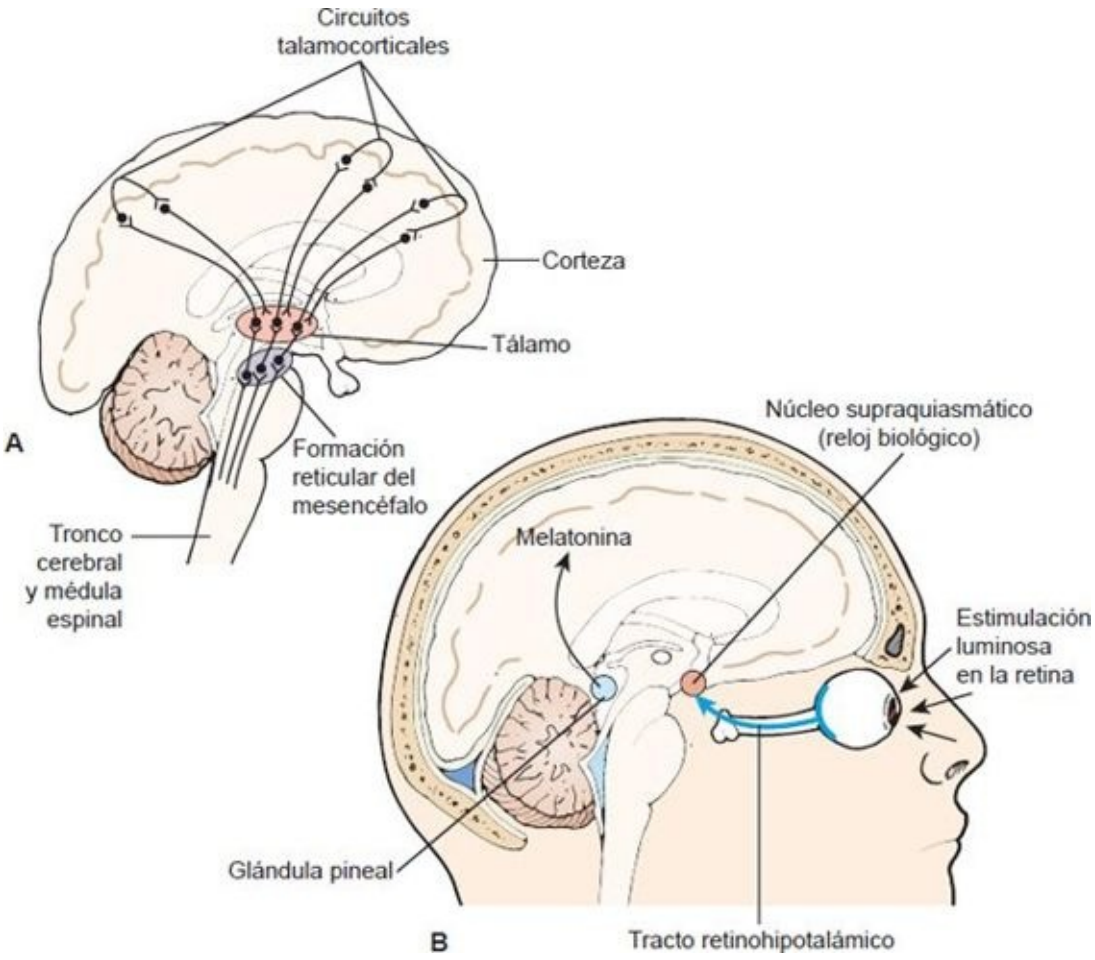


FIGURA 21-1 • (**A**) Estructuras cerebrales involucradas en el sueño. (**B**) Ubicación del NSQ (reloj biológico) con estímulos desde la retina y su asociación con la glándula pineal y la producción de melatonina.

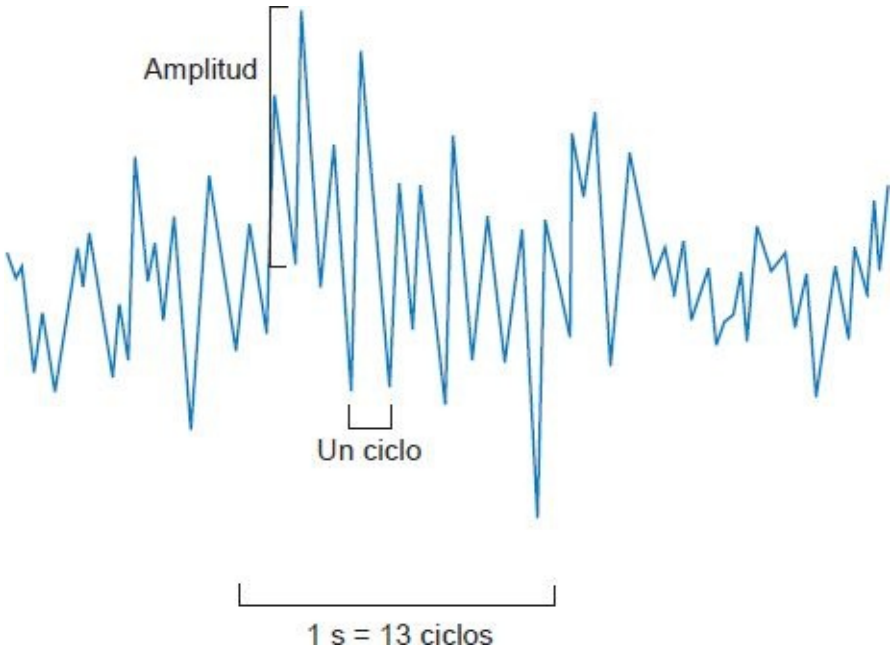


FIGURA 21-2 • La amplitud y frecuencia características de un trazo EEG.

Etapas del sueño

Hay 2 tipos de sueño, el de movimiento ocular rápido (REM, por sus siglas en inglés) y el de ausencia de movimiento ocular rápido (NREM, por su siglas en inglés)[2 a 4]. Estos 2 tipos de sueño se alternan y se caracterizan por diferencias en los movimientos oculares, tono muscular y movimientos corporales, frecuencia cardíaca y presión arterial (PA), patrones de respiración, actividad de ondas cerebrales y sueños (tabla 21-1). Un ciclo completo de sueño tarda 90 min a 110 min.

Sueño de ausencia de movimiento ocular rápido. El sueño NREM, o sueño de ondas lentas, es un tipo tranquilo de sueño que se caracteriza por un cerebro relativamente inactivo pero completamente regular y un cuerpo completamente móvil[4]. Representa del 80% al 85% del sueño[4]. El tronco cerebral coordina la actividad entre la médula espinal y varios reflejos como el de deglución y masticación. El sueño NREM, por lo general, se encuentra cuando la persona está somnolienta. Quedarse dormido no se presenta en un paso. Se divide en 4 etapas que reflejan una profundidad creciente del sueño (figura 21-3):

- Etapa 1.
- Etapa 2.
- Etapa 3.

- Etapa 4.

La etapa 1 consta de actividad EEG de ondas α de bajo voltaje y frecuencia mixta. Se presenta al inicio del sueño y es una etapa transicional breve (1 min a 7 min) entre la vigilia y el sueño real. Durante esta etapa, las personas se pueden despertar fácilmente simplemente con un toque, llamarlas por su nombre o cerrar suavemente una puerta. Las personas presentan contracciones musculares súbitas llamadas mioclonia hípnica, similar al «salto» que se experimenta cuando se recibe una sorpresa[5]. Casi siempre estas contracciones son precedidas por una sensación de desmayo. Además de su participación en el principio del sueño, la etapa 1 sirve como etapa transicional para los ciclos de sueño repetidos durante la noche. Durante el primer tercio del sueño, la etapa 1, por lo general, es más corta y la más larga se presenta durante el último tercio del sueño[4]. Un signo común del sueño gravemente alterado es un aumento o disminución de la etapa 1 del sueño.

TABLA 21-1 ELECTROENCEFALOGRAFÍA. MOVIMIENTOS OCULARES, MOVIMIENTOS, FUNCIONES VITALES Y ACTIVIDAD CEREBRAL DURANTE EL SUEÑO

ETAPA DEL SUEÑO	ELECTROENCEFALOGRAFÍA	MOVIMIENTOS OCULARES	MOVIMIENTOS	FRECUENCIA CARDÍACA, PRESIÓN ARTERIAL, RESPIRACIONES	ACTIVIDAD CEREBRAL
Etapa 1	Voltaje bajo, frecuencia mixta, ondas α	Movimientos lentos rotatorios	Moderada actividad	Lento	Disminuye
Etapa 2	Voltaje bajo, 4 Hz a 7 Hz y 12 Hz a 14 Hz husos de sueño Ondas θ con husos	Movimientos lentos rotatorios	Moderada actividad	Lento	Disminuye
Etapa 3 y 4	Voltaje alto, ondas δ 0,5 Hz a 4 Hz	Movimientos lentos rotatorios	Moderada actividad	Lento	Disminuye
Sueño REM	Voltaje bajo, frecuencia mixta, 13 Hz a 80 Hz ondas β	Grupo de movimientos oculares rápidos	Suprimida con la pérdida de tono muscular	Aumenta, variable	Aumenta

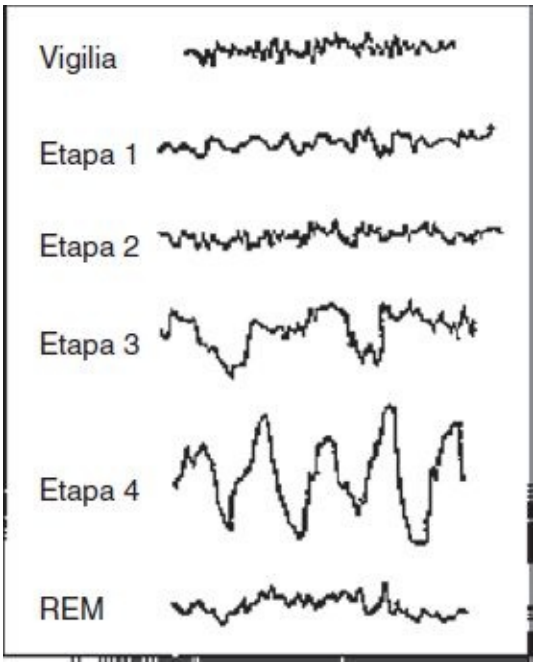


FIGURA 21-3 • Ondas cerebrales durante la vigilia. Etapas 1, 2, 3 y 4 del sueño NREM y sueño REM.

La etapa 2 dura aproximadamente 10 min a 25 min y es un sueño más profundo durante el cual la actividad EEG incluye predominantemente ondas θ que son interrumpidas por husos (*spindles*) de sueño que constan de brotes de ondas de alta frecuencia (12 Hz a 14 Hz). La actividad en huso parece ser importante en la integración nocturna de nuevos recuerdos y conocimiento neocortical existente[6]. Se requiere un estímulo más intenso para despertar en esta etapa.

Las etapas 3 y 4 representan sueño profundo y son dominadas por ondas θ de alto voltaje, baja frecuencia (0,5 Hz a 4 Hz). La etapa 3, por lo general, dura sólo pocos minutos y es una transición a la etapa 4, la cual dura aproximadamente 20 min a 40 min en el primer ciclo. Se requiere un estímulo más grande para despertar de la etapa 3 a la 4. Durante el sueño profundo, los músculos del cuerpo se relajan y la postura se ajusta intermitentemente. La frecuencia cardíaca y la PA disminuyen, y la actividad gastrointestinal disminuye.

Sueño de movimiento ocular rápido. El sueño REM se relaciona con movimientos oculares rápidos, pérdida de los movimientos musculares y sueños vívidos[4, 5]. El cerebro es muy activo durante el sueño REM y representa del 20% al 25% del sueño[4]. El impulso sensorial externo es inhibido, en tanto que los circuitos sensoriales internos como los de los sistemas auditivo y visual están excitados. Durante este momento, el cerebro

puede reproducir recuerdos previos pero no puede adquirir nueva información sensorial (figura 21-4). Al mismo tiempo, los sistemas motores que controlan los movimientos corporales son inhibidos. Hay pérdida del movimiento y del tono muscular. El resultado es un grupo extraordinario de paradojas, en las cuales las personas ven cosas en sus sueños, pero no se pueden mover. Se imaginan realizando actividades como correr, volar o bailar, pero están paralizados.

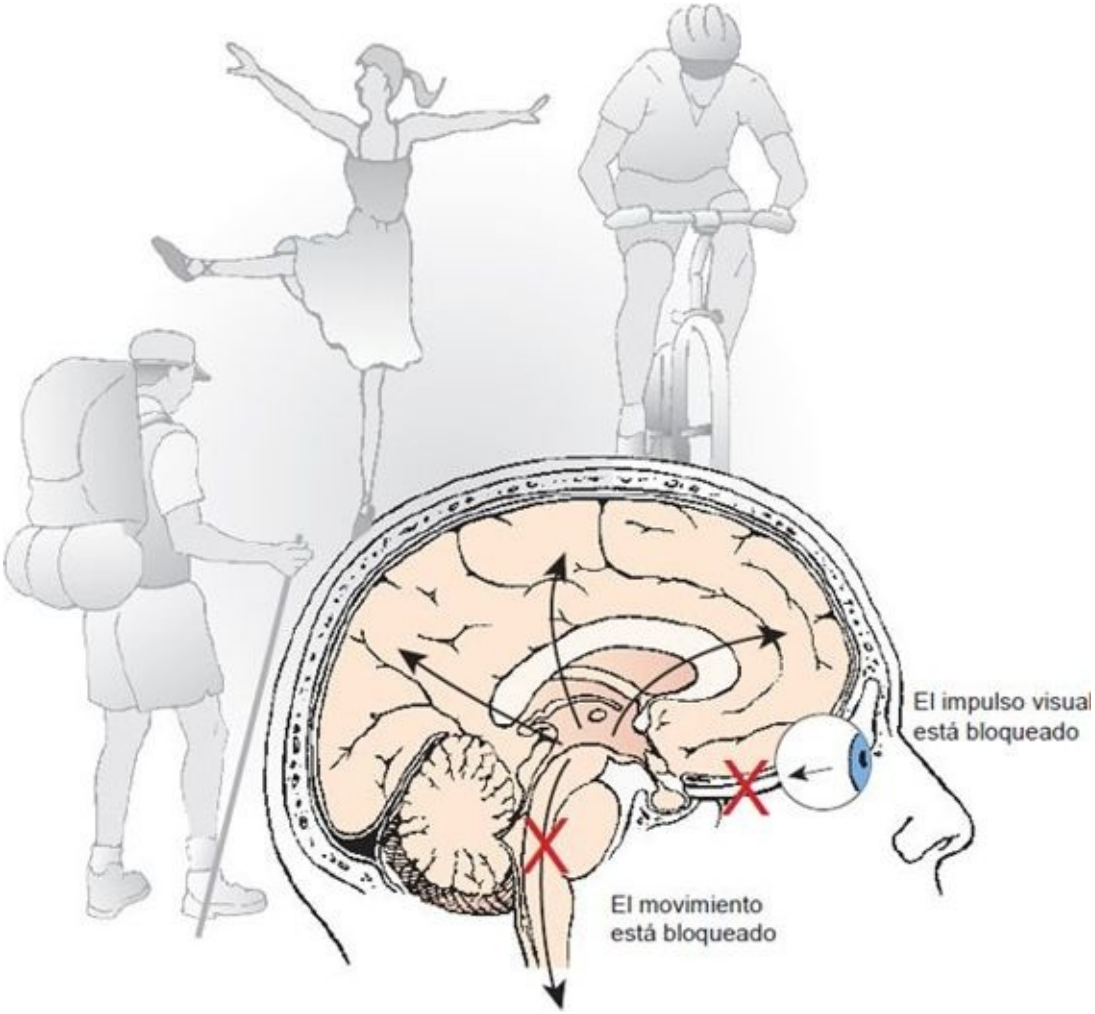


FIGURA 21-4 • Sueños durante el sueño REM cuando las actividades sensoriales y motoras están bloqueadas.

También hay cambios en las funciones controladas por el sistema nervioso autónomo durante el sueño REM: la PA, frecuencia cardíaca y respiraciones aumentan y fluctúan y la regulación de la temperatura se pierde. El flujo sanguíneo cerebral y el índice metabólico disminuyen. El cerebro está muy activo y su metabolismo aumenta hasta un 20%[1]. Se presenta erección

peniana relacionada con el sueño durante esta etapa del sueño.

Se ha demostrado que son necesarias cantidades adecuadas de sueño REM para el funcionamiento normal durante el día. La privación de sueño REM se relaciona con ansiedad, irritabilidad, incapacidad para concentrarse y, si la privación es lo suficientemente grave, alteraciones de la conducta.

Movimiento entre las etapas del sueño. Existe un patrón predecible de cambio entre una etapa NREM y otra durante un sueño típico nocturno[2, 3, 5]. Al inicio del sueño, existe un descenso escalonado desde la etapa 1 de base hasta una etapa 4 más profunda, seguido de un ascenso abrupto hacia la etapa 1 nuevamente. Sin embargo, en lugar de etapa 1, por lo general, se presenta el primer episodio REM. El sueño REM es comparativamente corto (1 min a 5 min) durante el primer ciclo del sueño, pero gradualmente se alarga durante la noche. Las etapas 3 y 4 ocupan menos tiempo en el segundo y subsecuentes ciclos del sueño y desaparecen por completo en los ciclos avanzados conforme la etapa 2 se expande para ocupar el ciclo de sueño NREM. En la mañana, casi todo el ciclo del sueño se pasa en las etapas 1 y 2, y REM[5]. Las personas casi siempre despiertan espontáneamente en la mañana durante un episodio de sueño REM[1].

Respiración durante el sueño

La respiración normalmente cambia durante el sueño. Las etapas 1 y 2 del sueño NREM se caracterizan por un ciclo de aumento y disminución del volumen corriente y la frecuencia respiratoria, lo cual puede incluir períodos breves (5 s a 15 s) de apnea. Después de que se ha estabilizado el sueño durante las etapas 3 y 4 del sueño NREM, la respiración se hace más regular. La ventilación, por lo general, es 1 l/min a 2 l/min menos que durante la alerta tranquila, la presión parcial del dióxido de carbono arterial (PCO_2) es 2 mm Hg a 4 mm Hg mayor y la presión parcial de oxígeno arterial (PO_2) es 3 mm Hg a 9 mm Hg menor[7]. Los mecanismos de control respiratorio involuntarios, como las respuestas a la hipercapnia, hipoxia e insuflación pulmonar, están intactas durante el sueño NRE y son críticamente importantes para mantener la ventilación.

Durante el sueño REM, las respiraciones se tornan irregulares, pero no periódicas y pueden incluir períodos cortos de apnea. La respiración durante el sueño REM tiene muchas características de control voluntario que integran la respiración con actos como caminar, hablar y deglutir. Sin embargo, su influencia en la respiración está disminuida.

Sueños

Los sueños son acumulaciones de actividad mental que se presentan durante el sueño. Ocurren durante todas las etapas del sueño, pero la mayoría de los sueños se presentan durante los REM y el inicio del sueño (etapas 1 y 2)[2]. Los sueños que aparecen durante el sueño REM tienden a ser extraños y coloridos. Casi todas las pesadillas se presentan durante las etapas 3 y 4[2]. Los sueños que se producen durante las etapas 1 y 2 del sueño tienden a ser más cortos, tienen menos asociaciones; carecen de color y emoción, contrario a lo que sucede con los sueños durante el sueño REM.

El propósito de los sueños no está claro. La evidencia sugiere que soñar, como otras funciones fisiológicas, es importante para el aprendizaje y el proceso de la memoria. Se ha sugerido que soñar puede ser el resultado de reprogramar al sistema nervioso central (SNC; es decir, reajustar experiencias previas) en preparación para las experiencias conscientes del siguiente día.

PUNTOS CLAVE

EL CICLO DE SUEÑO-VIGILIA

- El ciclo de sueño-vigilia normalmente consta de un patrón sincronizado de vigilia y sueño. La vigilia es un estado de conciencia del entorno, recepción y respuesta a impulsos sensoriales, recuerdo e integración de experiencias en la memoria y con movimientos corporales dirigidos.
- El sueño es un período de inactividad y restauración de la función mental y física, se caracteriza por alternancia entre sueño NREM (sueño de onda lenta) y REM (paradójico)[2].

Ritmos circadianos

Normalmente, el sueño y la vigilia se presentan en forma cíclica, integrados en un día solar de 24 h de luz a oscuridad. El término circadiano, del latín *circa* («acerca») y *dies* («día»), se emplea para describir estos ritmos diurnos de 24 h. La función del sistema de tiempo circadiano es dar una organización temporal de procesos fisiológicos y conductas como medios de promover una adaptación eficaz al entorno. A nivel conductual, esto se expresa en ciclos

regulares de sueño y vigilia, y funciones corporales como regulación de la temperatura y secreción hormonal con base en cambios en el día solar de 24 h de luz a oscuridad.

El ritmo diario del ciclo de sueño-vigilia es parte de un sistema de precisión creado por un marcapasos o reloj interno[2, 3, 5, 8]. El entorno de luz/oscuridad que cuenta para el ritmo circadiano incluye una red ampliamente distribuida en el cerebro y la periferia[3, 8]. Dado que el ciclo intrínseco de sueño-vigilia tiende a ser mayor de 24 h, es necesaria una reprogramación diaria del reloj circadiano para sincronizarse con el entorno. Este proceso se llama *incorporación* y normalmente se logra por la exposición a los cambios de luz-oscuridad del día solar.

El reloj circadiano parece estar controlado por un pequeño grupo de células hipotalámicas llamadas el *núcleo supraquiasmático* (NSQ), localizado justo arriba del quiasma óptico y lateral al tercer ventrículo[2, 3, 8] (figura 21-1). El NSQ recibe un impulso de luz-oscuridad de la retina y presenta un ritmo de activación neuronal que es alto durante el día y bajo durante la noche. A pesar de que la luz sirve como estímulo principal para reajustar el reloj circadiano por medio del NSQ, otros estímulos como la locomoción y la actividad, la disponibilidad de alimentos, el nivel de glucocorticoides y la temperatura pueden reajustar el reloj periférico[3, 8]. Las principales proyecciones del NSQ son a la hipófisis anterior, con otras menores al prosencéfalo basal y a la línea media del tálamo. Las proyecciones a la hipófisis anterior dan la regulación diurna de la secreción de hormona de crecimiento y de cortisol; las que van a los centros hipotalámicos, para cambios en el metabolismo y temperatura corporal; y las que van para la formación reticular del tronco cerebral, para cambios en las funciones reguladas por el sistema nervioso autónomo como la frecuencia cardíaca y la presión arterial (figura 21-5).

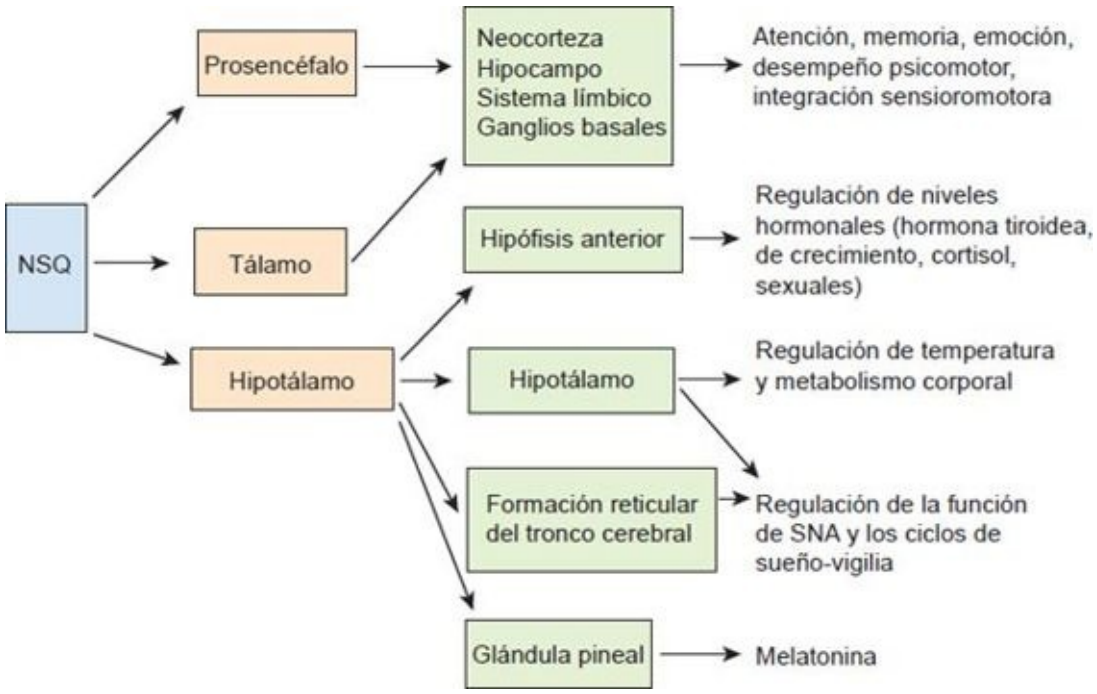


FIGURA 21-5 • Proyecciones desde el núcleo supraquiasmático (NSQ) al prosencéfalo, tálamo e hipotálamo (SNA, sistema nervioso autónomo).

Melatonina

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal, se cree que ayuda a regular el ciclo de sueño-vigilia y, quizá, el ritmo circadiano[2, 9]. La glándula pineal sintetiza y libera melatonina en la noche, un ritmo que está bajo control directo del NSQ (figura 21-1). Existen grandes cantidades de receptores de melatonina en el NSQ, lo que sugiere un circuito de retroalimentación entre el NSQ y la glándula pineal. La administración de melatonina produce modificaciones de los cambios de fase en el ritmo circadiano, similar a lo que provoca la luz. Recientemente, hay interés en el consumo de melatonina para el tratamiento de varios trastornos del sueño, en particular los que se relacionan con un cambio en el ritmo circadiano. Aunque las preparaciones sintéticas están disponibles sin prescripción en las tiendas de alimentos saludables y farmacias, no se asegura su potencia, pureza, seguridad y eficacia. La melatonina no está regulada por la Food and Drug Administation[2]. También se carece de evidencia por estudios clínicos acerca de las dosis adecuadas, efectos adversos, interacciones farmacológicas y los efectos en varios estados patológicos[2]. Para consumo a corto plazo, la melatonina es segura[10]. Se dispone de un agonista del receptor de melatonina,

ramelteon, que se encuentra como medicamento de prescripción[9].

EN RESUMEN

El sueño es parte de lo que se conoce como el *ciclo de sueñovigilia*. En contraste con la vigilia, que es el momento de actividad mental y gasto energético, el sueño es un período de inactividad y restauración de la función física y mental. Hay 2 tipos de sueño: el sueño REM y NREM. El primero se relaciona con movimientos oculares rápidos, pérdida de movimientos musculares y sueños vívidos. Se inhibe el estímulo sensorial externo, en tanto que están excitados los circuitos de sistemas sensoriales internos como los auditivos y visuales. El sueño NREM es un tipo de sueño tranquilo que se caracteriza por un cerebro relativamente inactivo, pero que todavía es regulador, y un cuerpo totalmente móvil. Se divide en 4 etapas que reflejan una profundidad mayor del

sueño. La etapa 1 es breve y de transición y se presenta al inicio del sueño, durante el cual la persona se despierta fácilmente. La etapa 2 es un sueño más profundo, que dura cerca de 10 min a 25 min, durante el cual la actividad de la EEG es interrumpida por husos de sueño que constan de brotes de ondas de alta frecuencia. Las etapas 3 y 4 representan sueño profundo, durante el cual se relajan los músculos del cuerpo, la frecuencia cardíaca y la presión arterial disminuyen y la actividad gastrointestinal es reducida.

Normalmente, el sueño y la vigilia se presentan en una forma cíclica, lo que se conoce como el *ritmo circadiano*, que se integra en un día solar de 24 h de luz a oscuridad. El reloj circadiano está controlado por el NSQ en el hipotálamo. El NSQ recibe un impulso de luz-oscuridad de la retina, presenta un ritmo de estimulación neuronal que es alto durante el día y bajo durante la noche. La

melatonina, una hormona producida por la glándula pineal, ayuda a regular el ciclo de sueñovigilia.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el trastorno del sueño corrido que se presenta en sujetos que tienen alteración visual, trastornos del sueño relacionados con cambios agudos en el ciclo de sueño-vigilia por un viaje intercontinental y jornadas de trabajo, y trastornos del sueño del ritmo circadiano de retraso y adelanto de fase.
- Explicar los mecanismos fisiológicos, factores contribuyentes, y manifestaciones de la apnea obstructiva del sueño y describir los métodos utilizados en el diagnóstico y tratamiento del trastorno.

Los trastornos del sueño cubren un amplio espectro de síntomas que incluyen la incapacidad para dormirse y permanecer dormido, los trastornos del ritmo circadiano y de la transición del sueño-vigilia, los trastornos de la respiración y el movimiento relacionados con el sueño y la somnolencia excesiva. Mientras que los trastornos del sueño han existido durante siglos, sólo durante las 3 a 4 décadas previas se les ha puesto atención para su diagnóstico y clasificación. El desarrollo de la *Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders* por parte de la Association of Sleep Disorders en 1979 anunció el surgimiento de la disciplina de medicina del sueño. Esto fue seguido por la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD), que fue producida por la American Academy of Sleep Medicine, junto con la European Sleep Research Society, la Japanese Society of Sleep Research y la Latin American Sleep Society. Fue producida por primera vez en 1990, la ICSD fue revisada en 1997 y otra vez en 2005 como la ICSD-2[11]. La ICSD-2 clasifica los trastornos del sueño en 8 principales categorías (recuadro 21-1).

RECUADRO 21-1 CLASIFICACIÓN

INTERNACIONAL DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

- Insomnio.
- Trastornos de la respiración relacionados con el sueño.
- Hipersomnio de origen central que no se debe a un trastorno respiratorio relacionado con el sueño, trastorno del ritmo circadiano u otras causas de sueño nocturno alterado.
- Trastornos del sueño del ritmo circadiano.
- Parasomnias.
- Trastornos del movimiento relacionado con el sueño.
- Síntomas aislados, aparentemente relacionados con variantes normales de aspectos no resueltos.
- Otros trastornos del sueño.

Adaptado de American Academy of Sleep Medicine. (2005). *International classification of sleep disorders: Diagnostic and Coding manual* (2ª ed.). Westchester, IL: autor, con autorización.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de los trastornos del sueño, por lo general, se basa en una historia clínica del sueño y exploración física. A menudo es útil llevar un diario del sueño para describir los problemas y llegar al diagnóstico[12]. En algunos casos, se requieren estudios de laboratorio del sueño para el diagnóstico exacto.

Historia del sueño

La historia del sueño es fundamental para el proceso de identificación de la naturaleza del trastorno del sueño[12]. La historia debe incluir la percepción personal del problema del sueño, horario de sueño (p. ej., horarios para acostarse y levantarse), problemas para quedarse dormido y mantener el sueño, cualidad del sueño, somnolencia durante el día e impacto del trastorno del sueño en el funcionamiento durante el día, problemas emocionales y físicos generales, higiene del sueño (p. ej., comer y beber antes de irse a dormir) y entorno del sueño (p. ej., comodidad de la cama, temperatura ambiental, ruido, luz). Dado que los medicamentos de venta sin receta, las

preparaciones de herbolaria y los medicamentos de prescripción pueden influenciar el sueño, es importante tomar una historia cuidadosa de los medicamentos que se consumen. También es importante obtener información acerca del consumo de alcohol, cafeína, tabaco y sustancias ilegales.

Gráfica/diario del sueño

La gráfica/diario del sueño es un registro por escrito de la experiencia del sueño de la persona. Por lo general, se recomienda que el diario se lleve por lo menos 2 semanas. El diario debe registrar la cantidad de tiempo transcurrido en la cama, hora de levantarse, tiempo total de sueño, horario para iniciar el sueño, tiempo necesario para preparar la cama y para quedarse dormido, consumo de medicamentos para dormir, número de despertares, valoración subjetiva de la calidad del sueño, tiempo fuera de la cama en la mañana, y siestas y síntomas diurnos. Existen varios formatos de ejemplo para que los profesionales de la salud distribuyan a sus pacientes.

Actigrafía y polisomnografía

Actigrafía. Mediante este método se mide el movimiento muscular y es la medida más adecuada para obtener valores objetivos de la duración y la eficiencia del sueño fuera del laboratorio[13, 14]. El aparato es un dispositivo compacto que se coloca en la muñeca o el tobillo para medir el movimiento corporal, que es un indicador directo de vigilia o sueño: dependiendo de la unidad que se utilice, se puede recolectar información valiosa de varias semanas.

Polisomnografía. El típico estudio del sueño, la polisomnografía (PSG), incluye el empleo de EEG, electrooculografía (EOG), electromiografía (EMG), electrocardiografía (ECG), movimientos respiratorios y oximetría de pulso[13]. El EOG registra los movimientos oculares. Dado que el ojo es como una pequeña batería y la retina es negativa para la córnea, se coloca un electrodo en la piel cercana al ojo que registra los cambios de voltaje conforme el ojo rota en su fosa. La EMG registra la actividad eléctrica del movimiento muscular. Se registra desde la superficie de la piel. Por lo general, se registra bajo el mentón porque los músculos en esta área del cuerpo muestran cambios muy radicales relacionados con el ciclo del sueño. El ECG sirve para medir la frecuencia cardíaca y detectar arritmias. La oximetría de pulso (oreja o dedo) mide la saturación arterial de oxígeno.

La prueba de latencia múltiple del sueño (PLMS) sirve para valorar

somnolencia diurna. Esta prueba, por lo general, se realiza en la mañana después del estudio de sueño diagnóstico. Un adulto promedio requiere 10 o más minutos para quedarse dormido. Un PLMS menor de 8 min se considera anómalo[11]. Los registros polisomnográficos se hacen durante 3 a 5 siestas espaciadas por 2 h durante el día. Se pone especial atención al tiempo que transcurre entre el momento en el que se apaga la luz hasta la primera evidencia de sueño. El intervalo se conoce como *latencia de sueño*.

Trastornos del ritmo circadiano

Los trastornos circadianos del sueño son «trastornos del sueño en los que hay una desigualdad entre los ritmos circadianos y el ciclo de sueño-vigilia requerido»[15]. Los problemas de sueño debidos a alteraciones en los ritmos circadianos se relacionan con factores intrínsecos (trastorno de sueño corrido, ritmo de sueñovigilia irregular [RSVI], trastorno del sueño de adelanto de fase, y trastorno del sueño de retraso de fase, y cambios agudos en el ciclo de sueño-vigilia (desfase horario o *jet lag* y cambios por jornadas laborales)[16].

Trastorno del sueño corrido

El trastorno del sueño corrido (FRSD, por sus siglas en inglés) *también se conoce como síndrome de sueño-vigilia que no es de 24 h.* Es una falta de sincronización entre el ritmo de sueño-vigilia interno y el día externo de 24 h. La mayoría de las personas que tiene este trastorno es ciega o tiene lesiones cerebrales que afectan al NSQ. Los estudios han mostrado que el 70% o más de los sujetos invidentes tienen alteraciones crónicas para dormirse y despertarse[17].

Fortalecer el ciclo de luz-oscuridad es una opción terapéutica para las personas con FRSD que pueden ver y las que no, ya que la vía visual circadiana permanece intacta en algunas personas invidentes[18]. El tratamiento para invidentes también incluye mantener un horario regular de sueño-vigilia y melatonina. La exposición a la luz brillante y la administración de melatonina han mostrado eficacia en el tratamiento del FRSD de personas que pueden ver[16].

Ritmo irregular de sueño-vigilia

El ritmo de sueño-vigilia irregular (RSVI) se caracteriza por la falta de un patrón consistente para el ciclo de sueño-vigilia. El tiempo total de sueño puede ser relativamente normal pero los períodos de sueño se acortan y se

dispersan a lo largo del día y la noche. Las causas de este trastorno se desconocen; no obstante, se cree que el daño al NSQ es el principal factor etiológico[16]. Es común en adultos mayores con trastornos neurológicos, en particular en la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento incluye exposición a la luz brillante durante las horas del día. El trastorno por lo general no responde a sedantes y estimulantes.

Síndrome de avance y retraso de fase del sueño

Los trastornos de cambio en la fase del sueño incluyen el síndrome de retraso de la fase del sueño (SRFS) y el síndrome adelanto de fase del sueño (SAFS). Estos trastornos se presentan por cambios en el desarrollo en el ciclo de sueño-vigilia o por hábitos de sueño inadecuados.

Los principales síntomas del *síndrome de retraso de fase del sueño* (SRFS) son extrema dificultad para in dormirse a una hora convencional de la noche y despertar a tiempo en la mañana para ir a la escuela, el trabajo u otras responsabilidades. En los adultos, existe evidencia de una asociación entre algunos trastornos psicopatológicos y el SRFS[16]. El SRFS es más común en adolescentes cuyos padres frustrados no los pueden despertar a momento para ir a la escuela y que tienen problemas para irse a dormir en la noche. Quedarse despierto hasta tarde es muy común entre los adolescentes actuales por presión de los compañeros, desafío de las reglas de los padres y otros tipos de presiones. Se ha sugerido que la presión social puede contribuir (pero no es la única razón) a los cambios en el patrón de sueño de los adolescentes. Más bien, en ocasiones la pubertad se acompaña de prolongación del ritmo circadiano interno, con un aumento correspondiente en la vigilia nocturna, que condiciona un retraso en el inicio del sueño y en la hora de levantarse.

El diagnóstico del SRFS, por lo general, se obtiene a partir de la información en una historia del sueño, se confirma con un diario de 2 semanas de sueño. Se debe considerar presencia de trastornos psicopatológicos concurrentes o consumo crónico de sedantes o alcohol. No hay remedios rápidos para el SRFS. En los adolescentes, se han utilizado remedios de sentido común como establecer horarios para acostarse más temprano y emplear múltiples despertadores, pero con éxito mínimo. El empleo de luz brillante puede ser útil para mantener la vigilia nocturna[18]. Los tratamientos como cronoterapia, tratamiento de luz brillante programada y el consumo de melatonina, hipnóticos y estimulantes se ha estudiado pero existe evidencia insuficiente[19].

El síndrome de adelanto de fase del sueño (SAFS) es esencialmente la

imagen en espejo del SRFS: inicio temprano del sueño y despertar temprano. Las personas con SAFS tienen problemas para permanecer despiertos en la noche y tienen que interrumpir las actividades nocturnas para evitar dormirse. Las bases fisiopatológicas del SAFS son un defecto parcial en la capacidad para retrasar la fase, con la posibilidad de que las personas con este trastorno tengan un sistema circadiano inherentemente rápido. Este trastorno por lo general se presenta en adultos mayores. Los estudios de aislamiento de tiempo en sujetos de edad media y adultos mayores sugiere que el sistema de horario circadiano se acorta con la edad, casi siempre comienza en la sexta década de la vida[17]. El diagnóstico de SAFS se basa en la historia y la información proveniente de un diario del sueño. Se deben descartar otras causas patológicas, como la apnea del sueño y la depresión. La necesidad de tratamiento depende de la manera en que la persona percibe el problema. Los métodos terapéuticos actuales se enfocan en cambios en los horarios de sueño, pero son limitados.

Cambios agudos en el ciclo de sueño-vigilia

El reloj diurno normal está programado para un día de 24 h y resiste cambios en su patrón por una cantidad tan pequeña como 1 h a 2 h al día. Esto significa que existe un intervalo limitado de la duración del día al cual se pueden sincronizar los seres humanos. Los horarios impuestos de sueño-vigilia menores de 23 h o más de aproximadamente 16 h, como los que se presentan en los viajes intercontinentales y cambios en el horario de trabajo, aumentan las dificultades del sueño.

Síndrome de cambio de zona horaria (*jet lag*). El *jet lag* es un término popular para los síntomas de alteración del sueño que se presentan con el viaje aéreo que cruza varias zonas horarias, es provocado por la pérdida súbita de la sincronía entre un reloj circadiano intrínseco del viajante y el horario local del destino del vuelo. La gravedad y duración de los síntomas varían dependiendo del número de zonas horarias cruzadas, la dirección del viaje (hacia el este o hacia el oeste), horarios de despegue y de llegada, y la edad. Casi todas las personas que cruzan 3 o 4 zonas horarias presenta alguna alteración del sueño que, por lo general, duran 2 o 4 noches.

Los ritmos circadianos tardan más tiempo en resincronizarse al horario local después de los vuelos hacia el este que los vuelos hacia el oeste, quizá por el período circadiano intrínseco mayor de 24 h de la mayoría de las personas[20]. Existe una tendencia natural para que el reloj circadiano se mueva más tarde cada día, lo que dificulta más el avance de fase que el retraso de

fase[21]. El viaje al este requiere un avance de fase, en el cual la hora de acostarse ocurre antes de que el reloj interno de la persona esté listo para dormir. Dado que el sistema de horario del ser humano parece ser menos flexible para ajustar a cambios de horario súbitos después de los 35 años de edad, la edad también afecta el ajuste de los cambios en la zona horaria.

Las manifestaciones del síndrome de desfase horario (*jet lag*) incluyen insomnio, sueño durante el día y disminución de la alerta y del desempeño. Otros síntomas, como irritación ocular y nasal, cefalea, distensión abdominal, edema de partes declives y mareo intermitente, son resultado de las condiciones de la cabina y, por lo general, desaparecen antes que los síntomas de *jet lag*. Los viajeros frecuentes como el personal de líneas aéreas o viajeros de negocios, desarrollan trastornos crónicos del sueño que se acompañan de malestar, irritabilidad y alteración del desempeño. El *jet lag* por lo general, es más leve en los viajeros poco frecuentes, pero puede reducir la forma de disfrutar las vacaciones o la eficacia de transacciones de negocios. Las personas con trastornos del sueño previos, como apnea obstructiva del sueño a menudo presentan peores síntomas con el viaje aéreo.

El manejo del desfase horario se dirige en mantener el horario de casa para adaptarse al nuevo horario de la zona. Para las personas que cruzan 4 o menos zonas horarias durante sólo unos días, se trata de mantener un horario que esté lo más cerca posible al horario de casa, en especial con el viaje al oeste. Para estancias más prolongadas, la adaptación a un nuevo horario, quizá la mejor estrategia es tratar de adaptarse lo más rápido posible al nuevo horario. El empleo de luz artificial puede mejorar el ajuste al cambio de horario. Algunos estudios han mostrado que los síntomas del desfase horario se pueden minimizar con el empleo programado de luz artificial y ajuste del horario del sueño antes del viaje[21].

Trastorno del sueño por turnos de trabajo. El trastorno del sueño por turnos de trabajo (TSTT) incluye somnolencia excesiva e insomnio por un horario de trabajo que requiere estar en vigilia durante el horario de sueño intrínseco del trabajador[19]. El turno laboral por lo general crea un entorno en el cual cambian unas claves de establecimiento de horario circadiano (p. ej., luz artificial y reposo-actividad) y otras no (p. ej., horario de luzoscuridad natural, rutinas familiares y sociales). Esta situación casi nunca permite el cambio completo del sistema circadiano. Para complicar la situación casi todos los trabajadores nocturnos revierten su horario de sueño nocturno los días libres. El efecto de abruptamente intentar dormir en horas normales después de noches de trabajo y días de sueño es biológicamente equivalente a

un vuelo transcontinental en dirección al este, de 6 h a 10 h.

Las manifestaciones de los trastornos del sueño de los trabajadores nocturnos incluyen acortamiento e interrupción del sueño durante el día después de una jornada nocturna, somnolencia y siestas durante el trabajo, somnolencia durante el trayecto a casa e insomnio en las noches que se está fuera del trabajo. Las transiciones bruscas requeridas para los trabajadores y las interrupciones que se presentan por dormir durante las horas del día naturalmente provocan un grado de privación[16]. Llegar a un horario de sueño que brinde un mayor apoyo para el ritmo circadiano intrínseco del trabajador a menudo es difícil para los trabajadores nocturnos. Comenzar a dormir en las tardes en lugar de temprano por la mañana podría producir un período de sueño más normal en relación con el inicio del turno, pero exacerba el insomnio en los días libres. Dormir en absoluta oscuridad durante el día usando sombras o máscaras oculares sería favorable para el trabajador nocturno.

Insomnio

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente que afecta a la población general[13]. Se ha definido como 3 o más de las características siguientes:

- Dificultad para iniciar el sueño.
- Dificultad para mantener el sueño.
- Despertarse muy temprano.
- Sueño que crónicamente no es reparador o de baja calidad[10].

Para que se clasifique como insomnio, estos síntomas se deben acompañar de por lo menos una de las siguientes formas de alteración diurna: fatiga o somnolencia diurna, alteración de la atención, concentración o memoria; mal desempeño social, ocupacional o académico; alteración del estado de ánimo o irritabilidad; propensión a errores o accidentes en el trabajo o al manejar; cefaleas tensionales o molestias gastrointestinales por falta de sueño; o preocupaciones por el sueño.

El insomnio primario es la dificultad para dormir en la cual se han descartado o tratado otras causas de alteración del sueño, en tanto que en el insomnio secundario, también llamado insomnio comórbido, se relaciona con condiciones médicas (p. ej., dolor crónico), trastornos psiquiátricos (p. ej., ansiedad, depresión, trastorno bipolar), trastornos neurológicos (p. ej.,

enfermedad de Parkinson), trastornos primarios del sueño (p. ej., apnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas [SPI]) y medicamentos[22].

Los estimados de prevalencia de insomnio varían dependiendo el método utilizado en el diagnóstico y vigilancia de la condición. Según la 4ª edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, del 30% al 45% de los adultos en Estados Unidos tiene insomnio intermitente[23]. Un estimado del 10% al 15% de los adultos tiene insomnio crónico[10]. El insomnio crónico es más frecuente en mujeres, en especial, después de la menopausia; en los adultos mayores, quizá una consecuencia de la disminución de salud o por estar internados en instituciones; y en personas con condiciones psicológicas y otras enfermedades.

Ajuste o insomnio agudo

El ajuste o insomnio agudo se caracteriza por períodos cortos (días a semanas) de dificultad para dormir que se espera que se resuelva con adaptación o resolución del factor estresante[10]. El insomnio agudo por lo general es provocado por molestias emocionales o físicas. Algunos ejemplos comunes incluyen un entorno no familiar o desfavorable, casos relacionados con estrés y problemas de horario de sueño. Quizá uno de las causas más frecuentes de insomnio agudo es un entorno de sueño no familiar, como lo que sucede al viajar.

Los factores que contribuyen a un entorno de sueño desfavorable incluyen ruido excesivo, extremos de temperatura, una superficie de sueño incómoda o estar forzado a dormir en una posición incómoda. Las unidades de cuidados intensivos con su ruido, luces intensas y frecuentes interrupciones para vigilar los signos vitales y administrar tratamientos son excelentes ejemplos de entornos de sueño desfavorables. Las causas relacionadas con estrés frecuentes son presentaciones esperadas como estar en acontecimientos estresantes de la vida. Los cambios en el horario de sueño incluyen en desfase horario (*jet lag*) y la alteración del sueño por jornadas laborales.

Insomnio crónico

El insomnio crónico se debe distinguir del insomnio agudo. Según la State-of-the-Science Conference on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults los National Institutes of Health (NIH) definieron el insomnio crónico como 30 días o más de los síntomas descritos antes[10]. Las personas con insomnio crónico con frecuencia se quejan de fatiga, alteraciones del estado de ánimo como irritabilidad y depresión, dificultad

para concentrarse y desempeño deficiente.

El insomnio crónico a menudo se relaciona con trastornos médicos o psiquátricos. Los factores como dolor, inmovilidad y cambios hormonales relacionados con el embarazo o la menopausia también pueden provocar insomnio. El sueño interrumpido se acompaña de otros trastornos del sueño como SPI y apnea del sueño. Muchos problemas de salud empeoran durante la noche. La insuficiencia cardíaca, la enfermedad respiratoria y el reflujo gastroesofágico provocan despertares frecuentes durante la noche. Los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad son las causas más frecuentes de insomnio en personas con padecimientos psiquiátricos.

Varios medicamentos provocan sueño de mala calidad. Los medicamentos que con frecuencia se relacionan con insomnio son cafeína, nicotina, antidepresivos estimulantes, alcohol y drogas recreativas. Aunque el alcohol al principio induce sueño, a menudo provoca un sueño interrumpido y fragmentado. El sueño también se altera en personas bajo abstinencia de alcohol o medicamentos para dormir.

Diagnóstico

Se llega al diagnóstico de insomnio por medio de la historia de sueño. Las preguntas se deben dirigir en el funcionamiento durante el sueño y el día. Si la persona tiene un compañero de cama, es importante preguntar a la pareja si la persona con insomnio ronca, si tiene movimiento anómalo durante el sueño o si está excesivamente somnoliento durante el día. Dado que las necesidades de sueño varían de una persona a otra, se recurre a un diario de sueño de 1 a 2 semanas para diagnosticar el problema de sueño y como base para los efectos del tratamiento[12]. Otros factores que se necesitan explorar son el consumo de fármacos como cafeína, tabaco y alcohol, así como la prescripción de medicamentos con receta que afectan el ciclo de sueño-vigilia. La identificación de factores físicos y psicológicos que interfieren con el sueño también es importante. La actigrafía o PSG se pueden emplear como herramientas diagnósticas. La PSG es el recurso más eficaz para valorar el sueño y la vigilia. Sin embargo, es costosa y, por los numerosos electrodos de monitorización, puede llegar a alterar el sueño. Su utilización como herramienta diagnóstica para el insomnio se limita por causas en las cuales se sospechan otras causas de trastornos del sueño, como apnea del sueño[13].

Tratamiento

El tratamiento del insomnio incluye educación y consejo acerca de mejores

hábitos de sueño (higiene del sueño), tratamiento conductual dirigida a un cambio en los hábitos de sueño de adaptación deficiente. La causa y duración del insomnio son particularmente importantes para decidir una estrategia de tratamiento. Con el insomnio agudo, el tratamiento fortalece el desarrollo de una adecuada higiene del sueño y el consumo juicioso a corto plazo de sedantes o hipnóticos. El insomnio de largo plazo y crónico requiere la valoración cuidadosa para determinar la causa. Dependiendo de los hallazgos las opciones de tratamiento incluyen estrategias conductuales como terapia de relajación, terapia de restricción del sueño, terapia de control de estímulos y terapia cognitiva. Los sedantes y los hipnóticos tienden a perder su eficacia con el tiempo y provocan dependencia, por ello se utilizan con precaución.

La higiene del sueño se refiere a un grupo de reglas e información acerca de las actividades personales y ambientales que afectan el sueño. Estas reglas incluyen establecer una hora regular para levantarse para ayudar a establecer un reloj circadiano y regularidad de inicio del sueño. Mantener una práctica de dormir sólo lo necesario para sentirse renovado, propiciar un entorno tranquilo para el sueño que no sea demasiado caliente ni demasiado frío y evitar el consumo de alcohol y cafeína (café, refresco de cola, té y chocolate) antes de irse a dormir.

Las terapias conductuales incluyen terapia de relajación y terapia cognitiva[10, 24]. La terapia de relajación se basa en la premisa de que las personas con insomnio tienden a presentar niveles altos de excitación psicológica, cognitiva y emocional durante el día y la noche. La terapia de restricción de sueño consiste en limitar la cantidad de tiempo transcurrido en cama en un esfuerzo por aumentar la eficiencia del sueño (tiempo dormido/tiempo en la cama). Las personas con insomnio a menudo aumentan su tiempo en cama con la creencia errónea de que esto le dará una mayor oportunidad de dormir. La terapia de control de estímulo se enfoca en la reasociación de la cama y la recámara con el sueño y no con la somnolencia. Es importante que la cama y la recámara se identifiquen con el sueño y no con la lectura, ver la televisión o trabajar. A las personas que no se pueden dormir se les debe instruir para que prendan la luz y hagan algo más fuera de la cama, de preferencia en otra habitación. La terapia cognitiva incluye la identificación de creencias disfuncional y actitudes acerca del sueño y sustituirlos con otros más adaptativos.

El tratamiento farmacológico por lo general se reserva para el manejo a corto plazo del insomnio: ya sea como el único tratamiento o como tratamiento complementario hasta que el problemas subyacente se pueda

atacar[10]. El tipo más común de los fármacos usados para promover el sueño son las benzodiazepinas (BZD) y los nuevos agonistas del receptor de benzodiazepinas (ARBZ). Los ARBZ (zolpidem, zaleplon y eszopiclona) a menudo se prefieren por su rápido inicio y menor duración de acción. Ramelteon es el primer y único medicamento sin esquema aprobado por la Food and Drug Administation para el tratamiento del insomnio. Se aprobó en 2005 para el insomnio de inicio y se puede prescribir por largo tiempo. Ramelteon es un agonista del receptor de melatonina con alta selectividad por los receptores de melatonina MT-1 y MT-2 en el NSQ del hipotálamo, se cree que estos receptores están involucrados en la promoción del sueño y el mantenimiento del ritmo circadiano[25]. Ramelteon no tiene unión apreciable al ácido aminobutírico γ (GABA) y, por lo tanto, no es ansiolítico ni potencial de abuso.

Los antidepresivos sedantes también se prescriben, en particular con el insomnio por depresión. Los antihistamínicos tienen efectos sedantes y se pueden consumir para inducir el sueño. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son la difenhidramina y la doxolamina. Casi todos los medicamentos de venta sin receta incluyen un antihistamínico. Los efectos adversos de los antihistamínicos incluyen somnolencia diurna, alteraciones cognitivas y efectos anticolinérgicos. Las caídas y las fracturas son más frecuentes en personas que usan un hipnótico u otros fármacos psicoterapéuticos. La melatonina, disponible en formas natural y sintética, es uno de los auxiliares de venta sin receta más populares.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DEL SUEÑO

- Los trastornos primarios del sueño incluyen insomnio (repetida dificultad para iniciar el sueño, duración y calidad del sueño), narcolepsia (caracterizada por somnolencia excesiva durante el día), trastorno del sueño relacionado con la respiración (respiraciones desordenadas durante el sueño) y trastorno del sueño del ritmo circadiano (desigualdad entre el patrón de sueño y directrices sociales).
- Las parasomnias son fenómenos físicos indeseables que se presentan casi exclusivamente durante el sueño o son exagerados durante el sueño, incluyen pesadillas, sonambulismo y terrores nocturnos.

Narcolepsia

La narcolepsia es un síndrome que se caracteriza por tendencias de sueño anómalas, incluida la somnolencia excesiva durante el día, alteraciones en el sueño nocturno y manifestaciones relacionadas con el sueño REM como cataplexia (períodos breves de debilidad muscular), alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño[26]. La somnolencia diurna es el síntoma inicial más común de la narcolepsia. Es más aparente en situaciones aburridas, sedentarias y a menudo se alivia por un momento. Aunque la somnolencia que se presenta con la narcolepsia es similar a la que se presenta después de la privación de sueño, es diferente porque ninguna cantidad de sueño nocturno provoca una alerta completa. Los períodos de sueño nocturno por lo general son breves, duran 30 min o menos y a menudo se acompañan de breves interrupciones del lenguaje o palabras irrelevantes, huecos en la memoria y actividades sin sentido. La cataplexia se caracteriza por breves períodos de debilidad muscular desencadenados por reacciones emocionales como reírse, enojarse o temer. La parálisis del sueño es una experiencia terrorífica que se presenta al dormirse o al despertarse durante la cual las personas se encuentran incapacitadas para moverse, hablar o incluso respirar profundamente.

Las alucinaciones hipnagógicas son alucinaciones vívidas que se presentan al inicio del sueño. Alucinaciones similares se presentan al despertar (p. ej., alucinaciones hipnopómpicas). Estas alucinaciones por lo general son visuales o auditivas, aunque se presentan componentes táctiles[26]. El límite exacto entre las alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas y los sueños no está claro.

Por lo general, al comienzo de la pubertad, la mayor incidencia de narcolepsia está entre los 15 y 30 años[13]. Los mecanismos subyacentes a las manifestaciones de narcolepsia parecen estar relacionados con una anomalía en la regulación del sueño REM. La recurrencia del sueño REM al inicio del sueño o dentro de los primeros 10 min a 15 min del inicio del sueño es la manifestación más característica y contundente del trastorno. Se dice que los períodos de REM al inicio del sueño indican una alteración de la regulación de sueño-vigilia y no una mayor necesidad de sueño REM. La parálisis del sueño, alucinaciones semejantes a sueños y la pérdida del tono muscular que se presentan durante la cataplexia son similares a conductas que se presentan durante el sueño REM.

Etiología

Aunque se desconoce la causa de la narcolepsia, hay indicaciones de que el trastorno puede tener un componente genético. Las personas con narcolepsia tienen un índice inusualmente alto de antígeno leucocítario humano (ALH) específico (ALH DQB1-0602). Esta asociación se observa en aproximadamente un 85% de los casos con cataplexia[27]. Es importante que esta asociación es sustancialmente menor en personas que han recibido el diagnóstico de narcolepsia, pero que no tienen cataplexia[27]. La fuerte asociación entre el tipo ALH y la cataplexia eleva la posibilidad de que la narcolepsia sea una enfermedad autoinmune.

La investigación reciente sugiere un vínculo entre un grupo recién identificado de neurotransmisores llamados *hipocretinas* y la narcolepsia. Las hipocretinas (hipocretina 1 e hipocretina 2) son secretadas por las células en el área del hipotálamo que se relaciona con la vigilia. Los resultados de varios estudios sugieren que la narcolepsia con cataplexia es causada por pérdida de neuronas productoras de hipocretina. La narcolepsia también puede ser causada por daños neurológicos que afectan los niveles de hipocretina, como las lesiones hipotalámicas, y traumatismos cerebrovasculares o inflamatorios.

Diagnóstico y tratamiento

Los estudios en laboratorios del sueño se requieren para el diagnóstico exacto de narcolepsia. Se realizan estudios durante el día y la noche[29]. La PSG nocturna, por lo general, se realiza para determinar la presencia y gravedad de la apnea del sueño, trastornos de movimientos de extremidades y alteración del sueño nocturna. Casi siempre se realiza al siguiente día una PLMS diurna. Las personas con narcolepsia tienen un breve período de latencia del sueño (<8 min, a menudo <5 min) durante los estudios diurnos junto con un inicio rápido de sueño REM (por lo general, en los primeros 10 min). Una latencia media del sueño menor de 8 min y 2 o más períodos de inicio del sueño REM durante las oportunidades de siesta repetida se considera diagnóstico de narcolepsia[26].

No hay una cura conocida para la narcolepsia. Por lo tanto, la meta del tratamiento es el manejo de los síntomas[26]. La educación del paciente acerca de una buena higiene del sueño, mantener patrones regulares de sueño y evitar la privación del sueño se deben incluir en la planificación del tratamiento de la narcolepsia. Se debe advertir a las personas los riesgos de conducir cuando estén excesivamente somnolientos. Varias siestas cortas (15 min a 20 min) al día disminuyen la somnolencia diurna excesiva. Desafortunadamente, tales cambios del estilo de vida son insuficientes para controlar adecuadamente los

síntomas de narcolepsia.

El tratamiento farmacológico de la narcolepsia se enfoca en el consumo de estimulantes como metilfenidato, anfetaminas, modafinil y armdafinil, los cuales están aprobados por la FDA para la narcolepsia. El oxibato de sodio es un depresor del SNC y está aprobado por la FDA para el tratamiento de la cataplexia y la somnolencia diurna excesiva[26]. Se cree que ayuda a consolidar y mejorar la calidad del sueño nocturno. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se han utilizado con éxito para tratar los ataques catalépticos[26].

Trastornos del movimiento relacionados con el sueño

Se presentan varios movimientos espontáneos de extremidades durante el sueño nocturno. Muchos de estos movimientos demuestran velocidades y patrones característicos durante ciertas etapas del sueño. Muchos trastornos del movimiento se presentan durante la etapa 2 del sueño NREM. Algunos se presentan durante el sueño normal en todas las personas en un momento o en otro. Algunos no son parte de los patrones de sueño normal y pueden alterar el sueño. Entre los trastornos motores anómalos están el trastorno de movimiento periódico de extremidades (TMPE) y el SPI[30, 31].

Trastorno de movimiento periódico de extremidades

El TMPE se caracteriza por episodios de movimiento repetitivo del dedo gordo del pie con flexión del tobillo, rodilla y cadera durante el sueño[30, 31]. Se puede presentar simultáneamente en ambas piernas, alternar entre las piernas o en ambos lados. El trastorno provoca alteración de la calidad del sueño y funcionamiento diurno. La condición se presenta con mayor frecuencia durante el sueño ligero (etapas 1 y 2 del sueño REM) en comparación con el sueño profundo (etapas 3 y 4 NREM) y sueño REM. El trastorno se presenta por igual en varones y mujeres, y su incidencia aumenta con la edad. Por lo general, se acompaña de SPI[30, 32]. Las personas con TMPE a menudo no son conscientes de los movimientos periódicos de sus extremidades pero sus parejas de cama refieren los síntomas.

Se desconoce la causa de TMPE. Se ha observado que los movimientos semejan el reflejo de Babinski, lo que sugiere una eliminación de la influencia excitadora sobre un sistema inhibidor subcortical que permite la facilitación de

movimientos anómalos durante el sueño. No hay una respuesta autónoma que acompañe a los movimientos periódicos de las piernas. Una elevación rápida de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial seguida de bradicardia y retorno de la presión arterial a lo normal[31]. Este trastorno se considera un diagnóstico de exclusión, y el diagnóstico se facilita con la utilización de registros EMG de los músculos tibiales anteriores de ambas piernas. Una persona debe presentar tanto movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPPS) y alteración de funcionamiento diurno para recibir el diagnóstico de TMPE[30].

Síndrome de piernas inquietas

El SPI es un trastorno del sueño que se caracteriza por:

1. Urgencia por mover las extremidades con o sin sensaciones.
2. Empeoramiento en reposo o inactividad.
3. Mejoría con la actividad o el movimiento.
4. Empeoramiento en la noche[9, 30, 33].

La prevalencia de la condición alcanza un máximo en la edad media y se presenta del 2% al 20% de la población de adultos mayores. Aunque la prevalencia aumenta con la edad, tiene un inicio de edad variable y se presenta incluso en niños. Aproximadamente 7 de cada 10 personas presenta este trastorno en un momento de su vida[30].

Se cree que este trastorno tiene su origen en el SNC y se puede presentar como un trastorno primario o secundario. Existe una incidencia familiar alta de SPI primario, lo que sugiere un trastorno genético. Las causas secundarias de SPI incluyen insuficiencia de hierro, trastornos neurológicos como lesiones de la médula espinal y de nervios periféricos. A pesar de que las bases neurológicas del SPI no se han determinado todavía, investigaciones recientes sugieren que podría involucrar mecanismos homeostáticos que regulan la entrada y salida de hierro de las células del SNC que regulan los movimientos[33]. Las concentraciones de ferritina (las principales moléculas de almacenamiento de hierro en el SNC) del LCR son menores en personas con SPI. Es importante el papel del hierro en la transmisión dopaminérgica en el SNC. El hierro es un cofactor importante para la tirosina hidroxilasa, la enzima que limita la velocidad de la síntesis de dopamina, y también tiene un papel principal en el funcionamiento de los receptores dopaminérgicos postsinápticos[33].

El diagnóstico de SPI se basa en la historia de:

1. Una urgencia imperios de mover las piernas, por lo general, en asociación con sensaciones molestas.
2. Inquietud motora como se observa en actividades como moverse de un lado a otro, dar vueltas y voltearse en la cama o frotar las piernas.
3. Síntomas que empeoran en reposo y que se alivian con la actividad.
4. Síntomas que empeoran en la noche[33, 34].

Se realizan pruebas de laboratorio para determinar las causas secundarias de SPI. Dado que el SPI puede ser un síntoma de insuficiencia de hierro, se deben valorar la ferritina sérica y la saturación de hierro. Esto es importante porque la insuficiencia de hierro con frecuencia está presente sin que haya anemia. Los estudios de sueño por lo general no se requieren porque la condición se puede diagnosticar con base en la historia y los hallazgos clínicos.

El tratamiento de SPI varía dependiendo de la gravedad de los síntomas. Los fármacos dopaminérgicos son los medicamentos de primera línea para la mayoría de las personas con SPI[30, 32, 34]. Estos incluyen ropinirol, pramipexol, levodopa y carbidopa. Los anticonvulsivos (gabapentina), BZD (p. ej., clonacepam, temacepam) y opioides (p. ej., codeína, proposifeno, u oxicodona) son fármacos de segunda línea[35, 34]. Aunque el tratamiento farmacológico es útil para muchas personas con SPI, los que tienen síntomas leves pueden requerir medicamentos. Para muchas personas, la manipulación deliberada de estos músculos por medio de la ambulación, los movimientos de patada, el estiramiento o el masaje pueden dar alivio. Son importantes los buenos hábitos de sueño. Dada la elevada prevalencia de insuficiencia de hierro se ha encontrado que entre las personas con SPI, el tratamiento de la insuficiencia puede mejorar o resolver los síntomas.

Trastornos de la respiración relacionados con el sueño

La respiración desordenada del sueño (RDS) se relaciona con varias condiciones que provocan respiraciones alteradas. Cada condición tiene presentaciones clínicas junto con métodos de diagnóstico, tratamient y seguimiento. Estos trastornos de la respiración provocan privación de sueño e interfiere con el trabajo, el manejo y las actividades sociales. El RDS más común es la apnea del sueño.

Apnea del sueño

La apnea del sueño es un RDS acompañado de síntomas diurnos, lo más común somnolencia excesiva. Hay 2 tipos de apnea del sueño, central y obstructiva[35]. La apnea del sueño central es poco frecuente y su causa se desconoce[36]. Sin embargo, se relaciona con condiciones patológicas subyacentes como la respiración de Cheyne-Stokes o causas ambientales como la respiración periódica de altitud elevada[35, 37]. Se caracteriza por cese o disminución del esfuerzo ventilatorio durante el sueño y, por lo general, se relaciona con desaturación de oxígeno. El síndrome de *apnea obstructiva del sueño* (AOS), que es provocada por obstrucción de la vía respiratoria superior y se caracteriza por ronquidos, sueño alterado, y somnolencia diurna excesiva, es el tipo más común. Aunque el flujo de aire cesa, los músculos respiratorios siguen funcionando. Esta es una de las características que distinguen la apnea del sueño central de la AOS. La mayoría de las personas con apnea del sueño central también tienen algunos casos obstructivos[37].

Apnea obstructiva del sueño/síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

La apnea se define como cese del flujo de aire a través de la nariz y la boca durante 10 s o más[1, 36, 37]. Los períodos apneicos por lo general duran 15 s a 20 s, algunas personas tienen hasta 300 a 500 períodos apneicos por noche[1]. La reducción acompañante en el volumen corriente por una disminución de la profundidad y el índice de respiración (llamada *hipopnea*) se relaciona con una disminución de la saturación de oxígeno arterial. La AOS es el término más adecuado aplicado a este síndrome. Sin embargo, una terminología anterior, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS de SAHOS), todavía se emplea[36 a 39]. El número promedio de períodos de apnea-hipopnea por hora se llama índice de apnea-hipopnea (IAH)[36, 38, 40]. Un adulto presenta hasta 5 episodios por hora sin síntomas, conforme aumenta el IAH, también lo hace la gravedad de los síntomas. Un IAH de 5 o más en combinación con informes de somnolencia excesiva durante el día es indicativo de AOS[36, 38,40].

Patogénesis. Una característica fisiopatológica crítica de la AOS es el colapso completo o parcial de la vía respiratoria relacionado con el sueño a nivel de la faringe[1, 38 a 41]. Todos los músculos esqueléticos, con excepción del diafragma, presentan disminución del tono durante el sueño. Esta pérdida del tono muscular es más pronunciada durante el sueño REM. La pérdida de tono muscular en la vía respiratoria superior predispone su obstrucción conforme

la presión negativa producida por la contracción del diafragma junta las cuerdas vocales, colapsa la pared faríngea y succiona la lengua hacia la garganta (figura 21-6). El colapso de la vía respiratoria es acentuado en personas con condiciones que provocan estrechamiento de la vía respiratora o debilidad de los músculos de la garganta.

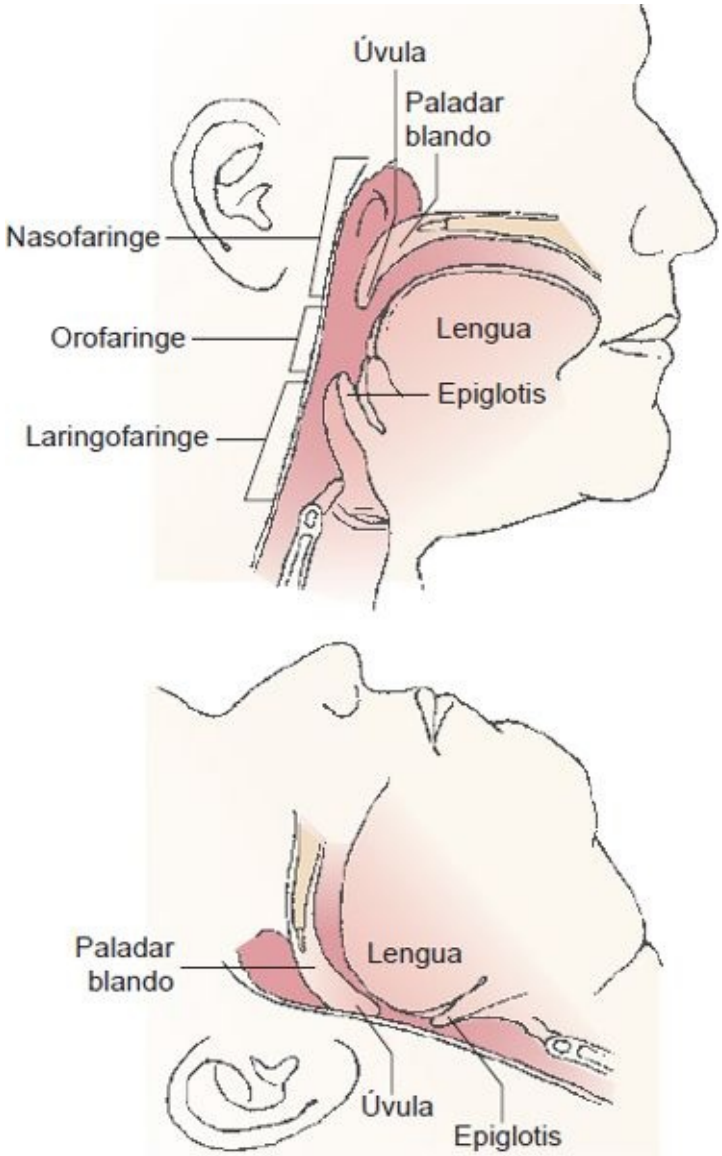


FIGURA 21-6 • Principal mecanismo de la AOS. Cuando la persona está despierta (**arriba**), la vía respiratoria se mantiene abierta por la actividad de la musculatura faríngea. Durante el sueño (**abajo**), esta actividad está disminuida, lo que provoca obstrucción de la vía respiratoria, lo más común en el área detrás de la úvula, paladar blando y parte posterior de la lengua.

Etiología. Las condiciones que predisponen a AOS incluyen sexo masculino, mayor edad, antecedente familiar positivo y obesidad. El alcohol y otros

medicamentos que deprimen el SNC tienden a aumentar la gravedad de los episodios obstructivos. Casi todas las personas que tienen apnea del sueño son obesos. El amplio perímetro del cuello en los varones y mujeres que roncan es altamente predictivo de apnea del sueño. Las circunferencias del cuello mayores de 40 cm se correlacionan con ASO, incluso más que el índice de masa corporal (IMC)[40]. Los varones tienen más riesgo de ASO que las mujeres. La razón de esto no está clara, pero las hormonas gonadales tienen una participación[40]. Las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo. Las personas con trastornos endocrinos específicos, principalmente acromegalia, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y diabetes mellitus tienen mayor riesgo de ASO. En cada uno de estos trastornos, los desequilibrios hormonales provocan la distorsión estructural de las vías respiratorias que dan lugar a la obstrucción.

Manifestaciones clínicas. La ASO se caracteriza por ronquidos fuertes y respiración laboriosa interrumpida por períodos de silencio seguidos de apnea[1, 40]. Los movimientos gruesos anómalos durante el sueño son comunes. En muchos casos, el ronquido precede por muchos años el inicio de otros signos de apnea del sueño. Los síntomas de presentación más comunes son somnolencia diurna persistente y excesiva, y antecedente de ronquidos[32]. Otros síntomas incluyen cefalea matutina, problemas de memoria y de juicio, irritabilidad, dificultad para concentrarse y depresión. Las personas con ASO tienen mayor probabilidad de dormirse en horas inadecuadas y tener mayores índices de accidentes auto-movilísticos y relacionados con el trabajo. Los varones presentan impotencia. En los niños hay un descenso del desempeño escolar que puede ser el único dato del problema.

El aumento de la actividad simpática provoca mayor riesgo de enfermedad cardiovascular[1]. La ASO se relaciona con arritmias cardíacas relacionadas con el sueño, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Los períodos apneicos frecuentes provocan aumento de la presión arterial sistémica y pulmonar, y disminuciones importantes en la PO y aumento de la PCO_2[1]. La presión arterial de la mañana aumenta casi en forma lineal con el aumento de los episodios apneicos. En casos graves, se presenta hipertensión pulmonar, policitemia y cardiopatía pulmonar. Los signos y síntomas de ASO se resumen en el recuadro 21-2.

RECUADRO 21-2 SIGNOS Y SÍNTOMAS

DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

- Somnolencia excesiva durante el día.
- Ronquidos ruidosos.
- Apnea observada.
- Insomnio.
- Movimientos anómalos durante el sueño.
- Cefaleas matutinas.
- Cambios cognitivos y de la personalidad.
- Impotencia sexual.
- Hipertensión sistémica.
- Hipertensión pulmonar, cardiopatía pulmonar.
- Policitemia.

Diagnóstico. Por lo general, se sospecha la ASO por la historia de ronquidos, alteraciones del sueño y somnolencia durante el día. La nicturia también es un hallazgo común y casi siempre se malinterpreta en los varones como hipertrofia prostática benigna[32]. El diagnóstico definitivo se logra por los estudios del sueño realizados en laboratorios por medio de PSG[37, 38]. Antes, este procedimiento requería pasar una noche en el laboratorio del sueño. El procedimiento consiste en una EEG y EOG para determinar las etapas del sueño; vigilar el flujo de aire; una ECG para detectar arritmias; métodos para medir el esfuerzo ventilatorio; y oximetría de pulso para detectar cambios en la saturación de oxígeno. Se hace un PLMS para descartar narcolepsia en personas que presentan somnolencia diurna. La valoración en casa por medio de PSG sirve para detectar apnea del sueño.[32] El Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) anunció que pagaría el tratamiento de presión positiva continua a la vía respiratoria (PPCVR) con base en pruebas portátiles. El reembolso está ligado directamente a la demostración de los beneficios del tratamiento[42]. Esta determinación se hizo porque las pruebas de laboratorio para ASO no brindan beneficios obvios en los resultados en comparación con las pruebas en casa[43].

Tratamiento. El tratamiento de la ASO está determinado por la gravedad. Las

medidas conductuales pueden ser el único tratamiento necesario para personas con ASO leve. Entre ellas, está la pérdida de peso, eliminar el alcohol y sedantes por la noche y una adecuada posición de la cama. A menudo es favorable la pérdida de peso para personas con ASO. En muchos casos, los casos de RDS se confinan a la posición de decúbito supino para dormir de manera que instruir a la persona para que duerma en la posición lateral puede ayudar a aliviar el problema.

Los aparatos bucales o dentales que desplazan la lengua hacia delante y mueven la mandíbula a una posición más anterior y hacia delante son una opción para personas con ASO leve a moderada. Las personas que roncan pero que no tienen apnea del sueño también pueden emplear estos dispositivos. Se deben ajustar por un dentista u ortodoncista experimentado en su empleo. Los efectos secundarios de los dispositivos incluyen salivación excesiva y molestia de la articulación temporomandibular.

El tratamiento para la ASO sigue siendo la presión positiva liberada por presión positiva continua de la vía respiratoria nasalbucal (PPCVRN) en la noche. Este método emplea una mascarilla nasal oclusiva o un dispositivo que se ajusta a las narinas, una válvula espiratoria y una sonda, y un sistema de soplido para generar presión positiva. La principal dificultad con PPCVRN es que muchas personas la encuentran inaceptable. Las quejas comunes incluyen sequedad de la boca, claustrofobia y ruido.

Se han empleado varios procedimientos quirúrgicos para corregir la obstrucción de la vía respiratoria, incluida la septoplastia nasal (reparación del tabique nasal) y uvulopalatofaringoplastía (es decir, escisión del exceso de tejido blando en el paladar, úvula y pared faríngea posterior). Estos 2 procedimientos tienen éxito limitado. Los casos graves de apnea del sueño requieren una traqueostomía (colocación quirúrgica de una sonda en la traquea para mantener abierta la vía respiratoria). La sonda de traqueostomía permanece ocluida durante el día y se abre durante la noche.

Síndrome de Pickwick. El síndrome de Pickwick nombrado por el niño gordo en la obra de Charles Dickens *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*, publicado en 1837, se caracteriza por obesidad, hipersomnolencia, respiración periódica, hipoxemia, e insuficiencia cardíaca del lado derecho[44]. Esta condición ahora se conoce como síndrome de hipoventilación por obesidad (SHO)[44]. La SHO se define como:

1. Un IMC ≥30 kg/m^2.
2. Hipoventilación crónica que provoca hipoxia e hipercapnia al respirar.

3. Respiración desordenada durante el sueño.

Aproximadamente un 90% de las personas con SHO tiene trastorno obstructivo de la respiración consistente con ASO[44].

Parasomnias

Las parasomnias son episodios indeseables o conductas que se presentan durante el sueño[15]. Incluyen pesadillas, caminar despierto (sonambulismo) y terrores nocturnos. El sonambulismo, los terrores nocturnos y orinarse en la cama a menudo se observan en niños y se consideran normales en ciertas edades. Son menos comunes en adultos e indican otros procesos patológicos. Por ejemplo, el sonambulismo y los terrores nocturnos se presentan en personas con insuficiencia cardíaca descontrolada e infarto de miocardio. En casos raros, la somnolencia y los terrores nocturnos son el primer signo de un tumor cerebral en evolución. Por último, el sonambulismo y los terrores nocturnos se desencadenan por trastornos que interactúan con el ciclo de sueño-vigilia. En particular en los adultos mayores, los problemas de salud como las enfermedades febriles aumentan las pesadillas en el sueño NREM, terrores nocturnos y sonambulismo.

Pesadillas

Las pesadillas son episodios vívidos y terroríficos nocturnos en los cuales la persona es despertada abruptamente. Por lo general, es difícil volverse a dormir. Las pesadillas afectan del 10% al 50% de los niños de 3 a 5 años de edad hasta el grado de molestar a los padres. Cerca de la mitad de los adultos admite haber experimentado una pesadilla ocasional; y el 1% de los adultos refiere tener una pesadilla por lo menos una vez a la semana[29]. Casi todas las pesadillas se presentan durante el sueño REM. Casi todos los trastornos y medicamentos que alteran REM trastornan los sueños.

Las pesadillas son un síntoma que define al síndrome de estrés postraumático (SEPT)[23]. Estas pesadillas se presentan después de experiencias atemorizantes o fuertemente emocionales y se relacionan con alteraciones del sueño e hiperexcitabilidad diurna. Las personas con SEPT refieren despertares que incluyen revivir el trauma. La frecuencia de SEPT con pesadillas aumenta con la gravedad del trauma y pueden persistir por períodos prolongados después de la experiencia traumática. Se ha informado que el 30% de los veteranos de la guerra de Vietnam están afectados por SEPT[45].

Sonambulismo y terrores nocturnos

El sonambulismo y terrores nocturnos por lo general se presentan durante las etapas 3 y 4 del sueño NREM. Dado que las etapas 3 y 4 son más prolongadas durante el primer tercio de la noche, el sonambulismo y los terrores nocturnos casi siempre se presentan durante este tiempo[15]. Los terrores nocturnos se caracterizan por gritos súbitos, fuertes, terroríficos y activación prominente del sistema nervioso autónomo (taquicardia, taquipnea, diaforesis y midriasis). El sonambulismo se caracteriza por conductas automáticas complejas, como caminar sin rumbo, acomodar los muebles, orinarse en los armarios y salir de la casa. Durante un episodio típico, el sonámbulo parece aturdido y relativamente sin respuesta a los esfuerzos por comunicarse de los demás. Al despertar, puede haber un breve período confusional y desorientación. El sonámbulo por lo general no tiene recuerdo o sólo tiene una vaga conciencia de lo que ha pasado.

Los terrores nocturnos son más comunes en niños y se presentan más adelante en este capítulo. En los niños, el sonambulismo suele ser un trastorno benigno y autolimitado. La prevalencia del sonambulismo en adultos es del 1,7%; el 0,6% de la muestra del estudio reportó sonambulismo por lo menos una vez por semana[46]. La privación del sueño precipita los episodios de sonambulismo en adultos[47]. En algunos estudios se encontró la asociación entre sonambulismo y trastornos psiquiátricos, y consumo de medicamentos psicofármacos[48, 49].

El diagnóstico y tratamiento del sonambulismo y los terrores nocturnos depende de la edad. Dado que casi todos los niños terminan por superar los trastornos, simplemente se tranquiliza a los padres y se les indican medidas de seguridad. El sueño insuficiente precipita los episodios. Por lo tanto, los padres se deben asegurar de que el niño se acueste a tiempo y que duerma lo suficiente. En adultos, se debe tomar una historia clínica minuciosa para problemas médicos, psiquiátricos y del sueño para eliminar otras causas, como enfermedad de Parkinson, hipertiroidismo, y migraña[50]. Dado que el sonambulismo puede ser peligroso, es importante que el entorno sea seguro. Se deben retirar los objetos peligrosos y se debe poner cerrojo en las puertas y ventanas. No se debe interrumpir al sonámbulo porque se puede atemorizar.

El tratamiento farmacológico del sonámbulo incluye el consumo selectivo de BZD (en particular diacepam y clonacepam)[51] o el antidepresivo tricíclico imipramina[52]. En los adultos mayores el tratamiento se enfoca en revertir las causas subyacentes de delírium. Dado que los medicamentos son una causa frecuente de delírium en adultos mayores, se debe tomar una historia

completa para ver eliminar los medicamentos que pudieran provocar el trastorno.

EN RESUMEN

Los trastornos del sueño incluyen los trastornos del sueño del ritmo circadiano, insomnio, narcolepsia, trastornos del movimiento relacionados con el sueño, apnea del sueño y parasomnias. Los problemas del sueño por *alteraciones en el ritmo circadiano* se relacionan con factores intrínsecos (trastorno de sueño corrido, RSVI, trastorno de avance de fase del sueño y trastorno de retraso de fase del sueño) y cambios agudos en el ciclo de sueño-vigilia (*jet lag* y cambio de jornadas laborales). El insomnio representa un problema subjetivo de sueño insuficiente o no reparador a pesar de una adecuada oportunidad para dormir. Incluye problemas agudos y crónicos para quedarse dormido y mantenerse dormido, levantarse muy

temprano o un sueño no reparador.

La *narcolepsia* es un trastorno de ataques de sueño diurno, cataplexia, alucinaciones que se presentan al inicio del sueño y parálisis del sueño. Entre los *trastornos de movimiento* que se presentan durante el sueño están en TMPE y el SPI. El TMPE se caracteriza por episodios de movimiento repetitivo del dedo gordo del pie con flexión del tobillo, rodilla y cadera durante el sueño, por lo general afecta ambas piernas. El SPI es un trastorno neurológico que se distingue por urgencia irresistible de mover las piernas, por una sensación de «gateo» o incómoda. Por lo general, es peor durante períodos de inactividad y a menudo interfiere con el sueño.

La *apnea obstructiva del sueño* (ASO) es un trastorno potencialmente mortal que se distingue por períodos breves de apnea o cese de la respiración durante el sueño, ronquidos fuertes interrumpidos por períodos de silencio y

movimientos bruscos. Se acompaña de somnolencia diurna persistente, cefalea matutina, problemas con la memoria y el juicio y depresión. La ASO también se relaciona con arritmias cardíacas relacionadas con el sueño, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Las parasomnias son fenómenos físicos que se presentan casi exclusivamente durante el sueño o se exageran durante el sueño. Incluyen pesadillas, somnolencia y terrores nocturnos.



SUEÑO Y TRASTORNOS DEL SUEÑO EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los patrones de sueño normal en lactantes y niños pequeños, y relacionarlos con el desarrollo de trastornos del sueño.
- Describir los cambios normales en las etapas del sueño que se presentan con el envejecimiento y relacionarlos con los problemas del sueño en los adultos mayores.

Los patrones de sueño cambian conforme el cerebro se desarrolla en el feto y el recién nacido, maduran durante la adolescencia y la edad adulta temprana, y comienzan a declinar con el envejecimiento.

Sueño y trastornos del sueño en niños

Patrones de sueño en niños

Los ritmos circadianos del niño y los patrones del sueño se establecen al comenzar la vida las primeras manifestaciones conductuales de los patrones de sueño se presentan entre las 28 y 30 semanas de gestación, cuando el movimiento del feto es interrumpido por períodos de quietud[53]. A las 32 semanas, comienzan a presentarse períodos de quietud a intervalos regulares, lo que sugiere el comienzo de un ciclo de sueño-vigilia.

Los recién nacidos (0 a 2 meses) por lo general duermen aproximadamente 16 h a 20 h al día. Los períodos de sueño están distribuidos en forma regular durante el día y la noche, y casi siempre duran 1 h a 4 h intercalados con períodos de vigilia de 1 h a 2 h[54]. Al principio, los patrones de sueño-vigilia se basan en el apetito. Alrededor de los 2 a 4 meses de edad, se desarrollan los ritmos circadianos. Los estados de sueño en los lactantes tienen 3 estados básicos de sueño: «activo (semejante a REM; un 50% del sueño), tranquilo (semejante a NREM) e intermedio (con características de ambos)»[54]. Aunque los lactantes tienen cierta capacidad para concentrar el sueño en una parte del día, esta capacidad se debe desarrollar en las semanas después del nacimiento. Conforme progresa el desarrollo, el lactante es capaz de concentrar el sueño durante la noche y permanecer despierto por períodos más prolongados durante el día. Conforme progresa la estructura cíclica del ciclo de sueño-vigilia, el tiempo transcurrido en el sueño REM disminuye, para cuando el niño tiene 6 meses de edad, se presentan 3 distintas etapas del sueño NREM. A los 9 meses, del 70% al 80% de los lactantes duermen durante la noche y pueden tomar siestas a horarios predecibles durante el día[54].

Trastornos del sueño en niños

A pesar de que los problemas de sueño son comunes en los adultos, los niños casi no tienen problemas de sueño. Las preocupaciones principales de los padres incluyen hábitos de sueño irregulares, sueño insuficiente o excesivo, pesadillas, terrores nocturnos, sonambulismo y orinarse en la cama. Las quejas de excesiva somnolencia diurna o ataques de sueño no justificados por una cantidad inadecuada de sueño en ocasiones se deben a un problema de salud o a un problema de sueño (p. ej., narcolepsia). En estos casos, podría ser necesaria una historia de sueño cuidadosa, exploración física y otras pruebas diagnósticas. Tres de los problemas de sueño más comunes incluyen terrores nocturnos, despertares confusionales y sonambulismo.

Terrores nocturnos. Los terrores nocturnos están marcados por episodios

repetidos de despertares. Por lo general, se presentan durante el primer tercio de la noche y duran entre 30 s y 3 min[55]. El inicio máximo casi siempre es entre los 5 y 7 años de edad[13]. El curso es variable puede suceder en intervalos de días o semanas. El problema se resuelve gradualmente en los niños y casi siempre desaparece durante la adolescencia. En un episodio típico, el niño se sienta súbitamente en la cama, se ve asustado y demuestra signos de extrema ansiedad, incluidas pupilas dilatadas, transpiración excesiva, respiración rápida y taquicardia. Hasta que desaparecen la agitación y la confusión, los esfuerzos por tranquilizar o ayudar al niño son inútiles. Casi nunca hay recuerdo del episodio. Ocasionalmente, el niño relata una sensación de terror de ser despertado durante un terror nocturno, pero hay sólo recuerdos fragmentados de imágenes como sueños. El tratamiento consiste principalmente en educación y tranquilizar a la familia. Se debe proteger al niño si se levanta y camina durante los episodios.

Despertares confusionales. Los despertares confusionales son comunes en lactantes y lactantes menores[55]. Por lo general, se presentan durante el primer tercio de la noche cuando el cerebro está parcialmente dormido y parcialmente despierto. En estos casos, el niño presenta confusión marcada, respuestas lentas e inadecuadas y actividades desorientadas. No presenta temor, terror o pánico. El niño espontáneamente regresa al sueño y no tiene recuerdo de lo ocurrido en la mañana. La recuperación de la privación de sueño tiende a incrementar la incidencia de despertares confusionales.

Sonambulismo. El sonambulismo es común en niños de 5 a 12 años, incluye períodos repetidos de movimientos complejos y provoca que el niño salga de la cama y camine sin estar consciente del episodio o recordar lo que pasó[13]. Como en los terrores nocturnos, casi siempre se presenta en las etapas 3 y 4 del sueño NREM durante el primer tercio del período de sueño.

Un episodio de sonambulismo casi siempre dura unos cuantos minutos a media hora durante ese tiempo el niño se sienta; hace movimientos dirigidos como levantar las cobijas, procede a movimientos semidirigidos como salir de la cama, caminar, abrir las puertas, vestirse o ir al baño. A menudo terminan en la recámara de los padres. Casi nunca hay respuesta a los esfuerzos de los demás por comunicarse. La confusión y la desorientación son típicos y al despertar no hay recuerdo de lo ocurrido. En ocasiones hay manifestaciones de extrema actividad del sistema nervioso autónomo como taquicardia, respiración rápida, transpiración y diuresis.

El sonambulismo se reporta en cerca del 15% de los niños. Los casos de

sonambulismo se consideran frecuentes cuando ocurren de 1 a 4 veces por semana y se presentan del 1% al 6% en los niños[55]. Es más frecuente en los varones y en niños con antecedente familiar del trastorno. El inicio casi siempre es entre los 4 y 8 años de edad, y dura varios años. Por lo general, los síntomas se resuelven al final de la adolescencia o al iniciar los 20 años. La principal preocupación es la lesión durante un episodio. Los niños pueden chocar con cosas, caer por las escaleras o incluso salir de su casa durante un episodio. Por lo tanto, se deben poner barreras en las escaleras y ventanas y las puertas se deben cerrar de manera que el niño no pueda salir de la casa.

Sueño y trastornos del sueño en adultos mayores

Los problemas de sueño se presentan en el 50% de los adultos mayores de 65 años de edad y un 30% de ellos presentan insomnio crónico[9]. Sin embargo, esta mayor prevalencia no se debe esperar como un fenómeno del envejecimiento. Más bien, las dificultades para dormir a menudo son resultado de comorbilidades médicas y psicosociales[32]. Las consecuencias de los problemas de sueño crónico en adultos mayores son considerables. Si no se corrigen, los trastornos del sueño afectan la calidad de vida. La pérdida de sueño y el consumo de sedantes pueden provocar caídas y accidentes. Los trastornos de la respiración relacionados con el sueño pueden tener importantes efectos cardiovasculares, pulmonares y del SNC.

Hay varios cambios que se presentan en el ciclo de sueñovigilia cuando una persona envejece. Los adultos mayores tienen interrupciones repetidas y frecuentes del sueño con períodos más prolongados de vigilia junto con una duración menor de las etapas 3 y 4 del sueño[32]. Aunque el sueño REM tiende a conservarse, las etapas más profundas del sueño NREM con frecuencia se reducen[2, 9]. En comparación con las personas más jóvenes, los adultos de 70 años o más necesitan 30 min a 60 min menos de sueño que los adultos después de los 20 años de edad[9]. Casi siempre tardan más para quedarse dormidos, se despiertan antes y tienen más despertares nocturnos. Las influencias ambientales, en particular estímulos auditivos, a menudo son más molestos en los adultos mayores. Con el aumento de despertares nocturnos, aumenta la fatiga diurna y las siestas durante el día. Una causa de despertares nocturnos frecuente en el adulto mayor es la nicturia o necesidad de orinar durante la noche.

Las causas de trastornos del sueño en adultos mayores incluyen cambios relacionados con la edad en la arquitectura del sueño, secundaria a alteraciones

del sueño, trastornos primarios del sueño, falta de ejercicio y malos hábitos de sueño. Los factores que predisponen a alteraciones secundarias del sueño incluyen enfermedades físicas y mentales, efectos de los medicamentos, y estrés emocional. Varias enfermedades contribuyen a los trastornos del sueño en los adultos mayores, incluido el dolor artrítico, problemas respiratorios, cardiopatía y trastornos neurológicos. Las pesadillas y temores nocturnos son comunes en los adultos mayores con enfermedad de Parkinson, en particular en los que toman levodopa. Las enfermedades psiquiátricas como la depresión, es una causa de alteración del sueño en este grupo. Los trastornos primarios del sueño como la apnea del sueño, el SPI y el TMPE también aumentan en este grupo. Muchos medicamentos para tratar problemas médicos y psiquiátricos tienen efectos estimulantes e interfieren con el sueño. Entre ellos, los antidepresivos, descongestionantes, broncodilatadores, corticoesteroides y anti-hipertensivos. Ciertos medicamentos de venta sin receta provocan o exacerban las alteraciones del sueño[32]. El consumo de alcohol también afecta. Los problemas de sueño-vigilia en ocasiones se empeoran después de intervenciones inadecuadas iniciadas por el adulto mayor su familia o proveedores de atención a la salud.

El sueño también se altera por problemas caracterizados por demencia. Los episodios de vagabundeo nocturno, confusión y delírium se presentan a pesar de un funcionamiento normal durante el día. Las personas con enfermedad de Alzheimer a menudo tienen períodos mayores de despertares nocturnos y siestas diurnas.

El diagnóstico de trastornos del sueño en adultos mayores requiere una historia completa del sueño, preguntar acerca de dolor y ansiedad o depresión, revisar las prácticas de higiene del sueño actuales, historia del consumo de medicamentos, informes del compañero de cama, exploración física completa y pruebas adecuadas de laboratorio[9, 32]. Las intervenciones para ayudar al adulto mayor incluyen buenos hábitos de sueño. El desarrollo de un ritual de sueño es esencial[9]. El tratamiento de un trastorno médico y cambios en los regímenes de medicamento y horarios de dosis de medicamento a menudo mejora el sueño. Evitar el alcohol y los estimulantes antes de acostarse y mejorar la higiene del sueño son otras medidas utilizadas para mejorar el sueño. Aunque los hipnóticos se pueden emplear para el insomnio transitorio, a menudo no dan un alivio a largo plazo de las alteraciones crónicas del sueño.

RESUMEN

Los ritmos circadianos y patrones del sueño se establecen al principio de la vida; en el recién nacido, el sueño REM se presenta al inicio del sueño y los períodos de sueño y vigilia se distribuyen a lo largo de todo el día. Conforme progresa la estructura cíclica del ciclo de sueño-vigilia, la cantidad de tiempo invertida en el sueño REM disminuye. Para cuando el niño tiene 6 meses de edad, se presentan 3 distintas etapas del sueño NREM. A los 9 meses, del 70% al 80% de los lactantes duermen durante la noche y tienen siestas predecibles durante el día. Aunque las quejas de sueño son comunes en los adultos, los niños por lo general no tienen esos problemas. Las preocupaciones principales de los padres incluyen hábitos irregulares de sueño, sueño insuficiente o excesivo, pesadillas, terrores nocturnos y

sonambulismo.

Las quejas de trastornos del sueño son comunes en los adultos mayores. Los cambios en el ciclo de sueño-vigilia que se presentan con el envejecimiento se evidencian por sueño más fragmentado y duración más corta de las etapas 3 y 4 del sueño. Los adultos mayores también tienen más problemas de salud que interrumpen el sueño, es posible que tomen medicamentos que interfieran con el sueño y es más probable que tengan problemas de sueño como insomnio, SPI, y respiración alterada durante el sueño. Si no se corrigen, los trastornos del sueño en el adulto mayor afectan la calidad de vida. La pérdida de sueño y el consumo de sedantes provocan caídas y accidentes.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer frustrada se queja de que su hijo adolescente permanece despierto hasta tarde y después tiene problemas para despertarse y llegar a tiempo a la escuela.

A. ¿Hay una explicación del desarrollo para estas conductas?

B. ¿Qué le sugeriría a esta mujer?

2. Una mujer de 30 años de edad se queja de fatiga, irritabilidad y dificultad para concentrarse. Relata que durante los últimos 3 meses o más, tuvo dificultad para dormirse y permanecía despierta a pesar de permanecer en la cama y enfocarse en medidas para ayudarse a dormir. Le dice sonriendo que incluso ha tratado de contar ovejas.
   A. ¿Qué tipo de medida diagnóstica probaría ser útil para determinar si el problema de esta mujer se relaciona con insomnio?
   B. Si la mujer es diagnosticada con insomnio ¿qué tipo de tratamiento estaría indicado?
3. Un varón de 50 años de edad se presenta con hipertensión, somnolencia durante el día y dificultad para concentrarse, y lesiones sufridas en un accidente automovilístico que se presentaron cuando se quedó dormido en la carretera. Pesa 113 kg y mide 1,75 m y lleva una vida sedentaria. Declara que su esposa se ha mudado a la habitación de huéspedes porque sus ronquidos no la dejan dormir.
   A. ¿Cuál es la posible causa de los problemas de este varón?
   B. ¿Qué pruebas diagnósticas se podrían emplear para confirmar el diagnóstico?
   C. ¿Qué tipo de cambios de estilo de vida y otros tratamientos se podrían emplear?

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 513, 721–725). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
2. Sherwood L. (2010). *Human physiology: From cells to systems* (7th ed., pp. 167–172, 685–687). Belmont, CA: Brooks/Cole.
3. Forehand C. J. (2009). Integrative functions of the nervous system. In Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.), *Medical physiology principles for clinical medicine* (3rd ed., pp. 122–130). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Carskadon M. A., Dement W. C. (2011). Normal human sleep: An overview. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 16–26). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2007). Brain basics: Understanding sleep. [Online]. Available: http://ninds.nih.gov/disorders/brain_basics/understanding_sleep.htm
6. Tamminen J., Payne J. D., Stickgold R., et al. (2010). Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *Journal of Neuroscience* 30, 14356–14360. doi:10.1523/JNEUROSCI.3028-10.2010.
7. Heinzer R. C., Sériés F. (2011). Normal physiology of the upper and lower airways. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 259–268). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
8. Huang W., Ramsey K. M., Marcheva B., et al. (2011). Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The*

Journal of Clinical Investigation 121, 2133–2141. doi:10.1172/JCI46043.
9. Townsend-Roccichelli J., Sanford J. T., VandeWaa E. (2010). Managing sleep disorders in the elderly. *The Nurse Practitioner* 35, 30–37.
10. National Institutes of Health. (2005). NIH state-of-the conference on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements* 22(2), 1–22.
11. American Academy of Sleep Medicine. (2005). *International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual* (2nd ed.). Westchester, IL: Author.
12. Milner C. E., Belicki K. (2010). Assessment and treatment of insomnia in adults: A guide for clinicians. *Journal of Counseling and Development* 88(2), 236–244.
13. Chokroverty S. (2010). Overview of sleep and sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research* 131, 126–140.
14. Van De Water A., Holmes A., Hurley D. A. (2011). Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography: A systematic review. *Journal of Sleep Research* 20, 183–200. doi:10.1111/j.1365-2869.2009.00814.x.
15. Wilson S. J., Nutt D. J., Alford C., et al. (2010). British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias, and circadian rhythm disorders. *Journal of Psychopharmacology OnlineFirst* 24(11), 1577–1601. Retrieved from jop.sagepub.com. doi:10.1177/0269881110379307.
16. Sack R. L., Auckley D., Auger R. R., et al. (2007). Circadian rhythm sleep disorders: Part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep–wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 30(11), 1484–1501.
17. Fahey C. D., Zee P. C. (2006). Circadian rhythm sleep disorders and phototherapy. *Psychiatric Clinics of North America* 29, 989–1007.
18. Wyatt J. K. (2011). Circadian rhythm sleep disorders. *Pediatric Clinics of North America* 58, 621–635.
19. Bittencourt I. R. A., Santos-Silva R., DeMello M. T., et al. (2010). Chronobiological disorders: Current and prevalent conditions. *Journal of Occupational Rehabilitation* 20, 21–32. doi:101007/s10926-009-9213-0.
20. Burgess H. J., Eastman C. I. (2008). Human tau in an ultradian light-dark cycle. *Journal of Biological Rhythms* 23, 374–376.
21. Eastman C. I., Burgess H. J. (2009). How to travel the world without jet lag. *Sleep Medicine Clinics* 4(2), 241–255. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.02.006.
22. Morin C. M. (2010). Chronic insomnia: Recent advances and innovations in treatment developments and dissemination. *Canadian Psychology* 51(1), 31–39.
23. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-text revision* (4th ed.). Washington, DC: Author.
24. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., et al. (2008). Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 4(5), 487–504.
25. Krystol A. D. (2011). Pharmacologic treatment: Other medications. In Kryger M. H., Roth, T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 916–930). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
26. Ahmed I., Thorpy M. (2010). Clinical features, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Clinics of Chest Medicine* 31, 371–381. doi:10.1016/j. ccm.2010.02.014.
27. Tafti M. (2009). Genetic aspects of normal and disturbed sleep. *Sleep Medicine* 10, S17–S21.
28. Akintomide S. G., Rickards H. (2011). Narcolepsy: A review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 7, 507–518.
29. Zak R. S., Mallea J. M., Aurora R. N. (2011). Management of parasomnias. In Avidan A. Y., Zee P. C. (Eds.), *Handbook of sleep medicine* (2nd ed., pp. 177–190). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
30. Salas R. E., Rasquinha R., Gamaldo C. E. (2010). All the wrong moves: A clinical review of restless leg syndrome, periodic limb movements of sleep and wake, and periodic limb movement disorder. *Clinics in Chest Medicine* 31, 383–395.

31. Lanfranchi P. A., Somers V. K. (2011). Cardiovascular physiology: Autonomic control in health and in sleep disorders. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 226–236). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
32. Bloom H. G., Ahmed I., Alessi C. A., et al. (2009). Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *Journal of the American Geriatric Society* 57, 761–789. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02220.x.
33. Montplaisir J., Allen R. P., Walters A., et al. (2011). Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 1026–1037). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
34. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2011). Restless legs syndrome fact sheet. [Online]. Available: http://ninds.nih.gov/disorders/restless_legs/details_legs.htm
35. Thorpy M. J. (2011). Classification of sleep disorders. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 680–693). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
36. Philips B. (2011). Sleep-disordered breathing. In Avidan A. Y., Zee P. C. (Eds.), *Handbook of sleep medicine* (2nd ed., pp. 13–29). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
37. Wellman A., White D. P. (2011). Central sleep apnea and periodic breathing. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 1140–1152). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
38. Mendez J. L. (2006). Even “mild” ASOHS can have a significant impact—Obstructive sleep apnea syndrome, Part 1: Identifying the problem. *Journal of Respiratory Diseases* 27, 144–155.
39. Phillips B. A., Kryger M. H. (2011). Management of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 1278–1293). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
40. Cao M. T., Guilleminault C., Kushida C. A. (2011). Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea and upper airway resistance syndrome. In Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (5th ed., pp. 1205–1218). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
41. Choi J. H., Kim E. J., Choi J., et al. (2011). Effects of successful surgical treatment on changes of position during sleep in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 120, 104–109.
42. Centers for Medicare and Medicaid Services. Decision memo for continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for obstructive sleep apnea (ASO) (CAG-00093R2). [Online]. Available: http://www.cms.gov/CoverageGenInfo/EmailUpdates/itemdetail.asp?filterType=none&filterByDID=-99&sortByDID=1&sortOrder=ascending&itemID=CMS1208822&intl
43. Trikalinos T. A., Ip S., Gowri T., et al. (2007). Home diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In Rockville M. D. (Ed.), Agency for health care research and quality. [Online]. Available: https://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id48TA.pdf
44. Aigner M. J., Sikka T., Whitfield T. (2009). Obesity hypoventilation syndrome: What is it? How is it treated? Is there a cure? *Bariatric Nursing and Surgical Patient Care* 4, 109–113. doi:10.1089/bar.2009.9980.
45. Plante D. T., Winkleman J. W. (2006). Parasomnias. *Psychiatric Clinics of North America* 29, 969–987.
46. Bjorvatn B., Gronli J., Pallesen S. (2010). Prevalence of different parasomnias in the general population. *Sleep Medicine* 11, 1031–1034. doi:10.1016/j.sleep.2010.07.011.
47. Zadra A., Pilon M., Montplaisir J. (2008). Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: Effects of sleep deprivation. *Annals of Neurology* 63, 513–519.
48. Lam S. P., Fong S. Y. Y., Ho C. K. W., et al. (2008). Parasomnia among psychiatric out-patients: A clinical epidemiology study. *Journal of Clinical Psychiatry* 69, 1374–1382.
49. Lam S. P., Fong S. Y. Y., Yu M. W. M., et al. (2009). Sleepwalking in psychiatric patients: A comparison of childhood and adult onset. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 43, 428–432.
50. Mume C. O. (2010). Prevalence of sleepwalking in an adult population. *Libyan Journal of Medicine* 5, 2143. doi:10.4176/090907.

51. Attarian H. (2010). Treatment options for parasomnias. *The Neurologic Clinics* 28, 1089–1106. doi:10.1016j/.ncl.2010.03.025.
52. Stores G. (2009). Aspects of parasomnias in childhood and adolescence. *Archives of Disease in Childhood* 94(1), 63–69.
53. Graven S. (2006). Sleep and brain development. *Clinical Perinatology* 33, 693–706.
54. Davis K. F., Owens J. A. (2011). Sleep disorders in children. In Avidan A. Y., Zee P. C. (Eds.), *Handbook of sleep medicine* (2nd ed., pp. 239–260). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
55. Bloomfield E. R., Shatkin J. P. (2009). Parasomnias and movement disorders in children and adolescence. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 18, 947–965. doi:10.1016/j.chc.2009.04.010.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del pensamiento, la emoción y la memoria

22

Kathleen Wheeler y Sheila Grossman

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
- Incidencia y prevalencia
- Diagnóstico de trastornos psiquiátricos
- Comprensión de los trastornos psiquiátricos
  - *Neuroimagenología*
  - *Participación de la genética*
  - *Teoría de estrés-diátesis*
  - *Desarrollo del encéfalo*
  - *Procesamiento de la información*
  - *Sustancias neuroquímicas*
  - *Memoria*
  - *Trauma y encéfalo*

TIPOS DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
- Esquizofrenia
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Neurofisiología de los síntomas*
  - *Tratamiento*
- Trastornos del estado de ánimo
  - *Depresión mayor y distimia*

Trastorno bipolar
Neurofisiología de los síntomas
Tratamiento
Trastornos de ansiedad
Trastorno de pánico
Trastorno de ansiedad generalizada
Trastorno obsesivo-compulsivo
Fobia social
Trastornos por consumo de drogas
Etiología y fisiopatología
Tratamiento
TRASTORNOS DE MEMORIA Y COGNICIÓN
Envejecimiento cognitivo normal
Demencia
Enfermedad de Alzheimer
Demencia vascular
Demencia frontotemporal
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Enfermedad de Huntington
Demencia con enfermedad de Parkinson
Demencia con cuerpos de Lewy

El objetivo de este capítulo es presentar la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos y los trastornos de demencia. Se analiza un marco teórico neurofisiológico para los trastornos psiquiátricos, y las alteraciones en el funcionamiento encefálico se relacionan con manifestaciones específicas de síntomas. Se describen los trastornos psiquiátricos comunes y sus tratamientos. La fisiopatología de los trastornos psiquiátricos y de demencia es un área vasta y complicada de las neurociencias. Se recomienda al lector que repase el capítulo 17, «Organización y control del funcionamiento neural», y el capítulo 9, «Estrés y adaptación», antes de leer este capítulo. Además, es importante tener presente que existe abrumadora evidencia de que la enfermedad mental debe verse dentro de un espectro que incluya la «experiencia normal», y que los factores psicosociales, del desarrollo, ambientales y biológicos son causas ampliamente probadas de muchos trastornos de emoción, pensamiento y memoria.



TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar y contrastar la *psiquiatría biológica* y la *psiquiatría psicosocial* en términos de sus definiciones de los orígines de la enfermedad mental.
- Discutir la teoría de estrés-diátesis y la participación del trauma en el desarrollo of trastornos psiquiátricos.
- Identificar el efecto de sustancias neuroquímicas específicas y las implicaciones para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

Incidencia y prevalencia

La salud mental es intrínseca a la idoneidad del funcionamiento de cerebro y cuerpo, al modo en que las personas manejan el estrés y se relacionan entre sí, y a la capacidad de trabajar y disfrutar de la vida. La enfermedad mental es ubicua en las sociedades; en Estados Unidos, 1 de cada 4 personas sufre las consecuencias de un trastorno psiquiátrico en cualquier año dado[1]. Uno de cada 17 adultos vive con enfermedad mental grave, como esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor. Por desgracia, los niños no están exentos. Uno de cada 10 niños presenta deterioro funcional significativo en su vida diaria en el hogar y la escuela, en consecuencia de problemas de salud mental y trastornos psiquiátricos graves[2]. En la National Comorbidity Survey Replication (NCSR) de 10 000 entrevistados de habla inglesa se descubrió que más de la mitad de las enfermedades mentales comienzan antes de los 14 años de edad y tres cuartas partes, hacia los 24 años[3]. Los problemas de salud mental más comunes en Estados Unidos son depresión, ansiedad y adicción. Sin embargo, es importante hacer notar que las comorbilidades son la regla más que la excepción. Por lo tanto, más a menudo una persona tiene varios diagnósticos psiquiátricos de manera simultánea, no sólo uno. En varios estudios nacionales grandes en aquel país, el 60% de las veces las personas tenían más de un trastorno[4].

Diagnóstico de trastornos psiquiátricos

Los diagnósticos psiquiátricos se establecen mediante el empleo del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*[5]. Estos trastornos consisten en categorías sintomáticas o síndromes de rasgos observables que a menudo ocurren juntos. El primer *DSM* se publicó en 1951 y le han seguido revisiones, *DSM-II* (1968), *DSM-III* (1980), *DSM-III-R* (1987), *DSM-IV* (1994), *DSM-IV-TR* (2000), y el nuevo *DSM-V*, publicado el 18 de mayo de 2013[6]. Un sistema international de codificación diferente creado por la Organizacion Mundial de la Salud, la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*, corresponde con algunos de los códigos del *DSM*[5].

El diagnóstico psiquiátrico en el *DSM* se basa en grupos de síntomas observables que se investigan y consensan en un panel de expertos en salud mental, y en fechas más recientes sólo psiquiatras. El *DSM* es ateórico, es decir, no incluye suposiciones acerca de causa, especulaciones teóricas subyacentes acerca de la etiología, o la experiencia subjetiva de la persona. En la actualidad, en el *DSM* sólo hay un diagnóstico que incluye un factor causal. El *DSM* establece que el trastorno de estrés postraumático (TEPT) es causado por la exposición a un suceso traumático[5]. No hay biomarcadores para ningún diagnóstico psiquiátrico. Más bien, la psicopatología es determinada por síntomas que dependen de juicios subjetivos, los cuales en gran medida se basan en directrices sociales.

Cuando un médico hace un diagnóstico, no significa que todas las personas con ese diagnóstico tendrán los mismos cambios fisiológicos subyacentes. Lo que se considera patológico tiene que ver con la cultura y cambia con los valores sociales, los usos y las costumbres que se consideran aceptables en el momento. Por ejemplo, a finales del siglo xix, la histeria era rampante en mujeres, pero en la actualidad rara vez se ve y no constituye un diagnóstico del *DSM*. Antes del *DSM-IV*, la homosexualidad se consideraba un trastorno psiquiátrico. En algunas culturas del sudeste asiático, a veces se diagnostican amok y koro en varones. El amok es un episodio de ira asesina seguido por amnesia, mientras que el koro se caracteriza por la certeza del varón de que sus genitales se retraen dentro del cuerpo. Amok y koro se consideran síndromes relacionados con la cultura y se incluyen en un apéndice de la edición revisada del *DSM-IV*[5].

Comprensión de los trastornos psiquiátricos

Luhrmann[7], un antropólogo cultural, explica que en esencia hay 2 marcos de

referencia para comprender la enfermedad mental. Un marco surge de un modelo psicosocial o psicodinámico basado en especulaciones teóricas de Freud que ahora se han convertido en muchos otros modelos y teorías psicológicos. Este modelo atribuye la enfermedad mental a problemas ambientales y psicosociales (crianza). El otro modelo, el de la psiquiatría biomédica o biológica, atribuye la enfermedad mental a desequilibrio químico y genética (naturaleza). Se piensa que este desequilibrio químico se debe en gran medida a exceso o déficit de neurotransmisores en el encéfalo y, por tanto, se cree que la medicación restablece el equilibrio. La década del cerebro, de 1990 a 2000, trajo una oleada de estudios basados en la premisa subyacente de que la enfermedad mental es una «enfermedad encefálica» y debe tratarse como cualquier otra enfermedad. Esta idea ha sido adoptada por especialistas en salud mental, compañías farmacéuticas y las personas a las que se diagnostica un trastorno psiquiátrico. Los grupos defensores de los pacientes como la NAMI (National Alliance on Mental Illness) consideran que al entender la afección mental como una enfermedad, el estigma asociado con el trastorno mental se reduce. Sin embargo, en una investigación seminal se encontró que esta creencia en realidad aumenta el estigma en vez de reducirlo y que las personas que tienen una enfermedad mental son tratadas más bruscamente[8]. Quizá el ver, etiquetar y diagnosticar a una persona con un trastorno psiquiátrico como «enferma del cerebro» la coloca aparte y la margina aun más como «diferente».

El estigma hacia las personas con trastornos psiquiátricos puede reducirse profundizando nuestra comprensión del efecto del ambiente en el funcionamiento cerebral. La mayoría de los sujetos atendidos por servicios de salud pública, salud mental y adicciones han experimentado trauma repetido desde la niñez y han sido gravemente afectados por él[9]. La mayor conciencia de la prevalencia y el impacto del trauma en las personas cambia el paradigma de «lo que está mal con la persona» a «lo que le ha ocurrido a esta persona». La confluencia de neurobiología, teoría de la vinculación e investigación del desarrollo infantil con la psicoterapia psicodinámica reúne los modelos dispares de lo biológico y lo psicosocial, y está transformando el modo en que pensamos acerca de los trastornos psiquiátricos. Establecer conexiones entre teorías psicológicas y neurobiología valida la práctica clínica existente a medida que sigue generándose nuevo conocimiento. Es este encuentro de la biología con la psicología lo que Freud visualizó hace más de 100 años.

Neuroimagenología

Desde principios de la década de los 70 se han desarrollado técnicas de visualización que permiten a médicos e investigadores mapear la anatomía del encéfalo con extraordinario detalle y estimar la actividad encefálica al medir flujo sanguíneo y tasa metabólica. Estos estudios de visualización han sugerido intrigantes correlaciones entre fisiología del encéfalo y manifestaciones psiquiátricas que dan indicios sobre la patogénesis de los trastornos mentales. Sin embargo, las técnicas de visualización del encéfalo siguen siendo herramientas de investigación y no se han aplicado en clínica, lo cual significa que no pueden usarse para establecer un diagnóstico de enfermedad mental. El alcance de la neuroimagenología a través de tomografía computarizada (TC), imágenes por resonancia magnética (IRM), magnetoencefalografía (MEG), tomografía por emisión de positrones (TEP), tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU) y resonancia magnética funcional (RMf) permite a los investigadores documentar cambios en el encéfalo que mejoran la comprensión de los cambios estructurales y funcionales que ocurren el los trastornos psiquiátricos así como los efectos del tratamiento[10].

Una TC del encéfalo da una imagen tridimensional de sus estructuras, diferenciadas por cambios sutiles de densidad. Las anomalías en una TC no son diagnósticas de ninguna enfermedad mental específica; sin embargo, sugieren un problema centrado en el encéfalo. Se han medido anomalías estructurales encefálicas en personas con esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo y demencias. Una IRM, usada principalmente para el diagnóstico de cambios estructurales en el encéfalo, permite visualizar lesiones más pequeñas que la TC y distingue la materia gris de la blanca. Las técnicas más nuevas miden el funcionamiento del encéfalo así como cambios estructurales mediante RMf, que detecta riego sanguíneo en el encéfalo. La MEG detecta las diminutas fluctuaciones magnéticas de la actividad encefálica regional[10]. La base de la TEP es la captación por el tejido encefálico de una sustancia radiactiva infundida. La captación tisular de la sustancia depende del tipo de tejido y de la actividad metabólica. Es posible infundir fármacos radiomarcados para estudiar la actividar de receptores de neurotransmisores o su concentración en el encéfalo. La TCEFU es similar a la TEP pero es menos costosa y usa sustancias más estables y diferentes detectores para visualizar patrones de flujo sanguíneo. La TCEFU es útil para el diagnóstico de accidentes cerebrovasculares y tumores encefálicos[10].

Participación de la genética

Lo que una persona es y cómo se expresa a través del comportamiento

dependen de las complejas influencias de factores genéticos y ambientales en el desarrollo y el funcionamiento neurales. Desde principios de la década de 1990, la base de conocimiento científico en genética ha aumentado de manera exponencial y ha creado nuevas herramientas para estudiar la participación de la herencia genética en el desarrollo de enfermedad mental. Después de 3 décadas de investigación y miles de publicaciones, no se han identificado vínculos genéticos definitivos para enfermedades psiquiátricas específicas[11]. La complejidad de los mecanismos y sistemas implicados en el desarrollo y mantenimiento de los trastornos psiquiátricos apunta a una compleja interacción de factores psicológicos, socioculturales, del desarrollo y biológicos[12]. La genética de la enfermedad mental es mucho más compleja que la simple transmisión de un gen que dictaría el pensamiento lineal. La investigación con endofenotipos, que identifica síntomas fisiológicos discretos, sugiere múltiples vías que median el diagnóstico y uno de tales estudios identificó 46 genes con vínculos con los diversos déficits observados en la esquizofrenia[13]. Tanto vulnerabilidad genética como influencias ambientales tienen cometidos importantes en el desarrollo de enfermedad mental. El término epigenética se acuñó para describir esta interacción, es decir, el ambiente selecciona, señaliza, modifica y regula la actividad génica. En la actualidad se piensa que las diferencias hereditarias en la expresión génica no son el resultado de la secuencia de ADN sino de la codificación de experiencia que puede transmitirse y modificar el comportamiento en el transcurso de las generaciones.

La nueva oleada de estudios genéticos se basa en la genética molecular, esto es, en el mecanismo o proceso de sucesos moleculares (hereditarios o no) que influyen en el desarrollo de trastornos psiquiátricos más que en la genética mendeliana que describe el modo en que los genes modulan el comportamiento y los rasgos psicológicos. Algunos estudios genéticos recientes se han concentrado en marcadores genéticos como la presencia de proteínas específicas en muestras post mortem de encéfalo de personas que sufrían un trastorno psiquiátrico específico o que no lo padecían. En un estudio de esta naturaleza con personas que tenían trastono bipolar, que se piensa es muy heredable, se concluye: «Hemos adoptado un método inovador para correlacionar la expresión génica con datos de variación genetica de encéfalos post mortem bien caracterizados y luego combinar con un meta-análisis a gran escala con estudios de asociación a lo ancho del genoma. Si se replica, este estudio podría finalmente establecer un vínculo entre expresión génica y estudios de asociación a lo ancho del genoma en un trastorno genético

complejo»[14]. Sin embargo, el problema en tal estudio post mortem es que la proteína encontrada puede ser resultado más que la causa del trastorno.

En la actualidad se considera que los 2 trastornos psiquiátricos que se piensa son los más heredables, esquizofrenia y trastorno bipolar, comparten raíces genéticas. Se han encontrado sustancias epigenéticas importantes en el genoma de 22 pares de gemelos idénticos a los que se diagnosticó esquizofrenia o trastorno bipolar[15]. Es decir, los gemelos tenían ADN idéntico, pero se observaron diferencias significativas en la actividad génica a causa del ambiente. Esto es fuerte evidencia que apoya la hipótesis de que los trastornos psiquiátricos podrían ser impulsados por mecanismos epigenéticos[16]. Además, los gemelos genéticamente idénticos tienen sólo el 50% de concordancia para el desarrollo de esquizofrenia. Esto significa que el 50% de la variancia se atribuye a factores ambientales u otras contribuciones no genéticas[17].

También es importante notar, cuando se considera la investigación genética de trastornos psiquiátricos, que los diagnósticos psiquiátricos no son precisos o definitivos, sino se basan en características comunes de comportamiento, criterios cambiantes y categorías o subgrupos para diversos diagnósticos. Para realizar estudios de genética mendeliana deben identificarse los fenotipos, que se basan en características observables de un trastorno específico[11]. Esto es difícil, porque los diagnósticos psiquiátricos se visualizan mejor como síndromes o conjuntos de síntomas en vez de un estado patológico discreto. No es posible validar un diagnóstico psiquiátrico con una exploración física o pruebas de laboratorio. Esto es particularmente problemático para algunos diagnósticos como esquizofrenia, que tiene muchos conglomerados de síntomas diferentes; es decir, una persona puede recibir el diagnóstico de esquizofrenia sin tener nada en común con otra persona que tiene el mismo diagnóstico[18, 19]. Sin un diagnóstico confiable y válido, la investigación en genética mendeliana es meramente especulativa.

Estudios recientes con animales y seres humanos indican de manera firme que los factores genéticos de reactividad al estrés y temperamento hacia la reactividad pueden predisponer a un trastorno psiquiátrico. Quienes tienen una respuesta más fuerte y persistente a los factores estresantes tienden a alejarse de las situaciones estresantes que tienen rasgos de internalización. Estas personas pueden sentirse inhibidas y más temerosas, lo cual las predispone a anxiedad y trastornos depresivos. De modo similar, aquellos cuyo temperamento tiende a rasgos de externalización pueden estar predispuestos a sufrir psicopatología con síntomas de impulsividad, agresividad y dificultades

de atención. Es probable que los padres incapaces de mediar la excitación en sus hijos con cualquiera de estos rasgos exacerben dificultades con afectividad y autorregulación que pueden desembocar en psicopatología[20].

Teoría de estrés-diátesis

El modelo de estrés-diátesis de los trastornos psiquiátricos surgió del reconocimiento de que la genética (diátesis) y el ambiente (estrés) contribuyen ambos al desarrollo de trastornos psiquiátricos[21]. Esto es, si una persona que se piensa tiene una vulnerabilidad genética encuentra estresantes significativos en una fase temprana de la vida como trauma, cuidado negligente, pérdida o virus, éstos inducen la expresión del trastorno subyacente. Así, las personas que tienen menor predisposición genética necesitarán más factores estresantes para desarrollar la enfermedad. Sin embargo, algunos trastornos como TEPT y fobias pueden ser desencadenados por exposición a estrés extremo en personas que de otro modo no serían vulnerables. Hay alguna evidencia de que el predictor más potente de psicosis y diagnóstico de esquizofrenia es la pobreza[22]. Así, existen múltiples determinantes y correlaciones causales de trastornos psiquiátricos.

En estudios epidemiológicos a gran escala y estudios de casos y testigos se ha observado que el trauma por diversas causas subyace a una amplia gama de trastornos psiquiátricos y médicos[23 a 27]. La mayoría de las personas (del 55% al 90%) han experimentado al menos un suceso traumático, para un promedio de 5 por persona[23]. La respuesta de una persona y las secuelas a largo plazo de un suceso perturbador varían mucho de un individuo a otro y dependen de una multitud de factores, como edad, etapa del desarrollo, habilidqades de afrontamiento, sistema de apoyo, déficits cognitivos, fisiología neural previa y naturaleza del trauma.

Los adultos que informan experiencias traumáticas significativas, como abuso emocional, físico o sexual en la niñez, presentan una respuesta positiva graduada; esto es, a mayor trauma experimentado, mayor enfermedad médica y mental en la edad adulta. La incidencia de problemas de salud como obesidad, enfermedades de transmisión sexual, alcoholismo, enfermedad mental grave y persistente, psicosis, adicción, trastornos de la alimentación, ansiedad y depresión se ha correlacionado de manera positiva y significativa con lo que se denomina «experiencias adversas de la niñez» (EAN). En un ensayo prospectivo más reciente se confirmó el estudio EAN y se descubrió además que quienes fueron víctimas de descuido materno y abuso físico y sexual casi siempre tienen el triple de probabilidad de experimentar depresión

mayor a principios de su cuarta década de vida[28]. Los participantes de estos estudios estaban en riesgo de altos niveles de inflamación (concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad >3 mg/l) y agrupamiento de biomarcadores de riesgo metabólico (sobrepeso, hipertensión arterial, alto colesterol total, bajo colesterol de lipoproteínas de alta densidad, alta hemoglobina glucosilada y bajos niveles de consumo máximo de oxígeno). Estos cambios fisiológicos predispusieron a las personas a enfermedad cardiovascular y el rirsgo de cardiopatía se duplicó. Ocurren cambios emocionales, inmunitarios y metabólicos perdurables con la exposición de los niños a experiencias psicosociales adversas.

Los investigadores han descubierto que la vía clave para estos cambios fisiológicos son las complejas reacciones del organismo a la respuesta de estrés. El estrés se distingue del trauma en que este último se refiere a sucesos que dejan a la persona indefensa, mientras que el estrés es un estado de sobrecarga en la respuesta a factores estresantes externos, con el resultado de deterioro y disfunción[29, 30]. Así, el grado de control que una persona tiene sobre un factor estresante tiene un cometido clave en la determación de si el suceso desembocará en ulterior vulnerabilidad a la enfermedad o en resiliencia (resistencia elástica) al estrés. Las respuestas al estrés son benéficas al movilizar el organismo para la acción, pero la activación prolongada de dicha respuesta, en particular en la niñez temprana, produce profundos cambios físicos a largo plazo. Se ha observado que la adversidad temprana altera el ADN del encéfalo a través de un proceso llamado metilación[31, 32]. Se unen grupos metilo a los genes que rigen la producción de receptores de hormonas de estrés en el encéfalo, lo que a su vez impide que el cerebro regule su respuesta al estrés. La crianza por los progenitores media esta respuesta epigenética, pero en ausencia de cuidados, los niños tienen dificultades de atención y ejecución de instrucciones. Tienen mayor probabilidad de presentar conductas de alto riesgo en la adolescencia y en la edad adulta presentan mayores agresividad, comportamiento impulsivo, debilidad de la cognición e incapacidad de discriminar entre amenazas reales e imaginadas[33].

Cada vez se reconoce más que la definición de trauma se extiende más alla de lo que tradicionalmente se consideraban sucesos traumáticos, como desastres naturales, actividades terroristas, guerra, incesto, abuso físico, accidentes automovilísticos u otros acontecimientos que amenazan la vida para incluir cosas que ocurren con frecuencia y a la mayoría de las personas, como descuido emocional o indiferencia, depresión del cuidador, falta crónica de

sintonía entre madre e hijo, soledad crónica, traiciones, pérdida significativa, pobreza y muchos otros acontecimientos de la vida que impactan en grado significativo en el encéfalo en desarrollo. Sucesos estresantes comunes como problemas en las relaciones, divorcio y pérdida de un ser querido con frecuencia causan síntomas de TEPT[33 a 38]. Se piensa que sucesos traumáticos mayores y menores subyacen y contribuyen a una amplia gama de trastornos psiquiátricos y médicos. Estos sucesos interfieren en el procesamiento de la información en el encéfalo, y la desregulación neural altera el procesamiento adaptativo. El funcionamiento saludable se refleja en la integración y coordinación óptimas de redes neurales en el encéfalo: «Cuando el encéfalo opera de manera eficiente, múltiples grupos de neuronas disparan al unísono y la información fluye libremente de una zona a otra»[33] (p. 19).

Desarrollo del encéfalo

Complejos procesos fisiológicos permiten acumular y destilar experiencias que implican consumo de energía, metabolismo y riego sanguíneo en el encéfalo. El genoma contiene elementos de la experiencia colectiva de la especie con el grado de expresión determinado por períodos críticos del desarrollo a la par de la experiencia de la persona y su interacción con el ambiente. El encéfalo ya ha comenzado su desarrollo *in utero* y al nacer es relativamente grande comparado con el cuerpo del lactante. La principal tarea del desarrollo del encéfalo es la adquisición secuencial de redes de neuronas. Adquisición secuencial significa que el encéfalo se desarrolla de abajo hacia arriba con plantillas de redes nerviosas dispuestas para formar estructuras encefálicas. El desarrollo más rápido del encéfalo ocurre en una fase temprana de la vida; su tamaño se ha triplicado hacia los 5 años de edad, debido en gran medida a la mielinización[39].

El encéfalo se desarrolla desde el tallo encefálico hacia el mesencéfalo pasando por las estructuras límbicas hasta la corteza, que es la última zona en desarrollarse. El desarrollo del encéfalo consiste en la interconexión de neuronas y células gliales con otras neuronas, lo que guía la autorregulación y el funcionamiento ejecutivo. Con más de 100 000 millones de neuronas y miles de receptores por neurona, la complejidad de las redes nerviosas es inimaginable. La mitad derecha del encéfalo se desarrolla primero y participa en procesamiento de información social-emocional, promoción de funciones de vínculo, regulación de funciones corporales y apoyo en supervicencia y afrontamiento en caso de estrés[35]. Las estructuras de la parte inferior del encéfalo son menos plásticas y complejas que las estructuras de la parte

superior. El término «neuroplasticidad» se refiere a zonas del encéfalo que reaccionan al ambiente y que pueden continuar cambiando. Las funciones de la parte inferior del encéfalo, como el tallo encefálico, son más fijas y menos maleables, mientras que las funciones superiores de la corteza prefrontal continúan desarrollándose durante toda la vida. Dado que la parte derecha del encégalo se desarrolla primero e interviene en la creación de plantillas para las relaciones, es fácil ver cuán importantes y duraderas son las primeras relaciones de vínculo no sólo para la regulación emocional sino también para regular el organismo.

El desarrollo del encéfalo depende de la experiencia, lo cual significa que cuanto más se active la red nerviosa, tanto más probable que la conexión de las redes nerviosas se fortalezca con la respuesta cambiante del encéfalo a esta actividad nerviosa. Así, «las neuronas que disparan juntas se conectan entre sí»[33]. Un ambiente estimulante facilita el proceso llamado arborización, en el cual la ramificación de las dendritas prolifera. Los sistemas de redes nerviosas se interconectan con otros sistemas de redes, de modo que si uno se activa otros disparan. Después de los estirones del crecimiento, entre los 15 meses y los 4 años, entre los 6 y los 10 años en la prepubertad, y durante la mitad de la adolescencia, ocurre la poda, que consiste en la eliminación de conexiones nerviosas que no se utilizan.

El encéfalo se desarrolla en el contexto de la relación de vínculo con el cuidador principal. El cuidador tiene una función reguladora y ayuda al lactante a regular los niveles de excitación y los estados emocionales. El encéfalo sólo se desarrolla en el contexto de una relación con otro encéfalo en desarrollo[35, 36]. En la relación de vínculo surgen intensas experiencias emocionales que se graban de manera indeleble en el encéfalo en desarrollo temprano e implican el procesamiento del afecto nuclear. Este último consiste en aquellas emociones para las cuales se establecen conexiones desde el nacimiento y entre ellas están búsqueda, temor, ira, afecto, pánico, tristeza, anhelo y juego[40]. Estas emociones están enraizadas en procesos neurobiológicos subcorticales relacionados con cambios neurovegetativos que apoyan acciones. Estos afectos nucleares son modulados por estructuras encefálicas superiores que surgen por aprendizaje con el tiempo; esto es, aprendemos a expresar o no expresar emociones según la situación y la circunstancia. Las emociones están enraizadas en experiencias corporales o viscerales y reflejan un estado neurofisiológico específico.

En el desarrollo óptimo a través de interacciones con otros, se crean características de personalidad y estrategias de afrontamiento que son

adaptativas y tienen un cometido fundamental en la regulación del yo. A fin de sobrevivir, los seres humanos, como todos los mamíferos, deben comunicarse con su cuidador y evaluar si su ambiente es seguro o no. Las conductas de supervivencia se relacionan con estados fisiológicos específicos que son determinados por regulación emocional[41]. En el transcurso de la evolución, el sistema nervioso ha desarrollado un sistema de conexión social que media la vinculación (funciones neurovegetastivas del nervio neumogástrico ventral y mielinizado). Este sistema se localiza en la médula y realiza una función social e inhibitoria neural para el sistema nervioso. Cuando el lactante mira la cara de su cuidador, trata de conectarse a través de expresión facial y vocalización. Este sistema, el neumogástrico ventral, se desarrolla con rapidez tras el nacimiento para permitir la vinculación. Este sistema inhibitorio depende del sistema nervioso parasimpático y promueve estados de calma, con lo que inhibe la actividad simpática. La otra rama del sistema parasimpático es el nervio neumogástrico no mielinizado que recibe el nombre de complejo neumogástrico dorsal; su activación se acompaña de falta de respuesta e inmovilización en ausencia de opciones de lucha o huída. El tercer sistema es el sistema nervioso simpático, que prepara el organismo para lucha o huída de emergencia. Estos sistemas antagónicos operan de modo muy parecido a como lo hacen el freno y el acelerador. Si se utiliza el sistema neumogástrico ventral y no proporciona seguridad, se convoca primero el sistema nervioso simpático y luego el neumogástrico dorsal, de lo que resulta una respuesta de congelación parasimpática. No es sino hasta los 3 años de edad cuando el sistema neumogástrico ventral desarrolla funciones de regulación de la afectividad.

El desarrollo saludable del encéfalo depende de la experiencia temprana y el acceso secuencial a ventanas de oportunidad críticas para establecer conexiones nerviosas. El desarrollo ulterior depende de estos circuitos básicos de redes nerviosas para la adquisición exitosa de lenguaje, regulación de emociones, y mediación de otras conductas. Por ejemplo, las conexiones axónicas entre el sistema límbico y la corteza prefrontal se establecen entre los 10 y 18 meses de edad, y estas vías nerviosas tienen un cometido crucial en la modulación de excitación y regulación emocional[10]. La investigación muestra que los niños que crecen en un ambiente caótico o de falta de cuidados sufren consecuencias neurológicas perdurables y difíciles de remediar[33]. Esto valida las teorías del desarrollo de Erikson, Piaget, Mahler, Bowlby, Freud y otros al establecer una base neurológica para el paso secuencial por las etapas de la niñez[10].

Procesamiento de la información

La señalziación de la neurona media todos los aspectos de la vida, desde la percepción sensitiva hasta el control del movimiento, la generación del pensamiento o la memoria, o la experiencia y la expresión de emociones. El encéfalo es extraordinariamente complejo y se divide en varios grupos bien definidos de neuronas funcionales altamente interconectadas y, por tanto, capaces de influir mutuamente en su actividad. El procesamiento de la información emerge de las propiedades de señalización entre las sinapsis y ocurre en nanosegundos[35]. Los neurotransmisores se filtran a través del espacio sináptico y se unen a receptores en las paredes celulares, lo que cambia la permeabilidad de la membrana y el desplazamiento iónico resultante hace que moléculas de segundos mensajeros dirigan las actividades de la célula. La modulación de los receptores y la fuerza de la sinapsis entre neuronas determinan cuál información se transmitirá y recibirá. Los neurotransmisores y receptores median la respuesta de los potenciales de acción y sinápticos. Sin embargo, en personas con traumatismo, lesión encefálica o cambios degenerativos, procesamiento de la información y actividad cognitiva pueden estar afectados.

Existen varios modelos de procesamiento de la información que explican el modo en que se transmite y transforma la información en el encéfalo[34]. Quizá el mejor conocido es el modelo de procesamiento adaptativo de la información (PAI), desarrollado por Shapiro en 1995 a través de su trabajo y observaciones sobre los efectos de una psicoterapia llamada desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular (DRMO)[37]. La PAI plantea que existe un sistema inherente de procesamiento de la información el cual suele procesar las experiencias a un estado integrativo fisiológico en el que se capta la información y puede ocurrir el aprendizaje. Estos sistemas de procesamiento de la información distribuidos se encuentran por todo el encéfalo y exhiben oscilaciones sincronizadas; esto es, los sistemas de redes nerviosas se integran entre sí (se convierten en uno solo) a través de sus potenciales de acción. Las oscilaciones son la actividad eléctrica que resulta de la despolarización y repolarización que ocurren durante la actividad nerviosa. Esta sincronización permite crear mapas neurales temporales de modo que percepción, memoria, cognición, emoción, lenguaje y sensaciones resultan de las interacciones entre estos sistemas de redes nerviosas.

El procesamiento adaptativo significa que las experiencias se integran en otras redes o sistemas neurales. Cuando éstos operan con eficiencia, la memoria se almacena de manera óptima de un modo que permite la conexión

con otras redes de memoria[37]. Se piensa que la psicopatología resulta cuando existe desregulación que interrumpe la integración de estas redes nerviosas. Cuanto más intensa es la excitación de la amígdala, tanto más fuerte la impronta en la memoria y menos probable que la experiencia se procese[35]. Circuitos nerviosos conectan la amígdala con el lóbulo prefrontal en la corteza, que actúa como traductor de la emoción, de modo que la activación de la amígdala puede modularse.

La percepción es la etapa final del procesamiento de la información. Consiste en la entrada de información sensitiva desde el mundo externo y su procesamiento para convertirla en significado. Toda la información sensitiva procedente del mundo externo se transmite al tálamo y luego se proyecta a la corteza somatosensitiva y el área de asociación prefrontal. Esta última lleva un registro de dónde se colocó la información en la memoria a largo plazo y es responsable de recuperar e integrar recuerdos con información sensitiva entrante para la toma de decisiones. Por ejemplo, los estímulos visuales procedentes de la retina se transmiten a centros en el tálamo a través del nervio óptico; de aquí, son enviados a la corteza visual principal en el lóbulo occipital y luego a la corteza de asociación visual, donde la persona comprende el significado. Es la percepción consciente de los estímulos sensoriales lo que da por resultado las respuestas conductuales a la sensación.

Sustancias neuroquímicas

Las sustancias neuroquímicas son moléculas mensajeras y neurohormonas clave en la mediación de respuestas endocrinas y conductuales al estrés. Estas sustancias son cadenas de proteína y entre ellas están hormonas (sistema endocrino), neurotransmisores (sistema nervioso autonómo), células inmunitarias (sistema inmunitario) y neuropéptidos. Estas moléculas mensajeras, de las cuales se han identificado más de 300, activan y desactivan genes. Los neurotransmisores transmiten señales a través de las sinapsis y activan los receptores de la célula postsináptica. Aunque hay más de 40 neurotransmisores distintos, los más familiares e importantes para los trastornos psiquiátricos son acetilcolina (Ach), dopamina (DA), glutamato, ácido γ-aminobutírico (GABA), norepinefrina (NE), epinefrina (E) y serotonina (5-HT). La neurotransmisión implica varios pasos bien definidos: (1) síntesis de una sustancia transmisora, (2) almacenamiento y liberación del transmisor, (3) unión del transmisor a receptores en la memebrana postsináptica y (4) eliminación del transmisor de la hendidura sináptica. Los neurotransmisores clásicos son transmisores de molécula pequeña y péptidos

neuroactivos. Estas moléculas suelen almacenarse en vesículas en la la terminal axónica presináptica y liberarse por el proceso de exocitosis[10].

Los neurotransmisores son «excitatorios» o «inhibitorios». Los neurotransmisores excitarios, como el glutamato, incrementan la probabilidad de que la célula blanco dispare un potencial de acción al mediar su despolarización. Los transmisores excitatorios sirven como los estimulantes del organismo que promueven vigilia, energía y actividad a través de la regulación de muchas de las funciones más básicas del organismo, como procesos mentales, pensamiento superior y actividad simpática (neuroexcitatoria).

Los neurotransmisores inhibitorios como el GABA actúan como los tranquilizantes naturales del organismo y por lo general inducen sueño, promueven la calma y reducen la agresión. Acetilcolina y norepinefrina tienen ambas receptores excitatorios e inhibitorios que pueden mediar excitación y agitación simpáticas así como la calma parasimpática. Por tanto, es una simplificación excesiva llamar de manera rígida excitatorio o inhibitorio a un neurotransmisor porque depende de su sitio receptor[35].

En la tabla 22-1 se delinean patrones de respuesta neuroquímica selectos en estrés y posibles trastornos psiquiátricos.[38, 42]

Factores neurohormonales median las respuestas conductuales al estrés. Existen pruebas considerables de que la regulación de la corticoliberina u hormona liberadora de corticotropina (HLC) y el eje hipotálamo-hipófisosuprarrenal (HHS) son esenciales para la adaptación al estrés, y que las experiencias traumáticas en una fase temprana de la vida son particularmente dañinas para estos sistemas. Pueden ocurrir cambios fisiopatológicos a largo plazo con elevación de HLC debido a trauma, en particular en fases tempranas de la vida. La investigación con niños víctimas de abuso ha descubierto que las mujeres que sufrieron abuso tienen mayor actividad del eje HHS y neurovegetativa en respuesta a estrés comparada con los testigos, así como menores volúmenes del hipocampo. Se libera cortisol durante la respuesta al estrés, y es una hormona importante que contribuye a incrementar excitación, vigilancia, inhibición de crecimiento y reproducción, y a contener la inmunorrespuesta. El exceso de cortisol puede tener efectos graves en todos los aparatos y sistemas, y tiene un importante cometido en formación, procesamiento y recuperación de recuerdos. El DHEA es otro esteroide suprarrenal que se libera en casos de estrés junto con cortisol. Se piensa que el DHEA facilita el aprendizaje y la memoria y al parecer fomenta la cognición y el desempeño bajo estrés.

TABLA 22-1 FUENTE Y EFECTO DE SUSTANCIAS NEUROQUÍMICAS ENCEFÁLICAS SELECTAS

SUSTANCIAS NEUROQUÍMICAS	ACCIÓN PROPUESTA	REGIÓN ENCEFÁLICA	EFECTO E IMPLICACIONES PARA TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Acetilcolina (Ach)	Puede ser excitatoria o inhibitoria según la zona del encéfalo; función importante en aprendizaje y memoria	Se forma en muchas sinapsis del encéfalo; alta concentración en ganglios basales y corteza motora; se extiende del sistema límbico a la corteza; derivada de la colina	Ocurre un aumento en la enfermedad de Alzheimer
Dopamina (DA)	Implicada en movimiento motor involuntario y estados de ánimo; componentes de placer en sistemas de recompensa; juicio, razonamiento y autocrítica	Sustancia negra y área segmentaria ventral en el mesencéfalo; derivada de la tirosina	Las concentraciones persistentemente elevadas de dopamina cortical prefrontal se relacionan con ansiedad crónica y regulación del miedo; se piesa que su actividad excesiva interviene en esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; las bajas concentraciones se vinculan con depresión
Norepinefrina (NE) y epinefrina (E)	Cometido en aprendizaje y memoria; valor de atributos en sistemas de recompensa	Sitio cerúleo en tallo encefálico; derivadas de dopamina; principales neurotransmisores del sistema nervioso simpático	Pueden ser excitatorias o inhibitorias, según la zona del enféfalo; funcionamiento irrestricto en algunos pacientes. En caso de TEPT, causan ansiedad crónica, hipervigilancia, y recuerdos intrusivos; se piensa que la subactividad interviene en algunas depresiones
Serotonina (5-HT)	Participación en control de apetito, sueño, estados de ánimo, alucinaciones, percepción del dolor y vómito	Núcleo del rafe en el tallo encefálico; derivada del triptófano	Implicada en regulación de la atención y funciones cognitivas complejas; vías a corteza encefálica, sistema límbico y tallo encefálico; se piensa que su subactividad predispone a ansiedad y depresión
Ácido γ-aminobutírico (GABA), glutamato, aspartato y glicina	Respuesta inhibitoria rápida postsináptica; inhiben la excitabilidad de las neuronas	No hay una fuente principal única	GABA y glicina suelen ser inhibitorias; el glutamato es excitatorio; implicados en trastornos de ansiedad, agitación y convulsiones
Corticoliberina, u hormona liberadora de corticotropina (HLC)	Activa conductas de temor; aumenta la actividad motora; inhibe la actividad neurovegetativa	Corteza prefrontal, corteza cingulada, amígdala, núcleo acumbente, hipocampo, hipotálamo, núcleo de la estría terminal, materia gris periacueductal, LC, núcleos del rafe dorsal	El aumento persistente de HLC puede predisponer a TEPT y trastornos del estado de ánimo así como trastornos gastrointestinales relacionados con estrés
Cortisol	Moviliza energía, aumenta la excitación y concentra la atención	Hipotálamo	La liberación excesiva de cortisol causa funcionamiento incorrecto de los sistemas de realimentación negativa; trastornos del estado de ánimo y TEPT
DHEA	Contrarresta los efectos nocivos del cortisol elevado; neuroprotector; efecto positivo en el estado de ánimo	Hipotálamo	La baja respuesta de DHEA al estrés puede predisponer a TEPT y depresión

Memoria

Con fines de clasificación, la memoria puede dividirse en inmediata, reciente y remota[10]. La memoria inmediata suele limitarse a la recuperación de información por un período de algunos segundos a minutos (p. ej., 7 a 10 dígitos de un número telefónico). Se piensa que estos recuerdos se refieren a información implícita con respecto a la capacidad de poner atención. La memoria reciente es la capacidad de recordar algo por minutos a días, mientras que la memoria a largo plazo, que dura años, en general se considera el resultado de cambios estructurales reales en las sinapsis. Por ejemplo, podría haber un incremento en el número de estructuras presinápticas responsables de la síntesis o liberación de neurotransmisor. Entre las

estructuras encefálicas críticas para la formación de recuerdos están amígdala, hipocampo, corteza prefrontal y cerebelo[10, 35].

La memoria se almacena en redes nerviosas en todo el encéfalo, y estas conexiones se vinculan entre sí y se organizan en torno a emociones, pensamientos, imágenes y sensaciones relacionados entre sí. Estas redes bioquímicas y neuronales interconectadas sirven compo plantillas para experiencias futuras, según el modo en que los recuerdos fueron percibidos y almacenados en el encéfalo. Las vías neurales se crean por experiencia y de manera continua son revisadas por experiencias nuevas y actuales con base en la plasticidad de la estructura encefálica específica. La recuperación de la información depende del estado químico del encéfalo en el momento del almacenamiento, de modo que la memoria está vinculada con la emoción que envuelve al suceso en el momento en que ocurre. Esto se denomina «aprendizaje dependiente del estado»[43]. Por tanto, los sucesos se recuerdan mejor cuando el estado fisiológico en que se aprende la información concuerda con la fisiología de la situación actual. Cada estado emocional tiene una plantilla o perfil fisiológico específicos que se alinean con su pensamiento, imagen y sensación concurrente. Se entra y sale de diversos estados de conciencia a lo largo del día dependiendo de estímulos del ambiente interno y externo.

El comportamiento es modificado por indicios ambientales que se procesan a través de aprendizaje y memoria. El aprendizaje modifica el patrón de receptores en la red de información. Existen 2 formas de memoria: memoria implícita, que es en gran medida inconsciente e incluye las memorias somática, motora, emocional y de procedimiento, y la memoria explícita, que interviene en el procesamiento factual de personas, lugares y cosas, y su significado. Los sujetos con trastornos psiquiátricos no sólo sufren disfunciones corticales específicas sino que además pueden experimentar difficultad en las vías propuestas para aprendizaje y memoria.

Los procesos mentales implican un patrón de estímulos desde muchas partes del sistema nervioso al mismo tiempo y en una secuencia definida. Cada pensamiento requiere información simultánea de distintas partes de corteza cerebral, tálamo, sistema límbico y formación reticular en el tallo encefálico. La corteza de asociación prefrontal procesa información de muchas zonas del encéfalo y es necesaria para que el pensamiento ocurra. Tiene la capacidad de llevar un registro de fragmentos de información y recuperarlos de manera simultánea de la memoria funcional. Esto hace posible planificar, fijarse metas y resolver problemas. Los pensamientos se expresan en la forma de lenguaje a

través de la actividad del hemisferio izquierdo; el área de Broca en el lóbulo frontal se encarga de la formación de palabras y el área de Wernicke en el lóbulo temporal se dedica a la comprensión del lenguaje (figura 22-1).

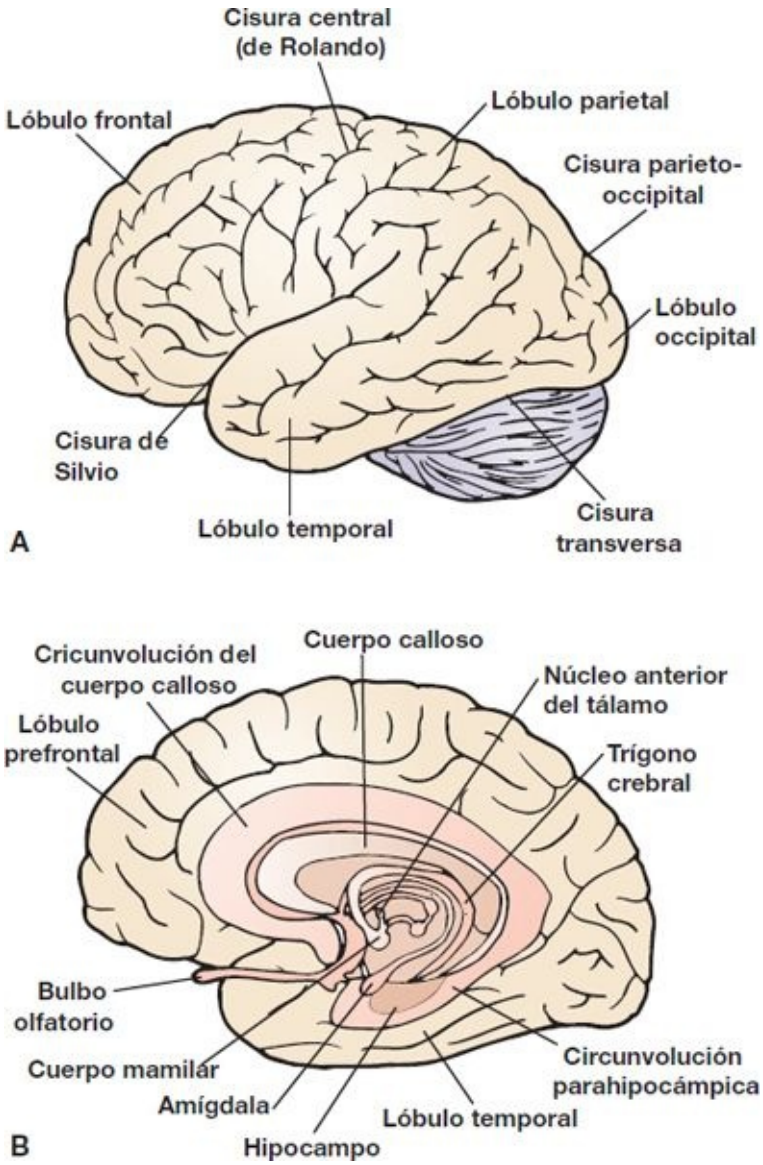


FIGURA 22-1 • (**A**) Aspectos laterales de los hemisferios cerebrales, incluidos los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. (**B**) Estructura de la corteza límbica, que incluye corteza límbica propiamente dicha (circunvolución del cuerpo calloso, circunvolución parahipocámpica, hipocampo), y estructuras subcorticales relacionadas (tálamo, hipotálamo, amígdala).

Una de las estructuras más importantes del encéfalo que procesa recuerdos es el hipocampo. Esta estructura del encéfalo no está completamente desarrollada sino hasta los 16 a 18 meses de edad, de modo que explica la amnesia de la niñez. Es aquí, en la profundidad del sistema límbico, donde la

información procedente de la neocorteza se procesa, transmite e integra[35]. El hipocampo es importante para hacer explícita la memoria, contrastar la realidad e inhibir la amígdala. Se ha descubierto que el tamaño de amígdala e hipocampo se reduce en grado significativo en personas con trauma grave[44]. La estimulación excesiva de la amígdala interfiere en el funcionamiento del hipocampo, de modo que resulta afectada la capacidad de describir de manera semántica la experiencia traumática. Esta incapacidad de integrar el recuerdo traumático en una descripción coherente puede dejar a la persona con imágenes y sensaciones sin las palabras, o dejar sólo un recuerdo somático de la experiencia. Se piensa que el decremento en funcionamiento y tamaño del hipocampo da por resultado desinhibición conductual e incapacidad de aprender de la experiencia.

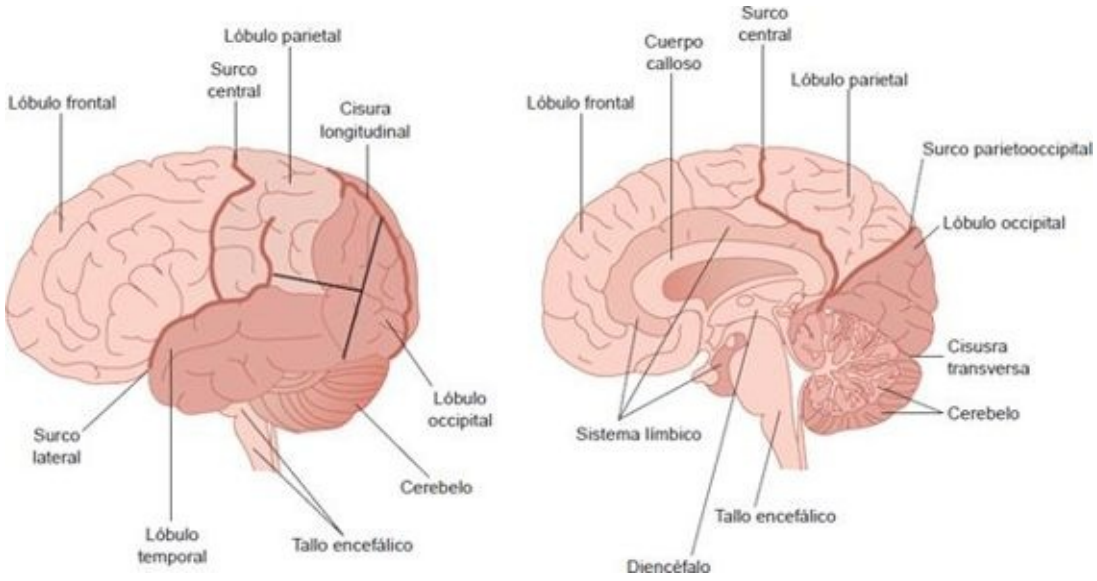


FIGURA 22-2 • Superficies lateral (**izquierda**) y medial (**derecha**) del encéfalo (de Boyd M. (2012). *Psychiatric nursing* (p. 101). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Otra estructura importante con respecto a la memoria es el cerebelo, la segunda estructura más grande del encéfalo. El cerebelo se activa cuando están activos el procesamiento de la información y la memoria semántica. El cerebelo es importante para la memoria porque permite cambiar el centro de atención de manera rápida, precisa, suave y eficiente[35]. En la figura 22-2 se presentan las estructuras encefálicas importantes para memoria y procesamiento de la información.

Trauma y encéfalo

Dado que se piensa que muchos trastornos psiquiátricos resultan de

procesamiento de la información abortado o desregulado a causa de trauma, es importante entender el modo en que el trauma afecta el encéfalo. Los recuerdos traumáticos no forman una narrativa coherente, sino que persisten como recuerdos implícitos, conductuales y somáticos[45]. Se supone que esto se debe al influjo masivo de sustancias neuroquímicas que inundan el encéfalo cuando ocurre trauma significativo. La información viaja desde el tallo encefálico (sitio cerúleo, donde se produce la norepinefrina) a través del tálamo, la amígdala y el hipocampo hasta la parte anterior del cuerpo calloso y la corteza orbitofrontal (COF), que activa el eje hipotálamo-hipófisosuprarrenal para iniciar la respuesta al estrés[28]. El encéfalo puede reaccionar mucho antes que la COF.

El sistema nervioso simpático, en reacción a redes neuronales, induce la respuesta al estrés clasica, y una onda compleja de cascadas de procesos fisiológicos a fin de promover la supervivencia. Esto implica los sistemas neurovegetativo, endocrino e inmunitario (eje HHS) y todas las moléculas mensajeras asociadas. La activación simultánea de cortisol y norepinefrina puede estimular conductas de afrontamiento a menos que aumente la excitación en presencia de bajas concentraciones de glucocorticoide y luego ocurra lucha o huida indiferenciadas. El cortisol inhibe la liberación de norepinefrina y modula la excitación. Sin embargo, la liberación prolongada de cortisol hace que se libere glutamato, que es tóxico para dendritas y neuronas. Esto inhibe su eliminación desde el espacio sináptico, con lo que inicia la conectividad sináptica a largo plazo y quedan disponibles menos receptores de glucocorticoide. Si la excitación continúa sin menguar, estos cambios neuronales alteran la corteza prefrontal y el hipocampo de modo que se deteriora la memoria.

La información fisiológica relacionada con la experiencia se contrasta contra recuerdos dependientes del estado previo que incluyen componentes emocionales, motores y somáticos de un estado de conciencia particular. El procesamiento de la información se interrumpe debido al influjo masivo de norepinefrina y cortisol, de modo que el procesamiento no puede continuar hacia las redes de memoria adaptativa. La experiencia se graba en el encéfalo como si se dijera a la persona: «¡No olvides esto, es importante!». En consecuencia, los recuerdos traumáticos se almacenan de modo distinto, con cada componente de la memoria fragmentado, esto es, la parte somática de la memoria suele estar separada de la cognición, que suele estar separada de la emoción, que suele estar separada de sentidos como vista, oído, etcétera. Estos tipos de recuerdos están aislados entre sí y de sí mismos. Por ejemplo, una

persona que estuvo en combate puede tener fragmentos de memoria o reviviscencias, como una imagen o un sonido desconectados de los pensamientos con que la sensación está conectada.

La hiperexcitación en el sistema simpático es contrarrestada por el sistema parasimpático, que desactiva el sistema simpático. Endorfinas y oxitocina interfieren en la consolidación de la memoria, de modo que los recuerdos pueden ser bloqueados por completo de la conciencia. La disociación, que es mediada por el sistema nervioso parasimpático, deja a la persona indefensa y en un estado arreactivo. Los cambios neurohormonales inducidos por trauma median los sistemas de recompensa del encéfalo, de modo que la excitación con las hormonas simpáticas concurrente es seguida por decrementos en estos niveles de sustancias neuroquímicas. Ocurre una supresión tipo opioide, que incrementa los síntomas de inquietud y agitación que señalizan la necesidad de excitación una vez más. El eje hipotálamohipófisosuprarrenal puede quedar desregulado después de la exposición a violencia y trauma. Esta desregulación puede causar exceso o déficit de cortisol. La investigación ha demostrado que aun en ausencia de TEPT o un trastorno psiquiátrico diagnosticable hay actividad anómala de cortisol, de modo que tan sólo por haber estado expuesto a un trauma, pueden ocurrir cambios físicos significativos en el organismo[29].

RESUMEN

Dado que el encéfalo integra los procesos de aprendizaje, memoria y emociones, los síntomas pueden ser deterioro somático, cognitivo, emocional o alguna combinación de estas dimensiones. Las personas con trastornos psiquiátricos y lesiones encefálicas a menudo

experimentan dificultad en las vías propuestas de aprendizaje y memoria. Es probable que estas dificultades influyan en el comportamiento y pueden dar por resultado problemas significativos en la vida diaria y en el funcionamiento en las relaciones y el trabajo. Una mejor comprensión de las complejas interacciones entre las diferentes partes del encéfalo ayudará a desarrollar psicoterapias más eficaces y emplear de manera más eficiente los fármacos psicotrópicos.



TIPOS DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Discutir la neurofisiopatología subyacente de la esquizofrenia.
- Mencionar las diferencias entre los criterios diagnósticos para trastorno depresivo conforme a la clasificación del *DSM-IV-TR* y la del *DSM-V*.
- Describir las manifestaciones de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo y la fisiopatología subyacente de cada uno.
- Describir la epidemiología de los trastornos de adicción.

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psicótico debilitante crónico con síntomas

positivos y negativos desorganizados. Da por resultado deterioro notable del funcionamiento. Afecta a alrededor del 0,7% de la población mundial y se piensa que ocurre en alguna forma en todas las culturas[46]. La esquizofrenia afecta los pensamientos, sentimientos, percepciones y conducta general de la persona, al tiempo que interfiere en el filtrado de los estímulos respecto al ambiente. Aunque la palabra *esquizofrenia* significa «separación de la mente», no debe confundirse con la «personalidad dividida». El trastorno suele comenzar en el adulto joven y rara vez se diagnostica antes de la adolescencia o después de la edad adulta. La prevalencia de la esquizofrenia es mayor en varones hasta la mayor parte de la edad adulta pero es igual que en las mujeres hacia los 50 o 60 años. Entre los factores de riesgo para esquizofrenia se incluyen calidad de migrante, padres mayores, hambruna prenatal, consumo de cannabis de por vida, consumo crónico de anfetaminas, complicaciones obstétricas, crianza urbana, nacimiento en invierno o primavera, y pobreza. Otro factor de riesgo es tener un familiar cercano con trastorno de personalidad esquizotípica o esquizofrenia. De hecho, los familiares en primer grado de una persona con esquizofrenia tienen prevalencia 10 veces mayor de la enfermedad que la población en su conjunto[27, 46].

Conforme al sistema de clasificación del *DSM-IV-TR*, un diagnóstico de esquizofrenia requiere que 2 o más de los siguientes síntomas estén presentes por una fracción significativa de un mes: delirios, alucinaciones, habla desorganizada, conducta muy desorganizada o catatónica, y síntomas negativos[5]. Además, una o más áreas de funcionamiento deben estar muy deterioradas en comparación con las capacidades premórbidas, y deben persistir signos continuos del trastorno por un mínimo de 6 meses. El *DSM-V* elimina los subtipos de esquizofrenia desorganizado, catatónico y paranoide, que se incluyeron en el *DSM-IV-TR* debido a la «utilidad mínima y estabilidad diagnóstica» de estos subtipos[6].

Manifestaciones clínicas

La psicopatología de la esquizofrenia puede organizarse de diversas maneras, pero todos esos sistemas consideran los síntomas positivos y negativos de la enfermedad. Los *síntomas positivos* o *psicóticos* reflejan la presencia de conductas anómalas, y entre ellos se incluyen habla incomprensible, alucinaciones (recuadro 22-1), delirios (recuadro 22-2) y conducta muy desorganizada o catatónica. Entre las alteraciones de los patrones del habla están empleo de palabras inventadas (neologismos), descarrilamiento (asociaciones laxas), tangencialidad (incapacidad de apegarse al punto

original), incoherencia (pérdida de las conexiones lógicas) o formación de ensaladas de palabras (grupos de palabras inconexas). Con frecuencia, las personas con esquizofrenia pierden la capacidad de clasificar e interpretar estímulos entrantes, lo cual reduce su capacidad de reaccionar de manera apropiada al ambiente. Es muy común que se agudicen o se emboten los sentidos en las primeras etapas de la enfermedad. Es posible que los sonidos sean percibidos como más intensos e intrusivos; los colores pueden ser más intensos y brillantes. Además, la persona con esquizofrenia a menudo experimenta sobrecarga sensorial debido a pérdida de la capacidad de filtrar estímulos sensoriales externos[10, 42].

RECUADRO 22-1 ALUCINACIONES

Las alucinaciones se describen como «percepciones sensoriales con una irresistible sensación de realidad»[10]. Pueden corresponder a cualquiera de los 5 sentidos, pero casi siempre son auditivas o visuales. Por ejemplo, la persona puede oír voces que le dicen que es mala y debe castigarse. Las alucinaciones deben distinguirse de las ideas delirantes, que son percepciones sensoriales interpretadas erróneamente y son provocadas por estímulos externos reales. El proceso fisiopatológico de las alucinaciones puede ocurrir a varios niveles. El trastorno puede originarse en el órgano final, ocurrir durante la transmisión sensorial, o basarse en recepción, percepción o interpretación corticales anómalas.

Las alucinaciones pueden clasificarse de varias maneras, por ejemplo, por estructura o función implicadas, etiología, o percepción sensitiva afectada. Las que se clasifican conforme a la etiología pueden ser resultado de trastornos de estructura o función del encéfalo (tumores encefálicos, epilepsia, trastornos metabólicos), reacciones medicamentosas, deprivación sensitiva, deprivación de sueño, o trastornos psicóticos. El tipo y el contenido de las alucinaciones a menudo dan indicios sobre la etiología. Sin embargo, la clasificación más común de las alucinaciones se basa en la percepción sensorial implicada (p. ej., visual, auditiva, olfatoria, táctil). Las experiencias alucinatorias que implican la visión son las que se categorizan con más claridad. Varios tipos de alucinaciones visuales son experiencias de la vida normal (p. ej., imágenes que se ven en un sueño). Varios estímulos oftálmicos también se acompañan de alucinaciones visuales. Los fosfenos

oculares, que se producen al frotarse vigorosamente el ojo, son una forma de alucinación visual. El síndrome de Charles Bonnet es un trastorno orgánico que ocurre en adultos mayores y se caracteriza por alucinaciones visuales complejas. Se relaciona con pérdida de la visión y funcionamiento intelectual preservado[118]. Las alucinaciones visuales asociadas con trastornos psiquiátricos tienden a ser complejas, pueden ser intensificadas por alucinaciones auditivas y a menudo ocasionan ideas delirantes.

Las alucinaciones auditivas son percepciones erróneas de sonidos como timbrazos, zumbidos, música y voces. Aunque comúnmente ocurren en trastornos psiquiátricos, en particular esquizofrenia, también se presentan en otras enfermedades. Las alucinaciones musicales (percepción de música sin estímulo externo) pueden verse en trastornos que van desde afección auditiva, en especial en mujeres mayores deprimidas, hasta lesiones del lóbulo temporal[119]. Cuando se vinculan con patología encefálica, la lesión suele estar en el lado derecho del encéfalo. Las alucinaciones auditivas suelen formar parte del aura de la epilepsia. El acúfenos o tinnitus, que es la percepción de sonidos de timbre, zumbidos o silbidos, a menudo resulta de trastornos del oído interno. Se sabe que los estados de supresión, en particular de alcohol, provocan alucinaciones auditivas. Una variedad de trastornos psiquiátricos se acompañan de alucinaciones auditivas, como el sonido de voces. A menudo la fuente del sonido, se percibe como si ocurriera dentro de la cabeza, es difícil de localizar. Con frecuencia, la voz comenta sobre el comportamiento de la persona y hace eco de sus pensamientos. Es muy raro que las voces den apoyo; es más común que el paciente informe que su tono es crítico y negativo. Entre las estrategias de distracción usadas por las personas que oyen voces están escuchar música, en especial con audífonos, o golpearse las muñecas con bandas elásticas colocadas a su alrededor. Además, llevar un registro ayuda a identificar factores que precipitan las aluciones y, por tanto, ayuda a las personas a evitar las situaciones que actúan como precipitantes[42].

Las alucinaciones relativas a los sentidos de olfato y gusto a menudo resultan de daño del bulbo olfatorio. Los tumores en la base del encéfalo que se extienden hacia dentro de la corteza olfatoria pueden producir alucinaciones olfatorias. Las personas con migraña también pueden experimentar un aura consistente en alucinaciones olfatorias o gustativas.

RECUADRO 22-2 DELIRIOS

Los delirios se caracterizan por una falsa creencia y la aceptación firme y persistente de la falsa creencia. En contraste con las alucinaciones, que son anomalías de la percepción, los delirios son anomalías del pensamiento. Los delirios se forman y colorean a partir de los antecedentes de la persona, incluidas experiencias personales, familiares y sociales; antecedentes educativos; e influencias culturales (incluidas las religiosas). El pensamiento delirante puede incluir, entre otros, delirios de persecución (p. ej., creer que la persona o su propiedad se ven amenazados), influencia (p. ej., creer que los pensamientos pueden viajar por la radio o rayos atómicos), problemas de salud, grandeza (p. ej., creer que uno es un gran persona, como el rey de Inglaterra), pobreza y posesión (p. ej., creer que el propio cuerpo es poseido por Dios o alguna gran potencia).

Las causas o mecanismos subyacentes al pensamiento delirante son inciertos. Se ha sugerido que es el producto de estrés repetido, más que un trastorno debido a un problema situacional agudo individual. Resulta interesante el hecho de que los delirios se han relacionado con trastornos que producen deprivación sensorial, como pérdida auditiva. En un estudio, los adultos mayores con psicosis por edad avanzada que incluía sintomatología paranoide tenían mayor probabilidad de sufrir pérdida auditiva moderada y grave que los testigos[120].

Aunque ocurren alucinaciones y delirios en otros trastornos psiquiátricos como trastorno bipolar, son marcadores de esquizofrenia. Suelen relacionarse con la incapacidad de la persona con esquizofrenia de filtrar e interpretar estímulos y reaccionar de manera apropiada a ellos. Con respecto a las alucinaciones, las auditivas son especialmente comunes. En estos casos, el sujeto ve y oye cosas que no existen en el mundo externo, aunque para él son fenómenos muy reales. Las alucinaciones pueden representar el extremo del espectro de intensidad creciente de estímulos sensoriales. Las alucinaciones auditivas van de sonidos repetitivos simples a muchas voces que hablan al unísono. A veces las voces son agradables, pero a menudo acusan y maldicen. Cuando ocurren alucinaciones visuales, por lo común se presentan junto con alucinaciones auditivas[10, 42].

Los delirios son ideas falsas que la persona afectada tiene y no pueden hacerse cambiar mediante el razonamiento. Van de la simple creencia de que

las personas lo observan a uno (ideas de referencia) a la creencia de ser castigado o manipulado por otros (delirios de paranoia). Los delirios de ser una figura histórica (p. ej., Jesucristo o el presidente) también son comunes y se denominan delirios de grandeza. A veces los delirios incluyen la creencia de que la persona afectada es capaz de controlar a otros con sus pensamientos[42]. Los *síntomas negativos* de esquizofrenia reflejan la ausencia de conductas sociales e interpersonales y entre ellos se incluyen alogia (tendencia a hablar muy poco), avolición (falta de motivación para la actividad orientada a metas), apatía, embotamiento afectivo (falta de expresión emocional), afectividad inapropiada y anhedonia (incapacidad de experimentar placer en cosas que de ordinario son placenteras). Algunas personas con esquizofrenia tienen respuesta embotada al dolor. Los síntomas negativos son los más difíciles de tratar y a menudo son graves y persistentes entre episodios agudos de enfermedad[10]. Otro componente de la esquizofrenia se conoce como comportamiento desorganizado[42]. Esto puede manifestarse como agresión, agitación, excitación catatónica (hiperactividad sin objetivo con movimientos anómalos como gestos y posturas), ecopraxia (imitación de los movimientos de otra persona), conducta regresiva, estereotipia (movimientos idiosincrásicos repetitivos), hipervigilancia y flexibilidad cérea (mantenimiento de una postura extraña fija por períodos prolongados). Estas 3 dimensiones, síntomas positivos o psicóticos, síntomas negativos y desorganización conductual, se usan para evaluar el deterioro neurocognitivo que ocurre con la esquizofrenia. Aunque las pruebas cognitivas son desafiantes para muchas personas con esquizofrenia, las que se encuentran en remisión funcionan mejor con los mayores déficits en tareas como memoria verbal, CI de desempeño y tareas de codificación[46].

Neurofisiología de los síntomas

Investigación reciente y datos acerca de la esquizofrenia presentan una imagen compleja de la disfunción del encéfalo con alteraciones en estructuras encefálicas, variaciones bioquímicas y defectos funcionales. Se desconoce la patogénesis exacta de la esquizofrenia. Al parecer ninguna lesión del encéfalo por sí sola es específica para la esquizofrenia o para el encéfalo de todas las personas con este trastorno. Con el advenimiento de las técnicas de neuroimagenología en la década de 1960, resultó posible documentar lo que desde hacía mucho se sospechaba: que la esquizofrenia se relaciona con anomalías encefálicas. Entre éstas se incluyen menor arborización dendrítica de neuronas piramidales en la corteza prefrontal; detención de la migración de

neuronas hipocámpicas; crecimiento de los ventrículos lateral y tercero; reducción de lóbulo frontal, lóbulo temporal y amígdala; y decremento del contenido neuronal del tálamo[10, 46, 47]. La esquizofrenia también se caracteriza por menor actividad metabólica de la corteza frontal en la TEP. También ocurren anomalías funcionales en las estructuras temporales y subcorticales[46]. Se piensa que asimismo ocurren problemas en el desarrollo y funcionamiento de redes corticales y la poda de conexiones sinápticas en la adolescencia. Además, en esquizofrénicos se han encontrado disfunciones en la actividad oscilatoria neural coordinada, que podrían contribuir a la degradación de redes corticales de gran escala[48].

Otros datos anatómicos son cambios en la densidad de sitios receptores de dopamina (D_2). Con el descubrimiento de que los fármacos antipsicóticos eficaces son antagonistas de dopamina y que fármacos liberadores de dopamina como la anfetamina pueden causar psicosis, se desarrolló la «hipótesis de la dopamina». Esta hipótesis propone que los síntomas de esquizofrenia de deben a actividad dopaminérgica excesiva[10, 39]. Por tanto, se piensa que mayores concentraciones de dopamina en el sistema límbico explican los síntomas positivos de esquizofrenia, mientras que los síntomas negativos reflejan una insuficiencia de dopamina en la corteza prefrontal. Sin embargo, es posible que la mayor densidad de receptores de dopamina encontrada en algunos estudios se relacione con los efectos de fármacos antipsicóticos. Otros cambios de los neurotransmisores implicados en el desarrollo de esquizofrenia son menor actividad de glutamato a través de disfunción de su receptor de *N*-metil-d-aspartato[46]. Se piensa que muchos de los síntomas de deterioro de la cognición que se observan el la esquizofrenia se vinculan con déficits de GABA. Se ha encontrado menor producción de la proteína en la corteza prefrontal dorsolateral que puede deberse a disfunción del ARNm[49]. También se teoriza que participa la serotonina. Se ha observado que los antipsicóticos atípicos, que antagonizan a los receptores de serotonina, modulan la síntesis y liberación de dopamina en determinadas zonas del encéfalo. También se estudian problemas en la señalización por oxitocina en la amígdala como una causa de déficits en procesos sociales y emocionales[50]. Estos cambios se vinculan con problemas potenciales en la evaluación de la prominencia emocional y la creación de narrativas sociales.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la esquizofrenia son inducir remisión, prevenir la recurrencia y mejorar el funcionamiento cognitivo-conductual y

psicosocial. Los programas de intervención temprana conllevan una mejor respuesta al tratamiento[46]. Esto ha llevado a administrar antipsicóticos profilácticos a algunos niños y adolescentes que se consideran en alto riesgo, esto es, aquellos que tienen problemas de desarrollo motor y neurológico, déficits de atención y memoria verbal a corto plazo, competencia social deficiente, síntomas tipo trastorno del pensamiento formal positivo, e inestabilidad grave del ambiente temprano[42]. Esta práctica conlleva problemas éticos y terapéuticos.

La esquizofrenia se considera una enfermedad crónica con remisiones y exacerbaciones. Para la persona que vive con esquizofrenia, el objetivo es la *recuperación*. Según la Substance Abuse and Mental Health Services Administration de Estados Unidos, «la recuperación de la salud mental es un viaje de curación y transformación que permite a una persona con un problema de salud mental llevar una vida significativa en una comunidad de su elección mientras se esfuerza por desarrollar su pleno potencial»[51]. Las implicaciones y la realidad son que las consecuencias de esta enfermedad son variadas; algunas personas funcionan a un nivel mucho mayor de lo que originalmente se consideraba posible[52]. Sin embargo, puede estar indicada la hospitalización si la persona representa un peligro para sí misma o para otros, es incapaz de proporcionarse cuidados básicos o se rehúsa a comer o beber.

Las intervenciones psicosociales, que incluyen educación del paciente y la familia, servicio de alojamiento, rehabilitación vocacional, capacitación en habilidades sociales, intervenciones familiares, terapia cognitiva-conductual y adiestramiento cognitivo, han resultado eficaces para muchas personas con esquizofrenia[42]. Las intervenciones psicosociales son importantes para ayudar a los pacientes a aprender sobre su enfermedad y vivir de manera exitosa con ella. El manejo por caso también es un componente importante para personas con esquizofrenia e incluye asistencia para alojamiento, empleo o beneficios por discapacidad, socialización y enfermedades concurrentes. Los familiares tal vez requieran ayuda para aprender sobre el trastorno y las mejores maneras de apoyarse entre sí y al paciente. El tratamiento farmacológico con antipsicóticos a menudo es de utilidad, en particular para los síntomas positivos de esquizofrenia (delirios, alucinaciones, agitación, radiodifusión de pensamientos, asociaciones laxas y suspicacia). Tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos abordan estos síntomas positivos. Los síntomas negativos de la esquizofrenia reaccionan de modo más favorable a los antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina, ziprasidona). A menudo los antipsicóticos se combinan con benzodiazepinas o antiparkinsonianos durante la fase aguda del

tratamiento para reducir el riesgo de efectos extrapiramidales de las dosis grandes de antipsicóticos. Ambas categorías de fármacos ejercen su efecto al bloquear receptores de dopamina, aunque los antipsicóticos atípicos tienen una acción de bloqueo más refinada. Los antipsicóticos atípicos también ejercen algunos de sus efectos por bloqueo de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina [HT]). El tratamiento con antipsicóticos atípicos o de segunda generación, en particular olanzapina y clozapina, se ha implicado en el desarrollo de síndrome metabólico[10]. A menudo ocurre un rápido aumento de peso durante el primer año de tratamiento, y ocurren obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, alta concentración de triglicéridos y baja de colesterol de LDA. El mantenimiento del tratamiento farmacológico es difícil por estas razones, pero también por el costo de los fármacos y el perfil de efectos secundarios. Los antipsicóticos típicos o de primera generación, clorpromazina y haloperidol, pueden provocar síntomas extrapiramidales (SEP), incluidos síntomas tipo parkinsoniano. Se piensa que éstos son causados por el bloqueo de receptores D_2 en los ganglios basales, lo que altera el equilibrio de acetilcolina y dopamina en esta zona del encéfalo. El tratamiento de los SEP se realiza con un anticolinérgico, como mesilato de benztropina, que reduce la actividad de acetilcolina.

Trastornos del estado de ánimo

Los trastornos del estado de ánimo son relativamente comunes, pero sólo la mitad de las personas que necesitan tratamiento se diagnostican y atienden. El *DSMIV-TR* incluye depresión mayor, distimia y trastorno bipolar (maníacodepresivo) en la categoría diagnóstica de trastornos del estado de ánimo[5]. Sin embargo, el *DSM-V* tiene categorías diagnósticas separadas para trastornos depresivos y trastorno bipolar más otros relacionados[6]. De manera global, la prevalencia de por vida de los trastornos del estado de ánimo en Estados Unidos es del 20,8%; la prevalencia de depresión mayor en mujeres es del doble que en varones[53]. Además, al parecer la incidencia de depresión y trastorno bipolar está aumentando. La prevalencia de depresión es más alta en personas de familias con el antecedente de trastornos del estado de ánimo que en la población general. Se piensa que los trastornos del estado de ánimo tienen la misma prevalencia en todas las etnias, aunque se diagnostica erróneamente más a menudo en poblaciones no blancas[22]. Las tasas de depresión también son más altas en personas que viven en la pobreza o cerca de ella.

Los criterios diagnósticos del *DSM-IV-TR* para un episodio depresivo mayor incluyen la presencia simultánea de 5 o más síntomas como estado de ánimo deprimido, anhedonia (disminución de la experiencia de placer), pérdida o aumento de peso, insomnio o hipersomnio, agitación o reducción de la actividad, fatiga, sentimiento de tener escasa valía, falta de concentración, y pensamientos recurrentes de suicidio durante un período de 2 semanas, y éstos deben representar un cambio respecto del funcionamiento previo[5]. La depresión debe distinguirse de reacciones de duelo, efectos secundarios de fármacos y secuelas de enfermedades médicas. Sin embargo, debe hacerse notar que la depresión a menudo concurre con enfermedad física, notablemente infarto de miocardio. Se estima que el 50% de las personas hospitalizadas con arteriopatía coronaria tienen algunos síntomas depresivos, y hasta el 20% desarrollan depresión mayor[54]. La depresión incide de modo negativo en el pronóstico, afecta tanto aspectos conductuales como fisiológicos de la recuperación y eleva el riesgo de muerte[55]. Además, otras enfermedades medicas se relacionan con depresión, como trastornos endocrinos, enfermedad cardiovascular, afecciones neurológicas, trastornos autoinmunitarios, infecciones virales o de otros tipos, determinados cánceres, y insuficiencias nutricionales[56].

El trastorno bipolar se diagnostica con base en el patrón de ocurrencia de los episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos en el tiempo que no se deban a fármacos u otros tratamientos. Frecuencia, duración y gravedad de los períodos maníaco o depresivo son únicas para cada persona. La manía, en particular en sus formas delirantes graves, también debe distinguirse de esquizofrenia o estados inducidos por consumo de fármacos o drogas.

Depresión mayor y distimia

Los trastornos depresivos suelen dividirse en 2 categorías: trastorno depresivo mayor (caracterizado por un estado de ánimo desagradable persistente) y distimia (caracterizada por síntomas depresivos ligeros crónicos). La depresión puede variar en intensidad y a menudo es recurrente. La edad promedio del inicio de la depresión es mediados de la cuarta década de vida. Sin embargo, ha venido disminuyendo[53]. Cuanto más pronto sea el inicio de los síntomas y más frecuentes sean, tanto más probable que la persona afectada requiera fármacos para el alivio de los síntomas. En adultos mayores, la depresión aparece a menudo con un elemento confusional y es común que no se le trate. Un primer episodio de depresión que ocurre después de los 65 años de edad puede ser precursor de demencia y debe precipitar tanto la valoración

como el tratamiento de la depresión, así como una evaluación exhaustiva en busca de demencia. La intervención temprana con frecuencia retarda el avance de la demencia, con lo cual mantiene la independencia de la persona y su calidad de vida.

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por lo siguiente: estado de ánimo deprimido, sentimientos de escasa valía o culpa excesiva, anhedonia (incapacidad de experimentar placer), decremento de la concentración, agitación o retardo psicomotores, insomnio o hipersomnio, disminución de la libido, cambio de peso o apetito, y pensamientos de muerte o ideación suicida.

La depresión tiene diversas subclasificaciones que distinguen sus patrones sintomáticos. La depresión con *manifestaciones melancólicas* se caracteriza por depresión que es peor en la mañana, insomnio con despertar temprano en la mañana, anorexia con pérdida de peso considerable, retardo o agitación psicomotores, culpa excesiva o inapropiada, pérdida del interés por la actividad, incapacidad de reaccionar a estímulos placenteros, y pérdida completa de la capacidad de alegrarse. Los síntomas de depresión *atípica* son opuestos a los de la forma melancólica. Se caracteriza por una depresión que empeora al avanzar el día, alimentación excesiva e hipersomnio (sueño excesivo). La depresión con *manifestaciones psicóticas* implica la presencia de delirios o alucinaciones que pueden ser congruentes o no con el estado de ánimo. La clasificación de depresión con *manifestaciones catatónicas* se aplica cuando los síntomas incluyen movilidad excesiva o inmovilidad motora, negativismo extremo, habla repetitiva y movimientos voluntarios peculiares. Se aplica el especificador *crónica* si los síntomas de depresión mayor persisten por 2 años o más. Se incluye el especificador *posparto* si el inicio ocurre en las 6 semanas que siguen al parto. La mayoría de las mujeres experimentan algún ligero decremento del estado de ánimo en el período posparto. En algunas los síntomas son más graves y similares a los que se observan en la depresión grave, con mayor énfasis en el lactante (pensamientos obsesivos acerca de dañarlo o ser incapaz de cuidarlo). Cuando ocurren síntomas psicóticos, a menudo hay síntomas asociados de deprivación de sueño, volatilidad del comportamiento y síntomas de tipo maníaco. También intervienen vulnerabilidad biológica por los cambios hormonales y factores de estrés psicológicos.

La distimia se caracteriza por los mismos síntomas que la depresión mayor, pero en una forma más leve. Entre ellos están baja autoestima, problemas de sueño y energía, y trastornos del apetito. La naturaleza insidiosa y crónica de este trastorno a menudo dificulta el que la persona maneje la enfermedad para separarla de la manera habitual de funcionar y reconozca los

síntomas como parte de una enfermedad. Las personas con distimia están en riesgo de desarrollar a depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos, incluidos problemas con drogas[57].

Trastorno bipolar

La prevalencia de trastorno bipolar es de un 2,6% en la población general y de un 82,9% de estos casos se clasifican como graves[55]. Alrededor del 20% al 40% de los adolescentes a quienes se diagnostica depresión mayor desarrollan trastorno bipolar en 5 años[56]. La edad promedio de inicio del trastorno bipolar es mediados a finales de la tercera década de vida, pero ha venido disminuyendo[55]. Más a menudo los varones se encuentran en la fase maníaca cuando presentan el episodio inicial, mientras que las mujeres suelen tener este episodio en la fase depresiva[53]. La depresión bipolar, o trastorno maníacodepresivo, también tiene múltiples subclasificaciones, todas las cuales suelen caracterizarse por episodios de regocijo e irritabilidad (manía) con o sin episodios de depresión.

Aunque puede ocurrir manía sin depresión asociada (manía unipolar), es rara. La manía en personas con trastorno bipolar puede ser precipitada por fármacos antidepresivos y los tratamientos somáticos contra la depresión, como el tratamiento electroconvulsivo[42]. Las manifestaciones clínicas de la manía incluyen menor necesidad de alimento y sueño, labilidad del estado de ánimo, irritabilidad, fuga de ideas, elevada distractibilidad, habla rápida y apresurada, autoestima desmedida y participación excesiva en actividades placenteras, algunas de las cuales pueden implicar alto riesgo. En sus formas menores, la experiencia subjetiva de la manía puede ser muy placentera para la persona, con un elevado sentido del bienestar y aumento del estado de alerta. La gravedad de los síntomas maníacos va desde un trastorno llamado *ciclotimia*, en el cual el estado de ánimo fluctúa entre regocijo leve y depresión, hasta manía delirante grave. La manía puede comenzar de manera abrupta en horas o días u ocurrir en unas pocas semanas. A menudo no se reconocen bien los estados mixtos con manifestaciones tanto de manía como de depresión al mismo tiempo. Los episodios bipolares, si no se tratan, se hacen más graves con la edad.

Se dice que ocurren ciclos rápidos cuando una persona tiene 4 o más cambios de estado de ánimo respecto a lo normal en un período de un año. Las mujeres tienen mayor probabilidad que los varones de ser cicladoras rápidas[57]. Se piensa que el ciclaje rápido se debe a facilitación, un fenómeno hipotético en el cual un factor de estrés crea una vulnerabilidad

electrofisiológica a sucesos estresantes futuros al inducir cambios perdurables en el funcionamiento neuronal. A mayor frecuencia con que una persona experimenta un cambio en el estado de ánimo, en un ciclo de manía o depresión, tanto más fácil resulta experimentar otro episodio[39]. En la actualidad existen pruebas de que muchos trastornos psiquiátricos, no sólo el trastorno bipolar, están sujetos a este fenómeno. Cuanto mejor el control de la enfermedad y menos ciclos experimente una persona, tanto mayor probabilidad de una mejor calidad de vida.

Neurofisiología de los síntomas

En algunos casos familiares de trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, mediante estudios con TEP e IRM se ha demostrado una reducción en el volumen de materia gris en la corteza prefrontal, con un decremento asociado de la actividad en la región. En los estudio de imagenología estructural se han observado de manera consistente anomalías en la corteza prefrontal subgenual de personas con trastorno bipolar bipolar, una región relacionada con las reacciones a experiencias emocionales[58]. Los estudios clínicos han sugerido que esta área del encéfalo es importante para el estado de ánimo y tiene extensas conexiones con el sistema límbico. Desde el punto de vista fisiológico, hay pruebas de decremento funcional en los lóbulos frontal y temporal, aunque no se sabe si esto es una causa o un efecto de la depresión, porque la actividad vuelve a lo normal con la resolución de los síntomas[58, 59]. Además, se han informado menores volúmenes hipocámpicos en personas que tienen depresión y sufrieron abuso a edad temprana[38]. La amígdala tiende a presentar mayor flujo sanguíneo y consumo de oxígeno durante la depresión. A diferencia de aquellas zonas en que el funcionamiento vuelve a la normalidad al resolverse la depresión, la amígdala continúa siendo excesivamente activa por 12 a 24 meses después de que se resuelve la depresión. Se hipotetiza que la recaída en la depresión es más probable si la medicación se reduce o suspende antes de que la amígdala vuelva a su funcionamiento normal. Los trastornos neurológicos del sistema límbico y los ganglios basales intervienen en el desarrollo of trastornos del estado de ánimo[10].

Varios neurotransmisores, en particular serotonina y norepinefrina, están implicados en la depresión[39, 42]. La hipótesis de las aminas biógenas sugiere que el decremento de las concentraciones de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica, debido a menor liberación presináptica o menor sensibilidad postsináptica, es el proceso patológico subyacente en la depresión.

La hipótesis proviene del hecho de que los fármacos que agotan serotonina y norepinefrina encefálicas causan depresión, y los fármacos que incrementan las concentraciones encefálicas de norepinefrina y serotonina reducen la depresión. La actividad de dopamina también se ha implicado en trastornos del estado de ánimo, con decremento de la actividad de dopamina en la depresión y aumento de la actividad de dopamina en la manía[42]. Sin embargo, cada vez es más claro que un simple decremento en la concentración de aminas en las sinapsis neuronales no explica por completo las complejidades de la depresión. Los sistemas neuromoduladores del encéfalo interactúan entre sí de maneras complejas. Por ejemplo, se piensa que las vías colinérgicas y GABAérgicas son un factor en el desarrollo de depresión porque ambas vías influyen en la actividad de las neuronas norepinefrínicas del encéfalo[60].

Los trastornos en el funcionamiento del eje HHS también podrían tener un efecto crítico en la depresión. Factores de estrés en la vida temprana como descuido o trauma producen valores crónicamente elevados de cortisol[39]. Los valores anómalamente elevados de HLC en el líquido cefalorraquídeo se han vinculado con depresión mayor y TEPT[38]. En la depresión general, las concentraciones de cortisol suelen estar bajas desde el anochecer hasta pocas horas antes del amanecer, cuando comienzan a aumentar. En personas con depresión, las concentraciones de cortisol son máximas de manera errática en el transcurso de las 24 h del día. Los valores de cortisol vuelven al patrón normal cuando la depresión se resuelve. En el 40% de quienes reciben el diagnóstico de depresión, la hipersecreción de cortisol es resistante a la retroinhibición por dexametasona, lo cual indica disfunción del eje HHS[39, 42]. Alrededor del 5% al 10% de las personas con depresión tienen decremento de la actividad del tiroides, en cuyo caso es menos probable que la persona experimente una respuesta vigorosa a la intervención médica.

En muchas enfermedades mentales es común la alteración del ciclo sueño-vigilia, y con frecuencia es uno de los signos prodrómicos de recaída. Se ha descubierto que el ciclo de sueño normal se invierte en la depresión. Las personas con depresión a menudo tienen lo que se denomina *sueño con presión de sueños*. La persona deprimida entra en un estado de sueño ligero y ensoñación al principio del ciclo de sueño y alcanza la etapa 4 de sueño profundo hasta muy avanzado el ciclo. Este descubrimiento ayuda a explicar por qué muchos pacientes internados mencionan que no durmieron en toda la noche mientras que el personal informa que durmieron toda la noche. Aunque el ciclo de sueño suele volver a la normalidad después de que se resuelve la depresión, tal vez no sea completamente normal por semanas a meses. Reducir

o suspender los fármacos antes de que los trastornos del sueño se resuelvan puede causar recaída de los síntomas depresivos. Fatiga e hipersomnio son comunes en personas con trastorno depresivo y las personas que se quejan de fatiga crónica están en riesgo de presentar trastorno depresivo mayor[61].

Los ritmos circadianos también son un área de investigación de gran interés. Un tipo específico de depresión conocido como *trastorno afectivo estacional* (TAE) es inducido al comenzar el otoño por el acortamiento de las horas de luz diurna, con síntomas de depresión que suelen resolverse en primavera, cuando las horas de luz diurna vuelven a aumentar. Las consideraciones sobre el ritmo circadiano también son críticas en el manejo de los síntomas en personas con depresión bipolar. Una de las maneras más rápidas de precipitar un episodio maníaco es haciendo que la persona permanezca levantada toda la noche. No es raro que el primer episodio maníaco ocurra cuando el sujeto estudia toda la noche para un examen final. Las personas con trastorno bipolar deben tener un horario bastante rígido para dormir y despertar a fin de minimizar el ciclaje. Aunque el ejercicio es importante, la persona con trastorno bipolar debe ejercitarse antes de media tarde para prevenir que el aumento normal en la tasa metabólica altere el ciclo de sueño.

Tratamiento

La psicofarmacología se ha convertido en un tratamiento popular y eficaz para los trastornos del estado de ánimo. Los antidepresivos alivian los síntomas depresivos al incrementar la actividad de norepinefrina y serotonina en receptores de la membrana postsináptica. Los antidepresivos más usados son los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), que actúan en el espacio presináptico. Las formulaciones de los IRS varían, y actúan en diferentes neurotransmisores. Entre ellos se incluyen los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (IRSS; p. ej., fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram), los antagonistas e inhibidores de la recaptación de serotonina (AIRS; p. ej., nefazodona), y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN; p. ej., venlafaxina, duloxetina). Los anti-depresivos atípicos afectan la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC; p. ej., amitriptilina, imipramina, nortriptilina) bloquean la recaptación de serotonina y norepinefrina por la membrana presináptica, mientras que los IRS inhiben la recaptación de serotonina. Los inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) se usan con menos frecuencia debido a su perfil de efectos secundarios y restricciones alimentarias específicas. Los IMAO (p. ej., fenelzina, tranilcipromina)

incrementan la concentración de serotonina y norepinefrina al reducir la degradación de estos neurotransmisores por la MAO.

El tratamiento electroconvulsivo (TEC), que estimula con electricidad una convulsión generalizada, es un tratamiento muy eficaz para la depresión grave[62, 63]. Dado que el componente motor de la convulsión no contribuye a los efectos terapéuticos del tratamiento, la TEC moderna siempre se administra bajo anestesia general con relajación muscular completa. En promedio, se administran 6 a 8 tratamientos a intervalos de 2 días en un período de 2 a 4 semanas.

En la fototerapia, o tratamiento con luz, se usa luz artificial para influir en la producción de melatonina y el funcionamiento de los sistemas de catecolaminas. A menudo es un tratamiento de primera línea para la depresión relacionada con cambios estacionales, como el TAE[64].

El litio y varios anticonvulsivos se emplean en el tratamiento de la depresión bipolar. Se desconoce el mecanismo exacto de acción del litio. Se sabe que inhibe la acumulación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y puede regular a la baja sistemas de segundo mensajero relacionados con receptoresunidos a AMPc[10]. También se ha demostrado que los anticonvulsivos, en especial carbamazepina y valproato, son eficaces contra la depresión bipolar. Sin embargo, no se comprende del todo el mecanismo por el cual actúan estos fármacos. Una teoría pro-pone el bloqueo de los efectos del aminoácido excitatorio glu tamato[10].

En la actualidad se consideran tratamientos para la depresión, como estimulación del nervio neumogástrico y estimulación magnética transcraneal, que no reacciona a las intervenciones farmacológicas. Aún es incierta la eficacia de estos tratamientos[65, 66].

La psicoterapia se incluye en la mayoría de las directrices de práctica para la depresión y es un componente importante del tratamiento de personas y familias con trastornos depresivos mayores. Los sujetos y sus familias pueden aprender a manejar sucesos estresantes de la vida y sanar relaciones interpersonales dañadas. Entre los tratamientos más eficaces están terapia interpersonal, terapia cognitiva-conductual y terapia de resolución de problemas[67]. Además, en un metaanálisis de 23 estudios se descubrió que la psicoterapia psicodinámica produjo grandes reducciones en los síntomas de depresión, las cuales se mantuvieron en el seguimiento de un año[68]. Se observó que la psicoterapia psicodinámica a corto plazo (PPCP) individual fue tan eficaz como otras psicoterapias en el período postratamiento y en el seguimiento. Existe acuerdo general en que sin psicoterapia en tándem con

medicación, los resultados a largo plazo son difíciles si no imposibles de mantener.

Por desgracia, muchas personas con trastorno bipolar no creen que necesiten tratamiento, en particular durante la fase maníaca de la enfermedad, y tienden a automedicarse con alcohol o fármacos. No es raro que las personas con depresión bipolar reciban el diagnóstico de adicción. Cuando se encuentran en la fase maníaca, a menudo se sienten excepcionalmente creativas y talentosas. Al ayudar a los enfermos a tomar la decisión de someterse a tratamiento, es importante que entiendan que éste no afectará su creatividad.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad se caracterizan por intenso temor que ocurre sin un suceso potencialmente peligroso precipitante, acompañado de manifestaciones subjetivas y objetivas. Del mismo modo en que el duelo es una respuesta normal a la pérdida personal, la ansiedad es una respuesta normal a situaciones amenazantes. Los trastornos de ansiedad son los de mayor prevalencia entre los trastornos psiquiátricos. Los trastornos de ansiedad afectan a alrededor del 28,8% de todas las personas, más a menudo a mujeres que a varones[69]. Las mujeres tienen un 60% mayor probabilidad que los varones de experimentar un trastorno de ansiedad en algún momento de la vida.

Un componente clave de los trastornos de ansiedad es un mayor temor acompañado de manifestaciones subjetivas y objetivas. Las primeras van de mayor conciencia hasta intenso temor de desastre o muerte inminentes. Las manifestaciones objetivas, que ocurren con la activación de la cascada simpática a través del eje HHS, incluyen inquietud, sudoración, palpitaciones y aumento de frecuencia cardíaca y presión arterial, sequedad de boca y deseo de correr y escapar. Según el sistema de clasificación del *DSM-IV-TR*, la ansiedad se subdivide en 5 tipos, con base en las características clínicas y la respuesta a los fármacos: trastorno de pánico, TEPT, trastorno de ansiedad generalizado, fobia social, y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)[5]. El nuevo *DSM-V* coloca el TEPT en la categoría diagnóstica de trastornos relacionados con trauma y separa el TOC en su propia categoría diagnóstica[6]. El TEPT se considera en el capítulo 9. Por lo tanto, aquí se exponen trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, TOC y fobia social.

Trastorno de pánico

El trastorno de pánico es un problema discapacitante que se observa en

situaciones de atención primaria[70, 71]. Se ha informado que ocurre del 3% al 8% de las personas atendidas por médicos de atención primaria. Su frecuencia es del doble en mujeres que en varones, y al parecer tiene distribución bimodal en edad de inicio, con un máximo a finales de la adolescencia y un segundo máximo a mediados de la cuarta década[70]. El diagnóstico de trastorno de pánico puede hacerse más difícil por la presencia de síntomas como dolor torácico y disnea, que también se relacionan con trastornos potencialmente más graves. Con frecuencia quienes tienen ataques de pánico son atendidos inicialmente en salas de urgencia, convencidos de que están experimentando un ataque cardíaco.

Las personas con trastorno de pánico tienen a menudo ataques caracterizados por síntomas neurológicos (mareo o vértigo, parestesias, desmayo), cardíacos (taquicardia, dolor precordial, palpitaciones), respiratorios (disnea, sensación de asfixia o ahogamiento), sudoración, náuseas o malestar abdominal, y psicológicos (sensación de zozobra inminente, temor de morir, sensación de irrealidad). Los ataques de pánico, que son inesperados y no relacionados con sucesos externos, suelen durar 15 min a 30 min, pero a veces continúan por 1 h. Son comunes las comorbilidades, y el 91% de quienes sufren trastorno de pánico también tienen otro trastorno psiquiátrico[10]. No son raros depresión, otros trastornos de ansiedad y trastornos de adicción. La agorafobia se relaciona de cerca con el trastorno de pánico en que las personas con agorafobia evitan cualquier situación en que sería difícil obtener ayuda y temen sentir temor. Se piensa que la mayor incidencia de trastornos de adicción se debe a un esfuerzo por automedicarse a fin de aminorar la ansiedad. Al parecer, en la etiología de los ataques de pánico figuran factores ambientales y sucesos estresantes de la vida[71, 72]. Los niños que sufren ansiedad por separación a menudo experimentan trastorno de pánico cuando adultos. Además, traumas tempranos como desventajas socioeconómicas y antecedente de abuso físico o sexual se relacionan con el desarrollo de trastorno de pánico[66, 67]. Alrededor del 80% de las personas con trastorno de pánico informan factores estresantes vitales mayores durante los 12 meses previos[71]. Se observan tasas significativamente mayores de trastorno de pánico en blancos que en afroestadounidenses, asiáticos y latinos[73].

Los estudios neurofisiológicos sugieren que los ataques pueden deberse a una «red de temor» con sensibilidad anómala que está centrada en la amígdala e implica interacciones con la corteza prefrontal[10]. Proyecciones desde la amígdala hacia sitios en hipotálamo y tallo encefálico explican muchos de los

signos observados (p. ej., sudoración, aumento de la frecuencia cardíaca, respuestas respiratorias) de la respuesta de temor[10]. Las reacciones a la medicación indican que múltiples mecanismos y neurotransmisores están implicados en el inicio del ataque de pánico. Norepinefrina, serotonina y GABA son los 3 neurotransmisores que más se vinculan con este trastorno[10]. Se ha descubierto que las personas que experimentan ataques de pánico tienen concentraciones un tanto menores de serotonina que quienes no presentan enfermedad mental conocida, pero se desconoce el mecanismo de ese decremento.

El tratamiento incluye la utilización de terapias conductuales, psicológicas y farmacológicas. Todos los antidepresivos, excepto el bupropión, son eficaces en el tratamiento de los trastornos de pánico. Hay pruebas crecientes de la mayor eficacia de los IRSS en el tratamiento del pánico, pero la respuesta plena a la medicación puede tardar 12 semanas o más[10]. Muchas personas requieren el consumo de más de una clase de medicamento para el manejo de los ataques de pánico. Sin embargo, el tratamiento tiene la máxima eficacia cuando la psicoterapia centrada en cambios cognitivo-conductuales se incluye como parte de un programa amplio. Si se tratan de manera inadecuada, las personas con trastorno de pánico con frecuecia desarrollan fobias, en particular agorafobia, que puede ser tan debilitante que el sujeto no puede salir de su casa[10, 42].

Trastorno de ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizada fue reconocido en 1980 en el *DSM-III* como una entidad separada del trastorno de pánico. Desde entonces, los criterios diagnósticos se han refinado en un intento por mejorar la capacidad de los especialistas de discriminar la enfermedad. La caracteristica central del trastorno de ansiedad generalizada es preocupación excesiva prolongada (>6 meses) que la persona no controla con facilidad. Entre las características de la afección están tensión muscular, hiperactividad neurovegetativa, vigilancia y expectación aprensiva (respuesta de sobresalto exagerada, incapacidad de concentrarse). Se piensa que a todos los trastornos de ansiedad subyace la desregulación de neurotransmisores. El neurotransmisor GABA y sus receptores se relacionan con síntomas of ansiedad, esto es, la insuficiencia de GABA incrementa estos síntomas, al igual que el exceso de norepinefrina y glutamato. Las benzodiazepinas (p. ej., clordiazepóxido, diazepam) son particularmente eficaces para tratar este trastorno. Dichos fármacos elevan la actividad del receptor de GABA, que incrementa el flujo de iones cloruro a

través de la membrana celular, hiperpolarizándola y por tanto inhibiendo el disparo de las células blanco[10]. La buspirona es otro fármaco eficaz para tratar el trastorno de ansiedad generalizada, pero puede tardar hasta 2 semanas en producir efectos ansiolíticos y hasta 6 semanas en lograr sus máximos beneficios. Los IRSS se usan también en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, y se piensa que causan la normalización de la hiperactividad límbica, paralímbica y frontal. Otros fármacos usados en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada son otros antidepresores (tricíclicos y atípicos) y bloqueadores β-adrenérgicos; estos últimos bloquean los síntomas de ansiedad más que tratar el trastorno de ansiedad mismo.

Trastorno obsesivo-compulsivo

El TOC es un trastorno de ansiedad caracterizado por obsesiones recurrentes (pensamientos repetidos) y compulsiones (actos repetidos)[5, 6]. Para definirse como compulsiva, la conducta (actividades como lavado de manos, ordenación de objetos o verificación o actividades mentales como rezar, contar o repetir palabras) debe repetirse en exceso y la repetición no debe relacionarse con ninguna condición ambiental. Esas conductas consumen tiempo o son perturbadoras para la persona. Por lo común, la persona que experimenta los síntomas reconoce que los rituales son irracionales. Por ejemplo, es posible que la persona deba revisar la estufa muchas veces antes de poder ir a trabajar o revisar las escaleras en el trabajo repetidamente para asegurarse de que estén en buen estado. Se estima que la prevalencia de por vida es del 2% en Estados Unidos, con edad promedio de inicio de alrededor de 19 años[74, 75]. El TOC se subdiagnostica con frecuencia en niños, porque puede parecer un problema de conducta con explosiones de ira impulsivas y por tanto confundirse con trastornos de déficit de atención o bajo desempeño escolar[10, 42]. Este trastorno se observa con igual frecuencia en varones y mujeres, y hay mayor prevalencia entre familiares[75]. Son comunes las comorbilidades; síndrome de Tourette y TOC coinciden con frecuencia[76].

Aunque la neurofisiología del TOC sigue en investigación, el modelo anatómico general sugiere disfunción de la corteza prefrontal y estructuras de los ganglios basales, en particular el núcleo caudado y el globo pálido[77]. En estudios más recientes con técnicas de neuroimagenología se ha observado mayor actividad en la corteza orbitofrontal, la corteza anterior del cuerpo calloso, y el núcleo caudado[78]. También se ha identificado metabolismo de glucosa en estas zonas del encéfalo[79].

El diagnóstico de TOC se basa en los antecedentes y la observación

clínica. Los métodos de tratamiento para TOC incluyen terapia conductual (que implica exposición a situaciones temidas y prevención de la conducta compulsiva), terapia cognitiva (en la cual se cuestionan los pensamientos maladaptativos), y medicamentos específicos. Alrededor del 50% al 60% de las personas con TOC reaccionan a los IRSS, pero a menudo requieren una dosis mayor de la prescrira para el tratamiento de la depresión. El ATC clomipramina a veces se prescribe en caso de respuesta deficiente a los IRSS, y en casos graves puede agregarse un antipsicótico atípico. El trastorno es particularmente susceptible a la terapia cognitiva-conductual y para la mayoría de las personas con TOC, el mejor método es combinar esta terapia con medicación[10, 42].

Fobia social

Las fobias están entre los trastornos de ansiedad más comunes; se estima que hasta el 25% de la población sufre algún tipo de fobia[10]. Las fobias específicas incluyen un objeto temido como un animal, tormentas, alturas, enfermedad, lesión, muerte o alguna combinación de ellos. La fobia social, también llamada *trastorno de ansiedad social*, es un temor generalizado o específico, intenso, irracional y persistente de ser escudriñado o evaluado negativamente por otros. Entre los criterios diagnósticos se incluyen desarrollo de síntomas de ansiedad cuando la persona se expone a la situación social temida, reconocimiento de que el temor es irracional, evasión de la situación social e interferencia de la ansiedad o la conducta de evasión en la rutina normal de la persona. El temor no debe relacionarse con los efectos fisiológicos de una sustancia y debe estar presente por un mínimo de 6 meses[5].

La fobia social es un trastorno bastante común con prevalencia de por vida del 12% y una ligera tendencia a ocurrir más a menudo en mujeres que en varones[80]. Es típico que se inicie entre los 11 y 19 años de edad. Los principales efectos adversos de la fobia social se perciben en el trabajo y la escuela, donde causan merma de poder adquisitivo y estado socioeconómico. Además, alrededor de la mitad de las personas con fobia social también tienen un problema de drogadicción o alcoholismo.

Varios fármacos han sido eficaces en el tratamiento de la fobia social, como IRSS, benzodiazepinas e IMAO. Los bloqueadores β-adrenérgicos son útiles en situaciones específicas de desempeño social. El trastorno también ha reaccionado particularmente bien a las terapias conductual y cognitiva.

Trastornos por consumo de drogas

El *DSM-IV-TR* emplea el término *trastornos por consumo de drogas* para incluir abuso de drogas y dependencia de drogas[5]. El *abuso de drogas* se refiere al consumo repetido de alcohol u otras drogas, con el resultado de problemas funcionales. Por *dependencia* se entiende las conductas exhibidas cuando una persona es incapaz de controlar el consumo de drogas o alcohol y continúa consumiéndolos a pesar de las consecuencias negativas. La *adicción* es un término difícil de definir; no existe consenso claro en una definición ni se le define en el *DSM-IV-TR*. El término suele describir una combinación de deseo intenso de la droga, consumo compulsivo y alto riesgo de recaída después de la abstención. Los problemas relacionados con el abuso de alcohol y otras drogas cobran una enorme cuota a las personas y las familias, incluidos costos económicos, sociales y físicos, y ha alcanzado proporciones epidémicas en Estados Unidos. En un gran sondeo national realizado en 2010 con más de 68 000 personas, la mitad de los estadounidenses de 12 años o más informaron consumir alcohol (51,8%)[81]. Alrededor de la cuarta parte (23,1%) de las personas de 12 años o más bebieron de manera desmedida al menos una vez en los 30 días previos al sondeo y el 6,7% de la población de 12 años de edad o más, 16,9 millones de personas, informaron consumir grandes cantidades de alcohol. En 2010, un estimado de 22,6 millones de estadounidenses de 12 años de edad o más eran consumidores actuales (en el último mes) de drogas, lo cual significa que habían consumido una droga durante el mes previo a la entrevista del sondeo. Algunas drogas son alcohol, tabaco, marihuana y fármacos usados de modo inapropiado, además de otros compuestos (p. ej., pegamento). En un estudio reciente se observó un aumento drástico en el número de visitas a la sala de urgencias, en especial de adultos jóvenes, relacionadas con el abuso de bebidas energéticas no alcohólicas[82]. La incidencia en el consumo de todas las drogas está aumentando en la población más joven[81]. Aunque el consumo excesivo de drogas puede dañar el encéfalo de cualquier persona, el encéfalo en desarrollo es particularmente vulnerable a las consecuencias a largo plazo.

Etiología y fisiopatología

Aunque el abuso en el consumo de drogas no es un problema nuevo—las personas han abusado en su comsumo por miles de años—, la comprensión de abuso y adicción como enfermedades es más reciente. La investigación actual en marcha señala hacia una etiología multifactorial compleja, que incluye

componentes neurofisiológicos, psicosociales, del desarrollo y ambientales que conducen a adicción. La automedicación de los síntomas relacionados con trastornos psiquiátricos es otro motivo por el cual una persona puede iniciar el abuso en el consumo de drogas. Los trastornos de abuso en el consumo de drogas son más comunes en personas con trastornos del estado de ánimo y de ansiedad y esquizofrenia, todas las cuales constituyen poblaciones con concentraciones alteradas del neurotransmisor dopamina[83]. Los datos epidemiológicos indican que existe elevada comorbilidad entre farmacodependencia y depresión. Alrededor del 40% de las personas con abuso o dependencia de alcohol también satisfacen los criterios para trastorno depresivo mayor, y quienes abusan de drogas tienen 20 veces mayor probabilidad de cometer suicidio que la población general[10]. La investigación también ha indicado que existe alta comorbilidad entre el consumo de marihuana y estrés postraumático[84] y depresión[85].

Se piensa que el consumo habitual de drogas, incluido alcohol, induce adaptaciones en sistemas encefálicos que alteran las vías de dopamina normales e incrementan la transmisión por dopamina, y que una vía neural llamada *sistema de dopamina mesolímbico* controla el paso de señales que regulan impulsos biológicos y motivación. Estas neuronas envían sus axones al núcleo acumbente, el cuerpo estriado de los ganglios basales, y la corteza frontal. Los fármacos que facilitan la transmisión por dopamina favorecen los procesos por los cuales estímulos por lo demás neutros adquieren propiedades de incentivo y reforzamiento y facilitan la conducta de búsqueda de droga[10, 86]. Algunas drogas, como cocaína y anfetaminas, elevan la concentración de dopamina en el núcleo acumbente al bloquear el transportador de dopamina, con lo cual prolongan el tiempo que la dopamina permanece en la hendidura sináptica. Aunque muchas drogas alteran la concentración de dopamina, no todas actúan a través del transportador de dopamina. La nicotina, quizá la más adictiva de todas las drogas, favorece la liberación de dopamina al actuar en receptores colinérgicos presinápticos.

El efecto de recompensa al abusar del consumo de drogas no se debe sólo a la liberación de dopamina. A medida que se desarrolla la adicción, el comportamiento también es influido por una vía glutamatérgica. La glutamina es el principal transmisor excitatorio en el encéfalo y la médula espinal. En estudios con animales sobre estímulos para la recaída se ha observado que la exposición a un indicio relacionado con en el consumo de la droga (p. ej., estrés o una sola dosis de la sustancia) causa la activación de proyecciones glutamatérgicas desde zonas del encéfalo que estimulan la liberación de

dopamina desde el núcleo acumbente[86]. Además, se ha informado aumento de las concentraciones de GABA (un neurotransmisor que activa receptores inhibitorios) durante la intoxicación alcohólica y el consumo de opioides[86]. Al parecer los agonistas de opioides son recompensadores porque inhiben neuronas GABAérgicas que normalmente suprimen neuronas dopaminérgicas.

Tratamiento

Para el tratamiento de la adicción es necesario comprender las alteraciones fisiológicas en el funcionamiento encefálico que pueden causar recaída, incluso tras años de abstinencia. Entre los factores precipitantes de recaídas están estrés, indicios ambientales y exposición a la sustancia. Las recaídas no son raras y no deben considerarse fallos del tratamiento, sino más bien un reflejo de la naturaleza de la enfermedad. Dado que existe elevada comorbilidad entre depresión y farmacodependencia, el tratamiento profesional de problemas psiquiátricos preexistentes a menudo reduce el consumo de drogas y ayuda a prevenir la recaída. Los tratamientos son variados e incluyen intervenciones biológicas, conductuales y psicosociales. Las intervenciones biológicas se emplean en el mantenimiento de la recuperación de la dependencia de alcohol y opioides, como la heroina. La metadona, usada en adicciones a opioides, tiene las propiedades narcóticas de adicción y sedación, pero carece de los efectos eufóricos de la heroína y otros opioides. La buprenorfina es un analgésico aprobado en fecha reciente para el tratamiento de adicciones a opioides con menos propiedades eufóricas y sedantes que la metadona. La naltrexona se usa en el tratamiento de las adicciones a alcohol y opioides y actúa bloqueando los receptores de opioides y los efectos eufóricos. Sin embargo, no elimina el deseo intenso de consumir. Estos medicamentos funcionan mejor si se administran junto con otras terapias, como grupos de autoayuda (Alcohólicos Anónimos), terapia individual, terapia familiar, contrato conductual y adiestramiento en habilidades sociales[42].



depende de una multitud de factores, que incluyen trauma acumulativo y del desarrollo y circunstancias peritraumáticas como apoyos sociales, vinculación, y el perfil neurobiológico y psicológico de la persona. Estos factores causan cambios en el encéfalo y en el funcionamiento neural. La investigación reciente ha profundizado en la comprensión de cómo esta compleja interacción contribuye a la psicopatología y por tanto al modo en que un individuo puede fortalecerse contra los destrozos del trauma. A través de la identificación de aquellos que son vulnerables y están en riesgo de desarrollar psicopatología, los especialistas pueden comenzar a seleccionar intervenciones que fomenten la resiliencia y mantengan el bienestar psicológico. La resiliencia es la capacidad de adaptarse con éxito a factores estresantes extremos. Entre los factores psicobiológicos de resiliencia que se han

identificado están emociones positivas u optimismo y humor, estilo de afrontamiento activo, flexibilidad cognitiva, brújula moral, ejercicio físico y apoyo social[38]. Sin duda el cuerpo de conocimiento creciente sobre la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos continuará llevando a psicoterapias y conductas de vida para favorecer la resiliencia y la prevención de trastornos psiquiátricos.

El término cognición se refiere a todos los procesos por los cuales la información sensorial se transforma, reduce, elabora, almacena, recupera y utiliza. Implica la percepción de señales sensoriales y la capacidad de aprender y manipular nueva información, reconocer objetos familiares y recuperar experiencias pasadas, resolver problemas, pensar de manera abstracta y hacer juicios. La demencia es un síndrome de deterioro del funcionamiento cognitivo lo suficientemente grave para interferir en el desempeño ocupacional o social[87, 88]. Es un trastorno discapacitante común en adultos mayores, y constituye un problema de salud pública creciente debido a la cantidad de adultos mayores que experimentan pérdida cognitiva.

TRASTORNOS DE MEMORIA Y COGNICIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar las causas relacionadas con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia frontotemporal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Wernicke-Korsakoff y enfermedad de Huntington.
- Describir los cambios que ocurren en el tejido encefálico con la

enfermedad de Alzheimer.

Envejecimiento cognitivo normal

La memoria sufre un deterioro lento pero progresivo a lo largo de la vida, y es importante distinguir lo que puede denominarse «envejecimiento cognitivo normal» de trastornos de memoria y cognición. Por supuesto, muchos adultos mayores permanecen intelectualmente intactos y hacen contribuciones sobresalientes a edad avanzada.

La memoria a corto plazo suele preservarse bien durante el envejecimiento cognitivo normal a menos que se ejerza una alta demanda en los recursos de procesamiento[88]. Sin embargo, los adultos mayores pueden tener mayor dificultad que personas más jóvenes para manipular la información que se mantiene en la memoria a corto plazo. Con respeto a la memoria a largo plazo, hacia los 50 años de edad son evidentes deterioros relacionados con la edad en la recordación libre de relatos y listas de palabras. Sin embargo, cuando se proporciona estructura mediante el consumo de indicios para reconocimiento, las diferencias por edad disminuyen, lo cual sugiere mayor deterioro de los procesos de recuperación que de codificación y recuperación[88, 89].

Los problemas de memoria relacionados con el envejecimiento normal tienden a reflejar un decremento generalizado en la eficiencia con que la información se procesa y recupera. El recuerdo de un suceso puede basarse en la recuperación que se acompaña de la colecta de detalles específicos o en la sensación de que el suceso es antiguo o nuevo, según su familiaridad[88]. Hay pruebas de que la colecta depende más del hipocampo y la familiaridad depende más de la corteza entorrinal, que transmite información hacia y desde el hipocampo. El envejecimiento saludable tiene mayores efectos en la colecta que en la familiaridad[88]. La conciencia es resultado de mucho más que 1 o 2 zonas del encéfalo: es consecuencia de una enorme red nerviosa[90].

Las pruebas sugieren que el conocimiento se adquiere en primer lugar a través del procesamiento en una de las 3 cortezas de asociación polimodal (las cortezas prefrontal, límbica y parietal-occipital-temporal) que sintetizan información sensorial visual, auditiva y somática[90, 91]. A partir de aquí la información se transmite a una serie de cortezas parahipocámpicas y perirrinales; luego a corteza entorrinal, circunvolución dentada, hipocampo y subículo; y finalmente de vuelta a la corteza entorrinal. Desde aquí la

información se envía de vuelta a las cortezas parahipocámpicas y por último de regreso a las áreas de asociación polimodal de la neocorteza[92]. Por tanto, en el procesamiento de la información para almacenamiento en la memoria explícita, la corteza entorrinal tiene funciones dobles. Es la principal fuente (aferente) para el hipocampo, y es la principal receptora (eferente) desde el hipocampo. Con el envejecimiento, al parecer se reduce la conectividad en la red que comunica el hipocampo y las cortezas de asociación pero aumenta en la que conecta las cortezas entorrinal y de asociación[88]. Esto sugiere que los adultos mayores pueden compensar déficits hipocámpicos dependiendo más de la corteza entorrinal.

En un principio se creía que el establecimiento y la recuperación de recuerdos se debían principalmente a la acción de un solo neurotransmisor, la acetilcolina. Esto condujo al desarrollo de inhibidores de acetilcolinesterasa para tratar el deterioro cognitivo. El ulterior reconocimiento del cometido del receptor de glutamato *N*-metil-d-aspartato llevó al desarrollo de la memantina. En fechas más recientes se reconoció que varios neuropéptidos (neuropéptido Y, orexina A y los péptidos opioides endógenos) también tienen una función importante en la memoria[88]. Aunque estos péptidos tienen el potencial de favorecer la memoria en concentraciones bajas, pueden inhibirla en concentraciones altas. También están surgiendo datos de que varias hormonas gastrointestinales podrían contribuir a la memoria, como lo evidencia la observación de que las tareas aprendidas antes de una comida se recuerdan mejor más adelante[88]. Se piensa que esto se relaciona con la liberación de la hormona gastrointestinal colecistocinina, la cual, al estimular fibras nerviosas aferentes sensitivas en el duodeno, señaliza al nervio neumogástrico, lo que con el tiempo conduce a la activación de neuronas en el hipocampo[93]. Un péptido orexígeno, la grelina, que se produce en el fondo del estómago, tiene receptores en el hipocampo y se piensa que también favorece la memoria[94].

Demencia

La demencia o disminución cognitiva no normativa puede ser causada por cualquier trastorno que dañe de modo permanente grandes áreas de asociación de los hemisferios cerebrales o áreas subcorticales que favorecen memoria y aprendizaje. El National Institute of Neurological Disorders and Stroke define demencia como «grupo de síntomas causados por trastornos que afectan el encéfalo. No es una enfermedad específica. Las personas con demencia pueden no ser capaces de pensar con la suficiente claridad para realizar actividades

normales, como vestirse o comer. Suelen perder su capacidad de resolver problemas o controlar sus emociones. Su personalidad a menudo cambia. Se agitan o ven cosas que no están ahí»[95]. Con base en criterios de la tercera y cuarta ediciones del *DSM* (*DSM-III* y *DSM-IV*), la característica esencial de la demencia es deterioro de la memoria a corto y largo plazo, que se relaciona con déficits en pensamiento abstracto, juicio y otras funciones corticales superiores, o cambio de personalidad. La alteración debe ser suficientemente grave para interferir en grado significativo en el trabajo o las actividades sociales[5]. Algunas causas comunes de demencia son enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), síndrome de Wernicke-Korsakoff, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson (EP) y demencia con cuerpos de Lewy. El 10% de todas las personas de más de 65 años de edad y hasta el 50% de las mayores de 85 años tienen demencia.

El diagnóstico de demencia se basa en la valoración del problema de presentación; los antecedentes de la persona que un informante proporciona; un examen físico y neurológico completo; la evaluación del estado cognitivo-conductual; y los estudios de laboratorio e imagenología. Los parámetros de práctica de la American Academy of Neurology recomiendan la neuroimagenología estructural, que puede incluir TC o IRM, y estudios para depresión, insuficiencia de vitamina B_{12}, e hipotiroidismo[96].

La depresión es la enfermedad tratable más común que puede simular demencia y debe excluirse cuando se considere un diagnóstico de demencia. Esto es importante porque el funcionamiento cognitivo suele volver al nivel de referencia después de que se trata la depresión. También se recomiendan evaluaciones en busca de hematoma subdural, infartos cerebrales, tumores cerebrales e hidrocefalia normotensa. Éstas y otras formas reversibles de demencia que deben descartarse pueden recordarse mediante la mnemotecnía DEMENTIA (demencia): *d* rogas (drogas y fármacos con actividad anticolinérgica), *e* moción (depresión), *m* etabolismo (hipotiroidismo), ojos y oídos (*eyes and ears* en inglés; disminución de visión y audición), hidrocefalia *n* ormotensa, *t* umor u otras lesiones ocupativas, *i* nfección (virus de la inmunodeficiencia humana o sífilis), y *a* nemia (insuficiencia de vitamina B_{12} o folato)[68].

Enfermedad de Alzheimer

Ocurre demencia del tipo de Alzheimer en la edad madura o avanzada y representa del 60% al 80% de todos los casos de demencia. El trastorno afecta

a más de 5,4 millones de estadounidenses, y podría ser la cuarta causa principal de muerte en Estados Unidos[97]. El riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad, y se estima que casi el 50% de las personas de 85 años o más viven con esta enfermedad, y que dos tercios son mujeres[98]. Se proyecta que, a menos que se descubra una cura o un medio de prevención, hacia el año 2050 habrá 16 millones de estadounidenses con enfermedad de Alzheimer[98].

Fisiopatología. Los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad de Alzheimer implican cambios neuropatológicos y de neurotransmisores. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por atrofia cortical y pérdida de neuronas, en particular en los lóbulos parietal y temporal[99] (figura 22-3). En caso de atrofia significativa, ocurre crecimientro ventricular (hidrocefalia) por la pérdida del tejido encefálico. Las principales características microscópicas de la enfermedad de Alzheimer son placas neuríticas (seniles), marañas neurofibrilares y angiopatía amiloidea[100]. Las *placas neuríticas* son placas o zonas planas formadas por grupos de terminales nerviosas en degeneración dispuestas alrededor de un centro de amiloide[100] (figura 22-4). El componente dominante del centro de amiloide es amiloide β (Aβ), un péptido derivado de la proteólisis de una proteína precursora de amiloide (PPA) más grande que abarca la membrana de lado a lado. Cada vez hay más pruebas de que el Aβ es la molécula crítica en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. La PPA de longitud completa tiene una región intracelular, una secuencia transmembrana y una región extracelular. La degradación normal de la PPA implica la ruptura en la parte media del dominio Aβ por una enzima α-secretasa proteolítica, con liberación de 2 fragmentos no amiloidógenos solubles. Sin embargo, la PPA también puede romperse en cualquier extremo del dominio, lo que ocasiona la liberación de Aβ intacto y altamente amiloidógeno que se acumula en placas seniles como fibrillas de amiloide. Hay al menos 3 formas distintas de enzimas secretasa (α, β y γ-secretasa). Las pruebas sugieren que la ruptura por β y γsecretasa genera Aβ[100].



FIGURA 22-3 • Atrofia encefálica cortical grave. Se observa atrofia frontotemporal grave que puede indicar enfermedad de Alzheimer o de Pick. La atrofia frontal indica cambios en el funcionamiento ejecutivo y deterioro del juicio (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1349). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las *marañas neurofibrilares*, presentes en el citoplasma de neuronas anómalas, consiste en proteínas fibrosas arrolladas entre sí de manera helicoidal (figura 22-5). Estas marañas son resistentes a la degradación química o enzimática, y persisten en el tejido encefálico mucho tiempo después de que la neurona en que se originaron ha muerto y desaparecido. Un componente de los filamentos helicoidales pares es una forma hiperfosforilada de manera anómala de la proteína τ, una proteína relacionada con microtúbulos axónicos que favorece el ensamblaje de los microtúbulos[99, 100].

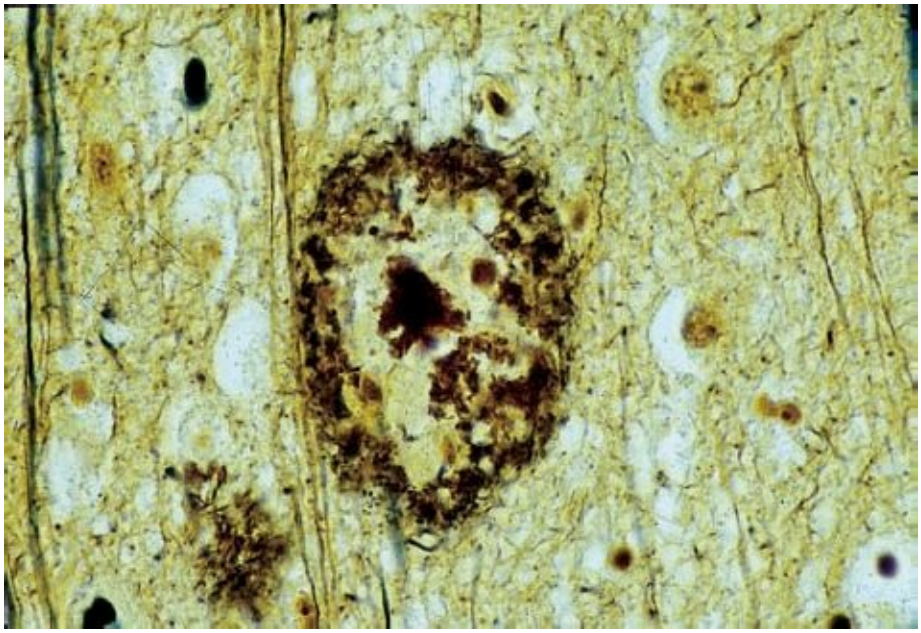


FIGURA 22-4 • Placas neuríticas con enfermedad de Alzheimer. Las placas son acumulaciones de amiloide B polimerizadas con un anillo de proyecciones neuríticas (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1345). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

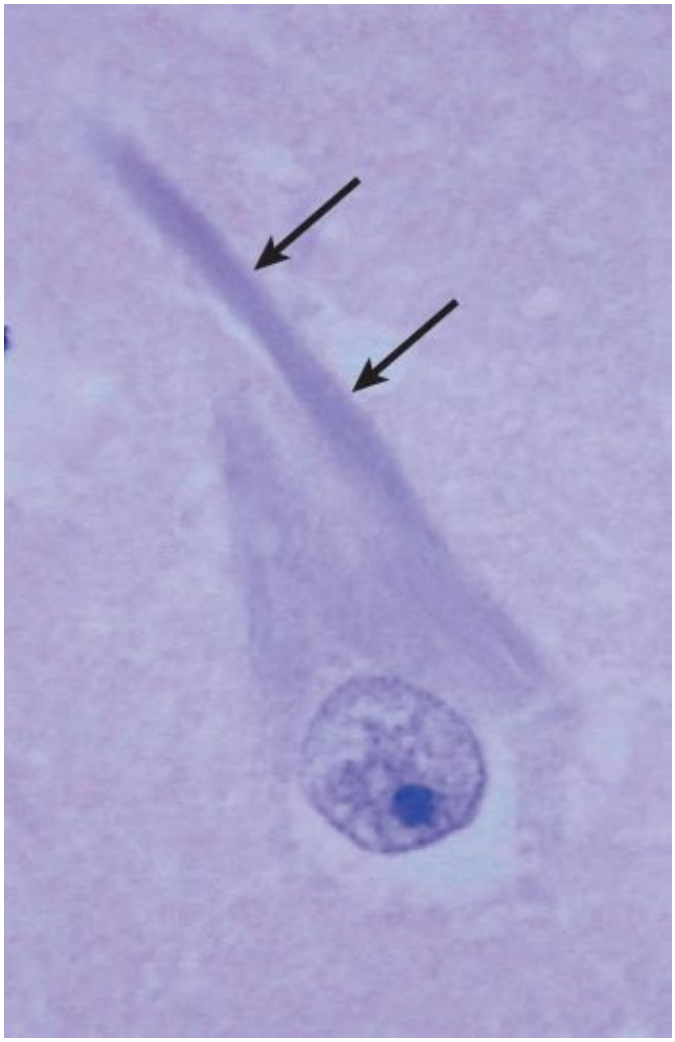


FIGURA 22-5 • Marañas neurofibrilares. Estas marañas consisten en acumulaciones intraneuronales de proteína τ. Los sitios y la complejidad de las marañas se correlacionan con los síntomas clínicos (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1346). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En el encéfalo de personas mayores que no presentan deterioro cognitivo se encuentran algunas placas y marañas. Al parecer el número y la distribución de las placas y marañas contribuyen al deterioro intelectual que ocurre en la enfermedad de Alzheimer. En personas con este trastorno, las placas y marañas y la pérdida neuronal y la reacción glial relacionadas son evidentes en una fase más temprana en la corteza entorrinal, se propagan por la formación hipocámpica y la isocorteza, y luego se extienden a la neocorteza[100]. Desde el punto de vista neuroquímico, la enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con decremento en el nivel de actividad de colina acetiltransferasa en corteza e hipocampo. Esta enzima es necesaria para la síntesis de acetilcolina, un

neurotransmisor relacionado con la memoria. La reducción de la colina acetiltransferasa guarda relación cuantitativa con el número de placas neuríticas y la gravedad de la demencia.

Es probable que la enfermedad de Alzheimer sea causada por varios factores que interactúan de modo diferente. El avance en la genética de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano hereditaria revela mutaciones en al menos 3 genes—el gen de la proteína precursora de amiloide (*AAP*) en el cromosoma 21; el gen de la presenilina 1 (*PS1*) en el cromosoma 14; y el gen de la presenilina 2 (*PS2*) en el cromosoma 1—que pueden causar enfermedad de Alzheimer en determinadas familias[64]. El gen *APP* se relaciona con una forma autosómica dominante de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y puede ensayarse en clínica. Las personas con síndrome de Down (trisomía 21) presentan los cambios patológicos de la enfermedad de Alzheimer y un descenso comparable en el funcionamiento cognitivo a edad relativamente temprana, por lo común en la quinta década de vida[99]. Virtualmente todas las personas con síndrome de Down exhiben las manifestaciones patológicas de la enfermedad de Alzheimer a medida que envejecen. PS1 y PS2, ambas proteínas intracelulares, son componentes de la γ-secretasa y quizá parte de un complejo multiproteínico que contiene el sitio proteolítico para la degradación de Aβ. Un cuarto gen, un alelo (∞4) del gen de la apolipoproteína E (ApoE) presente en el cromosoma 19, eleva el riesgo de enfermedad de Alzheimer y reduce la edad de inicio. ApoE puede unirse a Aβ y se encuentra en las placas, pero aún no se establece el modo en que este alelo incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer[99].

Aunque la edad es el mayor riesgo, se han identificado otros factores que elevan los riesgos de enfermedad de Alzheimer. Entre ellos se incluyen traumatismo encefálico, factores inflamatorios y estrés oxidativo. En algunos estudios se ha abordado el ejercicio como un posible factor de protección para el mantenimiento de la salud del hipocampo y el aumento de tamaño de éste[101].

Manifestaciones clínicas. La demencia tipo Alzheimer sigue un curso insidioso y progresivo, con supervivencia promedio de 8 a 10 años después del diagnóstico[97]. Los síntomas distintivos son pérdida de la memoria a corto plazo y negación de esta pérdida de la memoria, dificultad con el lenguaje y cambios conductuales[99]. Se han reconocido diversas etapas de la enfermedad, que van desde 4 hasta las muy matizadas 7 etapas identificadas por la Alzheimer Association[102]. Todas se caracterizan por cambios degenerativos progresivos[103]. El cambio inicial es sutil, caracterizado por pérdida de la

memoria a corto plazo que a menudo es difícil de distinguir del olvido normal de los adultos mayores, que suele ser informada por los cuidadores y negada por la persona. Aunque la mayoría de los adultos mayores tienen problemas para recuperar de la memoria información incidental y nombres propios, las personas con enfermedad de Alzheimer olvidan detalles importantes y no importantes al azar. Olvidan dónde se encuentran las cosas, se pierden con facilidad y tienen problemas para recordar citas y realizar nuevas tareas. Durante esta etapa ocurren cambios ligeros en la personalidad, como falta de espontaneidad, aislamiento social y pérdida del sentido del humor.

Cuando el trastorno avanza, la persona con enfermedad de Alzheimer pasa a la etapa moderada. Esta etapa puede durar varios años y es caracterizada por un deterioro más general del funcionamiento cognitivo. Durante esta etapa ocurren cambios en el funcionamiento cortical superior, que es necesario para lenguaje, relaciones espaciales y resolución de problemas. Puede ocurrir depresión en personas que son conscientes de sus déficits. Hay confusión extrema, desorientación, falta de autocrítica e incapacidad de realizar las actividades de la vida diaria. Se descuida la higiene personal y el lenguaje se deteriora a causa de la dificultad para recordar y recuperar palabras. Entre los cambios conductuales se incluyen agitación, problemas de sueño, inquietud y vagabundeo, agresión y suspicacia. Algunas personas se tornan hostiles y abusivas hacia los familiares. Las personas que ingresan en esta etapa se hacen incapaces de vivir solas y deben ser asistidas para tomar decisiones acerca de la colocación supervisada con familiares o amigos o en una institución de la comunidad.

La enfermedad de Alzheimer grave es la última etapa del trastorno. Se caracteriza por pérdida de la capacidad de reaccionar al ambiente. Las personas en esta etapa requieren cuidados totales y pasan la mayor parte del tiempo en cama. Es posible la muerte como resultado de complicaciones relacionadas con debilitamiento crónico.

Diagnóstico y tratamiento. La enfermedad de Alzheimer es en esencia un diagnóstico de exclusion. No hay marcadores bioquímicos periféricos o pruebas para el trastorno. El diagnóstico sólo puede confirmarse por examen microscópico de tejido que se obtiene por biopsia cerebral o en la necropsia. El diagnóstico se basa en los datos clínicos. Es muy difícil predecir si a una persona con deterioro cognitivo leve le avanzará a enfermedad de Alzheimer.

Las intervenciones diagnósticas para enfermedad de Alzheimer implican numerosos pasos y se ha desarrollado un algoritmo de diagnóstico diferencial en este trastorno[103]. Para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se

requiere la presencia de demencia establecida por examen clínico y documentada por los resultados de un miniexamen del estado mental, una Blessed Dementia Test, o una prueba del estado mental similar; la ausencia de alteraciones en la conciencia; el inicio entre los 40 y 90 años de edad, más a menudo después de los 65 años de edad; y la ausencia de trastornos sistémicos o encefálicos que pudieran explicar los déficits de memoria o cognitivos. Se realizan imagenología encefálica, TC o IRM para excluir otra enfermedad del encéfalo. Deben realizarse estudios metabólicos básicos para causas reversibles conocidas de demencia como insuficiencia de vitamina B_{12}, disfunción tiroidea y desequilibrio electrolítico.

No hay tratamiento curativo para la demencia de Alzheimer. Se usan fármacos principalmente para frenar la progresión y controlar depresión, agitación o trastornos del sueño. Dos objetivos importantes de los cuidados son mantener la socialización de la persona y dar apoyo a la familia. Se han extendido los grupos de autoayuda que dan apoyo a familiares y amigos, con recursos de la Alzheimer Disease and Related Disorders Association. Se dispone de centros de cuidados diurnos y relevo en muchas zonas para dar alivio a los cuidadores y estimulación apropiada al paciente.

Aunque en la actualidad no hay un tratamiento farmacológico curativo para la enfermedad de Alzheimer, algunos son promisorios en términos de frenar el avance de la enfermedad. Se ha demostrado que los inhibidores de colinesterasa son eficaces en este sentido al potenciar la acción de la acetilcolina disponible[104, 105]. Estos fármacos—donepezilo, rivastigmina y galantamina—inhiben la acetilcolinesterasa, con lo que previenen el metabolismo de la acetilcolina endógena y se usan en las primeras etapas de la enfermedad para deterioro cognitivo leve. Hasta la fecha, tal tratamiento no ha detenido el avance del trastorno, pero puede frenarlo en unos 6 a 12 meses. Los efectos terapéuticos cesan cuando la medicación se suspende.

La memantina, un antagonista de *N*-metil-d-aspartato, ha sido eficaz para la enfermedad de Alzheimer moderada a grave[105]. Puede actuar interfiriendo en la excitotoxicidad glutamatérgica causada por la isquemia y los depósitos de amiloide relacionados con la enfermedad, o puede inducir mejoría sintomática a través de sus efectos en el funcionamiento de neuronas del hipocampo. Este fármaco, como los inhibidores de colinesterasa, no revierte la enfermedad, pero causa un retraso modesto en la pérdida funcional.

Aunque no se han identificado fármacos que curen la enfermedad de Alzheimer, en múltiples estudios se buscan variables no farmacológicas que puedan influir o no en una persona para experimentar la demencia de la

enfermedad de Alzheimer o algún otro tipo de demencia. Por ejemplo, en un estudio se investigó si las personas con síndrome metabólico estaban en mayor riesgo de presentar demencia y se encontró que el diagnostico de dicho síndrome a edad avanzada no era un predictor de demencia[106]. Sin embargo, las personas con carcinoma bucal avanzado estaban en mayor riesgo de disfunción cognitiva y la cantidad de funcionamiento cognitivo perdido se correlacionó con el tamaño del tumor[107]. Otro estudio mostró que las personas con lesiones encefálicas graves no estaban en mayor riesgo de demencia más tarde[108]. En otra investigación, las personas con marcha lenta estuvieron en mayor riesgo de resultados adversos y esto tuvo alta correlación con el diagnóstico de «fragilidad» o padecimiento del síndrome de fragilidad, que incluye algún tipo de demencia[109]. Podría esperarse que la consistencia de médico y administrador del caso fuera significativa para obtener un diagnóstico más temprano e iniciar algún tratamiento más temprano. Sin embargo, en un estudio se demostró que el empleo de la administración de caso en personas con síntomas incipientes de demencia y sus cuidadores no hacía una diferencia en la atención global de la persona y su avance a una demencia más extensa[110]. En el otro extremo del continuo, se descubrió que la demencia guarda estrecha correlación con fractura de cadera y con aumento de morbilidad y mortalidad postoperatorias[111].

Los fármacos psicotrópicos, como antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo, pueden usarse para ayudar al manejo conductual de la enfermedad. Entre las intervenciones también se incluyen ajustes ambientales, intervención conductual y educación y apoyo para los cuidadores. El apoyo a los cuidadores es esencial porque ellos son responsables de supervisar a los pacientes que viven en la comunidad y continúan visitando y dando apoyo después del internamiento. Asimismo son responsables de administrar medicamentos, aplicar tratamientos no farmacológicos y promover la salud y el bienestar generales de la persona.

Demencia vascular

La demencia vascular es causada por lesión encefálica como resultado de daño isquémico o hemorrágico. Alrededor del 1% al 4% de las demencias son de origen vascular y la edad creciente es la variable de riesgo más significativa para experimentar un accidente cerebrovascular[112]. La incidencia se relaciona de cerca con hipertensión, pero también con arritmias, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, defectos de los lípidos, diabetes mellitus, vasculitis autoinmunitaria e infecciosa, y tabaquismo[99].

La demencia vascular difiere de la enfermedad de Alzheimer en su presentación y las anomalías tisulares. Lentitud del funcionamiento psicomotor es una característica clínica principal de esta demencia y a menudo hay síntomas de depresión[99]. El inicio puede ser gradual o abrupto, la evolución suele ser un avance escalonado y hay síntomas neurológicos focales relacionados con zonas locales de infarto.

Demencia frontotemporal

El término DFT se refiere a un grupo de trastornos raros que causan atrofia de los lóbulos frontal y anterior del encéfalo[112, 113]. Al principio llamada *enfermedad de Pick*, la DFT ahora alude a un síndrome que comprende afasia progresiva primaria, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y demencias semánticas[112]. La frecuencia es la misma en varones y en mujeres, con inicio entre los 35 y 75 años de edad[87]. Hay 2 presentaciones clínicas bien diferenciadas que reflejan los síntomas de DFT: conductual y del lenguaje. La primera es más común, con presentaciones conductuales de acciones desinhibidas e impulsivas o apatía, y comportamiento social inapropiado. Las anomalías conductuales pueden ser muy extremas y diagnosticarse erróneamente como esquizofrenia o depresión psicótica. El segundo tipo de DFT implica alteraciones de la comprensión o expresión del lenguaje. No hay pérdida sustancial de la memoria, como en la enfermedad de Alzheimer[112].

El diagnóstico se basa en evidencias de deterioro cognitivo y exclusión de otras enfermedades que causan déficits cognitivo-conductuales. La neuroimagenología puede ser útil para distinguir la DFT de otros tipos de trastornos cognitivos. De manera característica, la imagenología estructural revela atrofia de la parte anterior del lóbulo temporal y del lóbulo frontal. El avance de la enfermedad es inexorable y la muerte ocurre en 2 a 10 años. La causa inmediata del fallecimiento suele ser infección.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La ECJ es 1 de 3 enfermedades por priones (encefalopatías espongiformes)[99, 114]. Se trata de un trastorno extremadamente raro que afecta sólo a una persona por millón cada año en el mundo[112]. En Estados Unidos hay unos 200 casos al año[112]. La ECJ causa demencia degenerativa grave. Existen 4 categorías de ECJ: esporádica, hereditaria, adquirida y nueva variante. La forma esporádica, en la cual la enfermedad ocurre sin factores de riesgo conocidos, es la más común, pues representa hasta el 85% de los casos. La ECJ familiar o

hereditaria comprende el 10% al 15% de los casos y la ECJ adquirida es rara (menos del 1% de los casos). La nueva variante de ECJ es similar a la forma esporádica excepto que presenta alteraciones conductuales y sensitivas graves, y que ocurre en personas mucho más jóvenes (en su tercera década de vida)[99]. Existen variantes de la enfermedad en animales, como la encefalopatía espongiforme de ovejas y cabras («tembladera») y bovinos («enfermedad de las vacas locas»).

La ECJ causa degeneración de los sistemas piramidal y extrapiramidal y se distingue más fácilmente por su avance rápido. Las personas afectadas suelen padecer demencia en el transcurso de los 6 meses que siguen al inicio. La enfermedad es invariablemente mortal y es frecuente que la muerte ocurra en meses, aunque unas pocas personas sobreviven varios años[87]. Los síntomas tempranos consisten en anomalías de personalidad y coordinación visoespacial y deterioro de memoria y juicio. Cuando la enfermedad avanza se presentan demencia extrema, insomnio, ceguera y ataxia[112].

Síndrome de Wernicke-Korsakoff

El síndrome de Wernicke-Korsakoff más a menudo resulta de alcoholismo crónico. La figura 22-6 ilustra las zonas del encéfalo afectadas por el abuso crónico de etanol. La enfermedad de Wernicke se caracteriza por debilidad aguda y parálisis de los músculos extraoculares, nistagmo, ataxia y confusión. La persona afectada también puede presentar signos de neuropatía periférica. Hay marcha inestable y diplopia, y quizá signos atribuibles a la supresión de alcohol como delirio, confusión y alucinaciones. Este trastorno es causado por insuficiencia de tiamina (vitamina B_1), que interfiere de manera directa en la producción de glucosa, el principal nutrimento del encéfalo[115].

El componente de Korsakoff del síndrome implica la fase crónica con afección grave de la memoria reciente. A menudo hay dificultad para manejar abstracciones y la capacidad de la persona de aprender es defectuosa. La confabulación (recitación de experiencias imaginarias para llenar los huecos de la memoria) es probablemente la característica más distintiva de la enfermedad. También es común la polineuritis. A diferencia de la enfermedad de Wernicke, la psicosis de Korsakoff no mejora en grado significativo con el tratamiento.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno hereditario que se caracteriza por corea progresiva crónica, cambios psicológicos y demencia.

Aunque la enfermedad se hereda de modo autosómico dominante, más a menudo la edad de inicio es la cuarta o quinta décadas de vida. Hacia el momento en que la enfermedad se diagnostica, es frecuente que la persona ya haya transmitido en gen a su descendencia. Alrededor del 10% de los casos de EH son de inicio juvenil. Los jóvenes afectados rara vez viven hasta la edad adulta[87].

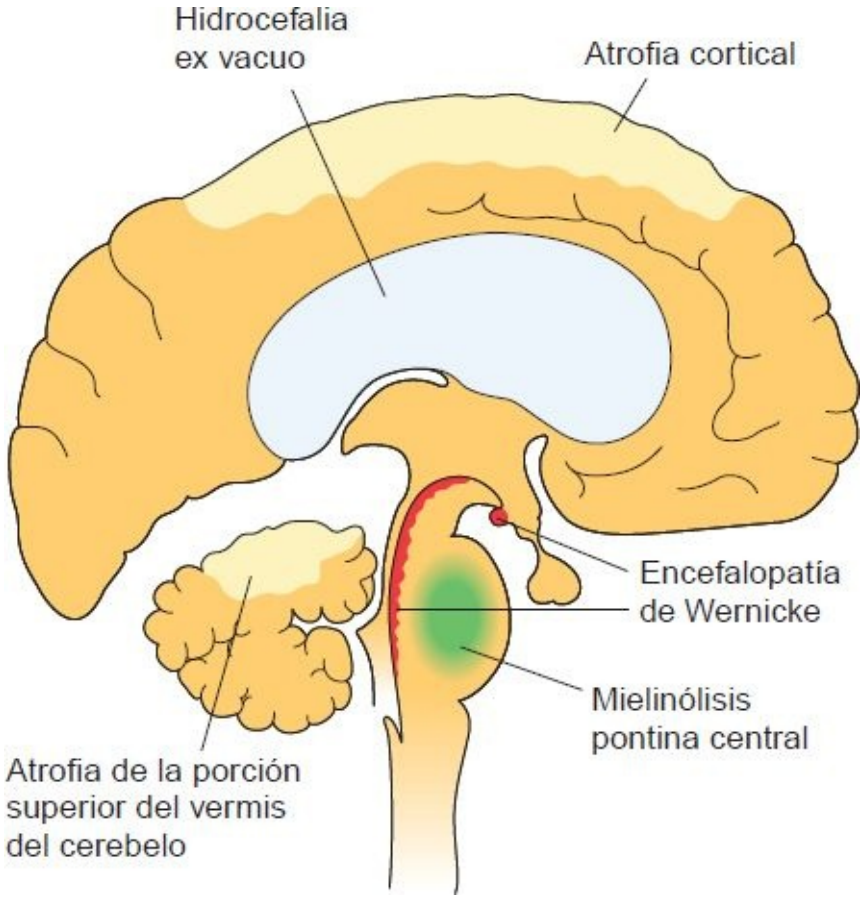


FIGURA 22-6 • Región del encéfalo con lesiones relacionadas con abuso crónico de etanol. Este caso ilustra lo que implica el síndrome de Wernicke-Korsakoff (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1342). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La EH produce la muerte localizada de células encefálicas. Las primeras neuronas afectadas (y en las cuales el daño es mayor) son las de núcleo caudado y putamen de los ganglios basales. Los cambios neuroquímicos que ocurren con la enfermedad son complejos (figura 22-7). El neurotransmisor GABA es inhibitorio en los ganglios basales. En estudios post mortem se ha demostrado un decremento de GABA y receptores de GABA en los ganglios basales de personas con EH. De modo similar, las concentraciones de

acetilcolina, un neurotransmisor excitatorio en los ganglios basales, está reducida en personas con EH. La vía dopaminérgica del sistema nigroestriado, que está afectada en la EP, se encuentra preservada en la EH, lo cual sugiere que un desequilibrio entre dopamina y acetilcolina podría contribuir a las manifestaciones de la enfermedad.

Depresión y cambios de personalidad son las manifestaciones psicológicas tempranas más comunes; la pérdida de la memoria a menudo se acompaña de comportamiento impulsivo, cambios de estado de ánimo, conductas antisociales y tendencia a los estallidos emocionales[87]. Un estimado del 30% de las personas con EH presentan estas manifestaciones[87]. Otros signos tempranos de la enfermedad son falta de iniciativa, pérdida de la espontaneidad e incapacidad de concentrarse. Jugueteo o inquietud pueden ser signos tempranos de discinesia, seguida de postura coreiforme y en alguna medida distónica. Con el tiempo se producen rigidez progresiva y acinesia (en vez de corea) en relación con la demencia. Entre los síntomas de EH de inicio juvenil se incluyen distonías tipo Parkinson y convulsiones.

No hay cura para la EH. El tratamiento es en gran medida sintomático. Pueden usarse fármacos para tratar las discinesias y las alteraciones conductuales. El gen de la EH está en el cromosoma 4. El descubrimiento de una sonda marcadora para el locus génico ha permitido desarrollar pruebas que predicen si una persona desarrollará la enfermedad.

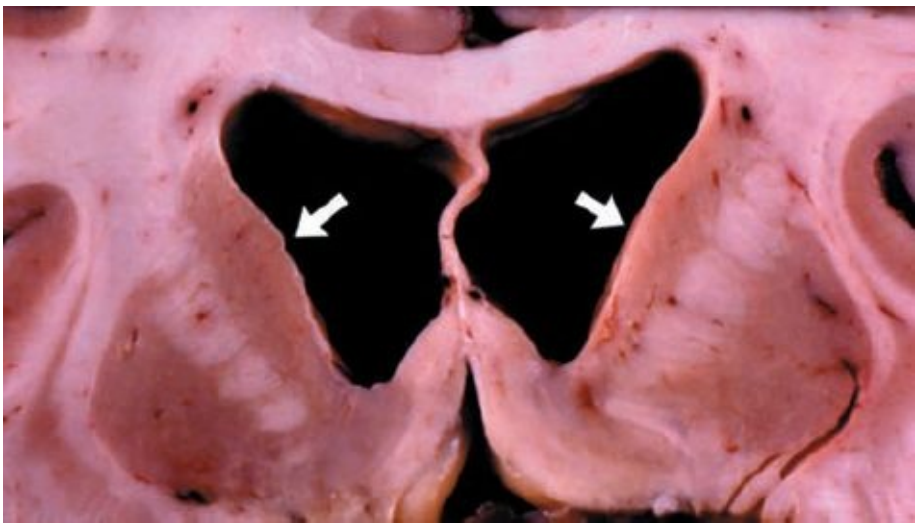


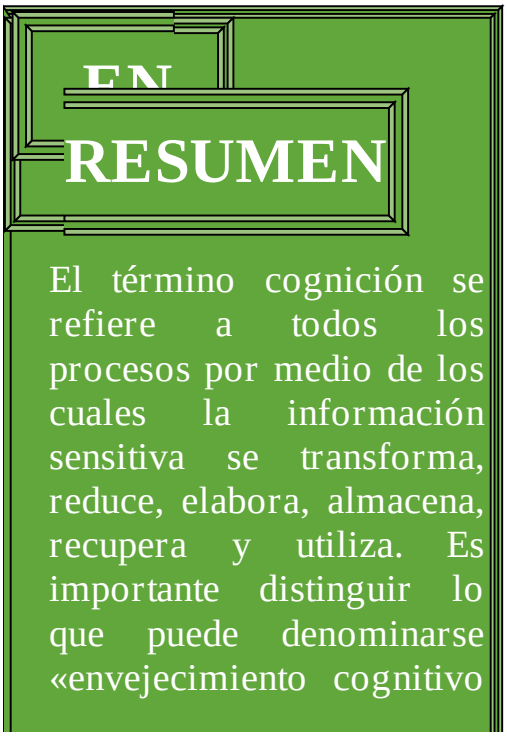
FIGURA 22-7 • Enfermedad de Huntington. Los núcleos caudales (*flechas*) están atrofiados y causan expansión de los ventrículos laterales. También se observa algún grado de atrofia cortical (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1351). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Demencia con enfermedad de Parkinson

Alrededor del 20% de las personas con EP desarrollan demencia. Ésta suele aparecer después de los 70 años de edad y luego de que se han presentado los síntomas clásicos de EP como bradicinesia, temblor, rigidez e inestabilidad postural[112]. Existe mucha controversia acerca de si las personas con demencia que tienen EP también pueden tener demencia con cuerpos de Lewy, o si la demencia es resultado de la EP o de otra cosa[116]. En la necropsia, el encéfalo de algunas personas con EP y Alzheimer contiene cuerpos de Lewy[99].

Demencia con cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy es un tipo cada vez más común de demencia progresiva. Las características definitorias de esta enfermedad son fluctuaciones en estado de alerta y atención, alucinaciones visuales recurrentes, y síntomas motores parkinsonianos. Existe controversia acerca de si esta enfermedad es una entidad separada o es parte de EP y EA[116, 117]. Esta demencia se debe a la acumulación de cuerpos de Lewy, que son proteínas α-sinucleína que se acumulan en los núcleos de neuronas que controlan la memoria y la actividad motora[99, 112]. Las personas con demencia de cuerpos de Lewy experimentan un aumento de la demencia si reciben anticolinérgicos y también deben evitar los antipsicóticos[117]. Es mejor tratar a estas personas con inhibidores de colinesterasa[117].



normal» de trastornos de memoria y cognición. Los problemas de memoria que se relacionan con el envejecimiento normal tienden a reflejar un decremento generalizado en la eficiencia con que la información se procesa y recupera. El recuerdo de un suceso puede basarse en la recuperación que se acompaña de la colecta de detalles específicos o en la sensación de que el suceso es antiguo o nuevo con base en su familiaridad. Hay pruebas de que la colecta depende más del hipocampo, mientras que la familiaridad depende más de la corteza entorrinal, y que el envejecimiento saludable tiene mayores efectos en la colecta que en la familiaridad.

La demencia representa un síndrome de deterioro del funcionamiento cognitivo lo suficientemente grave para interferir en el desempeño ocupacional o social. El diagnóstico de demencia se basa en antecedentes; examen físico y neurológico completo; evaluation del estatus cognitivo-conductual; y

estudios de laboratorio (en particular hormonas tiroideas y vitamina B_{12}) y neuroimagenología.

Existen varias causas potencialmente reversibles de demencia que pueden recordarse con la mnemotecnia DEMENTIA: *d* rogas y fármacos (cualquier sustancia con actividad anticolinérgica), *e* moción (depresión), *m* etabolismo (funcionamiento tiroideo), disminución en la capacidad visual y auditiva (eyes and ears), hidrocefalia *n* ormotensa, *t* umor u otra lesión ocupativa, *i* nfección (VIH o sífilis), y *a* nemia (insuficiencia de vitamina B_{12} o folato).

Los principales síndromes de demencia progresiva son enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, DFT, ECJ, síndrome de Wernicke-Korsakoff, EH, EP y demencia con cuerpos de Lewy. Con mucho la causa más común de demencia (del 60% al 80%) es enfermedad de Alzheimer. Este trastorno es un importante problema de

salud en adultos mayores. Se caracteriza por atrofia cortical, pérdida de neuronas y presencia de placas neuríticas, degeneración granulovacuolar y depósitos cerebrovasculares de amiloide. La enfermedad sigue un curso insidioso y progresivo que comienza con deterioro de la memoria y termina en incapacidad de reconocer a familiares o amigos y pérdida de control del funcionamiento corporal. El daño isquémico o hemorrágico se relaciona con demencia vascular y DFT con atrofide los lóbulos frontal y temporal. La ECJ es una forma rara rápidamente progresiva de demencia. El síndrome de WernickeKorsakoff más a menudo resulta de alcoholismo crónico. La EH es un trastorno hereditario caracterizado por corea crónica y progresiva, cambios psicológicos, y demencia. Existe controversia acerca de si la demencia con cuerpos de Lewy se relaciona con enfermedad de Alzheimer y PA. En la

actualidad, la demencia con cuerpos de Lewy se categoriza como una α-sinucleinopatía.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 45 años es llevada al departamento de urgencias tras ser detenida por la policía. Vagabundeaba entrando y saliendo del tránsito al tiempo que decía que alguien la perseguía. Se le reconoce como una indigente. Está sucia y desarreglada, y viste varias capas de ropa, aunque es verano. Chasquea los labios y a veces no parece comprender las preguntas. Periódicamente ríe sin causa aparente y a menudo repite las palabras del examinador. Tiene el antecedente de 20 años de esquizofrenia con múltiples hospitalizaciones.
   A. Enumere los signos positivos y negativos que exhibe.
   B. ¿Cuáles son las zonas del encéfalo y los transmisores responsables de estos signos?
   C. ¿Cuáles son los criterios del DSM-IV-TR *que podieron haber llevado a su diagnóstico?*
2. Una mujer de 35 años ingresó hace poco con tendencias suicidas poco después de un diagnóstico de depresión mayor. Había perdido 18 kg en los últimos 6 meses. Luce cansada y sólo da respuestas breves a las preguntas. Se queja de mareo y dice a la enfermera que no tiene por qué hablar con ella de sus pensamientos suicidas. El marido informa que ella bebe mucho.
   A. Describa algunas de las manifestaciones clínicas. ¿Por qué consume alcohol la paciente?
   B. Dé una explicación para el cansancio.
   C. ¿Cuáles son las zonas del encéfalo y los transmisores implicados en la depresión? ¿En qué difiere ésta de la mania?
   D. ¿Cuáles son las posibles funciones de las hormonas tiroideas y suprarrenales?
3. Una mujer de 40 años es atendida en el departmento de urgencias en un estado de pánico intenso. Ha tenido ataques de pánico por varios meses y no buscó tratamiento sino hasta que su marido llegó a casa y

la encontró sentada en el dormitorio incapaz de moverse. Había estado ahí todo el día y defecado en la ropa. En el departamento de urgencias, lucía atemorizada e iba y venía en un espacio. Tenía dificultad para comprender las preguntas y sólo cooperaba si ello no le impedía caminar. El marido relata que su esposa ha estado bajo mucho estrés en su trabajo y que hace poco perdió algunos clientes importantes.

A. ¿Cuáles son algunas de las manifestaciones del pánico de esta paciente?

B. ¿Cuál es la causa biológica de los trastornos de ansiedad? (Incluya las estructuras encefálicas y los neurotransmisores implicados.)

C. Describa las manifestaciones fisiológicas de un ataque de pánico.

Referencias

1. Kessler R. C., Demler O., Frank R. G., et al. (2005). Prevalence and treatment of mental disorders, 1990-2003. *New England Journal of Medicine* 352(24), 2515–2523.
2. The National Household Survey on Drug Abuse Report. (2010). The NHSDA Report. [Online]. Available: http://www.oas.samhsa.gov/2k2/SMI.SMI.htm
3. NIMH. (2005). Mental illness exacts heavy toll, beginning in youth. [Online]. Available: http://www.nimh.nih.gov/science-news/2005/mental-illness-exactsheavy-toll-beginning-in-youth.html
4. Hankin B. L., Abela J. R. A. (2005). *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
5. American Psychiatric Association. (2002). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., DSM). Washington, DC: American Psychiatric Association.
6. American Psychiatric Association. (2012). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM. Washington, DC: American Psychiatric Association. Available: http://www.dsm5.org/proposedrevision/Pages/proposed-dsm5-organizational-structure-and-disorder-names.aspx
7. Luhrmann R. M. (2000). *Of two minds: An anthropologist looks at American Psychiatry*. New York: Vintage Books.
8. Mehta S., Farina A. (1997). Is being “sick” really better? Effect of the disease view of mental disorder on stigma. *Journal of Social and Clinical Psychology* 16, 405–419.
9. Jennings A. (2004). Models for developing trauma-informed behavioral health systems and trauma-specific services. [Online]. Available: http://www.annafoundation.org/MDT.pdf
10. Sadock B., Sadock V. (2007). *Synopsis of psychiatry* (10th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Joober R., Boksa P. (2009). A new wave in the genetics of psychiatric disorders: The copy number variant tsunami. *Journal of Psychiatry Neuroscience* 34(1), 55–59.
12. Kendler K. (2008). Explanatory models for psychiatric illness. *The American Journal of Psychiatry* 165(6), 695–702.
13. Greenwood T., Lazzeroni L., Murray S., et al. (2011). Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the consortium on the genetics of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 168(9), 930–946.

14. Choi K. H., Higgs B. W., Wendland J. R., et al. (2011). Gene expression and genetic variation data implicate PCLO in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 69(4), 353–359.
15. NIMH. (2009). Schizophrenia and bipolar disorder share genetic roots: Chromosomal hotspot of immunity/gene expression regulation implicated. [Online]. Available: http://www.nimh.nih.gov/science-news/2009/schizophrenia-and-bipolar-disorder-share-geneticroots.html
16. Coglan A. (2011). Epigenetic clue to schizophrenia and bipolar disorder. *New Scientist* (p. 16). [Online]. Available: http://www.newscientist.com/article/mg21128323.400-epigenetic-clue-to-schizophrenia-and-bipolar-disorder.html
17. MacDonald A., Schulz S. C. (2009). What we know: Findings that very theory of schizophrenia should explain. *Schizophrenia Bulletin* 35(3), 493–508.
18. Tosato S., Losalvia A. (2009). The contribution of epidemiology to defining the most appropriate approach to genetic research on schizophrenia. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 18, 81–90.
19. Ruggeri M., Tansella M. (2009). The interaction between genetics and epidemiology: The puzzle and its pieces. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 18, 77–80.
20. Bradley S. J. (2000). *Affect regulation and the development of psychopathology*. New York: Guilford Press.
21. Hankin B. L., Abela J. (2005). *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
22. Read J. (2010). Can poverty drive you mad? 'Schizophrenia,' socio-economic status and the case for primary prevention. *New Zealand Journal of Psychiatry* 39(2), 7–19.
23. Bynum L., Griffin T., Ridings D. L., et al. (2010). Adverse childhood experiences reported by adults—five states 2009. *Weekly* 59(49), 1609–1613.
24. Felitti V. J., Anda R. F., Nordenberg D., et al. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The adverse childhood experiences (ACE) study. *American Journal of Preventive Medicine* 14(4), 245–258.
25. Danese A., Moffit T., Harrington H., et al. (2009). Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 163(12), 1135–1143.
26. Brown D. W., Anda R. F., Henning T., et al. (2009). Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *American Journal of Preventative Medicine* 37, 389–396.
27. Anda R., Fellitti V., Bremner J., et al. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256, 174–186.
28. Heins M., Simons C., Lataster T., et al. (2011). Childhood trauma and psychosis: A case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *American Journal of Psychiatry*. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10101531.
29. Scaer R. (2005). *The trauma spectrum: Hidden wounds and human resiliency*. New York: WW Norton.
30. D'Andrea W., Sharma R., Zelechoski A., et al. (2011). Physical health problems after single trauma exposure: When stress takes root in the body. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association* 17(6), 378–392.
31. Meaney M., Szyf M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: Life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 7(2), 103–123.
32. Weaver I., Meaney M., Szyf M. *Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States. Available: http://www.pnas.org/content/103/9/3480.full
33. Stien P., Kendall J. (2004). *Psychological trauma and the developing brain*. Binghamton, NY: Haworth Press.
34. Robinson J., Larson C. (2010). Are traumatic events necessary to elicit symptoms of posttraumatic stress? Psychological trauma. *Theory, Research, Practice, and Policy* 2(2), 71–76.

35. Bergmann U. (2012). *Neurobiological foundations for EMDR practice*. New York: Springer.
36. Schore A. (2003). *Affect dysregulation and disorders of the self*. New York: WW Norton.
37. Shapiro F. (2001). *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)*. New York: Basic Books.
38. Haglund M., Nestadt P., Cooper N., et al. (2007). Psychobiological mechanism of resilience: Relevance to prevention and treatment of stress-related psychopathology. *Development and Psychopathology* 19, 889–920.
39. Kverno K. (2009). Basic and applied science: The neuroscience of mental disorders. In Kverno K., Arnold E. (Eds.), *Psychiatric-mental health nursing review and resource manual* (3rd ed.). Silver Springs, MD: American Nurses Credentialing Center.
40. Panksepp J. (2004). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
41. Porge S. (2011). *The polyvagal theory*. New York: WW Norton.
42. Boyd M (2012). *Psychiatric Nursing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Rossi E. (1996). *The psychobiology of mind-body healing*. New York: WW Norton.
44. Weniger G., Lange C., Sachsse U., et al. (2009). Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with personality disorder and without posttraumatic disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 34(5), 383–388.
45. van der Kolk B. (2006). Clinical implications of neuroscience research in PTSD. *Annals of New York Academy of Sciences* 1071, 277–293.
46. MacDonald A., Schulz S. C. (2009). What we know: Findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophrenia Bulletin* 35(3), 493–508.
47. Sismanlar S., Anik Y., Coskun A., et al. (2010). The volumetric differences of the fronto-temporal region in young offspring of schizophrenic patients. *European Child & Adolescent Psychiatry* 19, 151–157.
48. Ulhaas P., Singer W. (2011). The development of neural synchrony and large-scale cortical networks during adolescence: Relevance for the pathophysiology of schizophrenia and neurodevelopmental hypothesis. *Schizophrenia Bulletin* 37(3), 514–523.
49. Curley A., Dominique A., Volk D., et al. (2011). Cortical deficits of glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia: Clinical, protein, and cell typespecific features. *The American Journal of Psychiatry* 168(9), 921–929.
50. Rosenfeld A., Lieberman J., Jarskog F. (2011). Oxytocin, dopamine and the amygdala: A neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37(5), 1077–1087.
51. SAMSHA. (2011). Available: http://www.mentalhealth.va.gov/featurearticle_may2010v2.asp
52. Diamond R. J. (2006). Recovery from a psychiatrist's viewpoint. New directions in schizophrenia: A Postgraduate Medicine Special Report. *Postgraduate Medicine* 8, 54–62.
53. NIMH. (2011). NIMH statistics: Any mood disorder. [Online]. Available: http://www.nimh.nih.gov/statistics/1ANYMOODDIS_ADULT.shtml
54. Agency for Healthcare Research and Quality. (2005). Post-myocardial infarction depression: Structured abstract. [Online]. Available: http://www.ahrq.gov/clinic/tp/mideptp.htm.
55. NIMH. (2011). Available: http://www.nimh.nih.gov/statistics/1BIPOLAR_ADULT.shtml
56. Brent D. A., Birmaher B. (2002). Adolescent depression. *New England Journal of Medicine* 347, 667–671.
57. Varcarolis E. M. (2006). Mood disorders: Depression. In Varcarolis E. M., Carson V. B., Shoemaker N. C. (Eds.), *Foundations of psychiatric mental health nursing: A clinical approach* (5th ed., pp. 326–358). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
58. Hajek T., Carrey N., Alda M. (2005). Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 7, 393–403.
59. Mayberg H. S., Keightly M., Mahurin R. K., et al. (2004). Neuropsychiatric aspects of mood and affective disorders. In Yudofsky S. C., Hales R. E. (Eds.), *Essentials of neuropsychiatry and clinical*

neurosciences (pp. 489–517). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
60. Stahl S. (2000). *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. New York: Cambridge University Press.
61. Baldwin D. S., Psych F. R. C., Papakostas G. I. (2006). Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 67(Suppl 6), 9–15.
62. Trevino K., McClintock S. M., Husain M. M. (2010). A review of continuation electroconvulsive therapy: Application, safety and efficacy. *Journal of ECT* 26(3), 186–195.
63. Gonzales H., Vega W., Williams D., et al. (2010). Depression care in the United States. *Archives of General Psychiatry* 67(1), 37–46.
64. Lewy A., Lefler B., Emens J., et al. (2006). The circadian basis of winter depression. [Online]. Available: http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0602425103
65. Shuchman M. (2007). Approving the vagus-nerve stimulator for depression. *New England Journal of Medicine* 356, 1604–1607.
66. Academic Highlights. (2007). Transcranial magnetic stimulation: Potential new treatment for resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 68, 315–330.
67. National Guideline Clearinghouse Depression Clinical Practice Guidelines. (2011). Available: http://www.guideline.gov/content.aspx?id=9632
68. Abbass A., Town J., Driessen E. (2011). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depressive disorders with comorbid personality disorder. *Psychiatry* 74(1), 58–73.
69. NIMH. (2011). Any anxiety disorder among adults. [Online]. Available: http://www.nimh.nih.gov/statistics/1ANYANX_ADULT.html
70. Katon W. J. (2006). Panic disorder. *New England Journal of Medicine* 354, 2360–2367.
71. Moitra E., Dyck I., Beard C., et al. (2011). Impact of stressful life events on the course of panic disorder in adults. *Journal of Affective Disorders* 143(1–3), 373–376.
72. Batelaan N., deGraaf R., Spijker J., et al. (2011). The course of panic attacks in individuals with panic disorder and subthreshold panic disorder: A population-based study. *Journal of Affective Disorders* 121(1–2), 30–38.
73. Asnaani A., Gutner C., Hinton D., et al. (2009). Panic disorder, panic attacks, and panic attack symptoms across race-ethnic groups: Results of the Collaborative Psychiatric Epidemiology Survey. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 15, 249–254.
74. NIMH. (2011). Statistics: Obsessive compulsive disorder among adults. [Online]. Available: http://www.nimh.nih.gov/statistics/1OCD_ADULT.shtml
75. Bjorgvinson R., Hart J. (2009). Obsessive-compulsive disorder. In Hersen M., Rosqvist J. (Eds.), *Handbook of psychological assessment, case conceptualization, and treatment* (vol. 1, pp. 237–262). Hoboken, NJ: John Wiley.
76. Grados M. A. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome: An epidemiological and pathway-based approach for gene discovery. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49(8), 810–819.
77. Anderson K. E., Savage C. R. (2004). Cognitive and neurobiological findings in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 27, 37–47.
78. Goehle D., Juckel G., Mavrogiorgou P., et al. (2008). Electrophysiological evidence for cortical abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 42(4), 297–303.
79. Selek S., Herken H., Bulut M., et al. (2008). Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: A total evaluation of oxidantantioxidant status. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32(2), 487–491.
80. Greene J. A. (2006). The client with an anxiety disorder. In Mohr W. K. (Ed.), *Johnson's psychiatric-mental health nursing* (6th ed., pp. 445–469). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
81. U.S. Department of Health & Human Services. (2010). Results from the 2010 National Survey on drug use and health: Summary of national findings. [Online]. Available: http://oas.samhsa.gov/NSDUH/2k10NSDUH/2k10Results.htm#1.1

82. SAMSHA. (2010). The DAWN Report: Emergency department visits involving energy drinks. [Online]. Available: http://www.samhsa.gov/data/2k11/WEB_DAWN_089/WEB_DAWN_089_HTML.pdf
83. Jimenez-Castro L., Hare E., Medina R., et al. (2010). Substance use disorder comorbidity with schizophrenia in families of Mexican and Central American ancestry. *Schizophrenia Research* 120(1–3), 87–94.
84. Bonn-Miller M. O., Vujanovic A. A., Boden M. T., et al. (2011). Posttraumatic stress, difficulties in emotion regulation, and coping-oriented marijuana use. *Cognitive Behaviour Therapy* 40, 34–44.
85. Johnson K. A., Bonn-Miller M. O., Leyro T. M., et al. (2009). Anxious arousal and anhedonic depression symptoms and the frequency of current marijuana use: Testing the mediating role of marijuana-use coping motives among active users. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 70, 543–550.
86. Kalivas P. W., Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry* 162, 1403–1413.
87. Millsap P. (2007). Neurological system. In Linton A. D., Lach H. W. (Eds.), *Matteson & McConnell's gerontological nursing: Concepts and practice* (3rd ed., pp. 406–441). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
88. Josshi S., Morley J. E. (2006). Cognitive impairment. *Medical Clinics of North America* 90, 769–787.
89. Mauk, K. (Ed.) (2009). *Geriatric nursing care* (2nd ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
90. Silva S., Alacoque X., Fourcade O., et al. (2010). Wakefulness and loss of awareness: Brain and brainstem interaction in the vegetable state. *Neurology* 74(4), 313–320.
91. Marquilles D. S., Vincent J. L., Kelly C., et al. (2009). Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(47), 20069–20074.
92. Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M. (Eds.), (2000). *Principles of neural science* (4th ed.). New York: McGraw-Hill.
93. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
94. Morley J. E., Farr S. A. (2008). Cachexia and neuropeptide Y. *Nutrition* 24(9), 815–819.
95. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2011). Dementia. [Online]. Available: http://www.alzinfo.org/about-alzheimers/dementia?mtc=google&kwd=dementia&gclid=CPSZ49z2oq0CFYPc4AodSjynlg.AccessedDecember27,2011.
96. American Academy of Neurology. (2011). Detection, diagnosis and management of dementia. [Online]. Available: http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/dementia_guideline.pdf. Accessed December 27, 2011.
97. Sadock B. J., Sadock V. A. (Eds.) (2009). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
98. Alzheimer Association. (2011). 2011 Alzheimer disease facts and figures. [Online]. Available: http://www.alz.org/documents_custom/2011_Facts_Figures_Fact_Sheet.pdf. Accessed December 27, 2011.
99. Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
00. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. (Eds.) (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (7th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
01. Erickson K. I., Voss M. W., Prakash R. S., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Science* 108(7), 3017–3022.
02. Alzheimer Disease Association. (2011). Seven stages of Alzheimer disease. [Online]. Available: http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp. Accessed December 27, 2011.
03. Alzheimer Association. (2011). Diagnosis of Alzheimer disease and dementia. [Online]. Available: http://www.alz.org/alzheimers_disease_diagnosis.asp. Accessed December 27, 2011.
04. Woo T. M., Wynne A. L. (2011). *Pharmacotherapeutics for nurse practitioner prescribers*. Philadelphia, PA: FA Davis.

05. Lehne R. A. (2010). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.

06. Forti P., Pisacane N., Rietti E., et al. (2010). Metabolic syndrome and risk of dementia in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 58(3), 487–492.

07. Rohleder N. H., Wysluch A., Maurer P., et al. (2011). Decreased cognitive function in patients with advanced oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 47(10),993–997.

08. Helmes E., Ostbye T., Steenhuis R. E. (2011). Incremental contribution of reported previous head injury to the prediction of diagnosis and cognitive functioning in older adults. *Brain Injury* 25(4), 338–347.

09. van Kan G. A., Rolland Y., Houles M., et al. (2010). The assessment of frailty in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine* 26(2), 275–286.

10. Jansen A. P. D., van Hout H. P. J., Nijpels G., et al. (2011). Effectiveness of case management among older adults with early symptoms of dementia and their primary informal caregivers: A randomized clinical trial. *International Journal of Nursing Studies* 48(8), 933–943.

11. Seitz D. P., Adunuri N., Gill S. S., et al. (2011). Prevalence of dementia and cognitive impairment among older adults with hip fracture. *Journal of American Medical Doctors Association* 12(8), 556–564.

12. Fisher Center for Alzheimer disease Research Foundation. (2011). Other forms of dementia. [Online]. Available: http://www.alzinfo.org/07/about-alzheimers/other-forms-of-dementia#cjd. Accessed December 27, 2011.

13. Cardarelli R., Kertesz A., Knebl J. A. (2010). Frontotemporal dementia: A review for primary care physicians. *American Family Physician* 82(11), 1372–1377.

14. Cyngiser T. A. (2008). Creutzfeldt-Jakob disease: A disease overview. *American Journal of Electroneurodiagnostic Technology* 48(3), 199–208.

15. Collela C., Savage C., Whitmer K. (2010). Alcohol use in the elderly and the risk for Wernicke-Korsakoff syndrome. *Journal for Nurse Practitioners* 6(8), 614–621.

16. Wand A. P. F. (2007). Distinguishing dementia with Lewy bodies from dementia occurring in Parkinson's disease: A literature review. *Australasian Journal of Ageing* 26(2), 58–63.

17. Neef D., Walling A. D. (2006). Dementia with Lewy bodies: An emerging disease. *American Family Physician* 73(7), 1223–1230.

18. O'Farrell L., Lewis S., McKenzie A., et al. (2010). Charles Bonnet syndrome: A review of the literature. *Journal of Visual Impairment and Blindness* 104(5), 261–274.

19. Ovsiew F. (2004). Bedside neuropsychiatry: Eliciting the clinical phenomena of neuropsychiatric illness. In Yudofsky S. C., Hales R. E. (Eds.), *Essentials of neuropsychiatry and clinical neurosciences* (pp. 3–53). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

20. Hairi A., Ozer G., Ceylan M. (2009). Acquired hearing loss and psychiatric symptoms. *Archives of Neuropsychiatry* 46(4), 149–156.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 6

Trastornos de la función sensorial especial

El Sr. Pall, un estudiante universitario de 20 años, acude a su médico de atención primaria y se queja de que su ojo izquierdo «está rojo y casi sin dolor» desde hace 2 días. Asistió a un concierto de un amigo en un club local 48 horas antes. Permaneció hasta tarde en el club, el cual estaba lleno de humo de cigarro. Sin embargo, afirma que el humo nunca le había molestado.

Niega que haya sufrido un traumatismo en el ojo, pero menciona un resfriado de varios días de duración. Usa lentes de contacto desde hace 5 años (a diario). Su historia clínica consigna que tiene presbicia y rinoconjuntivitis alérgica, que se fracturó la muñeca izquierda a la edad de 9 años por andar en patineta y se sometió a apendectomía el verano anterior. Menciona que podría haberse quedado dormido sin quitarse los lentes de contacto, lo que le sucede casi 2 veces al mes. Niega que su visión sea borrosa y cualquier cambio en la visión desde que inició el enrojecimiento o dolor en el globo ocular con o sin movimiento. Refiere que «su ojo izquierdo amanece pegado». Luego del examen, el médico observa una conjuntiva extremadamente roja, inyectada e inflamada con leve exudado amarillento. En el ojo derecho se detectan hallazgos similares pero de menor intensidad.

La visión está dentro de los límites normales y no se identifica ningún cuerpo extraño luego de tinción con fluoresceína. El médico diagnostica que el Sr. Pall sufre conjuntivitis bacteriana izquierda y derecha, y le prescribe gotas de antibiótico. El Sr. Pall recibe instrucción acerca de cómo ponerse las gotas, así como de medidas higiénicas para evitar una nueva infección.

La conjuntivitis bacteriana se estudia en el capítulo 23.

Trastornos de la función visual

23

Martha Burke O'Brien

TRASTORNOS DE LAS ESTRUCTURAS ACCESORIAS DEL OJO
- Afecciones de los párpados
  - *Blefaroptosis*
  - *Blefaritis*
- Afecciones del sistema lagrimal
  - *Xeroftalmía u ojos secos*
  - *Dacriocistitis*

TRASTORNOS DE CONJUNTIVA, CÓRNEA Y ÚVEA
- Afecciones de la conjuntiva
  - *Conjuntivitis alérgica*
  - *Conjuntivitis infecciosa*
  - *Oftalmía neonatal*
- Afecciones de la córnea
  - *Traumatismo de la córnea*
  - *Queratitis*
  - *Depósitos anómalos de la córnea*
  - *Trasplante de córnea*
- Afecciones de la úvea
  - *Uveítis*
- Pupila y reflejos pupilares

PRESIÓN INTRAOCULAR Y GLAUCOMA

Control de la presión intraocular
Glaucoma
Glaucoma de ángulo abierto
Glaucoma de ángulo cerrado
Glaucoma congénito e infantil
TRASTORNOS DEL CRISTALINO Y FUNCIÓN DEL CRISTALINO
Defectos de refracción y acomodación
Ametropías o defectos de refracción
Defectos de acomodación
Cataratas
Causas y tipos de cataratas
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
TRASTORNOS DEL VÍTREO Y LA RETINA
Afecciones del vítreo
Afecciones de la retina
Retina neural
Fotorreceptores
Trastornos del suministro de sangre a la retina
Retinopatías
Desprendimiento de retina
Degeneración macular
Retinoblastoma
TRASTORNOS DE LAS VÍAS NEURALES Y LOS CENTROS CORTICALES
Vías ópticas
Corteza visual
Campos visuales
Defectos del campo visual
Afecciones de las vías ópticas
Afecciones de la corteza visual
Prueba de los campos visuales
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO OCULAR
Músculos extraoculares y su inervación
Movimientos oculares y mirada
Estrabismo
Estrabismo no paralítico
Estrabismo paralítico
Tratamiento

Ambliopía
Examen ocular en lactantes y niños

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que 314 millones de personas en todo el mundo padecen visión deteriorada y 45 millones de ellas son ciegas[1]. De esta gente, se supone que el 80% padece ceguera evitable y deficiencia visual[1]. En 2008, la Asamblea Mundial de la Salud afirmó que una proporción asombrosa de enfermedad visual, el 90%, se concentra en países de ingresos bajos y medios[1]. Como resultado, la 61ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó el plan de acción para prevenir la ceguera que puede evitarse y la deficiencia visual 2009-2013, el cual presenta estrategias para tratar enfermedades prevenibles[1].

Las alteraciones en la visión son resultado de trastornos de párpados y globo ocular (conjuntiva, córnea y úvea), presión intraocular (glaucoma), cristalino (cataratas), humor vítreo y retina (retinopatía y degeneración macular), vías ópticas y corteza visual, y músculos extraoculares y movimientos del ojo.



TRASTORNOS DE LAS ESTRUCTURAS ACCESORIAS DEL OJO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la causa de blefaroptosis.
- Comparar y diferenciar entre entropión y ectropión.
- Comparar y distinguir entre blefaritis marginal, orzuelo y calacio en relación con causas y manifestaciones.

El globo ocular, de ordinario llamado *ojo*, es una estructura notablemente móvil, casi esférica contenida dentro de una cavidad de forma piramidal del cráneo denominada *órbita*. El ojo ocupa sólo la quinta parte anterior de la órbita. El resto lo ocupan músculos, nervios, glándulas lagrimales y tejido adiposo que sostienen el globo ocular en la posición normal. Las superficies expuestas de los ojos están protegidas por los párpados, que son colgajos de membrana mucosa cubierta de piel que constituyen un medio para bloquear la

mayor parte de la luz. Las lágrimas bañan la superficie anterior del ojo. Evitan la fricción entre éste y el párpado, mantienen hidratada la córnea y protegen el ojo contra infecciones e irritación por cuerpos extraños. En la figura 23-1 se ilustra el párpado y el aparato lagrimal.

Tres distintas capas forman la pared del ojo: la esclerótica o capa exterior de sostén, la úvea o capa vascular intermedia y la retina, la cual está compuesta por la capa de células nerviosas y la capa pigmentada exterior (figura 23-2). La capa exterior del ojo consiste en una capa resistente, opaca, blanca, fibrosa llamada *esclerótica*. Es fuerte y elástica, y mantiene la forma del globo ocular. La esclerótica se continúa anteriormente con la córnea y la duramadre que rodea y protege el nervio óptico en la parte posterior. La coroides (úvea) provee sobre todo sostén vascular para la retina, que es el tejido neurosensorial que proporciona la entrada sensorial para ver.

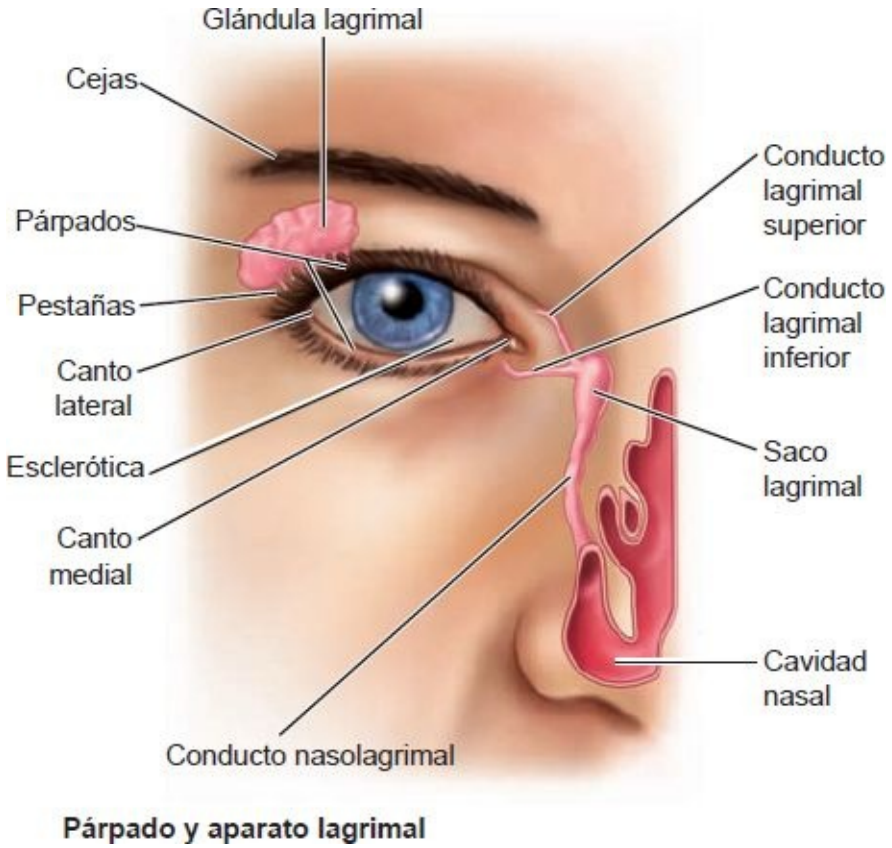


FIGURA 23-1 • Párpado y aparato lagrimal (de McConnell T. H., Hull, K. L. (2011). *Human form, human function: essentials of anatomy & physiology* (p. 355). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

VISIÓN

- La visión es una función sensorial especial que reúne las funciones de los receptores visuales del ojo, el nervio óptico y la vía óptica que lleva y distribuye la información sensorial del globo ocular al sistema nervioso central (SNC) mediante los fotorreceptores de la retina y las cortezas de asociación primaria y visual que traducen las señales sensoriales en imágenes visuales.
- La visión binocular depende de la coordinación de 3 pares de nervios extraoculares que facilitan los movimientos conjugados del ojo, con ejes ópticos de los 2 ojos que se mantienen paralelos entre sí cuando los ojos giran en sus cavidades.

Afecciones de los párpados

Los parpados superior e inferior, *palpebrae*, son colgajos de piel modificados con músculo asociado y placas cartilaginosas que protegen el globo ocular. La hendidura palpebral es la abertura ovalada entre los párpados superior e inferior. En las esquinas del ojo, donde los párpados superior e inferior se unen, se forma un ángulo denominado *canto*. El canto lateral es el ángulo ocular externo o temporal y el canto medial es el ángulo ocular interno o nasal. En cada párpado, un tarso o lámina de tejido conectivo, confiere su forma al párpado (figura 23-3). Cada tarso contiene glándulas sebáceas modificadas, llamadas, *glándulas de Meibomio* o *tarsales*, cuyos canales se abren en los márgenes del párpado. Las secreciones sebáceas de las glándulas de Meibomio posibilitan el cierre hermético de los párpados y evitan que las lágrimas se evaporen con rapidez.

Dos músculos estriados, el elevador del párpado superior y el orbicular del ojo, posibilitan el movimiento de los párpados. La función del elevador del párpado superior, inervado por el nervio oculomotor (par craneal [PC] III), es elevar el párpado superior. El músculo orbicular rodea el ojo y está inervado por el nervio facial (PC VII). Cuando este músculo se contrae, cierra los párpados. Entre la nariz y el ángulo medial del ojo está el ligamento palpebral medial, el cual se conecta con el margen medial de la órbita (figura 23-3). Un ligamento palpebral similar se conecta con el margen lateral de la órbita. El nervio orbicular del ojo se inserta en el ligamento palpebral medial que atraviesa cada párpado y se inserta en la unión palpebral lateral. Los 4

músculos rectos y los 2 músculos oblicuos hacen posible el movimiento del ojo.

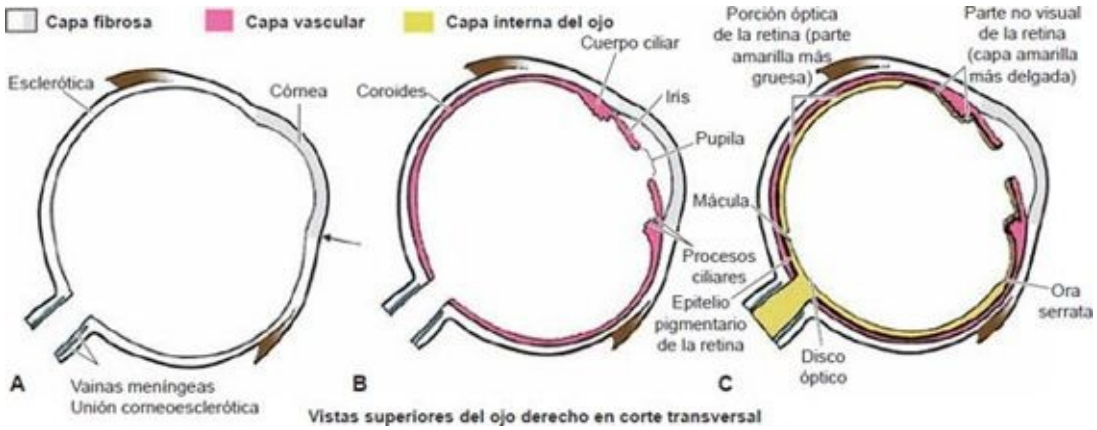


FIGURA 23-2 • Las capas del ojo. La pared del globo ocular está constituida por 3 capas separadas: (**A**) una capa fibrosa externa, (**B**) una capa vascular intermedia y (**C**) una capa fotosensible interna, la retina (de Moore K. L., Agur A. M. & Dalley A. F. (2011). *Essential clinical anatomy*. (4ª ed., p. 534, figura 7-26). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Blefaroptosis

La caída del párpado se denomina *ptosis*. En la figura 23-4 se ilustra la ptosis con síndrome de Horner. Puede ser resultado de debilidad del músculo elevador que sube el párpado superior en conjunto con la acción sin oposición del músculo orbicular del ojo que cierra de forma contundente los párpados. La debilidad del músculo orbicular del ojo ocasiona un párpado abierto, pero no ptosis. Las causas neurológicas de la debilidad del párpado incluyen lesión de los pares craneales que inervan o de los núcleos centrales de los nervios en el mesencéfalo y la protuberancia.

Por general, los bordes de los párpados, o palpebrales, se encuentran en tal posición que la conjuntiva palpebral que cubre los párpados no está expuesta y las pestañas no tocan la córnea. La inversión hacia dentro del borde del párpado se llama *entropión.* La causa usual es cicatrización de la conjuntiva palpebral o degeneración de la sujeción de la fascia con el párpado inferior que se presenta con el envejecimiento. Puede haber irritaciones de la córnea cuando las pestañas se vuelven hacia adentro. *Ectropión* se refiere a la eversión del borde del párpado inferior. Es el trastorno palpebral más frecuente, suele ser bilateral y causado por relajación del músculo orbicular del ojo secundaria o de bilidad del PC VII o al proceso del envejecimiento[2]. El ec tro pión causa desgarro e irritación ocular y puede conducir a inflamación de la córnea.

El entropión y el ectropión se tratan por medios quirúrgicos. La

penetración por electrocauterización de la conjuntiva del párpado también puede utilizarse para tratar formas leves de ectropión. Después de la electrocauterización, la contracción de la cicatriz resultante suele tirar el párpado hacia arriba hasta su posición normal.

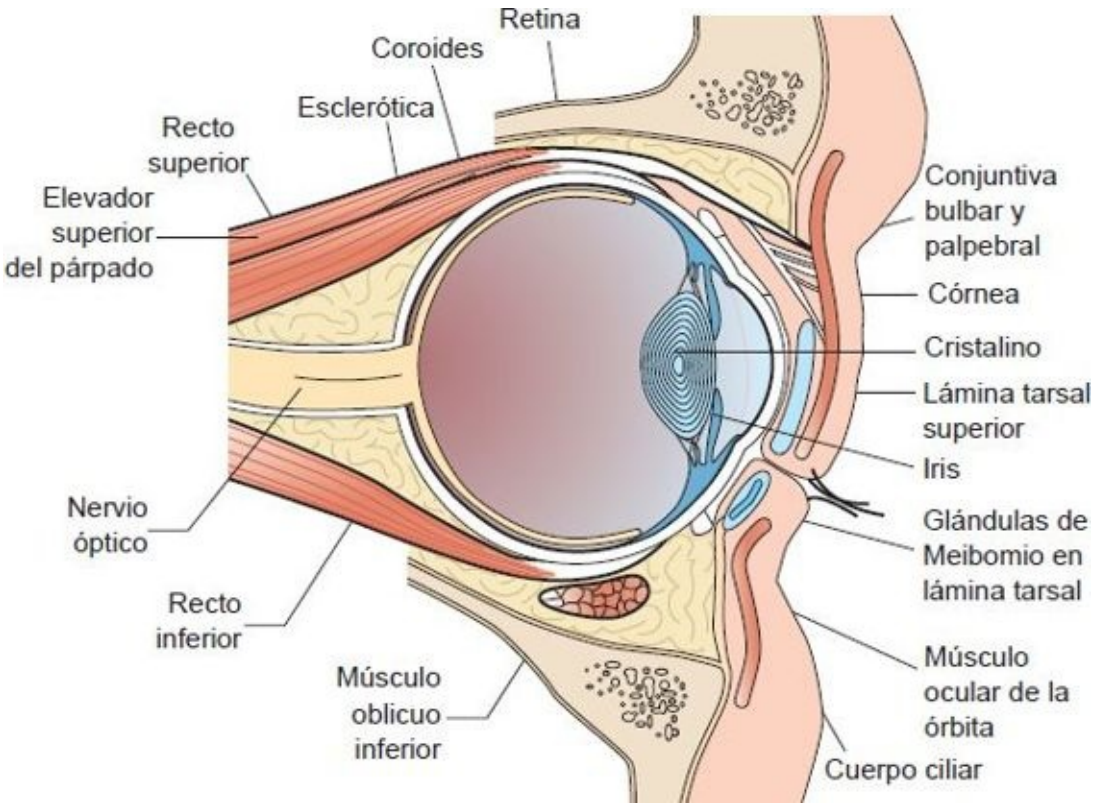


FIGURA 23-3 • El ojo y sus partes: vista anterior.



FIGURA 23-4 • Ptosis en el síndrome de Horner: leve ptosis unilateral, anisocoria con pupila más pequeña en el lado de la ptosis (de Miller N. R., Newman N. J., Biousse V., et al. (Eds.). (2008). *Walsh*

and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology: The essentials (2ª ed., p. 472). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Blefaritis

La blefaritis o inflamación del párpado es una inflamación bilateral común de las estructuras anterior y posterior de las orillas del párpado. La *blefaritis anterior* afecta la piel del párpado, las pestañas y las glándulas asociadas (figura 23-5). Hay 2 tipos principales de blefaritis anterior: inflamatoria e infecciosa. Por lo general, la forma inflamatoria se relaciona con seborrea (es decir, caspa) del cuero cabelludo o las cejas. La blefaritis infecciosa puede ser causada por *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus aureus*, en cuyo caso las lesiones a menudo son ulcerativas. Los síntomas principales de la blefaritis anterior son irritación, ardor, enrojecimiento y comezón en los márgenes del párpado. El tratamiento incluye limpieza cuidadosa con un aplicador húmedo para retirar las escamas. Si la afección se relaciona con una infección microbiana se prescribe un anti-biótico (pomada o gotas).

La *blefaritis posterior* es la inflamación de los párpados que afecta las glándulas de Meibomio. Puede ser resultado de una infección bacteriana, sobre todo con estafilococos, o de disfunción de las glándulas de Meibomio, en la que existe una relación estrecha con rosácea[3, 4]. Las glándulas de Meibomio y sus orificios se inflaman, con dilatación de las glándulas, taponamiento de los orificios y secreciones anómalas. Las lágrimas pueden ser espumosas e inusualmente grasas por las secreciones de las glándulas de Meibomio. El tratamiento de la blefaritis posterior está determinado por cambios concurrentes en la conjuntiva y la córnea. Los tratamientos iniciales consisten en compresión con paños calientes de los párpados y utilización de tabletas de aceite de semillas de lino (linaza) o de pescado para proporcionar los beneficios del ácido graso omega-3 a las secreciones aceitosas de las glándulas de Meibomio. También podría ser necesario un tratamiento sistémica con antibióticos en dosis bajas por tiempo prolongado con base en los resultados de los cultivos bacterianos, junto con esteroides de aplicación tópica durante un período corto.



FIGURA 23-5 • Blefaritis: inflamación de la orilla del párpado (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 374). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El *orzuelo* es causado por infección de las glándulas sebáceas del párpado y puede ser interno o externo. Los síntomas principales son dolor, enrojecimiento e inflamación. El tratamiento es similar al de los abscesos en otras partes del cuerpo. Se aplica calor con una compresa caliente y se prescribe un curso corto de antibióticos sistémicos (p. ej., doxiciclina) para reducir o eliminar la infección. A veces se requiere la incisión o extracción por presión del contenido infeccioso del absceso.

Un *calacio* es un granuloma inflamatorio crónico de una glándula de Meibomio que puede seguir a un orzuelo interno. Se caracteriza por un nódulo pequeño e indoloro en el párpado superior o inferior. La conjuntiva que rodea el calacio es roja y elevada. Si el calacio es suficientemente grande, podría presionar el globo ocular y distorsionar la visión. El tratamiento con sis te en escisión quirúrgica o inyección directa de glucocorticoides[8].

Afecciones del sistema lagrimal

Este sistema abarca la glándula lagrimal principal, que produce las lágrimas; los puntos, los conductos y el saco lagrimal, que recogen las lágrimas; y el conducto nasolagrimal, que vierte las lágrimas a la cavidad nasal. La glándula lagrimal está situada en la órbita, arriba y al lado del globo ocular (figura 23-1). Alrededor de 12 pequeños conductos conectan la glándula lagrimal con el fórnix conjuntival superior. Las lágrimas contienen cerca del 98% de agua, un 1,5% de cloruro de sodio y pequeñas cantidades de potasio, albúmina y glucosa. La función de las lágrimas es proporcionar una superficie óptica

suave mediante la eliminación de irregularidades diminutas de la superficie. Las lágrimas también humedecen y protegen la superficie delicada de la córnea y la conjuntiva. Eliminan y retiran sustancias irritantes y microorganismos, y proporcionan las sustancias nutrientes necesarias a la córnea. Las lágrimas contienen lisozimas e inmunoglobulina A (IgA), IgG e IgE, las cuales actúan de forma sinérgica para proteger contra las infecciones. Si bien predomina IgA, las concentraciones de IgE aumentan en algunas alergias.

Xeroftalmía u ojos secos

La fina película de lágrimas que cubre la córnea es esencial para evitar la sequedad y la lesión de la capa externa de la córnea. Esta película de lágrimas consta de 3 capas:

1. Una capa superficial de lípidos, que procede de las glándulas de Meibomio y se piensa que retarda la evaporación.
2. Una capa acuosa, secretada por las glándulas lagrimales.
3. Una capa mucinosa, que cubre la córnea y las células epiteliales.

Como las membranas de las células epiteliales son hidrófobas y no pueden mojarse con soluciones acuosas solas, la capa mucinosa desempeña un papel esencial en el mojado de estas su per ficies. Es necesario el parpadeo periódico de los ojos para man tener una película continua de lágrimas en la superficie ocular.

Varios trastornos disminuyen el funcionamiento de las glándulas lagrimales. Con el envejecimiento, las glándulas la grimales reducen su secreción y, en consecuencia, algunos adultos mayores despiertan después del sueño nocturno con los ojos muy irritados. Los ojos secos también pueden deberse a pérdida de la secreción refleja de la glándula lagrimal por defectos congénitos, infección, radiación daño de la inervación parasimpática de la glándula y medicamentos, como antihistamínicos y fármacos con acción anticolinérgica. La utilización de lentes de contacto puede contribuir a la interrupción de la película de lágrimas normal. El *síndrome de Sjögren* es un trastorno sistémico en el que los linfocitos y células plasmáticas infiltran las glándulas lagrimales y parótidas. El trastorno se relaciona con menor secreción salival y lagrimal, que produce queratoconjuntivitis seca (p. ej., síndrome del ojo seco) y xerostomía (p. ej., boca seca). El síndrome se presenta sobre todo en mujeres cercanas a la menopausia y a menudo acompaña a enfermedades del tejido conectivo como la artritis reumatoide.

Las personas con ojos secos refieren una sensación de sequedad o de arenilla en el ojo, ardor y comezón, incapacidad para producir lágrimas, sensibilidad a la luz, enrojecimiento, dolor y dificultad para mover los párpados[4]. Algunas experimentan un exceso de lagrimeo cuando los ojos intentan reaccionar a los síntomas de sequedad. Los ojos secos y la falta de lágrimas causan queratinización de la córnea y el epitelio conjuntival. En casos graves hay ulceración córnea.

El tratamiento de la xeroftalmía incluye instilación frecuente de soluciones de lágrimas artificiales en el saco conjuntival. La duración más prolongada de la acción se logra con preparaciones tópicas que contienen metilcelulosa o alcohol polivinílico. Es útil una pomada para conseguir una lubricación prolongada. En general, estas preparaciones de lágrimas artificiales son seguras y carecen de efectos secundarios. No obstante, los conservadores que se requieren para mantener la esterilidad pueden irritar la córnea[4]. Otros tratamientos son oclusión de los puntos lagrimales con tapones de silicona o utilización de fármacos terapéuticos tópicos para aumentar el volumen natural de lágrimas. Se ha demostrado que el mayor consumo de ácidos grasos omega-3 mejora los síntomas de los ojos secos[4].

Dacriocistitis

Es una infección del saco lagrimal. Se presenta con mayor frecuencia en lactantes o personas de más de 54 años de edad. De hecho, el 75% de las personas diagnosticadas con dacriocistitis lo constituyen mujeres posmenopáusicas[3 a 5]. Suele ser unilateral y secundaria a obstrucción del conducto nasolagrimal. A menudo la causa de la obstrucción se desconoce, aunque es posible que existan antecedentes de traumatismo grave en el rostro. Los síntomas comprenden lagrimeo, exudado, dolor, inflamación y sensibilidad. El tratamiento incluye aplicación de compresas calientes y tratameinto antibiotico. Las formas crónicas del trastorno podrían requerir reparación quirúrgica del conducto lagrimal.

En los lactantes, la dacriocistitis suele deberse a que los conductos nasolagrimales no se abrieron espontáneamente antes del nacimiento. Cuando un conducto no se abre, puede desarrollarse dacriocistitis secundaria. Por lo general, estos lactantes se tratan con masaje suave en el saco lagrimal, instilación de gotas de antibiótico en el saco conjuntival y, si lo anterior fracasa, sondaje del conducto lagrimal.

EN RESUMEN

Los párpados sirven para proteger el ojo. La ptosis es la caída del párpado superior, que es causada por una lesión en el PC III. El entropión, que es la inversión del párpado superior y las pestañas hacia el globo ocular, es molesto y causa irritación en la córnea. El ectropión, o eversión del párpado inferior, ocasiona lagrimeo y puede conducir a inflamación de la córnea. La blefaritis marginal es el trastorno palpebral más co mún. Por lo general, se debe a una infección por estafilococos o seborrea (p. ej., caspa).

El sistema lagrimal incluye la glándula lagrimal principal, la cual produce las lágrimas; los puntos y el saco lagri mal, que recogen las lágrimas; y el conducto nasolagrimal, que vierte las lágrimas a la cavidad nasal. Las lágrimas protegen la córnea de la sequedad o xeroftalmía y la irritación. La producción

insuficiente de lágrimas o los trastornos que impiden el parpadeo y la distribución de lágrimas producen sequedad en los ojos y predisponen a irritación córnea y lesiones. La dacriocistitis es una inflamación causada por una infección del saco lagrimal.

TRASTORNOS DE CONJUNTIVA, CÓRNEA Y ÚVEA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar síntomas relacionados con ojos rojos causados por conjuntivitis, irritación córnea y glaucoma agudo.
- Caracterizar las manifestaciones, el tratamiento y las posibles complicaciones de queratitis bacteriana, por *Acanthamoeba* y por herpes.
- Describir las pruebas que se utilizan en la valoración del reflejo pupilar y citar las causas posibles de reflejos pupilares anómalos.

Afecciones de la conjuntiva

La conjuntiva es una delicada membrana mucosa que cubre la superficie anterior de ambos párpados como la *conjuntiva palpebral* y se pliega hacia atrás sobre la superficie anterior del globo ocular como *conjuntiva ocular o bulbar*[4]. La conjuntiva ocular cubre sólo la esclerótica o parte blanca del ojo, no la córnea. Cuando ambos ojos se cierran, la conjuntiva cubre el saco conjuntival cerrado. Si bien la conjuntiva protege el ojo, su principal función es producir un moco lubricante que lo baña y conserva la humedad.

La conjuntivitis o inflamación de la conjuntiva (es decir, ojos rojos o rosas) es una de las formas más frecuentes de oftalmopatía. Puede ser resultado de infección bacteriana o viral, alergenos, sustancias químicas,

irritantes físicos o energía radiante. Según sea la causa, la conjuntivitis varía en gravedad desde hiperemia leve (enrojecimiento del ojo) con lagrimeo hasta conjuntivitis grave con exudado purulento. La conjuntiva es en extremo sensible a la irritación e inflamación.

Entre las manifestaciones clínicas de conjuntivitis están sensación de cuerpo extraño, sensación de ardor y arenillas dentro del ojo, comezón y fotofobia. El dolor grave sugiere enfermedad de la córnea más que de la conjuntiva. Podría haber descarga, o exudado. Suele ser acuoso cuando la conjuntivitis es causada por alergia, cuerpo extraño o infección viral y mucopurulento en presencia de infecciones bacterianas o micóticas. Una característica de muchas formas de conjuntivitis es la hipertrofia papilar. Esta tiene lugar porque la conjuntiva palpebral se une al tarso mediante fibrillas finas. Como resultado, la inflamación que se origina entre las fibrillas ocasiona que la conjuntiva se eleve en montículos llamados papilas. Cuando las papilas con pequeñas, la conjuntiva tiene una apariencia suave y aterciopelada. La conjuntivitis con papilas rojas sugiere conjuntivitis bacteriana o por *Chlamydia*. En la conjuntivitis alérgica, con frecuencia las papilas se aplanan, son poligonales y de color lechoso, y tienen la apariencia de empedrado.

El diagnóstico de conjuntivitis se basa en el interrogatorio, la exploración física y estudios de cultivos y microscópicos para identificar la causa. Puesto que los ojos rojos son signos de varias enfermedades, es importante diferenciar entre el enrojecimiento secundario a conjuntivitis y el causado por oftalmopatías más graves, como lesiones córneas y glaucoma agudo. En contraste con las lesiones de la córnea y el glaucoma agudo, la conjuntivitis produce infección (p. ej., agrandamiento y enrojecimiento) de los vasos sanguíneos de la conjuntiva periférica en lugar de irradiaciones alrededor del limbo córneo. La conjuntivitis también produce sólo una molestia leve en comparación con la moderada a intensa que se relaciona con las lesiones de la córnea o el dolor intensísimo del glaucoma agudo. Por lo general, las formas infecciosas de conjuntivitis son bilaterales y a veces afectan a otros miembros de la familia o personas relacionadas. La enfermedad unilateral sugiere fuentes de irritación como cuerpos extraños o irritación química.



Recuerde al Sr. Pall del caso de estudio con que inició la unidad. Su médico de atención primaria le diagnosticó conjuntivitis de origen bacteriano con base en los antecedentes clínicos y hallazgos de la exploración física. El Sr. Pall se quejaba de que su ojo izquierdo se quedaba

adherido como si tuviera pegamento cuando despertaba debido a las enormes cantidades de exudado amarillo y no presentaba otros trastornos junto con la conjuntivitis, excepto por una infección de la vía respiratoria superior. La exploración física reveló una conjuntiva inyectada e inflamada, ojo rojo y grandes cantidades de exudado. Él tiene una molestia leve pero no dolor.

Conjuntivitis alérgica

Abarca una diversidad de afecciones de la conjuntiva que suele caracterizarse por comezón. La más frecuente es la rinoconjuntivitis alérgica estacional o fiebre del heno. Es una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE desencadenada por alergenos transportados por el aire como el polen[7, 9]. Por lo general causa lagrimeo bilateral, prurito y enrojecimiento en los ojos (figura 23-6).



FIGURA 23-6 • Conjuntivitis alérgica: usualmente bilateral y común en personas con trastornos alérgicos (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 375). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica estacional incluye evitar los alergenos, emplear compresas frías en los ojos y lavado de ojos con un sustituto de lágrimas. La conjuntivitis alérgica también se ha tratado de manera satisfactoria con estabilizadores tópicos de células madre, antagonista del receptor de histamina tipo 1 (H_1) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos tópicos[6 a 9]. Los antihistamínicos sistémicos podrían serútiles en conjuntivitis alérgicas prolongadas. En los casos graves, tal vez se requiera un curso corto de corticoesteroides tópicos para aliviar los síntomas.

Conjuntivitis infecciosa

Los agentes de la conjuntivitis infecciosa incluyen bacterias, virus, gonorrea y *Chlamydia*. Las infecciones se extienden desde zonas adyacentes a la conjuntiva o se transportan por la sangre, como en el sarampión o la varicela. Los recién nacidos contraen conjuntivitis durante el proceso de parto.

Conjuntivitis bacteriana. Puede presentarse como una infección crónica, hiperaguda o crónica. La *conjuntivitis hiperaguda* es una infección ocular grave que amenaza la visión. La infección tiene un inicio repentino y se caracteriza por una cantidad copiosa de exudado amarillo verdoso. Los síntomas, que casi siempre son progresivos, comprenden enrojecimiento de la conjuntiva, quemosis (edema alrededor de la córnea), inflamación palpebral y ganglios linfáticos preauriculares inflamados y dolorosos a la palpación (figura 23-7). Las causas más frecuentes de conjuntivitis hiperaguda purulenta son *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, de las que *N. gonorrhoeae* es la más común[9 a 12]. Las infecciones oculares de origen gonocócico que no se tratan producen ulceración córnea con perforación final y a veces ceguera permanente. Los métodos diagnósticos incluyen tinción de Gram inmediata de especímenes oculares y cultivos especiales para buscar especies de *Neisseria.* El tratamiento consiste en antibióticos sistémicos complementados con antibióticos oculares. Por la prevalencia creciente de *N. gonorrhoeae* resistente a penicilina, la elección del antibiótico debe basarse en información actual relacionada con la sensibilidad a los antibióticos.

Por lo general, la *conjuntivitis bacteriana aguda* se presenta con ardor, lagrimeo y exudado mucopurulento o purulento. Los agentes comunes de la conjuntivitis bacteriana son *Streptococcus pneumoniae, S. aureus* y *Haemophilus influenzae*[11]. Los párpados están pegajosos, con posibles excoriaciones en los márgenes. El tratamiento puede incluir aplicación local de antibióticos. El trastorno suele ser autolimitado y dura alrededor de 10 a 14 días sin tratamiento[11]. El lavado de manos minucioso y el tratamiento a oportuno de las personas infectadas y sus contactos son esenciales.



FIGURA 23-7 • Conjuntivitis bacteriana: usualmente exudado purulento y conjuntiva infectada (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 375). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La *conjuntivitis bacteriana crónica* es causada con más frecuencia por especies de *Staphylococcus*, aunque otras especies podrían intervenir. A menudo se relaciona con blefaritis y colonización bacteriana de los márgenes del párpado. Los síntomas de la conjuntivitis bacteriana crónica varían y pueden incluir prurito, ardor, sensación de cuerpo extraño y costras en las pestañas por las mañanas. Otros síntomas son escamas y eritema en los márgenes del párpado, pérdida de pestañas y enrojecimiento del ojo. Algunas personas con esta enfermedad también padecen tipos recurrentes de orzuelos y calacio en las orillas del párpado. El tratamiento consiste en muy buena higiene ocular y aplicación de antibióticos tópicos.

El Sr. Pall no tuvo antes conjuntivitis, pero vivir en un dormitorio de la universidad podría incrementar el riesgo de contraerla fácilmente. Él mencionó también que había tenido un resfriado leve (infección de la vía respiratoria superior) varios días y él mismo pudo haberse infectado el ojo al tocarlo con el exudado nasal de su infección de la vía respiratoria superior. Lo más probable es que de las 3 bacterias frecuentes (*Streptococcus pneumoniae, S. aureus* y *H. influenzae*) que causan conjuntivitis, el Sr. Pall tenga *S. pneumoniae.* Debido a la irritación por el contacto y el humo de cigarrillo de la fiesta de la noche anterior, el Sr. Pall podría haberse tocado los ojos con frecuencia y, por lo tanto, infectado la conjuntiva.

Conjuntivitis viral. Entre los agentes de la conjuntivitis viral están adenovirus, herpesvirus y enterovirus. Una de las causas más comunes de conjuntivitis viral es el adenovirus tipo 3[10]. La infección, que causa hiperemia de la conjuntiva, lagrimeo copioso y exudado mínimo, suele acompañarse de faringitis, fiebre y malestar general (figura 23-8). Los niños se contagian más que los adultos. Las albercas contaminadas a causa de cloración deficiente son fuentes usuales de infección.

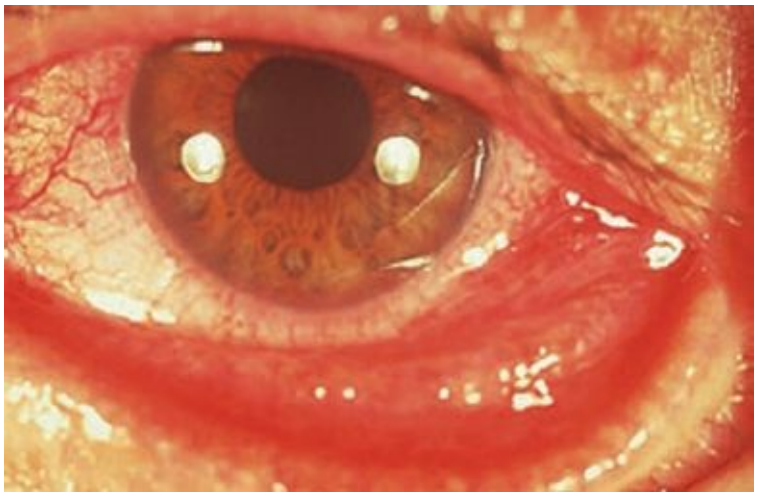


FIGURA 23-8 • Conjuntivitis viral: usualmente exudado transparente, que puede acompañarse de congestión de los senos y rinorrea (de Jensen S. (2011). Nursing *health assessment: A best practice approach* (p. 374). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La queratoconjuntivitis viral epidémica es ocasionada por los adenovirus tipos 8, 19, 29 y 37[10]. Se presenta con molestias notables y es muy contagiosa; se transmite con rapidez de persona a persona. La enfermedad dura por lo menos 2 semanas y puede complicarse con síntomas visuales debido a afectación epitelial y subepitelial. Los antibióticos tópicos son ineficaces para controlar el agente viral, pero pueden emplearse para prevenir una infección bacteriana secundaria. El aspecto más importante del tratamiento es la educación sobre la naturaleza altamente transmisible de la infección. Las instrucciones deben incluir la necesidad del lavado de manos escrupuloso y evitar la utilización compartida de goteros oculares, maquillaje de ojos, gafas para nadar y toallas. Las personas que usan lentes de contacto deben evitarlos y en su lugar utilizar sus gafas prescritas.

Conjuntivitis por *Chamydia*. Por lo general, es una conjuntivitis supurativa benigna transmitida por el tipo de *Chamydia trachomatis* (serotipos de D_2 a K) que ocasiona las infecciones de transmisión sexual[10]. Se contagia por

secreciones genitales contaminadas y se presenta en recién nacidos de madres que padecen infecciones por *C. trachomatis* en el conducto vaginal. También puede contraerse por nadar en piscinas sin cloruro. El período de incubación varía desde 5 a 12 días y la enfermedad puede durar varios meses si no se atiende. La infección suele tratarse con antibióticos orales apropiados.

Una forma de infección más grave es la causada por una cepa diferente de *C. trachomatis* (serotipos A, B y C)[11]. Esta forma de infección por *Chamydia* afecta la conjuntiva y produce ulceración y cicatrices en la córnea. Es la principal causa prevenible de ceguera en el mundo. Aunque el agente está ampliamente distribuido, se detecta en especial en los países en desarrollo, sobre todo los de África, Asia y el Oriente Medio[10, 12]. Se transmite por contacto humano directo, objetos contaminados (fómites) y moscas.

Oftalmía neonatal

Es una forma de conjuntivitis que se presenta en neonatos menores de un mes de edad que suelen contraerla al pasar por el conducto vaginal. Muchas de las causas se conocen, como *N. gonorrhoeae*, *Pseudomonas* y *C. trachomatis*[6, 11]. Desde el punto de vista epidemiológico, estas infecciones reflejan las de transmisión sexual más frecuentes en una zona específica. Una de las formas más comunes de conjuntivitis en el neonato, la oftalmía neonatal gonocócica, tiene ya una incidencia de 0,3 por 1 000 nacidos vivos en Estados Unidos[11]. En comparación, la oftalmía neonatal causada por *C. trachomatis* tiene una incidencia de 8,2 por 1 000 nacidos vivos[11]. Para prevenir la oftalmía de origen gonocócico, tras el nacimiento, se aplica de inmediato, pomada de eritromicina al 0,5% o gotas de nitrato de plata al 1%. La instilación de nitrato de plata a veces causa una leve conjuntivitis que remite sola.

Entre los signos de oftalmía neonatal están enrojecimiento y edema de la conjuntiva, inflamación de los párpados y exudado, el cual puede ser purulento. La conjuntivitis causada por nitrato de plata se presenta 6 h a 12 h después del nacimiento y remite en 24 h a 48 h. El período de incubación de *N. gonorrhoeae* es de 2 a 5 días y el de *C. trachomatis* es de 5 a 14 días[12]. La infección debe sospecharse cuando aparece conjuntivitis 48 h después del nacimiento. La oftalmía neonatal es una enfermedad que puede causar ceguera y ocasiona manifestaciones graves y potencialmente sistémicas. Requiere diagnóstico inmediato y tratamiento.

Afecciones de la córnea

En la parte anterior del ojo, su cubierta exterior se modifica para formar la córnea transparente, la cual se abulta anteriormente a partir de su unión con la esclerótica (figura 23-9). Una gran parte de la refracción (es decir, flexión) de los rayos luminosos y el enfoque de la visión tiene lugar en la córnea. Tres capas de tejido la forman:

1. Una capa epitelial, en extremo fina, externa, que se continúa con la conjuntiva bulbar.
2. Una capa intermedia llamada *sustancia propia de la córnea* o *estroma.*
3. Una capa interna de endotelio, que está cerca del humor acuoso de la cámara anterior[13.]

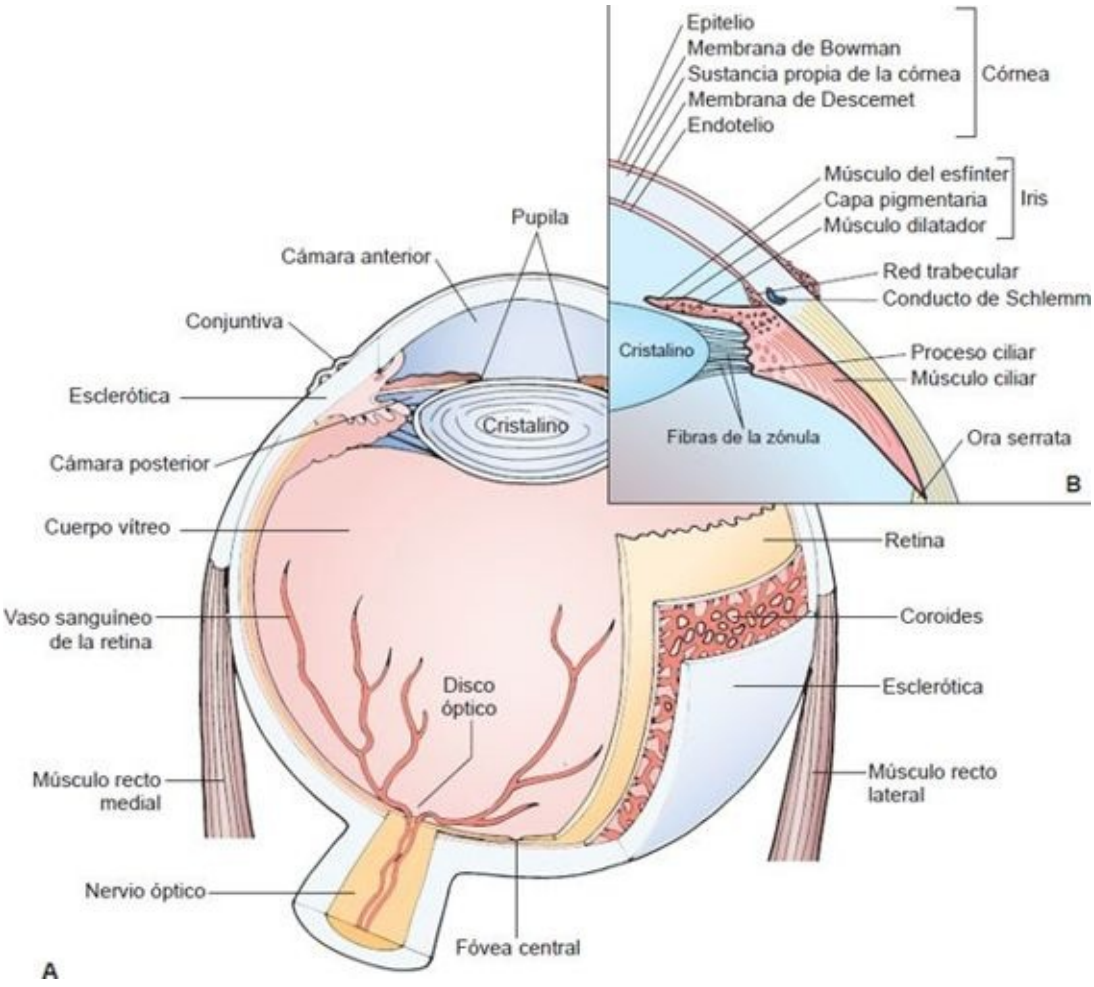


FIGURA 23-9 • (A) Corte transversal del globo ocular. (B) Amplificación de las cámaras anterior y posterior del ojo en la que se muestran las capas de la córnea, las estructuras del iris y el sistema de drenaje acuoso (red trabecular, conducto de Schlemm), y el proceso ciliar y el músculo ciliar.

La sustancia propia de la córnea está compuesta por haces de colágeno

acomodados regularmente engastados en un matriz de mucopolisacáridos. Esta organización de las fibras de colágeno, que hacen transparente la sustancia propia, es necesaria para transmitir la luz. Se requiere una hidratación dentro de ciertos límites para mantener la separación de las fibras de colágeno y la transparencia. Las 3 capas de la córnea están separadas por 2 importantes membranas básicas: las membranas de Bowman y la de Descemet. La *membrana de Bowman*, que está situada entre el epitelio de la córnea y el estroma, actúa como una barrera ante las infecciones. No se regenera. Si se lesiona, se forma una cicatriz opaca que deteriora la visión. La *membrana de Descemet*, que está entre el endotelio de la cornea y el estroma, tiene una apariencia similar al fieltro y consta de fibras entrelazadas y poros. A diferencia de la membrana de Bowman, se regenera con prontitud después de una lesión.

La córnea carece de vasos y obtiene sus nutrientes y provisión de oxígeno por difusión a partir de los vasos sanguíneos de la esclerótica adyacente, del humor acuoso y su superficie profunda, y de las lágrimas. El epitelio de la córnea está densamente inervado por neuronas sensitivas (nervio trigémino [PC v], división oftálmica [PC v_1]. Los daños en el epitelio causan molestias que van desde sensación de cuerpo extraño y ardor de los ojos a dolor intenso e incapacitante. El lagrimeo reflejo es común.

Los trastornos de la córnea incluyen traumatismo, inflamación e infección, depósitos anómalos en la córnea y procesos degenerativos como el arco senil. El diagnóstico de las afecciones de la córnea se basa en antecedentes de traumatismo, utilización de medicaciones, y signos y síntomas vinculados con irritación y enfermedad córnea[13]. Por las molestias existentes, el examen ocular a menudo se facilita mediante la instilación de un anestésico local. Puede emplearse tinción de fluoresceína para delinear la zona ulcerada. Su utiliza un biomicroscopio (lámpara de hendidura) para hacer un buen examen de la córnea. Si la causa es infecciosa, se raspa la úlcera para realizar estudios de tinción y cultivos.

Traumatismo de la córnea

La integridad del epitelio y el endotelio es necesaria para mantener la hidratación de la córnea dentro de valores limitados. El daño de la estructura produce edema y pérdida de transparencia. Entre las causas del edema de la córnea está el empleo prologado de lentes de contacto, lo cual puede agotar el oxígeno del epitelio, lo que trastorna la integridad. El edema de la córnea también se presenta después de un aumento repentino de presión intraocular.

Al haber edema en la córnea, ésta se vuelve opaca, informe y con «nube». Además, la agudeza visual disminuye y la visión es iridiscente (es decir, aparecen arco iris alrededor de las luces).

Los traumatismos que producen abrasiones de la córnea son en extremo dolorosos pero la abrasión suele sanar en pocos días si es leve. La capa epitelial se regenera y los defectos pequeños sanan sin cicatrices. Cuando la sustancia propia se daña, la curación es más lenta y el peligro de infección aumenta. Las lesiones de la membrana de Bowman y la capa de la sustancia propia sanan con la formación de cicatrices que deterioran la transmisión de la luz.

Queratitis

Queratitis se refiere a la inflamación de la córnea. La causa puede ser una infección, mala utilización de lentes de contacto, reacciones de hipersensibilidad, isquemia, traumatismos, defectos en las lágrimas e interrupción en la inervación sensitiva, cuando se acompaña de anestesia local. La formación de tejido cicatricial debida a queratitis es la causa principal de ceguera y deterioro de la visión en todo el mundo. La mayor parte de esta ceguera puede prevenirse si la afección se diagnostica a tiempo e inicia tratamiento adecuado.

La queratitis se divide en 2 tipos: no ulcerosa, en la que todas las capas del epitelio están afectadas pero éste permanece intacto, y ulcerosa, en la cual partes del epitelio, la sustancia propia de la córnea o ambas se destruyen. La queratitis no ulcerosa o intersticial se relaciona con muchas enfermedades, como sífilis, tuberculosis y lupus eritematoso. También puede ser resultado de una infección viral que entra a través de un pequeño defecto de la córnea. Por lo general, el tratamiento es con anti-bióticos de utilización tópica y, a veces, antiinflamatorios[8].

Las causas de queratitis ulcerosa incluyen microorganismos infecciosos como los causantes de conjuntivitis (p. ej., *Staphylococcus, S. pneumoniae, Chamydia*), traumatismo por exposición y utilización prolongada de lentes de contacto. La queratitis bacteriana es muy agresiva y demanda atención inmediata. El traumatismo por exposición puede ser resultado de deformidades del párpado, parálisis de los músculos palpebrales o exoftalmía grave. La úlcera de Mooren es una úlcera crónica, dolorosa, indolente que surge sin infección. Suele detectarse en adultos mayores y, a veces, afecta ambos ojos. Aunque se desconoce su causa, se sospecha un origen autoinmunitario.

Queratitis por herpes simple. La queratitis causada por el virus del herpes

simple (VHS) con cicatrices en la sustancia propia es la causa principal de úlceras córneas y ceguera en Estados Unidos[14]. La mayor parte de los casos se debe a VHS tipo 1, que ocasiona las infecciones labiales. Sin embargo, alrededor del 80% de las infecciones neonatales adquiridas durante el paso por el conducto vaginal es ocasionado por VHS tipo 2 (la causa del herpes genital). La enfermedad puede presentarse como una infección primaria o recurrente[14]. Las infecciones epiteliales primarias son el equivalente óptico del herpes labial con características inmunológicas y patológicas similares. Durante la infancia, la infección primaria leve por VHS puede pasar inadvertida. Después de la infección primaria inicial, el virus a veces persiste en estado latente en el ganglio del trigémino y tal vez en la córnea sin dar señales de infección.

La infección recurrente puede desencadenarse por distintos factores relacionados con el estrés, que se conocen poco y que reactivan el virus. La afectación suele ser unilateral. Los primeros síntomas son irritación, fotofobia y lagrimeo. Podría haber reducción de la visión cuando la lesión afecta el centro de la córnea. Como en la enfermedad pronto hay anestesia de la córnea, los síntomas son mínimos y la persona podría retrasar la búsqueda de atención médica. A menudo existen antecedentes de vesículas causadas por fiebre u otras infecciones por herpes, pero las lesiones en la córnea podrían ser el único signo de la infección recurrente por herpes. Lo más característico es que la lesión en la córnea afecte el epitelio y tenga un patrón típico de ramificaciones. Estas lesiones en el epitelio sanan sin cicatrices. Las lesiones por herpes que afectan la capa de la sustancia propia de la córnea producen opacidades crecientes y graves. Si bien antes se suponía que era una respuesta puramente inmunitaria a las partículas virales o cambios celulares inducidos por virus, ahora hay fuertes evidencias de que la infección debida a partículas virales activas puede tener lugar en células de la sustancia propia y quizá en células endoteliales, así como en otros tejidos del segmento anterior como el iris y el endotelio trabecular.

El tratamiento de la queratitis por VHS se enfoca en eliminarla reproducción viral en la córnea a la vez que se minimizan los efectos lesivos del proceso inflamatorio. Comprende desbridamiento del epitelio y tratamiento farmacológico. El desbridamiento se efectúa para retirar el virus del epitelio córneo. Con el fin de propiciar la curación se usan antivirales tópicos como gotas de trifluridina, pomada de vidarabina o aciclovir, o gel de ganciclovir[8]. Los antivirales orales (p. ej., aciclovir) son un coadyuvante crucial en el tratamiento de queratitis graves y como profilaxis contra la recurrencia, sobre todo en personas con compromiso de la función

inmunitaria[14]. Aunque los corticoesteroides a veces controlan las respuestas inflamatorias lesivas, lo hacen a expensas de facilitar la reproducción de los virus. Con pocas excepciones, su empleo está contraindicado.

Herpes zóster oftálmico. El herpes zóster, o «fuegos», es una infección relativamente común ocasionada por el herpesvirus tipo 3, el mismo que causa la varicela. Surge cuando se reactiva el virus de la varicela, que ha permanecido en estado latente en los ganglios neurosensitivos desde la infección primaria. El herpes oftálmico, que representa del 10% al 25% de todos los casos de herpes zóster, aparece cuando se reactiva el virus latente en los ganglios de la división oftálmica del nervio trigémino[8, 14]. Los pacientes inmunocomprometidos, en especial aquéllos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tienen un riesgo más alto de padecer herpes zóster oftálmico que quienes tienen un sistema inmunitario que funciona con normalidad.

Por lo general, el herpes zóster oftálmico se presenta con malestar general, fiebre, dolor de cabeza y ardor y prurito en la zona periorbital. Estos síntomas suelen preceder a la erupción ocular por 1 o 2 días. El exantema, que al principio es vesicular, se convierte en pústulas y luego costras. La afectación de la punta de la nariz y los márgenes del párpado indica una alta probabilidad de afectación ocular. Entre los signos oculares están conjuntivitis, queratitis y uveítis anterior, a menudo con presión intraocular alta. Las personas con enfermedad en la córnea tienen grados variables de pérdida de la visión, dolor y sensibilidad a la luz.

El tratamiento comprende la utilización de antivirales por vía oral en dosis altas (p. ej., aciclovir, valaciclovir y famciclovir). El inicio de la terapéutica en menos de 72 h después de la aparición del exantema reduce la incidencia de complicaciones oculares pero no la neuralgia posherpética.

Queratitis por *Acanthamoeba*. *Acanthamoeba* es un protozoario de vida libre en aguas contaminadas frecuentadas por viajeros. Aunque este tipo de queratitis es raro, es una complicación grave y que amenaza la visión por el empleo continuado de lentes de contacto suaves, su utilización prolongada o por utilizarlos en la noche más allá del período recomendado por el médico, o cuando se aplican técnicas de desinfección deficientes. También se identifica en quienes no usan lentes de contacto después de la exposición a agua o suelos contaminados. Se caracteriza por dolor desproporcionado con las manifestaciones clínicas, enrojecimiento del ojo y fotofobia. Por lo común, la enfermedad se diagnostica mal como queratitis por herpes o queratitis

micótica. El diagnóstico se confirma mediante raspado de las úlceras y cultivos en un medio especial. En las primeras etapas de la infección a veces es provechoso el desbridamiento del epitelio. El tratamiento abarca empleo intenso de antibióticos tópicos. No obstante, el microorganismo puede enquistarse dentro de la sustancia propia de la córnea, lo que dificulta el tratamiento. Podría ser necesaria una queratoplastia cuando la enfermedad está avanzada para detener la progresión de la infección[14].

Depósitos anómalos de la córnea

Con frecuencia la córnea es el lugar en que se depositan productos anómalos del metabolismo. En la hipercalcemia, las sales de calcio se precipitan en la córnea, lo que produce una queratopatía en banda. Los cristales de cistina se depositan en la cistinosis, los ésteres de colesterol cuando hay hipercolesterolemia y un anillo dorado de cobre (es decir, anillo de Kayser-Fleischer) en la degeneración hepatolenticular secundaria a enfermedad de Wilson. Sustancias farmacológicas, como la cloroquina, producen depósitos de cristales en la córnea.

El *arco senil* es una degeneración benigna de la córnea en extremo común y bilateral que puede presentarse a cualquier edad pero es más frecuente en la vejez. Consiste en un infiltrado blanco grisáceo de alrededor de 2 mm de ancho, que se ve en la periferia de la córnea. Podría representar una infiltración extracelular de lípidos y, por lo general, se vincula con hiperlipidemia, por lo que deben realizarse estudios de lípidos si se detecta en personas menores de 50 años de edad. El arco senil no produce síntomas visuales y este hallazgo no requiere tratamiento en los adultos mayores.

Trasplante de córnea

Los adelantos en las intervenciones quirúrgicas oftalmológicas facilitan el trasplante de córnea utilizando la córnea de un cadáver de una persona joven; es el procedimiento que más se ejecuta y es el trasplante en humanos más satisfactorio[15]. A diferencia de los procedimientos para trasplantar riñón o corazón, los cuales tienen un riesgo mayor de rechazo del órgano trasplantado, los trasplantes de córnea tienen un peligro mínimo de rechazo. El índice bajo de rechazo se debe a varios factores: la córnea no tiene vasos, incluidos linfáticos, por lo que la perfusión por elementos inmunes se limita, los principales complejos de histocompatibilidad (clase II) están casi ausentes en la córnea, las células presentadoras antígenos son pocas, la córnea secreta factores inmunosupresores y las células de la córnea secretan sustancias (p. ej.,

ligando Fas) que protegen contra apoptosis, por lo que la inflamación es limitada[13].

Afecciones de la úvea

La capa vascular intermedia, o úvea, es un globo incompleto con huecos en la pupila y el nervio óptico. El conducto pigmentado de la úvea consta de 3 regiones distintas: coroides, cuerpo ciliar e iris. La *coroides* es una membrana color pardo oscuro, muy vascular, que forma las 5 sextas partes de la úvea. Sus vasos sanguíneos nutren las otras capas del ojo. Su pigmento color pardo, producido por melanocitos, absorbe la luz dentro del ojo y la luz que penetra la retina. Esta función de absorber luz evita su dispersión y es importante para la agudeza visual, sobre todo en niveles altos de iluminación de fondo. El *cuerpo ciliar* es un anillo de tejido de gran espesor que rodea el cristalino. Tiene músculo liso y funciones secretoras. La función de su músculo liso contribuye a los cambios en la forma del cristalino y su función secretora a la producción de humor vítreo.

El iris es un diafragma ajustable que permite cambios en las dimensiones de la pupila y en la luz que entra al ojo. La superficie posterior del iris está formada por un continuo de epitelio de 2 capas con las que se cubre el cuerpo ciliar. La capa anterior contiene los músculos dilatadores o radiales del iris. Justo antes a estos músculos se encuentra una capa de tejido conectivo muy vascular. Incrustados en esta capa están anillos concéntricos de músculo liso que componen el músculo del esfínter de la pupila. La capa anterior del iris forma una superficie anterior irregular que contiene muchos fibroblastos y melanocitos. La diferencia del color de los ojos es resultado de la densidad del pigmento. La cantidad de éste disminuye desde la que se encuentra en los ojos cafés oscuros hasta las sombras de café y verde que se ven en los ojos azules.

Varias mutaciones afectan el pigmento de la úvea, como el albinismo. El *albinismo* es una deficiencia genética (rasgo auto-sómico recesivo) de tirosinasa, la enzima necesaria para que los melanocitos sinteticen melanina. El albinismo negativo a tirosinasa, también llamado *albinismo clásico*, se caracteriza por la ausencia de tirosinasa. Las personas afectadas tienen cabello blanco, piel color rosa y ojos azul claro. En ellas entra luz excesiva al iris y la coroides despigmentadas y, en algún grado, a la esclerótica anterior. Sus fotorreceptores están inundados con un exceso de luz y la agudeza visual está marcadamente reducida. La estimulación excesiva de los fotorreceptores con niveles normales o altos de iluminación se percibe como fotofobia dolorosa,

un síntoma de muchos procesos mórbidos.

Uveítis

La inflamación de la úvea completa, que sostiene el cristalino y los componentes neurales del ojo, se llama **uveítis.** Este trastorno es causado por agentes infecciosos (virus, bacteria, hongos o parásito) o no infecciosos (autoinmunitarios, malignos o idiopáticos). Un tipo de etiología no infecciosa, autoinmunitaria, es resultado de un trastorno inflamatorio del tejido ocular con características clínicas en común y una causa con base inmunológica. Una consecuencia grave de la uveítis es la afectación de la retina subyacente. La invasión de la coroides por parásitos produce cambios atróficos locales que suelen afectar la retina; los ejemplos incluyen toxoplasmosis e histoplasmosis. Se han documentado tumores metastásicos de la úvea de neoplasias como cánceres de mama, pulmón y colon. El linfoma primario de la úvea es raro, pero ocurre y requiere radiación como tratamiento[8, 16].

Pupila y reflejos pupilares

La contracción o relajación del esfínter y los músculos radiales del iris controlan los cambios en las dimensiones de la pupila. El reflejo pupilar, que regula el tamaño de la abertura de la pupila, está controlado por el sistema nervioso autónomo; el sistema nervioso parasimpático produce contracción pupilar o **miosis** y el sistema nervioso simpático, dilatación de la pupila o **midriasis**. El músculo del esfínter que produce contracción pupilar está inervado por neuronas parasimpáticas posganglionares del ganglio ciliar y otras células ganglionares dispersas entre las capas de la esclerótica y la coroides. Parte del núcleo oculomotor (PC III) se denomina *núcleo de Edinger-Westphal*[17]. Este núcleo au tonómico, que está en el mesencéfalo, proporciona la iner vación preganglionar para estos axones parasimpáticos. La di latación pu pilar mediante los músculos radiales la proporciona la inervación simpática bajo control descendente excitador desde el hipotálamo. La inervación proviene de las neuronas preganglionares en la columna torácica superior, la cual envía axones a lo largo de la cadena simpática a la sinapsis con neuronas posganglionares en el ganglio ciliar superior. Las fibras posganglionares recorren las superficies de la carótida y arterias más pequeñas hasta llegar al ojo.

Una región en el mesencéfalo conocida como área pretectal, o *pretectum*, regula el reflejo pupilar. Las zonas pretectales en cada lado del cerebro están

conectadas, lo que explica el aspecto binocular del reflejo de la luz. Los estímulos aferentes para la contracción de la pupila surgen en las células ganglionares de la retina y se transmiten hacia los *núcleos pretectales* en la unión del tálamo y el mesencéfalo, y a partir de ahí a las neuronas preganglionares en los núcleos oculomotores (PC III) (figura 23-10).

La función normal del mecanismo del reflejo pupilar se prueba enfocando una lámpara en un ojo de la persona. Para evitar un cambio en la dimensión de la pupila por la acomodación, se pide a la persona que mire a lo lejos. Debe ocurrir una rápida contracción de la pupila expuesta a la luz; a este fenomemo se le denomina *reflejo pupilar a la luz directa*. Puesto que en condiciones normales el reflejo es bilateral, la pupila contralateral también debe contraerse; a esta reacción se le conoce con el nombre de *reflejo pupilar consensual a la luz*. Los circuitos del reflejo a la luz están parcialmente separados de la vía óptica principal. El hecho de que el reflejo pupilar no se afecte cuando hay lesiones en las radiaciones ópticas o la corteza visual ilustra lo anterior.

La integridad del control dual autónomo del diámetro de la pupila es vulnerable a traumatismos, agrandamiento de tumores o enfermedad vascular. Con una lesión difusa en el prosencéfalo que afecte el tálamo y el hipotálamo, las pupilas son característicamente pequeñas pero responden a la luz. El daño del núcleo del PC III causa dilatación pupilar permanente en el ojo afectado. Las lesiones que afectan la columna cervical o la cadena ganglionar del simpático ascendente en el cuello o la arteria carótida interna (p. ej., síndrome de Horner) pueden interrumpir el control del simpático en el músculo dilatador del iris, lo que produce contracción pupilar permanente. Los tumores de la órbita que comprimen estructuras situadas atrás del ojo pueden eliminar todos los reflejos pupilares, casi siempre antes de destruir el nervio óptico.

Las sustancias farmacológicas también pueden afectar de forma variable la dimensión de la pupila. La contracción bilateral es característica del consumo de opioides. La dilatación de la pupila es el resultado de la aplicación tópica de fármacos bloqueadores parasimpáticos, tales como la atropina, y la función dilatadora del simpático de la pupila no encuentra oposición alguna. Es posible que los fármacos simpaticomiméticos intensifiquen la dilatación. Los oftalmólogos y optometristas utilizan estos medicamentos para facilitar el examen de medios transparentes y el fondo del ojo. Los fármacos mióticos (p. ej., pilocarpina), que se utilizan en el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado (que se estudia más adelante), producen la contracción de la pupila y de esa manera facilitan la circulación del humor acuoso.

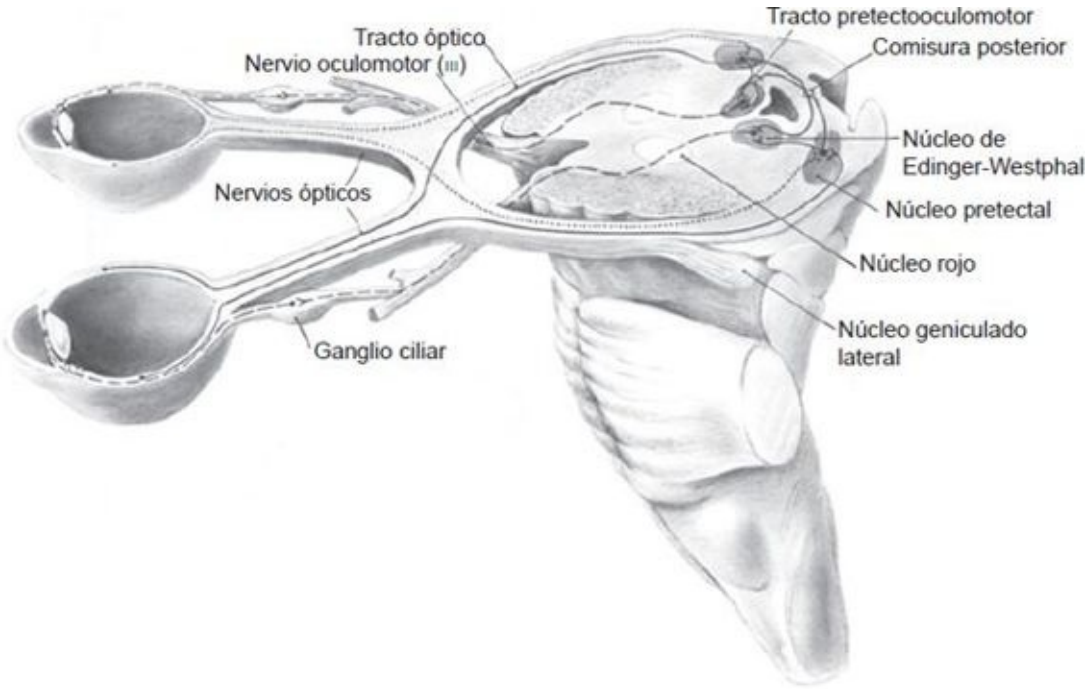


FIGURA 23-10 • Diagrama de la trayectoria del reflejo pupilar de la luz (de Miller N. R., Newman N. J., Biousse V., Kerrison J. B. (Eds.). (2008). *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology: The Essentials* (2ª ed., p. 316). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

RESUMEN

La conjuntiva cubre la superficie interna de los párpados y reviste el globo ocular en la unión de la córnea y la esclerótica. La conjuntivitis, también llamada *ojos rojos* u *ojos rosas*, puede ser causada por una infección bacteriana o viral, alergenos, sustancias químicas o energía radiante. Es importante

distinguir entre el enrojecimiento ocasionado por conjuntivitis y el causado por trastornos graves del ojo, como glaucoma agudo o lesiones en la córnea.

La queratitis, o inflamación de la córnea, es causada por infecciones, reacciones de hipersensibilidad, isquemia, traumatismos o defectos en el lagrimeo. El traumatismo o la enfermedad que afecta la capa de la sustancia propia de la córnea se curan y dejan una cicatriz y opacidad permanente. Estas opacidades interfieren con la transmisión de la luz y pueden deteriorar la visión.

La úvea es la capa vascular intermedia del ojo. Contiene melanocitos que impiden la difusión de la luz a través de la pared del globo óptico. La inflamación de la úvea (uveítis) afecta la agudeza visual.

El reflejo pupilar, el cual regula las dimensiones de la pupila, es controlado por el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso parasimpático es

responsable del control de la contracción pupilar y el sistema nervioso simpático se encarga de la dilatación de la pupila.

El glaucoma comprende un grupo de enfermedades que genera un aumento en la presión intraocular. Si no se atiende, el aumento de presión puede causar isquemia y degeneración del nervio óptico por compresión, lo que produce ceguera progresiva. Es una de las causas principales de ceguera evitable en Estados Unidos. A menudo, la afección carece de síntomas y, por tanto, no se diagnostica en casi el 50% de los 3 millones de estadounidenses, lo que ocasiona que la persona afectada pierda visión periférica antes de que busque valoración y tratamiento médicos[18].

PRESIÓN INTRAOCULAR Y GLAUCOMA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la formación y el flujo de humor acuoso desde el ojo y relacionarlos con el desarrollo de glaucoma.
- Comparar el glaucoma de ángulo abierto con el glaucoma de ángulo cerrado en términos de patología, síntomas, diagnóstico y tratamiento.
- Explicar por qué el glaucoma conduce a la ceguera.

Control de la presión intraocular

El humor acuoso, el cual llena las cámaras anterior y posterior del ojo, regula en gran medida la presión intraocular. Es producido por el cuerpo ciliar y pasa desde la cámara posterior a través de la pupila a la cámara anterior[18] (figura 23-11A). El humor acuoso sale por el ángulo iridocórneo entre la superficie anterior del iris y la esclerótica. Aquí se filtra a través de la malla trabecular y entra al canal de Schlemm para regresar a la circulación venosa. En realidad, el conducto de Schlemm es una vena de pared delgada que rodea el iris del ojo. Su membrana endotelial es tan porosa que proteínas de moléculas grandes

hasta del tamaño de un eritrocito atraviesan desde la cámara posterior al conducto de Schlemm.

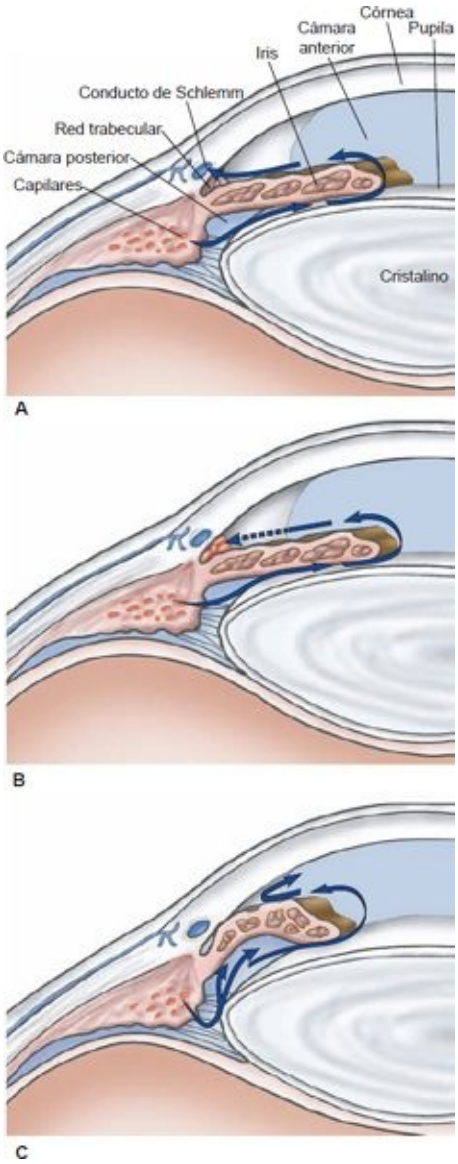


FIGURA 23-11 • (**A**) En condiciones normales, el humor acuoso, que se secreta en la cámara posterior, llega a la cámara anterior fluyendo a través de la pupila. En el ángulo de la cámara anterior, atraviesa el conducto de Schlemm en el sistema venoso. (**B**) En el glaucoma de ángulo abierto, el flujo de humor acuoso se detiene en la red trabecular. (**C**) En el glaucoma de ángulo cerrado, el humor acuoso encuentra resistencia al flujo a través de la pupila. La presión incrementada en la cámara posterior produce una curvatura hacia adelante del iris periférico, de modo que el iris bloquea la red trabecular.

La presión del humor acuoso es resultado del equilibrio de varios factores, incluidas la producción de secreción acuosa, la resistencia al flujo entre el iris y el cuerpo ciliar, y la resistencia a la resorción en la región trabecular de la esclerótica en el ángulo iridocórneo. En condiciones

normales, la tasa de producción acuosa es igual a la de flujo y la presión intraocular se mantiene dentro de valores normales de 9 mm Hg a 21 mm Hg[8, 18].

La tonometría es la medición de la presión intraocular. El instrumento más exacto empleado es el tonómetro de Goldman de aplanamiento, que se conecta a una lámpara de hendidura y mide la fuerza necesaria para aplanar un área fija de la córnea. Se supone que el espesor central de la córnea, medido con métodos ópticos o ecográficos, influye en la exactitud de la medición: la presión intraocular se sobrevalora en ojos cuya córnea es gruesa y se subvalora en cuya córnea es delgada. El tonómetro sin contacto (neumotonómetro o de soplido de aire), que se apoya en la fuerza de rebote de un pequeño soplido de aire contra la córnea para calcular la presión intraocular, no es tan exacto como el tonómetro de aplanamiento. No obstante, este método no requiere gotas de anestésico porque el instrumento no toca al ojo. Por lo tanto, los técnicos lo utilizan con facilidad y es útil en los programas de escrutinio[19].

Glaucoma

El glaucoma suele ser resultado de lesiones congénitas o adquiridas en el segmento anterior del ojo que obstruyen mecánicamente el flujo acuoso. Por lo general, se clasifica en glaucoma de ángulo abierto o de ángulo cerrado, lo que depende de la ubicación del flujo comprometido y puede ser una afección primaria o secundaria. El glaucoma primario se presenta sin evidencia de oftalmopatía preexistente o enfermedad sistémica. El glaucoma secundario puede ser consecuencia de procesos inflamatorios que afectan el ojo, de tumores o de elementos formes de la sangre por hemorragias secundarias a traumatismos que obstruyen el flujo del humor acuoso.

En las personas con glaucoma, el deterioro temporal o permanente de la visión se debe a cambios degenerativos en la retina y el nervio óptico, y a edema y opacificación de la córnea. El daño a los axones del nervio óptico en la región del mismo puede identificarse con exámenes oftalmoscópicos. El disco óptico normal tiene una depresión central llamada *cúpula* o *copa óptica*. Con la atrofia progresiva de los axones causada por el aumento de la presión intraocular, surge la palidez del disco óptico y aumentan las dimensiones y profundidad de la copa óptica. Como los cambios en la copa óptica son anteriores a la pérdida del campo visual, son importantes los exámenes oftalmoscópicos regulares para detectar cambios en los ojos que tienen lugar

con el aumento de la presión intraocular. Se han realizado muchos intentos para cuantificar los cambios en el disco óptico en personas que padecen glaucoma mediante varias técnicas fotográficas y, más recientemente, sistemas para obtener imágenes por exploración con láser.

Los avances en la computación permiten detectar y cuantificar los cambios visuales que el glaucoma causa. Las pruebas de visión incluyen pruebas de campos visuales blanco sobre blanco y azul sobre amarillo, pruebas de sensibilidad al contraste y adaptación a la oscuridad. La técnica de exploración con láser y las pruebas por tomografía de coherencia óptica pueden detectar daño en los axones ganglioares de la retina antes de que haya pérdida del campo visual.

Glaucoma de ángulo abierto

El glaucoma primario de ángulo abierto es la forma más común de esta enfermedad[18, 20, 21]. Se caracteriza por un aumento anómalo de la presión intraocular que sucede sin que se obstruya el ángulo iridocórneo, de ahí su nombre: *glaucoma de ángulo abierto*. En lugar de ello, suele haber una anomalía en la red trabecular que controla el flujo del humor acuoso en el canal de Schlemm[18, 21] (figura 23-11B). El glaucoma secundario de ángulo abierto es resultado de otras afecciones, como la formación de fragmentos de glóbulos rojos después de un traumatismo y gránulos epiteliales de pigmentos del iris que podrían obstruir la red trabecular.

Esta enfermedad casi siempre es asintomática y crónica, y causa daño progresivo al nervio óptico y pérdida del campo visual a menos que se atienda de forma adecuada. La presión intraocular alta es un factor principal del glaucoma de ángulo abierto, pero no el único factor diagnóstico. Algunas personas tienen una presión intraocular alta sin evidencias de daño al nervio óptico y sin que el campo visual se reduzca, lo que demuestra la existencia de una afección descrita como *sospecha de glaucoma* o *hipertensión ocular*[21]. Es cuestionable si el daño al nervio óptico se debe a presión intraocular excesiva, reducción del flujo sanguíneo al nervio óptico, o ambos factores.

Etiología. Las causas del glaucoma primario de ángulo abierto se desconocen. Los factores principales de riesgo para este trastorno incluyen 40 años de edad y más, etnia afroamericana, antecedentes de familiares de primer grado positivos, miopía e incremento de la presión intraocular[8, 18, 20]. Otros factores de riesgo con evidencia epidemiológica de moderada a alta son hipertensión, diabe tes tipo 2, hipertiroidismo, migraña y apnea del sueño[18]. En algunas

personas, el empleo de cantidades moderadas de corticoesteroides tópicos o inhalados incrementa la presión intraocular. Además, las personas sensibles pueden tener una presión intra ocular elevada si reciben fármacos corticoesteroides sistémicos. Hay evidencias recientes de que el espesor central de la córnea podría predecir el padecimiento de glaucoma primario de ángulo abierto y que es posible que el espesor sea un factor de predicción notable tanto de progresión de glaucoma como de la respuesta a los fármacos que disminuy en la presión intraocular.

Diagnóstico. Los métodos diagnósticos comprenden tonometría de aplanamiento, visualización oftalmoscópica del nervio óptico y pruebas de campos visuales centrales. La medición de la presión intraocular es un recurso para valorar el riesgo de glaucoma. Como la afección suele ser asintomática, las personas en riesgo de padecer glaucoma de ángulo abierto deben someterse a exámenes oftalmoscópicos directos regulares de ambos ojos, concentrados en el disco óptico. Con frecuencia, los cambios en éste se notan antes que los defectos de los campos visuales sean evidentes. Se recomienda la valoración estereoscópica periódica del disco óptico realizada por un oftalmólogo capacitado en la detección de glaucoma para todos los pacientes en riesgo.

Tratamiento. El aumento de la presión intraocular en personas con glaucoma de ángulo abierto casi siempre se trata con fármacos o, si éstos fallan, se incrementa el flujo acuoso mediante una vía creada por medios quirúrgicos. Los fármacos para el tratamiento de largo plazo del glaucoma se dividen en 5 clases: antagonistas β-adrenérgicos, análogos de la prostaglandina, agonistas adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y agonistas colinérgicos[8, 18]. La mayor parte de los fármacos para glaucoma se aplica de forma tópica. No obstante, puede haber efectos secundarios. Cuando el tratamiento con un fármaco no disminuye la presión intraocular al nivel ideal, puede emplearse un fármaco de una clase diferente o añadirse un segundo como tratamiento coadyuvante.

Por lo común, los antagonistas β-adrenérgicos tópicos son los fármacos de primera elección para reducir la presión intraocular. Se supone que estos medicamentos reducen la presión intraocular porque disminuyen la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar. La absorción sistémica de estas gotas para los ojos causa bradicardia y broncoespasmo en personas con asma. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la secreción de humor acuoso del epitelio ciliar. A menudo los inhibidores de la anhidrasa

carbónica (dorzolamida y brinzolamida) se utilizan como tratamiento coadyuvante, pero rara vez como tratamiento inicial. Los agonistas α_2-adrenérgicos selectivos (p. ej., brimonidina y apraclonidina) aumentan el flujo acuoso además de disminuir la producción acuosa. Son eficaces como tratamiento coadyuvante o, en ocasiones, como tratamiento primario. Con frecuencia, la alergia ocular local restringe la utilidad de la apraclonidina[8].

Varias clases de fármacos aumentan el flujo acuoso. Las prostaglandinas son sustancias que actúan localmente y se encuentran en la mayor parte de los tejidos. En bajas concentraciones, la prostaglandina F incrementa el flujo de humor acuoso a través de la raíz del iris y el cuerpo ciliar, ya sea dismi-2 nuyendo la matriz extracelular o relajando la musculatura ciliar. Latanoprost, un análogo de prostaglandina tópica, es ya uno de los fármacos más recetados para el glaucoma. La acetilcolina es el neuromediador posganglionar para el sistema nervioso parasimpático; aumenta el flujo acuoso mediante la contracción del músculo ciliar y la contracción pupilar (miosis). La pilocarpina, un miótico parasimpaticomimético y alguna vez la pieza principal del tratamiento, ha sido reemplazada por fármacos más recientes y más efectivos[8].

Cuando la reducción de la presión intraocular no puede sostenerse por métodos farmacológicos, podría ser necesaria la trabeculoplastia con láser o quirúrgica. Con la trabeculoplastia con láser, las pequeñísimas quemaduras creadas por el tratamiento con láser dejan cicatrices que no penetran la red trabecular, un proceso que al parecer agranda los canales de flujo al incrementar la tensión ejercida en dicha red. En algunos casos puede emplearse tratamiento criogénico, diatermia y ecografía de alta frecuencia para destruir el epitelio ciliar y reducir la producción de humor acuoso.

Glaucoma de ángulo cerrado

El glaucoma de ángulo cerrado es resultado de la oclusión del ángulo de la cámara anterior generada por el iris (figura 23-11C). Lo más probable es que se desarrolle en ojos con cámaras anteriores superficiales preexistentes. A menudo la dilatación de la pupila, que hace que el iris adquiera mayor espesor, precipita un ataque agudo, lo que bloquea la circulación entre las cámaras posterior y anterior[18, 22]. El glaucoma de ángulo cerrado suele deberse a un defecto anatómico heredado que produce una cámara anterior superficial. Se observa con más frecuencia entre personas descendientes de asiáticos o de inuit (esquimales) y en aquellas con ojos hipermétropes. Este defecto empeora con el desplazamiento anterior del iris periférico que se observa en los adultos

mayores debido al incremento del espesor del cristalino secundario al envejecimiento.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas del glaucoma de ángulo cerrado se relacionan con aumentos repentinos intermitentes de la presión intraocular. Ocurren después de períodos prolongados en la oscuridad, impresiones fuertes y otras situaciones que ocasionan dilatación pupilar extensa y prolongada. La administración de fármacos como atropina que producen dilatación pupilar (midriasis) también desencadena un episodio agudo de presión intraocular alta en personas con potencial para padecer glaucoma de ángulo cerrado. Los ataques de incremento de la presión intraocular se manifiestan como dolor en los ojos y visión borrosa o iridiscente causada por edema de la córnea[18, 22]. La pupila puede estar dilatada y fija. A menudo los síntomas remiten de forma espontánea con el sueño y condiciones que propicien la contracción pupilar. Con los ataques repetidos o prolongados, el ojo enrojece y puede desarrollarse edema de la córnea, lo que da a ésta una apariencia de «nube». Una cefalea unilateral, con frecuencia intensísima, es común. Puede haber náuseas y vómito que hacen que la cefalea se confunda con migraña.

Algunas personas con cámara anterior estrecha congénita nunca manifiestan síntomas y otras los presentan sólo en la vejez. Por el peligro de perder la visión, a los individuos con cámaras anteriores estrechas debe advertírseles acerca de la visión borrosa, halos y dolor en los ojos. A veces, la agudeza visual disminuida y una pupila que no reacciona son los únicos indicios de glaucoma de ángulo cerrado en los adultos mayores.

Diagnóstico y tratamiento. La profundidad de la cámara anterior debe evaluarse con iluminación somera/lateral o con la técnica llamada *gonioscopia*. En esta técnica se utiliza una lente de contacto especial y espejos o prismas para ver y medir el ángulo de la cámara anterior. En el método de la iluminación somera/lateral se usa sólo una lámpara bolígrafo. La fuente de luz se sostiene en el lado del ojo del temporal y se dirige horizontalmente al iris. En las personas con cámaras anteriores normales, la luz atraviesa la cámara para iluminar ambas mitades del iris. En las personas con cámara anterior estrecha, sólo se ilumina la mitad del iris adyacente a la fuente de luz, en tanto que se proyecta una sombra en la mitad del iris opuesto a la fuente de luz.

El glaucoma de ángulo cerrado es una urgencia oftálmica. El tratamiento inicial se dirige a reducir la presión intraocular, casi siempre con fármacos. Una vez que la presión intraocular está controlada, se practica iridotomía

periférica con láser para formar una abertura permanente entre las cámaras anterior y posterior, lo que permite que el humor acuoso se desvíe del bloque de la pupila. Las anomalías anatómicas causantes del glaucoma de ángulo cerrado suelen ser bilaterales y a menudo se efectúa la intervención quirúrgica profiláctica en el otro ojo.

Glaucoma congénito e infantil

Hay varios tipos de glaucoma de la niñez, incluido el congénito, que se presenta al nacimiento y el infantil, que se detecta en los primeros 2 o 3 años de vida. Como el glaucoma en adultos, el infantil puede ser una afección primaria o secundaria.

Etiología y fisiopatología. El glaucoma congénito es causado por un trastorno en el que la cámara anterior conserva su configuración fetal, con la red trabecular aberrante que se prolonga a la raíz del iris o está cubierta por una membrana. En general su pronóstico es peor que el del glaucoma infantil. El glaucoma infantil primario se presenta en alrededor de 1 de cada 10 000 nacidos vivos pero representa del 2% al 15% de las personas en instituciones para ciegos[22, 23]. Es bilateral del 65% al 80% de los casos y lo padecen más los varones que las niñas. Casi el 10% de los casos tiene origen familiar y el resto es esporádico o posiblemente multifactorial con penetrancia reducida[22, 23]. Los casos familiares suelen transmitirse como un rasgo autosómico dominante con potencialmente alta penetrancia. Estudios recientes sugieren una mutación en el cromosoma 2 (región 2p21). Este gen se expresa en los tejidos de la cámara anterior del ojo y el producto de su proteína desempeña una función importante en el metabolismo de las moléculas que intervienen en las vías de señalización durante las fases terminales del desarrollo de dicha cámara[23].

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Los síntomas más tempranos de glaucoma congénito e infantil son lagrimeo excesivo y fotofobia. Los lactantes afectados son demandantes, tienen malos hábitos para comer y se tallan los ojos con frecuencia. Suele haber edema córneo difuso que confiere al ojo una apariencia blanca grisácea. El aumento crónico de la presión intraocular antes de los 3 años de edad agranda el globo ocular completo. El tratamiento quirúrgico oportuno es necesario para evitar la ceguera[23].

RESUMEN

El glaucoma es causa principal de ceguera en todo el mundo. Se caracteriza por trastornos que incrementan la presión intraocular y que, si no se tratan, pueden conducir a atrofia del disco óptico y ceguera progresiva. El humor acuoso se forma en el epitelio ciliar en la cámara posterior y fluye a través de la pupila al ángulo formado por la córnea y el iris. Ahí se filtra por medio de la red trabecular y entra al conducto de Schlemm para regresar a la circulación venosa. El glaucoma es resultado de la producción excesiva de humor acuoso o del flujo obstaculizado de éste desde la cámara anterior del ojo.

Hay 2 tipos de glaucoma: de ángulo abierto y de ángulo cerrado. El glaucoma de ángulo abierto es causado por la obstrucción microscópica de la red trabecular. Por lo regular,

este tipo de glaucoma es asintomático y puede haber una pérdida considerable de campo visual antes de que se busque atención médica. Los exámenes sistemáticos de tonometría de aplanamiento constituyen uno de los mejores medios para la detección temprana de glaucoma antes de que haya ceguera. La causa del glaucoma de ángulo cerrado es una cámara anterior estrecha y bloqueo de los canales de flujo en el ángulo formado por el iris y la córnea. Esto tiene lugar cuando el iris aumenta de espesor durante la dilatación de la pupila. El glaucoma congénito es consecuencia de una afección en la que la cámara anterior conserva su configuración fetal, con red trabecular aberrante que se prolonga por la raíz del iris o está cubierta por una membrana. Se requiere tratamiento quirúrgico temprano para evitar la ceguera.



TRASTORNOS DEL CRISTALINO Y FUNCIÓN DEL CRISTALINO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los cambios en la estructura del ojo que se presentan con la visión miope y la visión hipermétrope.
- Describir los cambios que se manifiestan en la estructura del cristalino con las cataratas.
- Describir los factores de riesgo y los cambios visuales relacionados con las cataratas.

La función del ojo es transformar la energía luminosa en señales nerviosas que se transmiten a la corteza cerebral para que sean interpretadas. Desde el punto de vista óptico, el ojo es similar a una cámara fotográfica. Contiene un sistema de gafas que enfoca una imagen invertida, una abertura (es decir, la pupila) para controlar la exposición de la luz y una retina que corresponde a la película y registra la imagen.

Defectos de refracción y acomodación

El cristalino es un cuerpo biconvexo, transparente y avascular cuyo lado posterior es más convexo que el anterior. Una cápsula del cristalino, fina y muy elástica, se une al cuerpo ciliar circundante mediante ligamentos delicados radiales y de sostén llamados *zónula*, que sostienen el cristalino en su lugar (figura 23-9). La resistente esclerótica elástica, al posibilitar cambios en la forma del cristalino, actúa como un arco, y la zónula y la cápsula del cristalino actúan como la cuerda del arco. Los ligamentos de sostén y la cápsula del cristalino normalmente están en tensión, lo que hace que el cristalino tenga una forma aplanada para la visión lejana. La contracción de las fibras muscu la res del cuerpo ciliar reduce el diámetro del cuerpo ciliar, relaja las fibras de los ligamentos de sostén y permite que el cristalino se relaje hasta una forma más convexa para la visión de cerca.

Cuando la luz pasa de un medio a otro, su velocidad aumenta o disminuye, y la dirección de la transmisión de la luz cambia. Este cambio de dirección de los rayos luminosos se llama *refracción*. Cuando los rayos luminosos atraviesan el centro de una lente, su dirección no cambia. No obstante, otros rayos que pasan por la periferia a través de una lente se flexionan (figura 23-12A). El poder de refracción de una lente suele describirse como la distancia (en metros) desde su superficie hasta el punto en

que se enfocan los rayos (es decir, la distancia focal). Por lo regular, se informa como el recíproco de esta distancia (es decir, dioptrías)[24]. Por ejemplo, una lente que enfoca un objeto a 0,5 m tiene un poder de refracción de 2 dioptrías (1/0,5 = 2). Con una lente de poder fijo, tanto más cerca está un objeto de la lente, cuanto más atrás de la lente está el foco. Tanto más cercano el objeto, cuanto más fuerte y más preciso tiene que ser el sistema de enfoque.

En el ojo, la refracción principal de la luz inicia en la superficie convexa de la córnea. Hay más refracción cuando la luz se mueve desde la superficie posterior de la córnea hacia el humor acuoso, desde el humor acuoso a la superficie anterior del cristalino, desde la superficie anterior del cristalino a la superficie posterior del mismo y desde la superficie posterior del cristalino al humor vítreo.

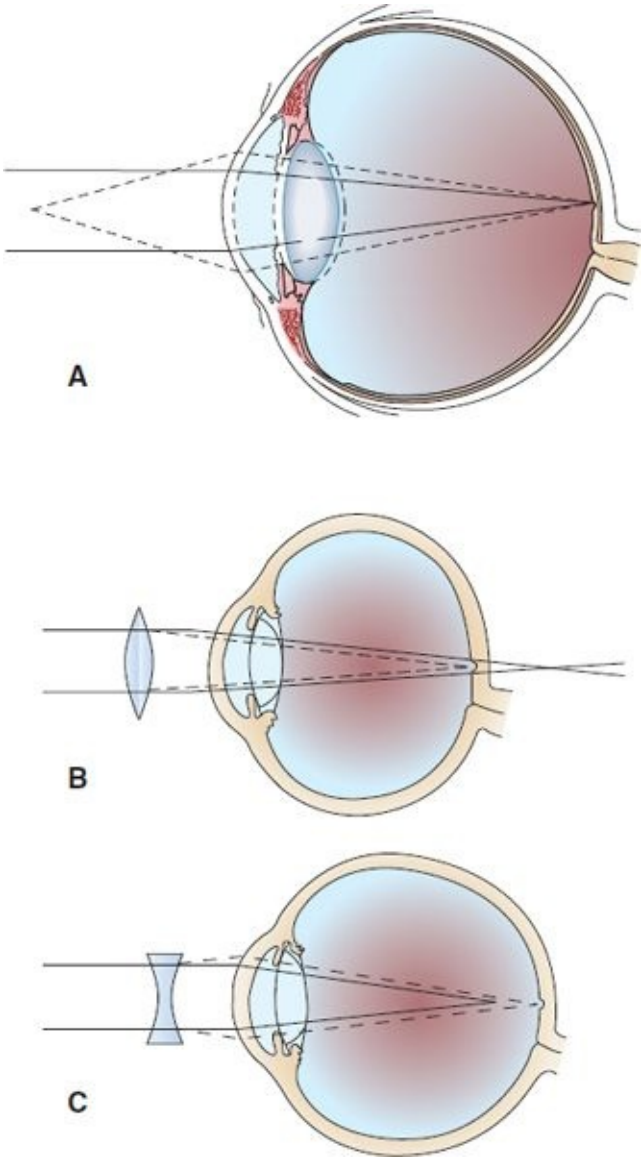


FIGURA 23-12 • (**A**) Acomodación. Las *líneas continuas* representan rayos luminosos desde un objeto distante y las *líneas discontinuas* representan rayos de un objeto cercano. El cristalino es más plano en el primer caso y más convexo en el segundo. En cada caso, los rayos de luz llegan a un foco sobre la retina. (**B**) Hipermetropía corregida con una lente biconvexa, mostrada con *líneas discontinuas*. (**C**) Miopía corregida con una lente bicóncava, ilustrada con *líneas discontinuas*.

Ametropías o defectos de refracción

Un globo ocular y una córnea perfectamente conformados producen una agudeza visual óptima, que genera una imagen nítida enfocada en todos los puntos sobre la superficie de la retina en la parte posterior o fondo del ojo. Por desgracia, las diferencias entre los individuos en la formación y crecimiento del ojo y la córnea a menudo dan como resultado una formación inadecuada de la imagen focal. Si la dimensión anterior-posterior del ojo es demasiado corta, teóricamente la imagen se enfoca atrás (posterior) de la retina. Esto se llama *hiperopía* o *hipermetropía*. En estos casos, los cambios de acomodación del cristalino pueden enfocar imágenes distantes, pero las imágenes cercanas se vuelven borrosas. La hipermetropía (figura 23-12B) se corrige con gafas de superficie convexa. Si la dimensión anterior-posterior del ojo es demasiado larga, el foco de un objeto infinitamente distante está atrás de la retina. Este trastorno se llama *miopía* (figura 23-12C). Las personas con miopía pueden ver objetos cercanos sin problemas porque los cambios en la acomodación de su cristalino los enfocan, pero los objetos lejanos son borrosos. La miopía se corrige con una lente adecuada de superficie cóncava. Pueden practicarse intervenciones quirúrgicas refractivas en la córnea como queratomileusis con láser *in situ*, queratectomía fotorrefractiva y queratotomía radial para corregir la curvatura de la córnea con el fin de lograr un foco óptico exacto[24, 25].

Los defectos de refracción o ametropías de la superficie de la córnea impiden la formación de una imagen nítida. La curvatura irregular del medio de refracción con respecto a los planos horizontal y vertical se llama *astigmatismo*. Por lo general, el astigmatismo es resultado de una curvatura asimétrica de la córnea, pero también de defectos de la córnea, el cristalino o la retina. Está disponible la corrección del cristalino para enfocar mejor en caso de tales errores de refracción.

Defectos de acomodación

Como la retina está a una distancia fija desde el cristalino, se requiere la capacidad para ajustar el poder de refracción del cristalino de modo que se mantenga una imagen clara cuando la mirada se desplaza desde un objeto lejano a uno cercano. El proceso mediante el cual el poder de refracción del

cristalino aumenta y los rayos luminosos divergentes se flexionan más se llama **acomodación**. En términos neurológicos, la acomodación se relaciona con la convergencia de los ojos y la contracción de la pupila, y resulta del engrosamiento del cristalino a través de la contracción del músculo ciliar. La contracción de los músculos ciliares la controlan principalmente las fibras parasimpáticas del PC III oculomotor. En la visión cercana, la contracción de la pupila (es decir, la miosis) mejora la claridad de la imagen en la retina. Esto tiene que equilibrarse contra el decremento resultante de la intensidad de la luz que llega a la retina. Durante los cambios de visión de cerca a la lejana, la dilatación pupilar compensa en parte las dimensiones reducidas de la imagen en la retina aumentando la luz que entra a la pupila. Un tercer componente de la acomodación tiene que ver con el reflejo que estrecha la abertura palpebral durante la visión cercana y la amplía durante la visión lejana.

La parálisis del músculo ciliar sin acomodación se denomina *ciclopejía*[26, 27]. A veces se requiere ciclopejía farmacológica para ayudar al examen de refracción del ojo, sobre todo en niños pequeños que son incapaces de mantener un grado estable de acomodación durante el examen. La forma del cristalino está totalmente controlada por la región pretectal y las vías parasimpáticas del nervio oculomotor al músculo ciliar. No hay acomodación si esta vía se destruye.

El término **presbicia** se refiere a la disminución de la acomodación debida al envejecimiento. El cristalino consiste en fibras transparentes acomodadas en capas concéntricas, de las que las externas son las más recientes y más suaves. No se destruyen fibras del cristalino con el envejecimiento; al contrario, se añaden fibras a la parte más externa del cristalino. Conforme el cristalino envejece, adquiere mayor espesor y las fibras se vuelven menos elásticas, de modo que el rango de foco o acomodación disminuye hasta el punto en que las gafas para leer de cerca se vuelven necesarias.

Cataratas

Una catarata es una opacidad en el cristalino que interfiere con la transmisión de la luz a la retina. Se calcula que 18 millones de personas en todo el mundo son incapaces de ver a causa de las cataratas[26]. Esta afección es la causa más frecuente de ceguera relacionada con la edad en todo el mundo. Se ha detectado en aproximadamente el 50% de quienes tienen entre 65 y 74 años de edad, y en el 70% de los que son mayores de 75 años[1]. La operación de

cataratas es el procedimiento más común cubierto por Medicare, con más de 1 millón de procedimientos realizados cada año. Más del 95% de personas que se someten a la intervención quirúrgica por cataratas experimenta un mejoramiento en la visión si no hay una comorbilidad ocular[26, 28].

Causas y tipos de cataratas

Se cree que la causa de que se formen cataratas es multifactorial y que diferentes factores se relacionan con distintos tipos de opacidades. La patogénesis de las cataratas no se entiende del todo. Se han propuesto varios factores de riesgo, como efectos del envejecimiento, influencias genéticas, influencias ambientales y metabólicas, fármacos y lesiones[27, 29]. Las cataratas inducidas por el metabolismo son causadas por trastornos del metabolismo de los carbohidratos (diabetes) o errores congénitos del metabolismo. La exposición prolongada a la luz del sol (radiación ultravioleta B) y el tabaquismo intenso se han vinculado con un riesgo mayor de formación de cataratas[29]. En ocasiones se presentan por un defecto del desarrollo (p. ej., cataratas congénitas) o son secundarias a traumatismos o enfermedades[27, 29].

Varios fármacos producen cataratas. Los corticoesteroides se han implicado como sustancias causales de la formación de cataratas. Los corticoesteroides tanto inhalados como sistémicos se refieren como factores de riesgo[28]. Otros fármacos relacionados con cataratas incluyen fenotiacinas, amiodarona y fármacos oftálmicos mióticos fuertes como fosfolina yódica[8]. En el examen de la transparencia del cristalino se utilizan éstos y otros medicamentos con efectos formadores de cataratas.

Cataratas por traumatismo. Suele causarlas una lesión del cristalino secundaria a un cuerpo extraño o un traumatismo contuso en el ojo. La lesión por cuerpo extraño que interrumpe la continuidad de la cápsula del cristalino permite la entrada de humor acuoso y humor vítreo al cristalino e inicia la formación de una catarata. Otras causas de cataratas por traumatismo son la exposición excesiva al calor (p. ej., la catarata del soplador de vidrio) o la radiación ionizante. La dosis necesaria de radiación para producir una catarata varía con la cantidad y tipo de energía; el cristalino de la gente joven es más vulnerable.

Catarata congénita. Es la que está presente al nacer. Entre las causas de cataratas congénitas están defectos genéticos, agentes ambientales tóxicos y virus como el de la rubéola. Las cataratas y otros defectos del desarrollo del aparato ocular dependen de la dosis total del agente y de la etapa embrionaria

en el momento de la exposición. Durante el último trimestre de vida fetal puede ocurrir la malformación de las fibras superficiales del cristalino de influencia genética o ambiental. Las opacidades congénitas del cristalino pueden detectarse en hijos de madres diabéticas[29].

La mayor parte de las cataratas congénitas no son progresivas ni tienen la suficiente densidad para causar un daño visual notable. No obstante, si las cataratas son bilaterales y la opacidad es notable, debe extraerse el cristalino de un ojo a la edad de 2 meses para permitir el desarrollo de la visión (v. más adelante la sección de ambliopía). Si la intervención quirúrgica es satisfactoria, el otro cristalino se extrae poco tiempo después.

Catarata senil. Las cataratas son la causa más común de ceguera relacionada con la edad en todo el mundo[29]. Con el envejecimiento normal, el núcleo y la corteza de los cristalinos se agrandan a medida que se forman nuevas fibras en las zonas corticales del cristalino. En el núcleo, las fibras antiguas se tornan más comprimidas y deshidratadas. Tienen lugar cambios metabólicos, las proteínas del cristalino se vuelven más insolubles y la concentración de calcio, sodio, potasio y fosfato aumenta. Durante las primeras etapas de la formación de la catarata se acumulan un pigmento amarillo y vacuolas en las fibras del cristalino. El despliegue de las moléculas de proteínas, el entrelazamiento de los grupos sulfhidrilo y la conversión de proteínas solubles en insolubles ocasionan que el cristalino pierda su transparencia. El inicio es gradual y los únicos síntomas son aumento de la visión borrosa y distorsión visual.

Manifestaciones clínicas

Dependen del grado de opacidad y de si el defecto es bilateral o unilateral. Con excepción de las cataratas por traumatismo o las congénitas, la mayor parte de las cataratas son bilaterales. Las cataratas relacionadas con la edad, el tipo más frecuente, se caracterizan por visión borrosa creciente y distorsión visual. La agudeza visual para mirar objetos cercanos o lejanos disminuye. La dilatación de la pupila en luz tenue mejora la visión. Con las cataratas nucleares (aquellas que afectan el núcleo del cristalino), el poder de refracción del segmento anterior a menudo aumenta para generar una miopía adquirida. Las personas con hipermetropía podrían experimentar una «segunda visión» o agudeza mejorada para la lectura hasta que la opacidad creciente reduce tal agudeza. Las opacidades centrales del cristalino pueden dividir el eje visual y generar un defecto óptico en el que se ven 2 o más imágenes borrosas. Las cataratas subcapsulares posteriores se localizan en la capa cortical posterior y suelen afectar el eje visual central. Además de la agudeza visual reducida, las cataratas

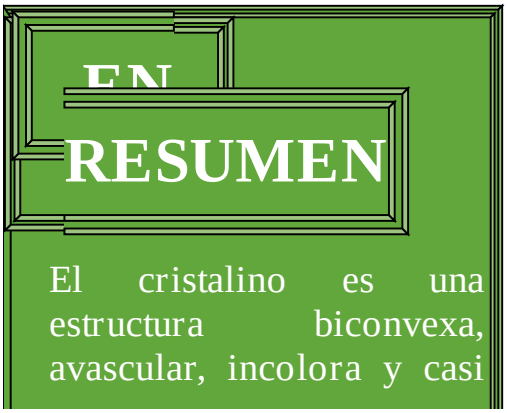
tienden a hacer que la luz que entra al ojo se disperse, por lo que se producen resplandores o la presencia anómala de luz en el campo visual.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de cataratas se basa en el examen oftalmoscópico y el grado de deterioro visual en la prueba de Snellen. En el examen oftalmoscópico, las cataratas pueden verse como una opacidad gruesa que llena la abertura de la pupila o como una opacidad delineada contra el fondo rojo del fondo del ojo. Una agudeza de la prueba de Snellen de 20/50 es un requisito común para los conductores de automóviles, por lo que pueden hacerse pruebas de visión potencial (es decir, la capacidad para ver bien después de la intervención quirúrgica) para garantizar que la pérdida visual puede corregirse hasta niveles funcionales necesarios si la catarata se elimina.

No hay tratamiento médico efectivo contra las cataratas. Pueden utilizarse gafas bifocales potentes, amplificación, iluminación apropiada y auxiliares visuales conforme la catarata avanza. La intervención quirúrgica es el único tratamiento para corregir la ceguera relacionada con cataratas. Por lo general, la operación comprende extracción del cristalino e implantación de una lente intraocular. Suele practicarse como cirugía ambulatoria bajo anestesia local. La operación extracapsular, que deja intacta la cápsula posterior del cristalino, ha mejorado de manera notable los resultados de la operación para cataratas. Por lo regular, el cristalino con cataratas se extrae mediante técnicas de facoemulsificación[8]. Esta técnica fragmenta el cristalino con ecografía en piezas pequeñísimas, las cuales luego se aspiran del ojo.

Uno de los logros más grandes en el procedimiento para cataratas es el perfeccionamiento de implantes intraoculares confiables. Hay gafas intraoculares monofocales que corrigen por distancia la visión y a veces se requieren gafas para ver de cerca, aunque esto se ha considerado en la reciente introducción de gafas intraoculares multifocales.



transparente suspendida atrás del iris. El músculo ciliar regula la forma del cristalino contrayendo y relajando las fibras de la zónula, lo que cambia la tensión de la cápsula del cristalino y modifica su foco. La refracción, que se refiere a la capacidad para enfocar un objeto en la retina, depende de las dimensiones y la forma del ojo y la córnea, y de la capacidad de enfoque del cristalino. Los defectos de refracción tienen lugar cuando la imagen visual no está enfocada en la retina debido a las diferencias particulares en las dimensiones y forma del globo ocular y la córnea. En la hipermetropía, la imagen se forma teóricamente atrás de la retina. En la miopía, la imagen se forma enfrente de la retina. La acomodación es el proceso por el cual se mantiene una imagen nítida cuando la mirada pasa de un objeto lejano a uno cercano. Tiene relación con la convergencia de los ojos y la contracción de la pupila, y el aumento del espesor del cristalino es

consecuencia de la contracción del músculo ciliar. La presbicia es un cambio en el cristalino secundario al envejecimiento, de modo que el cristalino adquiere mayor espesor y es menos capaz de cambiar de forma y ajustarse a la visión de cerca.

Una catarata es una opacidad en el cristalino. Es el resultado de influencias congénitas, trastornos metabólicos, infecciones, lesiones o el envejecimiento. El tipo más frecuente de catarata es la catarata senil que se observa en el envejecimiento. El tratamiento para una catarata madura, o totalmente opaca, es la extracción quirúrgica. Puede insertarse una lente intraocular durante el procedimiento quirúrgico para reemplazar el cristalino extraído; en otras circunstancias se utilizan gafas convexas gruesas o lentes de contacto para compensar la pérdida de la función del cristalino.

TRASTORNOS DEL VÍTREO Y LA RETINA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar las manifestaciones o efectos visuales crónicos del papiledema.
- Describir la patogénesis de las retinopatías diabéticas no proliferativa y proliferativa, y sus mecanismos de daño visual.
- Explicar la patología y los cambios visuales vinculados con la degeneración macular.

El segmento posterior, que comprende cinco sextas partes del globo ocular, contiene el humor vítreo transparente y la retina neural. La capa más interna del ojo, el fondo, se ve a través de la pupila con un oftalmoscopio.

Afecciones del vítreo

El humor vítreo (es decir, cuerpo vítreo) es un gel biológico incoloro y amorfo que llena la cavidad posterior del ojo (figura 23-2). Consiste en aproximadamente el 99% de agua, algunas sales, glucoproteínas, proteoglucanos y fibrillas de colágeno dispersas. El vítreo está unido al cuerpo ciliar y la retina periférica en la región de la ora serrata y a la periferia del disco óptico.

Enfermedades, envejecimiento y lesiones alteran los factores que mantienen el agua del humor vítreo en suspensión y causan la licuefacción del gel. Al perderse la estructura del gel, se forman fibrillas, membranas y desechos celulares. Cuando esto se presenta, a menudo se ven moscas volantes, que son estas sustancias que se desplazan dentro de la cavidad del vítreo cuando la cabeza se mueve. En una enfermedad, es posible que los vasos sanguíneos crezcan a partir de la superficie de la retina o el disco óptico sobre la superficie posterior del vítreo y la sangre puede llenar la cavidad del vítreo.

En el procedimiento llamado *vitrectomía*, el retiro y reemplazo del vítreo con una solución salina balanceada restablece la vista en algunas personas con opacidades en el vítreo resultantes de hemorragia o formaciones de membrana vitreorretiniana que causan ceguera legal. En este procedimiento, se emplea una sonda pequeña con una punta de corte para retirar el vítreo opaco y las membranas. El procedimiento es difícil y requiere instrumentos complejos. No resulta útil si la retina no es funcional.

Afecciones de la retina

La función de la retina es recibir imágenes visuales, analizarlas en parte y transmitir esta información modificada al cerebro[30]. Se compone de 2 capas: la retina neural interna que contiene los fotorreceptores y una capa externa que contiene melanina y descansa sobre la lámina coroidocapilar, la capa capilar de la coroides y está firmemente unida a ella. Una parte insensible a la luz de la retina, junto con el epitelio del pigmento retiniano, se prolonga anteriormente para formar la superficie posterior del iris. En la unión entre la retina sensible a la luz y la insensible a la luz existe un borde ondulado llamado *ora serrata*. Una capa delgada de tejido elástico, la *membrana de Bruch*, que contiene fibrillas de colágeno en las porciones superficial y profunda, separa la porción vascular de la coroides de las células pigmentadas retinianas. Las células de la capa pigmentada reciben sus nutrientes por difusión desde la lámina coroidocapilar.

Los trastornos de la retina y su función incluyen desprendimiento del epitelio pigmentario (p. ej., retinitis pigmentaria), afecciones isquémicas causada por trastornos del suministro de sangre a la retina, trastornos de los vasos de la retina como retinopatías que producen hemorragias y formación de opacidades, separación del pigmento y las capas sensitivas de la retina (p. ej., desprendimiento de la retina), anomalías de la membrana de Brunch y la coroides (p. ej., degeneración macular), y tumores malignos de la capa nuclear de la retina (p. ej., retinoblastoma). Como la retina carece de fibras de dolor, la mayor parte de las enfermedades de la retina es indolora y no causa enrojecimiento del ojo.

Retina neural

Se compone de 3 capas de neuronas: una capa posterior de fotorreceptores, una capa intermedia de células bipolares y una capa interna de células ganglionares que se comunican con los fotorreceptores (figura 23-13). Un patrón de luz sobre la retina incide sobre una disposición masiva de fotorreceptores. Éstos forman sinapsis con las interneuronas bipolares y otras antes que los potenciales de acción en las células ganglionares pasen el mensaje a regiones específicas del cerebro y el tronco encefálico relacionadas con la visión. En el caso de los bastones, estos microcircuitos requieren la convergencia de señales desde muchos bastones sobre una sola célula ganglionar. Este arreglo maximiza la suma espacial y la detección de receptores estimulados (luz frente a oscuridad). Las interneuronas, compuestas por células horizontales y amacrinas, tienen cuerpos celulares en la capa

bipolar y desempeñan una función importante en la modulación de la función retiniana. Una capa marginal superficial contiene los axones de las células ganglionares conformen se reúnen y dejan el ojo a través del nervio óptico. Estas fibras están al lado del humor vítreo. La luz tiene que atravesar las capas transparentes internas de la retina sensitiva antes de llegar a los fo torreceptores.

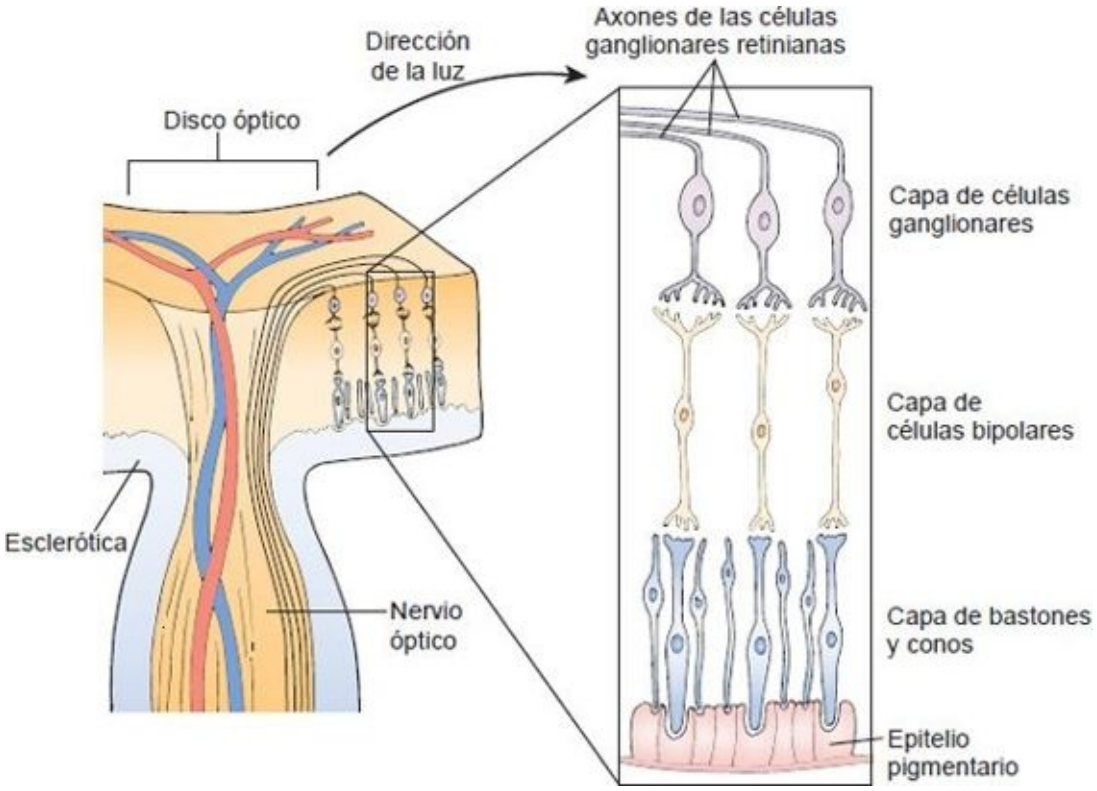


FIGURA 23-13 • Organización de la retina humana. La vía óptica inicia con fotorreceptores (bas-tones y conos) en la retina. Las respuestas de los fotorreceptores se transmiten mediante las células bipolares a la capa de células ganglionares de la retina.

Fotorreceptores

En la retina hay 2 tipos de fotorreceptores: bastones, capaces de discriminar entre negro y blanco, y conos capaces de distinguir colores. Ambos tipos de fotorreceptores son células delgadas, alargadas, llenas de mitocondrias con un solo cilio muy modificado (figura 23-14). El cilio tiene una base corta, o segmento interno, y un segmento exterior altamente modificado. La membrana plasmática del segmento exterior tiene pliegues muy cerrados que forman discos membranosos (bastones) o formas cónicas (conos) que contienen pigmento visual. Estos discos se sintetizan continuamente en la base del segmento externo y mudan en el extremo distal. Las membranas desechadas

son fagocitadas por las células pigmentadas de la retina. Si esta fagocitosis se interrumpe, como en la retinitis pigmentaria, la retina sensitiva se degenera.

Bastones. La fotorrecepción implica la transducción de energía luminosa en un potencial de membrana iónico alterado del bastón. La luz que atraviesa el ojo entra a los elementos casi transparentes neurales para descomponer la sustancia química (pigmento visual) llamada *rodopsina* en el segmento externo del bastón. La luz que no atrapa una molécula de rodopsina es absorbida por la melanina del pigmento retiniano o melanina más profunda de la coroides. La rodopsina está compuesta por una proteína llamada *opsina* y un pigmento derivado de la vitamina A denominado *retinal*. Durante la estimulación luminosa, la rodopsina se descompone en sus partes, opsina y retinal; después el retinal se convierte en vitamina A. La rodopsina se reconstituye durante la oscuridad total; la vitamina A se transforma en retinal y luego la opsina y el retinal se combinan para formar rodopsina. Hay grandes depósitos de vitamina A en las células pigmentarias de la retina y el hígado; por lo tanto, la insuficiencia de vitamina A tiene que persistir por semanas o meses para afectar el proceso de fotorrecepción. La sensibilidad reducida a la luz, un síntoma de insuficiencia de vitamina A, afecta al principio la visión nocturna; no obstante, se invierte con rapidez mediante la inyección o ingestión de la vitamina.

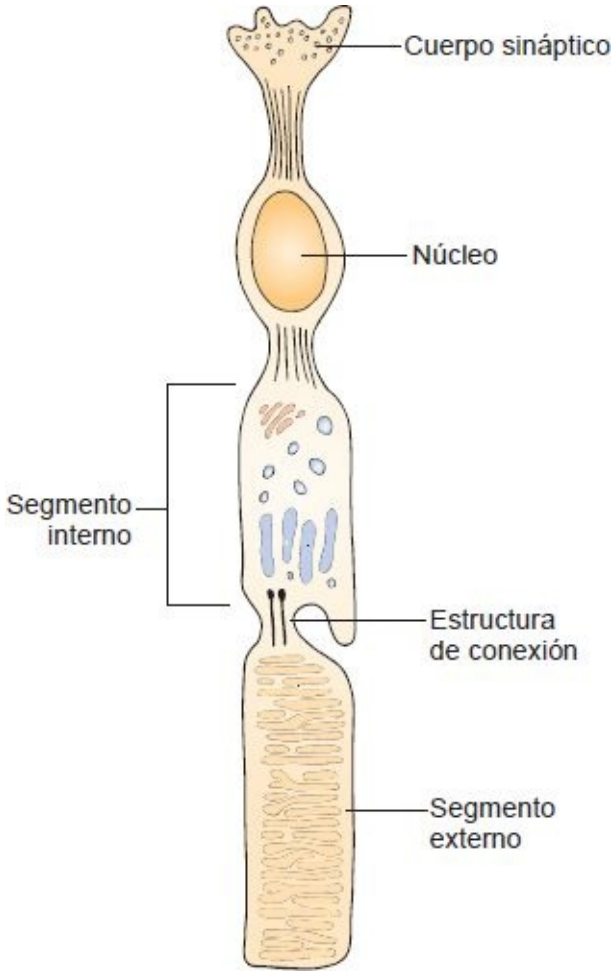


FIGURA 23-14 • Bastón de la retina; se muestran sus componentes y la distribución de los orgánulos. El segmento externo contiene los discos (bastones). La estructura de conexión une los segmentos externo e interno. El segmento contiene las mitocondrias, el retículo endoplásmico ribosómico, los ribosomas libres y los sáculos de Golgi. El cuerpo sináptico es el lugar donde los fotorreceptores forman sinapsis con otras neuronas.

La visión que los bastones proporcionan es particularmente sensible para detectar luz, sobre todo estímulos de luz móvil, a costa de la discriminación clara del patrón. La visión con bastones se adapta en especial a la noche y a la iluminación de bajo nivel. La adaptación a la oscuridad es el proceso mediante el cual la sensibilidad de los bastones aumenta al nivel óptimo. Se requieren alrededor de 4 h en oscuridad total o casi total y se denomina visión escotópica (visión nocturna). Durante la luz del día o en un bombardeo de alta intensidad, la concentración de vitamina A aumenta, en tanto que la concentración del fotopigmento retinal disminuye. Durante la adaptación a la oscuridad, el aumento de la síntesis de retinal a partir de la vitamina A da como resultado una alta concentración de rodopsina que está disponible para capturar energía luminosa.

Conos y sensibilidad al color. Los receptores de los conos que son selectivamente sensibles a distintas longitudes de onda de luz proporcionan las bases para la visión a color. Tres tipos de conos, o sistemas de color de los conos, responden a las porciones azul, verde y rojo del espectro electromagnético visible. Esta selectividad refleja la presencia de una de las 3 moléculas sensible al color a la que se une la sustancia fotoquímica (pigmento visual). Se supone que los procesos de descomposición y reconstitución de los pigmentos visuales del cono son similares a los de los bastones. El color que una persona percibe depende de qué conjunto de conos o combinación de conjuntos de conos es estimulada en una imagen determinada.

Los conos carecen de la capacidad de adaptación a la oscuridad de los bastones. Por lo tanto, el ojo adaptado a la oscuridad es uno en el que los receptores son los bastones y sólo discrimina entre negro-gris-blanco (visión escotópica o nocturna). El ojo adaptado a la luz (*visión fotópica*) suma la capacidad de la discriminación del color. La rodopsina tiene su sensibilidad máxima en la región azul-verde del espectro electromagnético. Si se usan gafas rojas en la luz del día, se utilizan los conos rojos (y los conos verdes en cierto grado), en tanto que se recurre esencialmente a los bastones y los conos azules en la os curidad, y, por lo tanto, la adaptación a la oscuridad procede. Este método se emplea entre personal militar y controladores de los aeropuertos que trabajan de noche para permitir que la adaptación tenga lugar antes de que entren a laborar en la oscuridad.

Mácula y fóvea. Una zona de alrededor de 1,5 mm de diámetro cerca del centro de la retina, denominada *mácula lútea* (es decir, mancha amarilla), está especialmente adaptada para la visión aguda y detallada[30]. Esta zona se compone por completo de conos. En la parte del centro de la mácula, la fóvea central (fovéola), los vasos sanguíneos y las capas más internas se desplazan a un lado en lugar de descansar en la parte superior de los conos (figura 23-15). Esto permite que la luz pase sin obstácu los hasta los conos sin atravesar las diversas capas de la retina. De los aproximadamente 6,4 millones de conos de la retina, 200 000 están en la fóvea. La densidad de conos decrece con rapidez conforme se alejan de la fóvea. La fóvea carece de bastones, pero sus números se incrementan a medida que los conos disminuyen en densidad hacia la periferia de la retina.

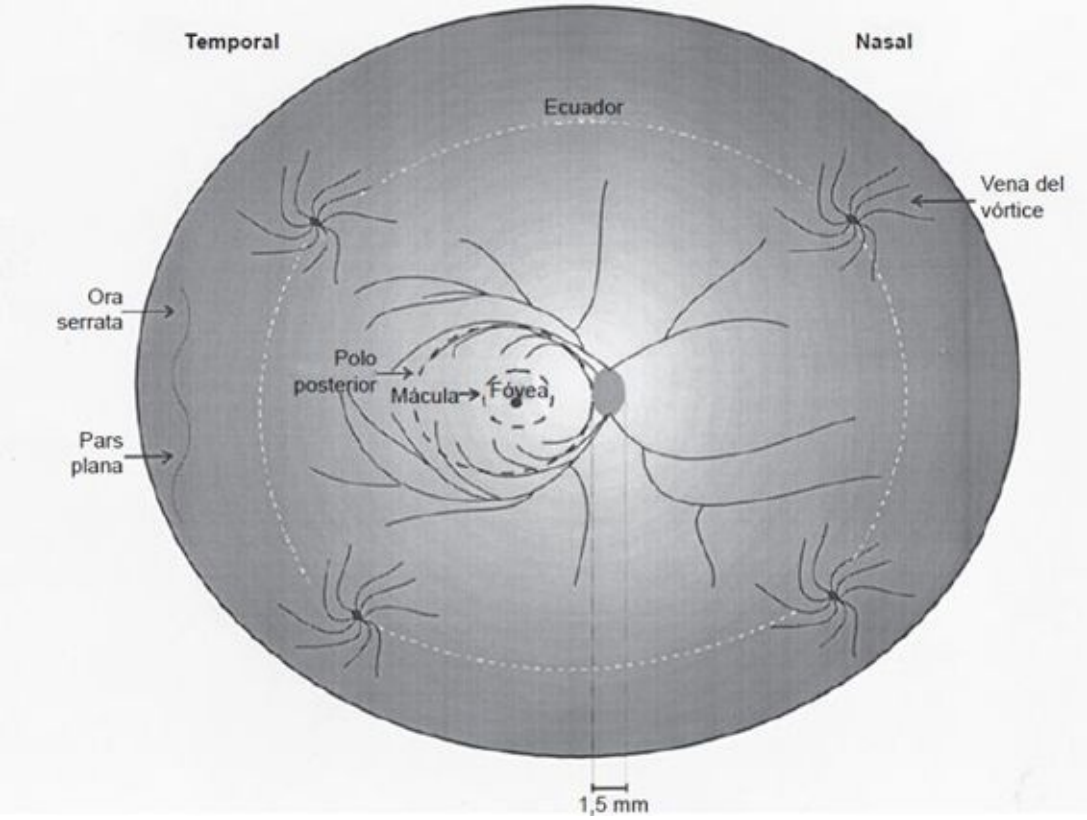


FIGURA 23-15 • Anatomía de la retina como se ve en un examen fundoscópico (de Miller N. R., Newman N. J., Biousse V., et al. (Eds.). (2008). *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology: The essentials* (2ª ed., p. 43). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Ceguera al color. Es un mal nombre para un trastorno en el que, al parecer, las personas confunden los colores o su agudeza para discriminarlos está reducida. Esas personas no advierten este defecto hasta que intentan distinguir entre el rojo y el verde de los semáforos o se les dificulta hacer corresponder colores. La ceguera al color se hereda como una deficiencia ligada a X de un tipo específico de fotorreceptor de la retina. La anomalía más común es la ceguera al color rojo-verde. La deficiencia casi siempre es parcial, pero puede ser completa. Rara vez faltan 2 de los mecanismos del color; cuando así sucede, los faltantes suelen ser el rojo y el verde. La incapacidad completa para discriminar los colores es rara. Para estas personas el mundo es por completo negro, gris y blanco.

La persona genéticamente ciega a los colores nunca ha experimentado la variedad completa de la visión normal a color y no se percata de lo que le falta. La discriminación de los colores es necesaria para la vida cotidiana y las personas ciegas a los colores, que conocen o no su defecto, discriminan los colores con base en otros criterios, como brillantez o posición. Por ejemplo,

la luz roja de un semáforo siempre es la luz superior y la verde siempre está abajo. Las personas ciegas a los colores tienen dificultades cuando las diferencias en la brillantez son pequeñas y la discriminación debe basarse en los matices o la saturación.

Retinitis pigmentaria. Representa un grupo de enfermedades hereditarias que causa cambios degenerativos lentos en los fotorreceptores de la retina. La enfermedad se hereda como un rasgo autosómico dominante (del 30% al 40% de casos), autosómico recesivo (del 50% al 60%) o ligado al sexo (del 5% al 15%)[31]. Con los avances en las técnicas genéticas ha logrado identificarse o pronosticarse 36 genes de retinitis pigmentaria[31]. El grupo de genes que con más frecuencia mutan codifica proteínas en la cascada visual del segmento externo de fotorreceptores. Si bien la retinitis pigmentaria es una enfermedad que suele estar confinada al ojo, alrededor del 20% al 30% de personas tiene una enfermedad no ocular relacionada. El síndrome de Usher, en el que la retinitis pigmentaria se vincula con un trastorno del oído, es el más común de estos síndromes combinados[31, 32]. La sordera puede ser profunda, estar presente al nacimiento y relacionarse con ataxia vestibular, o moderada a leve y no progresiva.

En los casos típicos, conocidos como *retinitis pigmentaria de conos y bastones*, los bastones son los fotorreceptores que más se afectan. Por lo general, produce una cantidad de síntomas clínicos característicos, incluidas ceguera nocturna, la cual es un síntoma precoz y pérdida simétrica bilateral de los campos de la periferia media. Aunque hay una preservación relativa de la visión macular, los defectos visuales de los campos aumentan poco a poco tanto central como periféricamente. Con el avance, los fotorreceptores de los conos también se afectan y la visión en el día y la agudeza visual central se comprometen. El índice de fallo visual es variable.

Trastornos del suministro de sangre a la retina

El abastecimiento sanguíneo para la retina se deriva de 2 fuentes: la lámina coroidocapilar (es decir, la capa capilar de la coroides) y las ramificaciones de la arteria central de la retina (figura 23-16). El oxígeno y otras sustancias nutritivas que la retina y sus partes (células pigmentarias, bastones y conos) necesitan son provistos por difusión desde los vasos sanguíneos en la coroides. Como la lámina coroidocapilar proporciona el único suministro de sangre para la fóvea central (es decir, fovéola), si esta parte de la retina sensitiva se desprende del epitelio pigmentario hay ceguera irreparable.

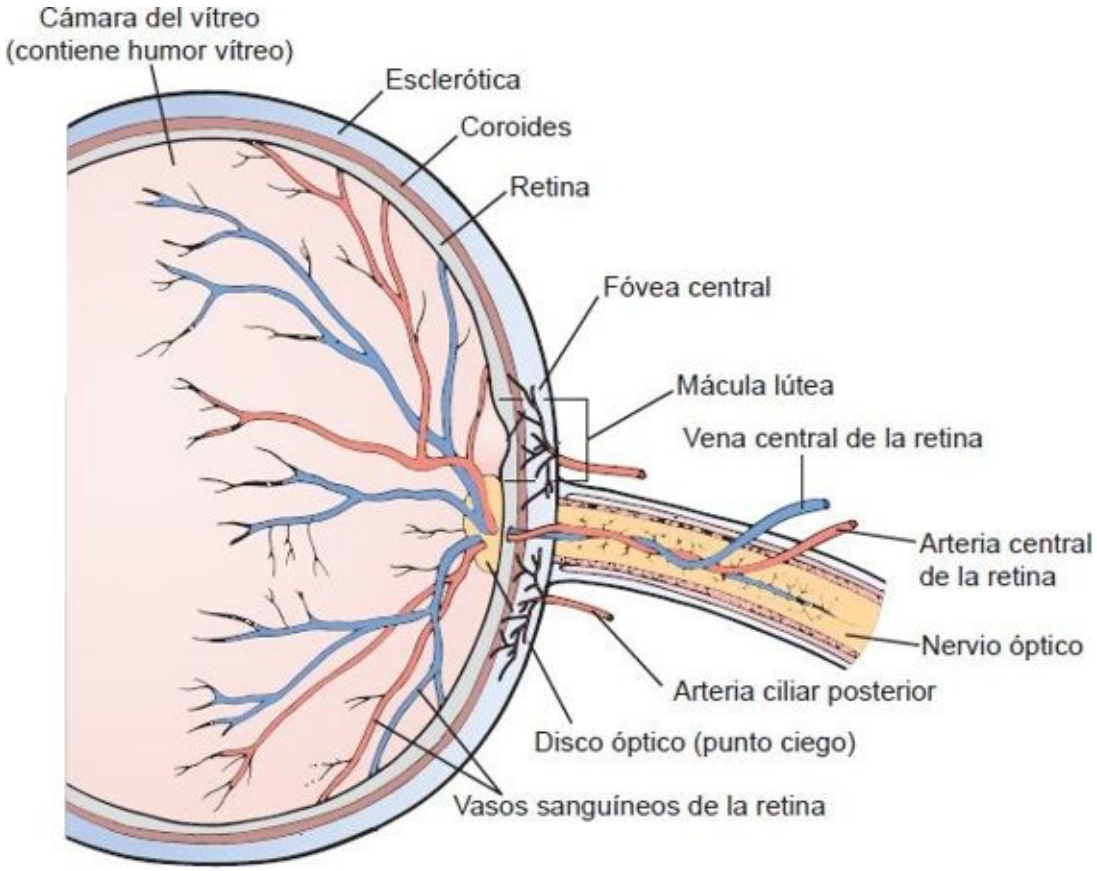


FIGURA 23-16 • Circulación de la retina.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DEL SUMINISTRO DE SANGRE A LA RETINA

- El abastecimiento de sangre para la retina procede de la arteria central retiniana, que vierte flujo de sangre para todo el interior de la retina y de los vasos de la coroides, que abastecen los bastones y conos.
- Las retinopatías, que son enfermedades de los vasos de la retina, interrumpen el flujo sanguíneo que va a los receptores visuales, lo que causa daño visual.
- El desprendimiento de la retina separa los receptores visuales de la coroides, la cual es el principal proveedor de flujo sanguíneo.

Las células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares, y los axones de las células ganglionares que se reúnen en el disco óptico son abastecidos por

ramificaciones de la arteria de la retina[30]. La arteria central de la retina es una rama de la arteria oftálmica. Entra al globo ocular a través del disco óptico. Las ramas de esta arteria se extienden sobre la retina completa, excepto en la fóvea central, la cual está rodeada de ramificaciones arteriales, pero no la cruzan. La arteria central de la retina es una arteria terminal, lo que significa que no se une con otras arterias. Esto es crítico porque un infarto en esta arteria priva por completo las estructuras distales de su suministro vascular. Las venas de la retina siguen una distribución paralela a las ramas arteriales y llevan sangre venosa a la vena central de la retina, la cual sale por la parte posterior del ojo a través del disco óptico.

Un examen del fondo del ojo con un oftalmoscopio brinda la oportunidad de examinar los vasos sanguíneos de la retina y otros aspectos de la misma (figura 23-17). Como la retina es una excrecencia embrionaria del cerebro y los vasos sanguíneos son representativos en un grado considerable de los vasos sanguíneos del cerebro, el examen oftalmoscópico del fondo del ojo permite estudiar y diagnosticar tanto enfermedades metabólicas y vasculares del cerebro como procesos patológicos específicos de la retina.

El funcionamiento de la retina, así como de otras partes celulares del SNC, depende del abastecimiento de oxígeno proveniente del sistema vascular. Uno de los signos más precoces de presión de perfusión baja en la región de la cabeza es una disminución de la visión momentánea o pérdida de la visión, que casi siempre precede a un desmayo. Puede ocurrir durante grandes aumentos de presión intratorácica, que interfiere con el retorno de sangre venosa al corazón, como en la maniobra de Valsalva, con hipotensión sistémica y durante cambios repentinos de postura (es decir, hipotensión postural).

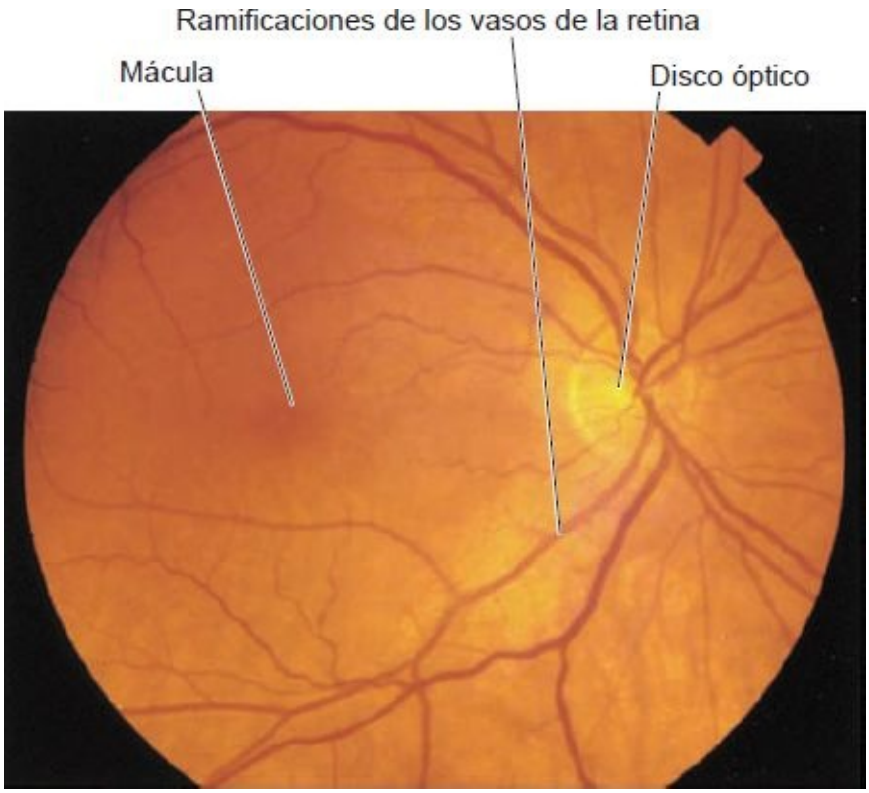


FIGURA 23-17 • Imagen fundoscópica de una retina normal (de Moore K. L., Dalley A. F. (2006). *Clinically oriented anatomy* (5ª ed., p. 967). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La isquemia de la retina se presenta durante un colapso circulatorio general. Si una persona sobrevive a un paro cardiopulmonar, por ejemplo, puede tener menor agudeza visual permanente como resultado del edema y la muerte isquémica de las neuronas de la retina. A esto le sigue atrofia primaria del nervio óptico proporcional al grado de muerte de células ganglionares. La arteria oftálmica, el origen de la arteria retiniana central, parte de la arteria carótida interna[30]. La isquemia intermitente de la retina se acompaña de estenosis de la carótida interna o la carótida común. La *amaurosis fugaz* se caracteriza por episodios momentáneos de ceguera monocular que duran de 5 min a 10 min. Las personas con este trastorno a menudo describen una cortina que baja desde arriba o cruza la visión; por lo general, la visión se recupera luego de segundos o minutos. Además de pérdida de visión, el episodio puede acompañarse de hemiplejía contralateral o déficits sensoriales. La enfermedad, por lo común debida a émbolos, con más frecuencia es resultado de una arteriopatía de la carótida[32].

Papiledema. La arteria retiniana central entra al ojo a través de la papila óptica en el centro del nervio óptico. Una vena acompañante sale del ojo por la

misma trayectoria. La entrada y salida de la arteria retiniana central y la vena a través del tejido resistente de la esclerótica en la papila óptica pueden estar comprometidas por alguna afección que causa un aumento persistente de la presión intracraneal. Las más comunes de estas afecciones son tumores cerebrales, hematomas subdurales, hidrocefalia e hipertensión maligna.

Las venas de pared delgada y baja presión casi siempre son las primeras en colapsarse, con la acumulación de sangre y el flujo arterial lento consecuentes. En estas condiciones, la permeabilidad capilar aumenta y la fuga de líquido da como resultado edema de la papila óptica, denominado *papiledema*. La superficie interior de la papila normalmente tiene forma de cáliz o copa y esa forma se valora con un oftalmoscopio. En el papiledema, a veces llamado *estasis papilar*, el cáliz óptico, o copa óptica, está distorsionado por protrusión en el interior del ojo (figura 23-18). Como este signo no se presenta sino hasta que la presión intracraneal está muy elevada, el daño por compresión de lad fibras del nervio óptico que atraviesan el agujero óptico de la esclerótica puede iniciar. Como signo de advertencia, el papiledema se presenta muy tarde. El papiledema irresoluto destruye los axones del nervio óptico y causa ceguera. Un seudopapiledema es resultado de hipertensión intracraneal benigna o drusa del disco óptico (depósitos calcificados en la papila óptica).

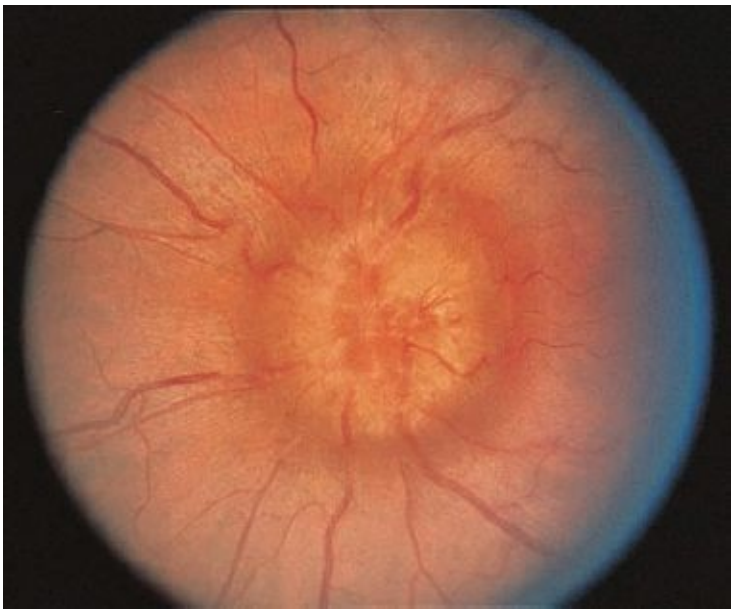


FIGURA 23-18 • Papiledema crónico. La cabeza del nervio óptico está congestionada y se proyecta anteriormente hacia el interior del ojo. Éste tiene unos márgenes borrosos y los vasos dentro de él se ven poco (de Klintworth G. K. (2012). The Eye. En Rubin R., Strayer D.E. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1408). Philadelphia, PA: Lippincott Williams &

Wilkins).

Retinopatías

Los trastornos de los vasos retinianos pueden originar microaneurismas, neovascularización, hemorragias y formación de opacidades retinianas. Los *microaneurismas* son dilataciones de la vasculatura de la retina. En el examen oftalmoscópico se ven como puntos rojos diminutos que no cambian asociados con vasos sanguíneos. Estos microaneurismas tienden a dejar que el plasma se fugue, lo que produce un edema localizado que confiere a la retina su apariencia de «nube». Los microaneurismas se identifican con certeza usando angio grafía con fluoresceína; la tinción de fluoresceína se inyecta por vía intravenosa y los vasos de la retina se fotografían después con un oftalmoscopio especial y una cámara para el fondo. Los microaneurismas pueden sangrar, pero las zonas de hemorragia y edema tienden a remitir de modo espontáneo. No obstante, reducen la agudeza visual si invaden la mácula y causan degeneración antes de que sean absorbidos.

La *neovascularización* es la formación de nuevos vasos sanguíneos. Se desarrollan a partir de la lámina coroidocapilar, se extienden entre la capa pigmentaria y la capa sensitiva, o a partir de las venas retinianas, que se prolongan entre la retina sensitiva y la cavidad vítrea y a veces dentro del vítreo. Estos nuevos vasos sanguíneos son frágiles, dejan escapar proteínas y son propensos a sangrar. La neovascularización se presenta en muchas afecciones que deterioran el flujo sanguíneo de la retina, incluida la estasis debida a hiperviscosidad de la sangre o dismi nución del flujo, oclusión vascular, drepanocitosis, sarcoidosis, diabetes mellitus y retinopatía de la prematuridad[33 a 36].

La hemorragia puede ser prerretiniana, intrarretiniana o subretiniana. Las *hemorragias prerretinianas* tienen lugar entre la retina y el vítreo. Estas hemorragias suelen ser copiosas porque los vasos sanguíneos tienen poca restricción; pueden relacionarse con una hemorragia subaracnoidea o subdural y, por lo regular, se consideran una manifestación grave de esta afección. Casi siempre se reabsorben sin complicaciones a menos que penetren el vítreo. Las *hemorragias intrarretinianas* se deben a anomalías de los vasos de la retina, enfermedades de la sangre, aumento de presión en los vasos de la retina o tracción del vítreo sobre los vasos. Entre las causas sistémicas están diabetes mellitus, hipertensión y discrasias sanguíneas. Las *hemorragias subretinianas* son aquellas que se desarrollan entre la coroides y la capa pigmentaria de la retina. Una causa frecuente de esta hemorragia es la neovascularización. A veces se aplica fotocoagulación para tratar los microaneurismas y la

neovascularización.

En condiciones normales, la luz atraviesa las partes transparentes internas de la retina sensitiva antes de llegar a los fotorreceptores. *Opacidades* como hemorragias, exudado, manchas algodonosas, edema y proliferación tisular pueden producir una pérdida de transparencia localizada observable con un oftalmoscopio. Los exudados son opacidades resultantes de procesos inflamatorios. La formación de exudados a menudo destruye el pigmento subyacente de la retina y la capa de la coroides. Los depósitos son opacidades localizadas que consisten en macrófagos cargados de lípidos o desechos celulares acumulados. Las manchas algodonosas son opacidades de la retina con contornos irregulares y nebulosos. Se presentan en la capa de la fibra nerviosa y contienen orgánulos celulares. Los parches de manchas algodonosas se relacionan con traumatismo retiniano, anemia grave, papiledema y retinopatía diabética.

Retinopatía diabética. Es la tercera causa principal de ceguera en todas las edades en los países industrializados de todo el mundo. Tiene el primer lugar como la causa de casos dados a conocer recientemente de ceguera en personas de 20 a 74 años de edad[33]. Aunque los adelantos en el tratamiento han disminuido de forma notable los riesgos de ceguera por diabetes, como la diabetes es tan común, la retinopatía sigue siendo una causa importante del deterioro visual.

La retinopatía diabética puede dividirse en 2 tipos: no proliferativa (es decir, de fondo) y proliferativa[33] a [35]. La retinopatía no proliferativa está confinada a la retina. Implica congestión de las venas retinianas, engrosamiento de la membrana basal del endotelio de los capilares y formación de microaneurismas capilares (figura 23-19A). Es posible que se desarrollen pequeñas hemorragias intrarretinianas y los microinfartos pueden causar manchas algodonosas y fuga de exudados. La sensación de resplandor (por la dispersión de la luz) es una queja habitual. La causa más frecuente de disminución de la visión en personas con retinopatía no proliferativa es el edema macular. El edema es ocasionado sobre todo por rotura de la barrera interna sangre-retina en el nivel del endotelio capilar, que posibilita fugas de líquido y constituyentes del plasma a la retina circundante.

La retinopatía proliferativa diabética es un cambio retiniano más grave que el de la retinopatía de fondo (figura 23-19B). Se caracteriza por la formación de vasos sanguíneos nuevos y frágiles (es decir, neovascularización) en el disco y en cualquier lugar de la retina. Estos vasos crecen enfrente de la retina a lo largo de la superficie posterior del vítreo o dentro de éste. Amenazan la visión

de 2 maneras. Primero, ya que son anómalos, a menudo experimentan hemorragias con facilidad, lo que posibilita que la sangre entre a la cavidad vítrea y disminuya la agudeza visual. Segundo, los vasos sanguíneos se unen con firmeza a la superficie de la retina y la superficie posterior del vítreo, de tal modo que el movimiento normal del vítreo puede tirar de la retina, lo que causa desprendimiento de ésta y ceguera progresiva. Como es probable que la retinopatía diabética proliferativa temprana sea asintomática, debe identificarse con oportunidad, antes de que haya hemorragias y oscurezca la vista del fondo o produzca fibrosis y desprendimiento de la retina.

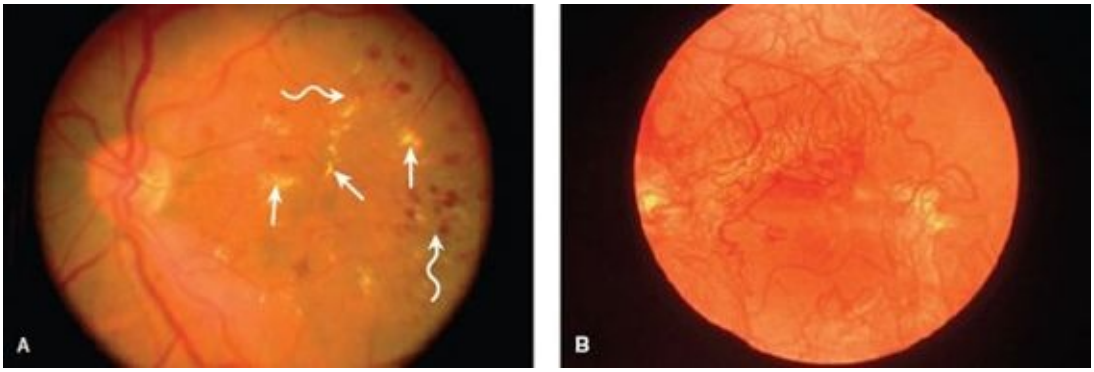


FIGURA 23-19 • (**A**) Retinopatía diabética. Fondo del ojo de un paciente con retinopatía diabética de fondo o no proliferativa. Están presentes varios exudados «duros» amarillentos (*flechas rectas)* y varias hemorragias retinianas relativamente pequeñas (*flechas curvas*). (**B**) Una fronda vascular (mitad superior) se extiende anteriormente a la retina en el ojo con retinopatía diabética proliferativa (de Klintworth G. K. (2012). The Eye. En Rubin R., Strayer D. E. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1408). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La causa de la retinopatía diabética es incierta. Se han propuesto varios mecanismos bioquímicos como explicaciones para el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética, y han llevado a la exploración de posibles tratamientos[33]. No obstante, excepto por la demostración de que las concentraciones crónicamente altas de glucosa en la sangre contribuyen al desarrollo y avance de la retinopatía, y otras complicaciones de la diabetes, ningún mecanismo puede considerarse definitivo. También se supone que la hipertensión aumenta el riesgo de desarrollo y progresión de retinopatía diabética. Evidencias recientes apuntan a que el sistema renina-angiotensina es activado por concentraciones crónicamente altas de glucosa en la sangre. La angiotensina II aumenta la permeabilidad vascular y favorece la angiogénesis, y se cree que podría existir una relación entre angiotensina II y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) en los tejidos oculares[36]. De acuerdo con esto, los inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina o los bloqueadores de los receptores podrían ser útiles para evitar la progresión de la retinopatía diabética. Además de hiperglucemia e hipertensión crónicas, varios estudios señalan la relación entre retinopatía diabética exudativa e hipercolesterolemia y mediadores inflamatorios combinados en la microvasculatura retiniana[36].

Se considera que la prevención del desarrollo o avance de la retinopatía diabética es el mejor enfoque para conservar la visión. Evidencias crecientes sugieren que el control cuidadoso de las concentraciones de glucosa en sangre en las personas que padecen diabetes mellitus podría retardar el inicio y la progresión de la retinopatía. El ACCORD Eye Study Group demostró que la atención intensiva de las personas con diabetes tipo 1 para que man tuvieran la glucosa en sangre a concentraciones cercanas a las normales limitaba el riesgo de padecer retinopatía. También es necesario el manejo intensivo de la hipertensión y la hiperlipidemia, ya que se ha demostrado que ambas aumentan el riesgo de retinopatía diabética en personas con diabetes[35].

Los exámenes regulares con el ojo dilatado son un método efectivo para detectar y tratar la retinopatía diabética que amenaza la visión. Los criterios actuales recomiendan que las personas con diabetes se hagan un examen ocular anual, aunque estos criterios pueden variar en ciertos grupos de bajo riesgo. Las personas con retinopatía no proliferativa de moderada a grave requieren exámenes más frecuentes para determinar cuándo iniciar el tratamiento. Las personas con algún grado de edema macular, retinopatía diabética no proliferativa grave o cualquier retinopatía proliferativa requieren atención pronta de un oftalmólogo con conocimientos y experiencia en el manejo y tratamiento de la retinopatía diabética. Las mujeres con diabetes que planifican embarazarse deben pasar por un examen ocular minucioso y ser asesoradas con respecto al riesgo de que la retinopatía diabética inicie o avance. Las mujeres diabéticas que se embarazan deben hacerse un examen completo de los ojos en el primer trimestre y someterse a seguimiento estrecho durante todo el embarazo.

La fotocoagulación con láser de argón es la principal modalidad de tratamiento directo para la retinopatía diabética[33, 34]. Las estrategias terapéuticas incluyen fotocoagulación con láser aplicada directamente a los microaneurismas con derrames y fotocoagulación en retícula con un patrón similar al tablero de ajedrez de quemaduras con láser aplicada a zonas difusas de derrames y engrosamiento[33]. Puesto que la fotocoagulación con láser destruye los vasos proliferantes y la retina isquémica, reduce el estímulo para posterior neovascularización. Sin embargo, la fotocoagulación de

neovascularización cercana al disco no se recomienda[33]. Se ha demostrado que la vitrectomía es efectiva para eliminar la hemorragia del vítreo y las membranas vitreorretinianas que se forman.

Debido a las limitaciones de las medidas actuales para el tratamiento, están en investigación nuevos tratamientos farmacológicos que se centran en los mecanismos bioquímicos subyacentes que causan retinopatía diabética. En fecha reciente el interés se ha enfocado en las inyecciones intravítreas de corticoesteroides[34].

Retinopatía hipertensiva. Como otros vasos sanguíneos del organismo, los vasos de la retina sufren cambios en respuesta a la elevación crónica de la presión arterial. Al principio, etapa del vasoconstrictor, hay vasoespasmo e incremento del tono de la arteria retiniana debido a los mecanismos locales de autorregulación. En oftalmoscopia, esta etapa está representada por un estrechamiento general de las arteriolas retinianas. La presión arterial persistentemente alta origina un engrosamiento compensatorio de las paredes de las arteriolas, lo cual disminuye de manera efectiva la presión capilar de perfusión. Con hipertensión grave y sin control hay trastornos en la barrera sangre-retina, necrosis del músculo liso y células endoteliales, exudación de sangre y lípidos, e isquemia retiniana. Estos cambios se manifiestan en la retina como microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros y manchas algodonosas. En esta etapa a veces hay hinchazón del disco óptico, lo que es un indicio común de presión arterial muy alta (hipertensión maligna). A menudo los vasos de los adultos mayores más rígidos son incapaces de responder al mismo grado que los de personas más jóvenes.

En estudios se ha demostrado que los signos de retinopatía hipertensiva remiten cuando la presión arterial se controla[36]. También hay evidencia de que signos avanzados de retinopatía hipertensiva (p. ej., hemorragias retinianas, microaneurismas y manchas algodonosas) pronostican accidente cerebrovascular y muerte por accidente cerebrovascular independientes de presión arterial alta y otros factores de riesgo[36]. Las personas con estos signos podrín beneficiarse con una vigilancia estrecha del riesgo vascular cerebral y medidas intensivas para disminuirlo.

Desprendimiento de retina

Es la separación de la retina neurosensitiva del epitelio pigmentario (figura 23-20). Tiene lugar cuando la tracción sobre la capa sensitiva interna o un desgarro en esta capa permiten que líquido, por lo general el vítreo, se

acumule entre las 2 capas[30 a 37]. Hay 3 tipos de desprendimientos de retina: exudativo, por tracción y regmatógeno[37].

El *desprendimiento de retina exudativo* (o seroso) es resultado de la acumulación de líquido seroso o hemorrágico en el espacio subretiniano por hipertensín intensa, inflamación o efusiones neoplásicas. Por lo general, se resuelve con el tratamiento satisfactorio de la enfermedad subyacente y sin daño visual. El *desprendimiento de la retina* por tracción se debe a la acción de fuerzas mecánicas sobre la retina, casi siempre media das por tejido fibrótico, resultante de hemorragias anteriores (p. ej., de retinopatía diabética), lesiones, infección o inflamación. La intervención quirúrgica intraocular como la extracción de cataratas podría ejercer tracción sobre la retina periférica, la cual, meses o aun años después de la operación, causa el desprendimiento. La corrección del desprendimiento de retina por tracción requiere retirar el tejido de cicatrización de la superficie de la retina, pero la visión resultante a menudo es deficiente.

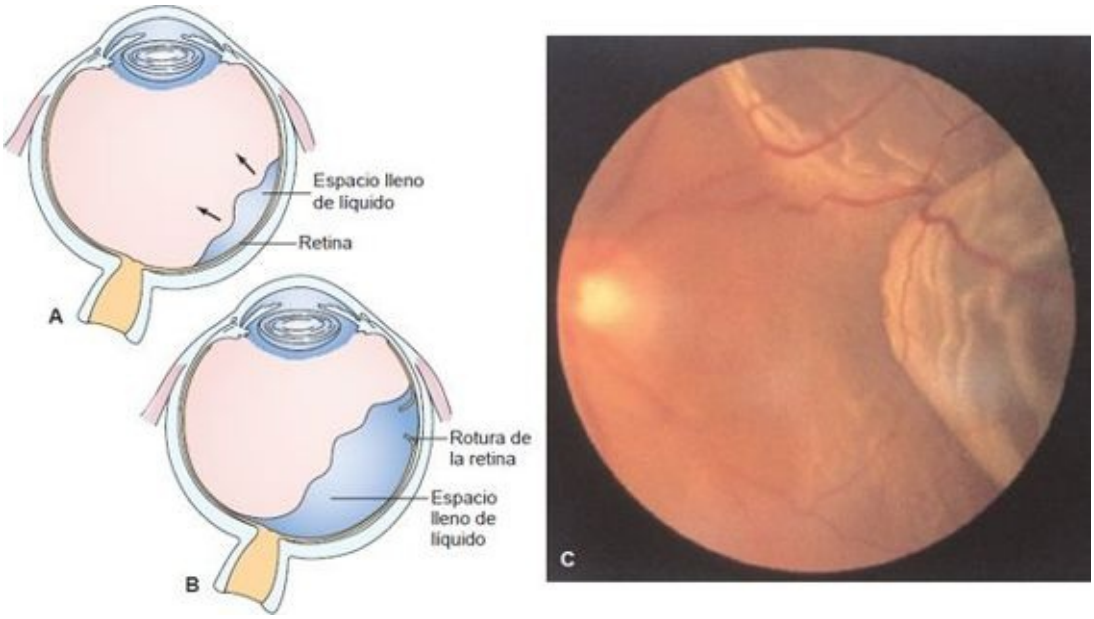


FIGURA 23-20 • Patogénesis del desprendimiento de retina regmatógeno. (**A**) Cambios en la estructura vítrea hacen que se encoja y se separe de la retina, lo que causa el desprendimiento posterior de la retina; (**B**) acumulación de líquido sostenida y fuerzas de tracción ocasionan el desgarro de la retina (desprendimiento de retina regmatógeno). (**C**) Fotografía oftalmoscópica del desprendimiento de retina (de Moore K. L., Dalley A. F. (2006). *Clinically oriented anatomy* (5ª ed., p. 967). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El *desprendimiento de retina regmatógeno* (*rhegma* es la palabra griega para «rasgadura» o «agujero») es el tipo más común de desprendimiento retiniano. El vítreo es un gel hidratado cuya estructura se mantiene gracias a

una matriz de colágeno y mucopolisacárido. Conforme las personas envejecen, esta red macromolecular empieza a sufrir licuefacción y se colapsa. Cuando esto sucede, el vítreo se contrae y se separa parcialmente de la superficie de la retina, una afección conocida como *desprendimiento posterior del vítreo* (figura 23-20). El desprendimiento regmatógeno tiene lugar cuando el líquido vítreo ingresa al espacio subretiniano a través del desgarro de la retina. El desprendimiento de la retina neural de la capa de pigmento retiniano separa los receptores de su principal proveedor de sangre, la coroides. Si el desprendimiento de retina continúa durante un tiempo, hay destrucción permanente y ceguera de esa parte de la retina.

Etiología y fisiopatología. Los factores de riesgo de desprendimiento de retina son edad avanzada y miopía. Alrededor de una de cada 4 personas de 61 a 70 años de edad sufre un desprendimiento posterior del vítreo. En cerca del 10% al 15% de estas personas se forma un desgarro o agujero cuando el vítreo tira de la retina, en especial en la periferia donde la retina es más delgada[30, 37]. Las personas con altos grados de miopía a veces tienen anomalías en la retina periférica que predisponen a un desprendimiento repentino. En caso de miopía de moderada a grave, la longitud axial (anteroposterior) del ojo aumenta, lo que produce un globo en forma de huevo. El resultado es una mayor tracción vítreo-retina y es posible el desprendimiento posterior del vítreo a una edad más temprana que en personas sin miopía. Asimismo, la retina tiende a ser más delgada y más propensa a la formación de un desgarro o agujero. Otros factores de riesgo menos comunes incluyen antecedentes familiares de desprendimiento de retina, antecedentes de oftalmopatías congénitas (glaucoma, cataratas) y vitreopatías hereditarias con gel vítreo anómalo.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. El síntoma principal de desprendimiento de retina son cambios visuales indoloros. Por lo común, hay luces o destellos (fotopsia), seguidos por moscas flotantes pequeñas o manchas en el campo de visión cuando el vítreo tira desde el polo posterior del ojo. Conforme el desprendimiento progresa, la persona percibe una sombra o cortina negra que avanza a lo largo del campo visual. Como el proceso inicia en la periferia y se extiende circunferencial y posteriormente, los trastornos visuales iniciales a veces afectan sólo un cuadrante del campo visual. Los desprendimientos periféricos grandes pueden presentarse sin afectar la mácula, de modo que la agudeza visual no se afecta.

El diagnóstico se basa en los antecedentes de trastornos visuales (p. ej.,

presencia de moscas volantes, rayos luminosos o destellos) y el aspecto oftalmoscópico de la retina. El oftalmoscopio directo (de bolsillo) es útil para detectar un reflejo rojo alterado que a veces se relaciona con desprendimiento de retina. No obstante, como la vista es estrecha, un examen negativo con el oftalmoscopio directo no puede excluir el diagnóstico de desprendimiento de retina. Los oftalmólogos y optometristas aplican técnicas de examen indirecto que incrementan en gran medida la visión de la retina periférica[37].

Tratamiento. Puesto que hay un intervalo variable entre un rompimiento retiniano y un desprendimiento de la retina, los métodos terapéuticos se centran en la detección temprana y la prevención de que se desprenda más el vítreo y se desgarro más la retina. Por lo regular, los desgarros de la retina sintomáticos se tratan con láser o tratamientos criogénicos para sellar los desgarros retinianos de modo que el vítreo ya no se derrame dentro del espacio subretiniano. El tratamiento es más del 95% efectivo en la prevención del avance del desgarro de la retina y el desprendimiento de la misma[30]. El tratamiento primario del desprendimiento de retina por tracción es un procedimiento quirúrgico vitreorretiniano, que puede ser vitrectomía, extracción de la membrana, cerclaje de la esclerótica o retinopexia neumática. El cerclaje de la esclerótica es el principal procedimiento quirúrgico ejecutado para volver a sujetar la retina[37]. Con esta técnica, una pieza de silicona (es decir, el sujetador o «cinturón») se sutura y despliega en la esclerótica, efectuando físicamente indentación en la esclerótica de modo que une las capas pigmentaria y retiniana separadas. En un procedimiento menos invasivo, la retinopexia neumática, se inyecta dentro del ojo un gas que se expande en lugar de una pieza de silicona para formar la indentación.

Degeneración macular

Se caracteriza por cambios degenerativos en la porción central de la retina (la mácula) que producen principalmente pérdi da de visión central (figura 23-1B). La degeneración macular senil (DMS) es la causa más frecuente de visión reducida en adultos mayores[39]. Las causas de la DMS aún no se comprenden del todo. Además de la edad avanzada, los factores de riesgo identificables comprenden sexo femenino, etnia caucásica y tabaquismo. Evidencia creciente sugiere que los factores genéticos también podrían desempeñar una función[38 a 40]. Debe ponerse atención especial a los factores de riesgo cardiovascular, que al parecer son más comunes en las personas con DMS.

Hay 2 tipos de DMS: una forma atrófica no exudativa o «seca» y una

forma exudativa o «húmeda». Si bien ambos son progresivos, difieren en términos de manifestaciones, pronóstico y tratamiento. Aunque la mayor parte de las personas con DMS manifiesta sólo cambios no proliferativos, quienes experimentan pérdida visual grave desarrollaron la forma exudativa de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. La DMS no exudativa se caracteriza por varios grados de atrofia y degeneración de la retina externa, la membrana de Brunch y la lámina coroidocapilar. No hay fuga de sangre o suero. Por lo tanto, se denomina *degeneración macular senil seca* (figura 23-21). En el examen oftalmoscópico hay cambios visibles en el epitelio pigmentario de la retina y manchas de color amarillo pálido, llamadas *drusas*, que pueden estar solas o en grupo en toda la mácula. Desde el punto de vista histopatológico, la mayor parte de las drusas contiene restos de materiales representativos del desprendimiento del epitelio pigmentario. Con el paso del tiempo, las drusas crecen, se funden y aumentan en cantidad. El grado de deterioro concurrente en la vista es variable y podría ser mínimo. La mayor parte de las personas con drusas maculares no sufre pérdida notable de visión central y los cambios atróficos pueden estabilizarse o avanzar con lentitud. Sin embargo, los pacientes con la forma no exudativa de DMS requieren seguimiento estrecho porque la etapa exudativa puede manifestarse de forma repentina en cualquier momento. La vigilancia cuidadosa en busca de metamorfopsia o visión distorsionada de las líneas rectas, podría ayudar a la detección temprana de daño retiniano.

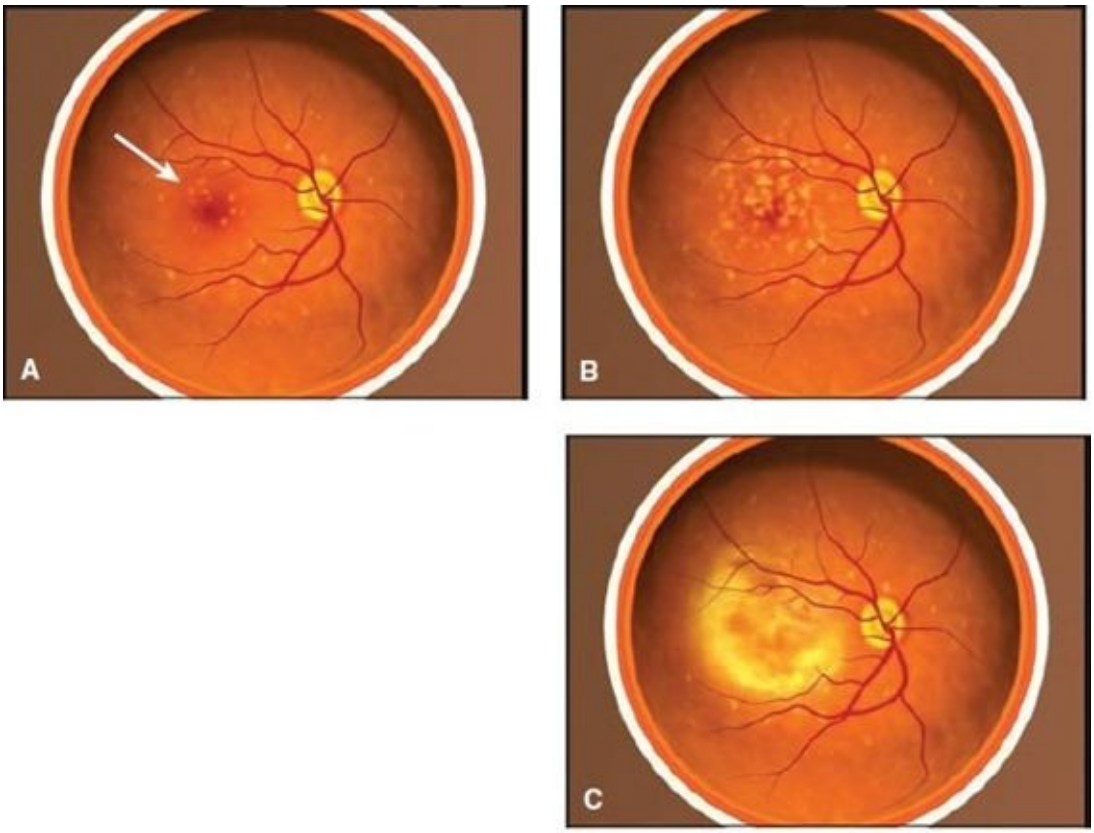


FIGURA 23-21 • Vista fundoscópica de diferentes estados de DMS: (**A**) DMS precoz intermedia (*flecha blanca*), (**B**) DMS intermedia y (**C**) DMS avanzada con fibrosis (del National Eye Institute, National Institutes of Health).

La forma exudativa o «húmeda» de la degeneración macular se distingue por la formación de una membrana coroidea neovascular que separa el epitelio pigmentario de la neurorretina. Estos nuevos vasos sanguíneos tienen paredes más débiles de lo normal y son propensos a las fugas o derrames. El derrame de líquido seroso o hemorrágico dentro del espacio subretiniano fuerza la separación entre epitelio pigmentario y retina neurosensitiva. Con el tiempo, las hemorragias subretinianas se organizan para formar tejido cicatricial, lo que causa la muerte del tejido retiniano subyacente y pérdida de toda la función visual en la zona macular correspondiente (figura 23-21). Puede ser difícil detectar las etapas tempranas de la neovascularización subretiniana con un oftalmoscopio. Por lo tanto, se requiere estar alerta ante cambios repentinos o recientes en la visión central, visión borrosa o escotoma en pacientes con evidencia de DMS.

Aunque algunas membranas neovasculares subretinianas involucionan de manera espontánea, el curso natural de la degeneración macular exudativa es hacia pérdida irreversible de la visión central. Las personas con enfermedad en

etapa tardía a menudo ven con dificultad a lo lejos (p. ej., al conducir un automóvil), al hacer un trabajo de cerca (p. ej., leer), ver los rostros nítidamente o distinguir colores. Sin embargo, no quedan gravemente incapacitados porque la función periférica retiniana se conserva intacta. Con la utilización de auxiliares para visión baja, muchos de ellos son capaces de continuar con sus actividades normales.

Tratamiento. Los tratamientos efectivos para la degeneración macular exudativa o de tipo húmedo incluyen fotocoagulación térmica con láser, tratamiento fotodinámico, inyecciones de corticoesteroides intravítreas y perioculares, e inyecciones intra vítreas de inhibidores de VEGF. La decisión con respecto a tratamientos específicos tiene que considerar la probabilidad de recuperar la vista, la cual es mayor en caso de lesiones más pequeñas y más recientes, así como los riesgos de las distintas moda lidades. En la actualidad no hay tratamientos establecidos efectivos para la forma seca de degeneración macular y la mayor parte de los tratamientos actuales y los tratamientos que están en investigación se dirigen a la neovascularización coroidea (o subretiniana)[40, 41].

El tratamiento fotodinámico con láser, en la cual se inyecta un colorante por vía intravenosa que luego es activado mediante radiación láser en la retina para producir daño vascular selectivo, se recomienda cuando la membrana neovascular está muy bien definida. La fotocoagulación convencional de membranas neovasculares abajo de la fóvea se relaciona con reducción inevitable en la visión secundaria a daño en la retina y, por consiguiente, sólo se recomienda para membranas fuera de la fóvea. Siguen en investigación varios procedimientos quirúrgicos para secar membranas neovasculares subfoveales o alejar la mácula de ellas.

Entre los inhibidores de VEGF que se aplican mediante inyección intravítrea están pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab. Pegaptanib es un inhibidor de VEGF para tratar la pérdida lenta de la vista en ojos afectados por todos los subtipos de DMS. Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado con especificidad para VEGF para tratar la forma húmeda de AMD. Bevacizumab está aprobado en Estados Unidos como infusión intravenosa para el tratamiento del cáncer colorrectal. Aunque el bevacizumab aún no se aprueba para utilización neovascular oftalmológica, puede utilizarse con base en las otras indicaciones que no están descritas en la etiqueta. Los corticoesteroides poseen actividad angioestática que parece ser independiente de su actividad hormonal. La inyección intravítrea de estos fármacos traspasa la barrera sanguínea-ocular y alcanza concentraciones

terapéuticas en el ojo al tiempo que previene efectos secundarios sistémicos[40].

Además de los tratamientos que se aplican en la actualidad y los venideros, hay interés en los llamados categoría de tratamientos preventivos. El tabaquismo se identifica de modo consistente como un riesgo prevenible de DMS. Por lo tanto, la eliminación de este hábito debe ser una de las primeras recomendaciones terapéuticas. Las recomendaciones preventivas también incluyen complementación de la dieta con antioxidantes y minerales como vitamina E (α-tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico), zinc y β-caroteno para personas en riesgo de desarrollar degeneración macular y para hacer más lento el avance de la DMS en pacientes con esta enfermedad[41]. Si bien los complementos alimenticios parecen razonables, se requiere más información procedente de experimentos y estudios clínicos aleatorizados para respaldar este valor terapéutico y su composición más efectiva en términos de combinaciones de un solo complemento o varios complementos, así como la dosis de complementos particulares.

Retinoblastoma

Es la neoplasia maligna intraocular más común en niños; afecta a 1 de 20 000[42]. El tumor es más frecuente en menores de 2 años de edad e incluso puede encontrarse al nacimiento. Los retinoblastomas se relacionan con mutaciones heredadas o adquiridas en el gen supresor del tumor retinoblastoma (*Rb*), que se localiza en la rama larga del cromosoma 13. Si no se trata, la mayor parte de los niños muere por extensión intracraneal y enfermedad diseminada. Sin embargo, nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento posibilitan un alto índice de curación (93% de supervivencia en Estados Unidos)[42 a] 44.

Manifestaciones clínicas. La leucocoria (es decir, reflejo de ejo blanco o pupila blanca) es el signo más usual de presentación y a menudo es la familia quien lo advierte; la luz que entra al ojo comúnmente refleja un color blanco amarillento similar al de la membrana que recubre el ojo de los gatos (figura 23-22). El estrabismo (bizquera) es el segundo signo más habitual[45]. Ojos rojos, llorosos y con dolor son un signo tardío de la enfermedad. la visión limitada o deficiente también es un signo tardío. La mayor parte de los retinoblastomas se presenta esporádicamente y es unilateral. Hasta un 25% de retinoblastomas y la mayor parte de las formas heredadas del trastorno son bilaterales.

Diagnóstico y tratamiento. Las medidas diagnósticas para detectar

retinoblastoma suelen tomarse por los resultados anómalos del examen ocular en la clínica o el consultorio del médico de atención primaria. Todos los niños con antecedentes familiares de retinoblastoma deben ser examinados poco después de nacer. Los estudios de detección se repiten cada 4 a 6 semanas hasta el año de edad y después cada 2 o 3 meses hasta la edad de



FIGURA 23-22 • Reflejo blanco de la pupila (leucocoria) en el ojo izquierdo de un niño con retinoblastoma intraocular (de Klintworth G. K. (2012). The Eye. En Rubin R., Strayer D.E. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1413). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

3 años[43 a 45]. Las cataratas congénitas son una causa importante de leucocoria infantil y debe investigarse. El diagnóstico definitivo case siempre requiere examen oftalmoscópico con anestesia general efectuado por un oftalmólogo con el fin de de obtener una visualización completa de ambos ojos, lo que facilita la fotografía y el mapeo de los tumores. Los rastreos con tomografía computarizada y resonancia magnética se utilizan para evaluar el grado de enfermedad intraocular y diseminación extraocular.

Los objetivos del tratamiento son principalmente salvar la vida del niño y después salvar el ojo. Las opciones terapéuticas incluyen tratamiento termico con láser, tratamiento criógénico, quimioterapia y enucleación (extirpación del ojo)[46]. La elección del tratamiento está determinada por las dimensiones del tumor, su ubicación y extensión, así como el potencial visual y la edad del niño. Hasta el 45% de niños atendidos con tratamiento para preservar el ojo a veces requiere tratamiento subsecuente para evitar la recurrencia del tumor y hasta el 10% de niños con tumor unilateral padecerá un tumor enel otro ojo[45].

EN RESUMEN

La retina neural cubre la cara interna de las 2 terceras partes posteriores del ojo y se continúa con el nervio óptico. Contiene los receptores neurales para la visión y es aquí donde la energía luminosa de diferentes frecuencias e intensidades se transforma en potenciales locales graduados, que luego se convierten en potenciales de acción y se transmiten a los centros visuales en el cerebro. En condiciones nor males, los fotorreceptores pierden porciones de sus segmen tos externos. Las células del epitelio pigmentario fagocitan estos segmentos. El fallo en la fagocitosis, como sucede en una forma de retinitis pigmentaria, origina degeneración de la capa pigmentaria y ceguera.

La retina recibe sangre de 2 fuentes: la coroidocapilar, la cual abastece la capa del

pigmento y la porción externa de la retina sensitiva adyacente a la coroides y las ramificaciones de la arteria de la retina, que abastecen la mitad interna de la retina. Los vasos sanguíneos casi siempre son visibles con el oftalmoscopio. La neovascularización es la formación de nuevos y frágiles vasos sanguíneos que dejan fugas de proteínas y son propensos a las hemorragias. La causa de la neovascularización se desconoce, pero las investigaciones relacionan el proceso con VEGF producido por el revestimiento de los vasos sanguíneos. La hipoxia es un regulador clave de la neovascularización retiniana inducida por VEGF.

Los trastornos de los vasos sanguíneos retinianos pueden ser resultado de muchas afecciones locales y sistémicas, como diabetes mellitus e hipertensión. Causan pérdida de la visión mediante cambios que producen hemorragias, opacidades y separación

entre epitelio pigmentario y retina sensitiva. El desprendimiento de la retina es la separación de los receptores sensitivos de su suministro de sangre; ocasiona ceguera a menos que se logre reunirlos oportunamente. La degeneración macular se caracteriza por perdida de la visión central secundaria a cambios destructivos de la mácula de la retina. Hay 2 tipos de DMS: una «forma seca» no exudativa que causa atrofia y degeneración de la retina externa y una «forma húmeda» exudativa que da como resultado la formación de una membrana coroidea neovascular con vasos sanguíneos que permiten que la sangre y el suero se derramen, y predisponen a la separación del epitelio pigmentario de la neurorretina. Aunque en la actualidad no hay tratamiento efectivos para la forma seca de DMS, las terapéuticas efectivas para la forma húmeda incluyen tratamiento fotodinámico, fotocoagulación con láser e inyección intravítrea de corticoesteroides e

inhibidores de VEGF.

El retinoblastoma es una neoplasia intraocular maligna infantil (la mayor parte de los niños tiene menos de 2 años de edad) que es causado por mutaciones heredadas o adquiridas en el gen supresor del tumor retinoblastoma (*Rb*). El signo de presentación más común es la leucocoria (reflejo blanco o pupila blanca), seguido por el estrabismo. En Estados Unidos casi el 95% de los retinoblastomas se cura con nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos.

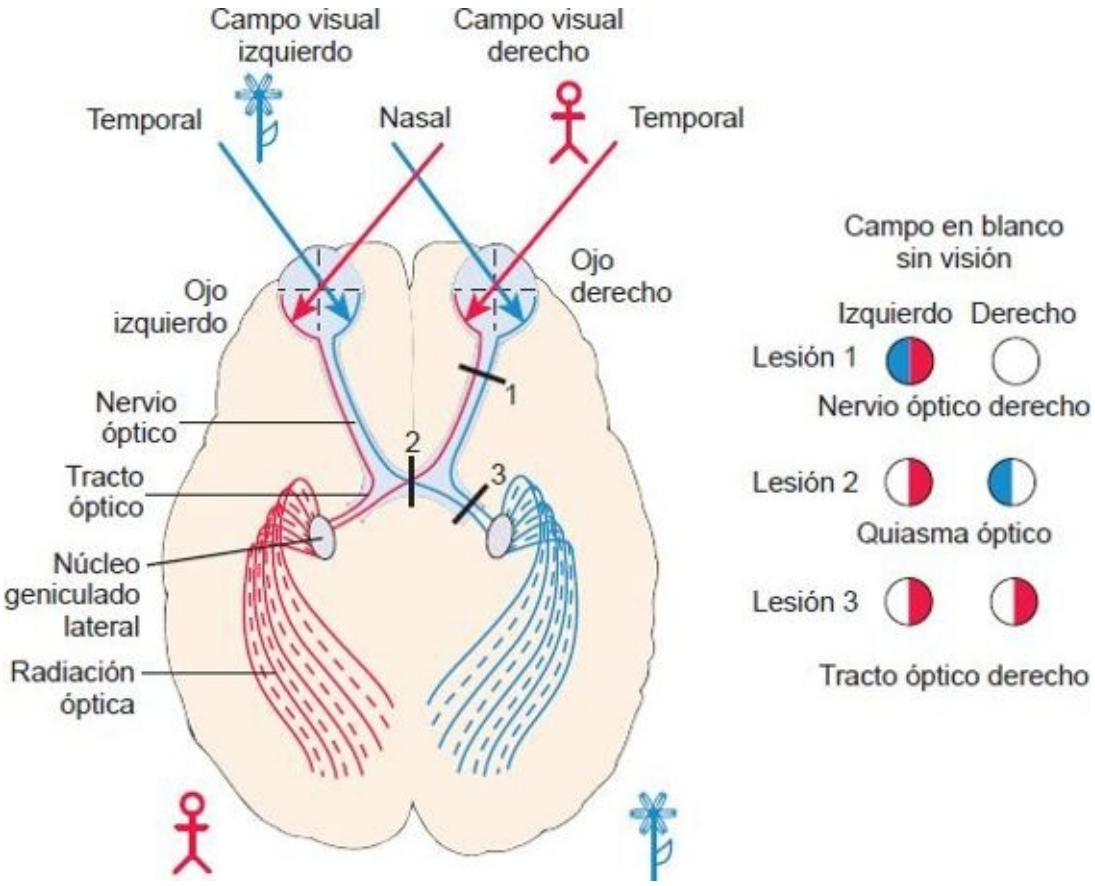


FIGURA 23-23 • Diagrama de las vías ópticas. Las *líneas rojas* indican el campo visual correcto y las *líneas azules*, el campo visual izquierdo. Obsérvese el entrecruzamiento de fibras desde la mitad medial de cada retina en el quiasma óptico. La lesión 1 (nervio óptico derecho) produce ceguera unilateral. La lesión 2 (quiasma óptico) podría afectar sólo las fibras que se originan en la mitad nasal de cada retina y cruzan al lado opuesto en el quiasma óptico; la pérdida de la visión se relaciona con la mitad temporal de cada campo (hemianopsia bitemporal). La lesión 3 (conducto óptico derecho) interrumpe las fibras (y la visión) que se originan en el mismo lado de ambos ojos (homónima) con pérdida de visión desde la mitad de cada campo (hemianopsia).

TRASTORNOS DE LAS VÍAS NEURALES Y LOS CENTROS CORTICALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar lo que significa *defecto del campo visual*.
- Definir los términos *hemianopsia, cuadrantanopsia, hemianopsia heterónima* y *hemianopsia homónima,* y relacionarlos con los trastornos de las vías ópticas.
- Describir los defectos visuales vinculados con los trastornos de la

corteza visual y las zonas visuales de asociación

La función visual completa requiere que las funciones de fotorrecepción y el reflejo pupilar relacionadas con el cerebro se hayan desarrollado con normalidad. Estas funciones dependen de la integridad de todas las vías ópticas, incluidos los circuitos de la retina y la trayectoria desde el nervio óptico hasta la corteza visual y otras regiones visuales del cerebro y tronco encefálico.

Vías ópticas

Los axones de las células ganglionares retinianas, que forman el nervio óptico, llevan la información visual al cerebro. Rodeado por la piamadre, líquido cefalorraquídeo, aracnoides y la duramadre, el nervio óptico representa una excrecencia del cerebro más que un nervio periférico. El nervio óptico se prolonga desde la parte posterior del globo ocular a través de la órbita y el agujero óptico, dentro de la fosa craneal media y sobre el quiasma óptico en la base del cerebro[42] (figura 23-23). Los axones procedentes de la porción nasal de la retina se conservan mediales y los de la retina temporal permanecen laterales en el nervio óptico.

Los 2 nervios ópticos se encuentran y fusionan en el quiasma óptico, más allá del cual continúan como tractos ópticos. En el quiasma óptico, los axones procedentes de la retina nasal de cada ojo se cruzan hacia el lado opuesto y se unen con los axones de la retina temporal del otro ojo para formar los tractos ópticos. Por consiguiente, un tracto óptico contiene fibras de ambos ojos que transmiten información desde el mismo hemicampo visual.

Corteza visual

La corteza visual primaria (área 17) rodea la cisura calcarina, la cual está situada en el lóbulo occipital. Es en este nivel donde se experimenta por primera vez la sensación visual (figura 23-24). Inmediatas a la zona circundante 17 están las cortezas visuales de asociación (áreas 18 y 19) y algunas otras cortezas de asociación. Estas cortezas de asociación, con sus núcleos talámicos, deben ser funcionales y añadir significado a la percepción visual.

Los circuitos en la corteza cerebral primaria y las áreas visuales de

asociación son en extremo discretas con respecto a la ubicación de la estimulación retiniana. Por ejemplo, neuronas específicas responden a la orientación particular de un borde en movimiento, colores específicos o figuras familiares. Esta organización elaborada de la corteza visual, con su funcionalidad separada y representaciones múltiples del mismo campo visual, proporciona la principal base de la sensación y percepción visuales. Debido a estos circuitos discretos, las lesiones de la corteza visual tienen que ser grandes para ser detectadas clínicamente.

Campos visuales

Campos visuales se refieren a la zona que es visible durante la fijación de la vista en una dirección. Como los déficits del sistema visual a menudo se expresan como déficit del campo visual más que como medidas directas de la función neural, la terminología para las características visuales normales y anómalas suele basarse en la orientación del campo visual.

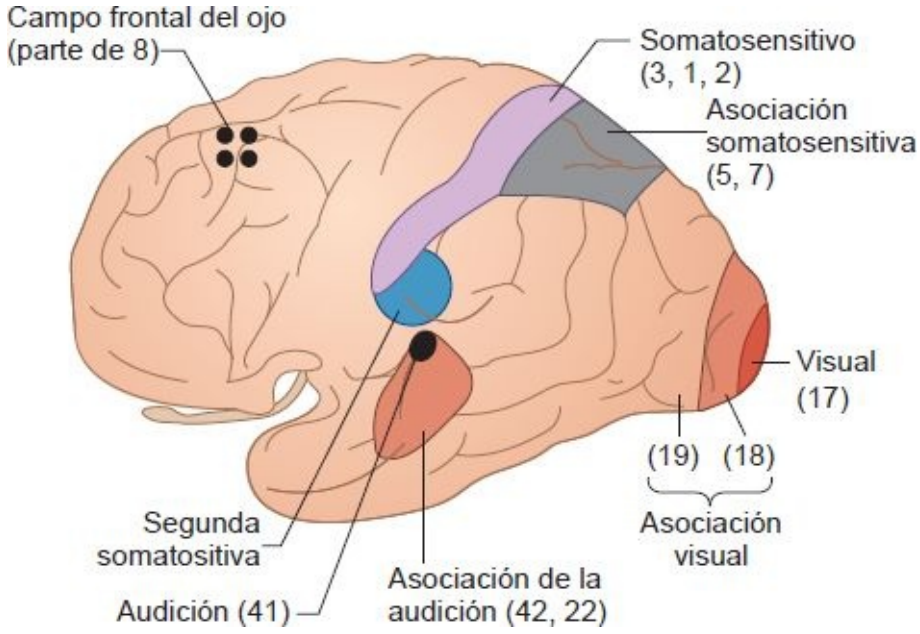


FIGURA 23-24 • Vista lateral de la corteza que ilustra la ubicación de las zonas visual, de asociación visual, de audición y de asociación de la audición.

La mayor parte del campo visual es *binocular*, o visto por ambos ojos. Este campo binocular se divide en porciones centrales y periféricas. Las porciones centrales de la retina proveen agudeza visual alta y corresponden al campo enfocado en la fóvea central; las porciones periféricas y circundantes

proporcionan la capacidad para detectar objetos, en particular objetos en movimiento. Más alla del campo visual compartido por ambos ojos, la retina nasal izquierda sólo ve la periferia lateral izquierda del campo visual y la retina nasal derecha ve el campo periférico derecho.

Como en una cámara fotográfica, el sistema simple del cristalino del ojo invierte la imagen del mundo externo en cada retina. Además, los lados derecho e izquierdo del campo visual también están invertidos. El campo visual binocular derecho es visto por las mitades izquierdas de la retina de cada ojo: la mitad nasal del ojo derecho y la mitad temporal del ojo izquierdo.

Una vez que alcanza el nivel de la retina, el sistema nervioso desempeña una función importante. La mitad inferior de las retinas de ambos ojos reciben la mitad superior del campo visual. Las representaciones de esta mitad superior del campo se transportan en la mitad inferior de cada nervio óptico: forman sinapsis en la mitad inferior del núcleo geniculado lateral (NGL) de cada lado del cerebro (figura 23-19). Las neuronas de esta parte del NGL envían sus axones a través de la mitad inferior de la radiación óptica y se enrollan en el lóbulo temporal para finalizar en la mitad inferior de la corteza visual primaria en cada lado del cerebro.

Debido a la separación lateral de los 2 ojos, cada uno contribuye al campo visual con una imagen diferente del mundo. Esto se denomina *disparidad binocular*. La disparidad entre las imágenes desplazadas lateralmente vistas por 2 ojos proporciona una fuente potente de percepción de profundidad tridimensional para los objetos que están a menos de 30 m. Más allá de esta distancia, la disparidad binocular se vuelve insignificante: la percepción de profundidad se basa en otras cuestiones (p. ej., la superposición de la imagen de los objetos cercanos sobre la de los objetos lejanos y el movimiento más rápido de los objetos cercanos que el de los objetos lejanos).

Defectos del campo visual

Estos defectos son resultado de lesión en la retina, las vías ópticas o la corteza visual. La perimetría o prueba de campos visuales, en las que los límites del campo visual de cada ojo se miden y grafican en un arco, se usan para identificar defectos y determinar la ubicación de la lesión.

Defectos retinianos. Todos poseemos un agujero, o *escotoma*, en el campo visual, del cual no tenemos noción. Como el disco óptico, que es por donde las fibras del nervio óptico abandonan la retina, carece de fotorreceptores, la ubicación correspondien te en el campo visual constituye un punto ciego de alrededor de 15 grados temporal a la fijación de cada ojo. El daño retiniano

local causado por lesiones vasculares pequeñas y otros procesos patológicos localizados pueden producir más puntos ciegos. Como con el punto ciego normal, las personas por lo general ignoran que existen escotomas en su campo visual a menos que ten gan problemas al ver objetos en ciertas partes restringidas del campo visual.

Las ausencias cerca o en el centro del campo visual bilateral son molestas e incluso desastrosas. Aunque el agujero no se reconoce como tal, la persona encuentra que una parte de una página impresa aparece o desaparece, lo que depende de dónde se mantenga el punto de fijación. La mayor parte de las personas aprende a fijar sus ojos para utilizar la visión central restante de la fóvea en actividades que requieren mucha agudeza visual. Los defectos del campo visual periférico, incluidos los campos periféricos monooculares, son menos molestos pero potencialmente más peligrosos. Quienes ignoran la existencia de este defecto, cuando caminan o conducen, no ven los automóviles o las bicicletas sino hasta que la imagen alcanza el campo visual funcional. A veces es demasiado tarde para impedir un accidente. Una vez que las personas saben que padecen el defecto, aprenden a desplazar la mirada constantemente para ver partes importantes del campo visual. Si el daño está en la retina o el nervio óptico, sólo el campo monocular del ojo defectuoso se vuelve un problema. Una lesión que afecta la visión central de la fóvea de un ojo origina quejas de fatiga ocular durante la lectura y otros trabajos que se hacen de cerca porque sólo se usa un ojo.

Afecciones de las vías ópticas

El daño localizado de los tractos ópticos, el NGL, la radiación óptica o la corteza visual primaria afecta las partes correspondientes de los campos visuales de ambos ojos (figura 23-19). El examen de la función del sistema visual es de particular importancia porque las lesiones en varios puntos a lo largo de la vía tienen síntomas característicos que ayudan a ubicar la lesión.

Entre las enfermedades que pueden interrumpir la vía óptica están las lesiones vasculares, los traumatismos y tumores. Por ejemplo, la función normal del sistema visual depende de la perfusión adecuada de la arteria oftálmica y sus ramificaciones; la arteria central de la retina; las arterias anterior y media cerebrales, las cuales abastecen el nervio óptico intracraneal, el quiasma y los tractos ópticos; y la arteria cerebral posterior, la cual abastece el NGL, la radiación óptica y la corteza visual. La función adecuada de la arteria cerebral posterior depende de las arterias vertebral y basilar que nutren el tronco del encéfalo. La insuficiencia vascular en cualquiera de estos sistemas arteriales afecta gravemente la visión.

Los defectos de los campos visuales de cada ojo y de los 2 ojos juntos son útiles para localizar lesiones que afectan el sistema. La ceguera de un ojo se llama *anopsia*. Si la mitad del campo visual de un ojo se pierde, el defecto se llama **hemianopsia** y si una cuarta parte del campo se pierde, el defecto se denomina *cuadrantanopsia*. Los tumores que agrandan la hipófisis pueden producir daño longitudinal a través del quiasma óptico con pérdida de las fibras mediales del nervio óptico que representan ambos hemicampos visuales retinianos nasales y ambos hemicampos visuales retinianos temporales. La pérdida de diferentes hemicampos en ambos ojos se denomina *pérdida heterónima* y la anomalía se llama *hemianopsia heterónima*. La destrucción de una o ambas mitades laterales del quiasma es común con múltiples aneurismas del polígono de Willis. En esta enfermedad, la función de una o ambas retinas temporales se pierde, así como los campos nasales de uno o ambos ojos. La pérdida de los campos temporales (retina nasal) de ambos ojos se llama *anopsia heterónima bitemporal*. Con ambos ojos abiertos, la persona con defectos bilaterales aún tiene el campo visual binocular completo.

La pérdida del tracto óptico, el NGL, la radiación óptica completa o la corteza completa visual en un lado produce la pérdida de los hemicampos visuales correspondientes en cada ojo. *Homónimo* significa «lo mismo» para ambos ojos. En las lesiones del lado izquierdo, el campo visual derecho se pierde en cada ojo y se llama *hemianopsia homónima completa derecha*. La lesión parcial del tracto óptico izquierdo, el NGL o la radiación óptica puede hacer que se pierda la cuarta parte del campo visual de ambos ojos. Esto se llama *cuadrantanopsia homónima* y según la lesión, puede afectar los campos superior o inferior. Como las fibras de la radiación óptica para el cuarto superior del campo visual cruzan el lóbulo temporal, la cuadrantanopsia superior es más frecuente.

Afecciones de la corteza visual

El daño discreto de la porción binocular de la corteza visual primaria también puede producir escotomas en los campos visuales correspondientes. La porción central de gran agudeza del campo visual se localiza en el polo occipital. Si la pérdida visual está en la parte central de alta agudeza del campo, hay pérdida grave de agudeza visual y discriminación de patrones. Un traumatismo mecánico a la corteza hace que se quemen neuronas, lo que se percibe como destellos de luz o hace que se «vean estrellitas». La destrucción de la corteza visual polar ocasiona pérdida grave de agudeza visual y discriminación de patrones. Dicho daño es permanente y no puede corregirse con gafas.

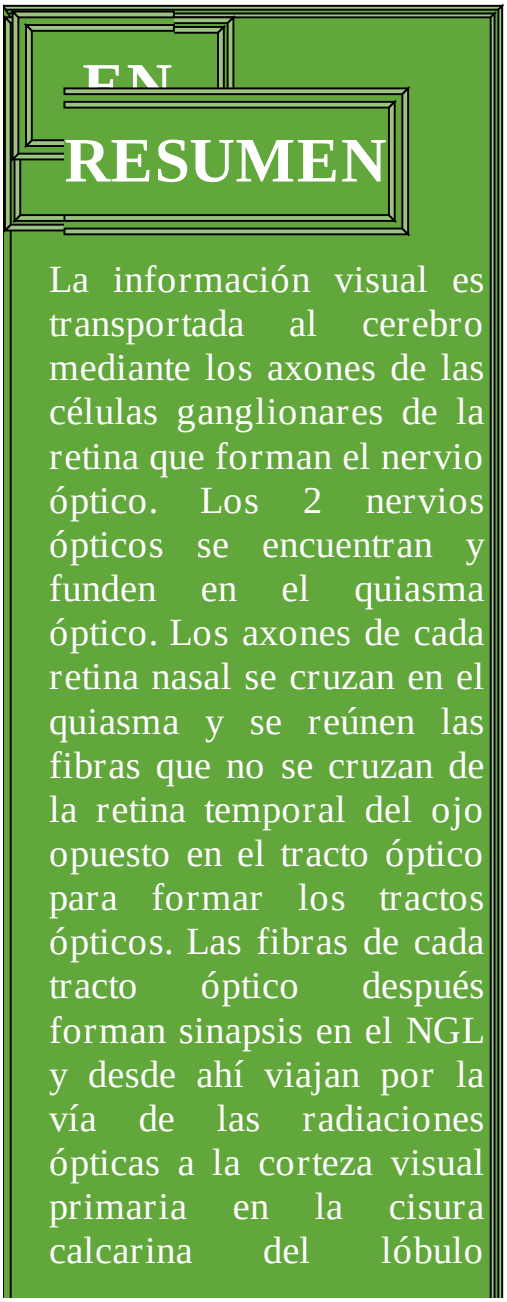
La pérdida bilateral de la corteza visual primaria completa, llamada *ceguera cortical*, elimina toda la experiencia visual. Es posible que el análisis básico de la estimulación visual a niveles de reflejo, como respuestas de orientación de los ojos u orientación de la cabeza hacia luces brillantes en movimiento, reflejos pupilares y parpadeo con luces brillantes repentinas, se mantenga aun cuando la vista se haya perdido. El daño extenso a la corteza visual de asociación (zonas 18 y 19) que rodea una corteza visual primaria intacta causa pérdida del significado aprendido de las imágenes visuales (es decir, agnosia visual). El paciente puede ver los patrones de color, las formas y el movimiento, pero ya no es capaz de identificar los estímulos que antes tenían significado. Los objetos familiares pueden describirse pero no nombrarse o no se reacciona intencionadamente. No obstante, si se aplican otras modalidades sensoriales, como el oído y el tacto, se reconocen por completo. Este trastorno constituye un problema de identificación más que intelectual.

Prueba de los campos visuales

Pueden hacerse pruebas básicas del campo visual binocular y el campo visual de cada ojo (es decir, visión monocular) sin equipo especializado. En el método de confrontación, el examinador se para o sienta frente a la persona que se examinará y la instruye para que se enfoque en la nariz del examinador con un ojo cerrado mientras éste muestra cantidades aleatorias de dedos a aproximadamente 1 m de la persona en cada uno de los 4 cuadrantes principales del campo para valorar si advierte la cantidad de dedos[47]. En una evaluación cinética de la expansión del campo visual macro, un objeto como una lámpara de bolsillo se mueve desde el centro a la periferia del campo visual de la persona y desde la periferia al centro, y se pide a ésta que avise cuando vea o deje de ver el objeto. Mediante el movimiento del objeto por las caras vertical, horizontal y oblicuas del campo visual puede tenerse una evaluación aproximada del campo visual. Los defectos grandes en el campo se determinan con el método de confrontación y ésta podría ser la única manera de hacer la exploración en niños pequeños y adultos poco cooperadores.

La determinación exacta de la presencia, dimensiones y forma de los agujeros más pequeños, o escotomas, en el campo visual de un ojo en particular se demuestra sólo mediante perimetría. Para esto, la persona tiene que ver con un ojo hacia un punto central directamente enfrente del ojo con la cabeza estabilizada apoyando la barbilla en un aparato para ello. Un punto pequeño de luz o un objeto de color se mueve de un lado a otro en todas las áreas del campo visual. La persona examinada debe avisar si el estímulo es

visible y, si se usa un estímulo de color, qué color es el que percibe. Se utiliza un soporte hemisférico para controlar y estandarizar el movimiento del objeto de prueba y se traza una gráfica de coordenadas radiales del campo visual. En la perimetría automatizada se usan puntos estáticos de intensidad y color variables, así como estímulos de frecuencia titilante, para valorar los niveles más altos de función de las células retinianas. La perimetría es un medio para determinar las alteraciones de la normalidad y, con exploraciones repetidas, una manera de seguir el avance del trastorno causante del defecto del campo visual o su tratamiento.



occipital. El daño a la corteza visual de asociación puede causar el fenómeno de ver un objeto sin tener la capacidad para reconocerlo (es decir, agnosia visual). Es posible que el daño a la vía óptica o la corteza visual produzca defectos del campo visual que pueden identificarse mediante exploraciones del campo visual. La perimetría, que traza las curvas de sensibilidad del campo visual, se usa para determinar la presencia, dimensiones y forma de agujeros más pequeños, o escotomas, en el campo visual de un ojo.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO OCULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la función e inervación de los músculos extraoculares.
- Explicar la diferencia entre estrabismo paralítico y no paralítico.
- Definir ambliopía y explicar su patogénesis.

Para la función visual completa, es necesario que los ojos se enfoquen en el mismo punto de fijación, que la imagen del objeto caiga simultáneamente sobre la fóvea de cada ojo y que los mecanismos visuales de la retina y el SNC sean funcionales. Es a través de estos mecanismos que un objeto se capta simultáneamente sobre la fóvea de ambos ojos y se percibe como una sola

imagen. El estrabismo y la ambliopía son 2 trastornos que afectan este sistema altamente integrado.

Músculos extraoculares y su inervación

Cada globo ocular es capaz de girar alrededor de su eje vertical (rotación lateral o medial en la que la pupila se aleja o acerca a la nariz), de su eje horizontal izquierda-derecha (elevación vertical o depresión, en la cual la pupila se mueve hacia arriba o hacia abajo) y de su eje horizontal longitudinal en el que la parte superior de la pupila se mueve hacia la nariz o se aleja de ella.

Tres pares de músculos extraoculares—rectos superior e inferior, los rectos medial y lateral, y oblicuos superior e in ferior—controlan el movimiento de cada ojo (figura 23-25). Los 4 músculos rectos se nombran con base en donde se insertan en la esclerótica sobre las superficies medial, lateral, inferior y superior de cada ojo. Los 2 músculos oblicuos se insertan en el cuadrante posterior lateral del ojo: el oblicuo superior en la superficie superior y el oblicuo inferior en la inferior. Cada uno de los 3 conjuntos de músculos de cada ojo está recíprocamente inervado de tal modo que un músculo se relaja cuando el otro se contrae. La contracción recíproca de los rectos medial y lateral mueve el ojo de lado a lado (aducción y abducción); los rectos superior e inferior lo mueven hacia arriba y hacia abajo (elevación y depresión). Los músculos oblicuos rotan el ojo (torsión interna y torsión externa) alrededor de su eje óptico. Un séptimo músculo, el elevador del párpado superior, sube el párpado superior.

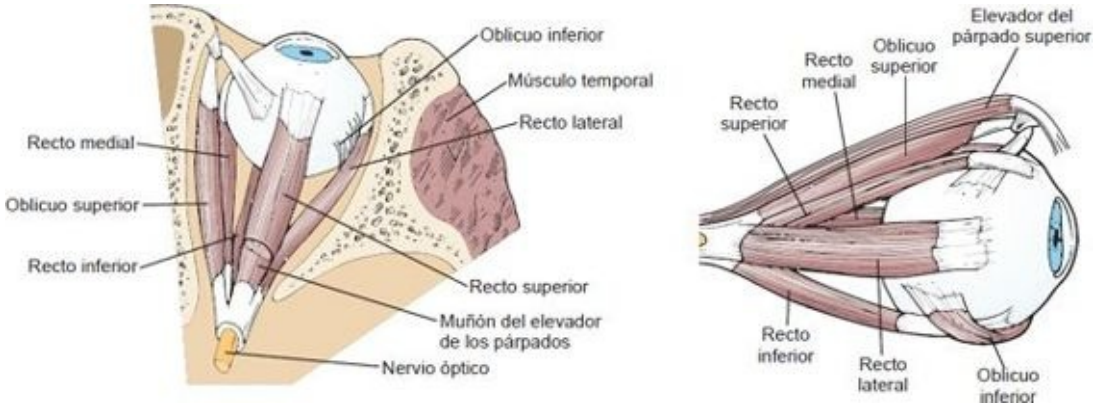


FIGURA 23-25 • Músculos extraoculares del ojo derecho.

Los músculos extraoculares están inervados por 3 pares craneales. El nervio

abducens o motor ocular externo (PC vi) inerva el recto lateral, el nervio troclear o patético (PC iv) inerva el oblicuo superior y el nervio oculomotor (PC III) inerva los 4 músculos restantes (tabla 23-1). El núcleo del PC VI (abducens), en la protuberancia caudal, inerva el músculo recto lateral, que gira lateralmente (abducción) el ojo ipsilateral (mismo lado). La lesión parcial o total de este nervio produce debilidad o parálisis completa del músculo. La mirada medial es normal, pero el ojo afectado no gira lateralmente cuando se intenta mirar hacia el lado afectado, una afección llamada *estrabismo medial*. El núcleo el PC IV (troclear), en la unión de la protuberancia y el mesencéfalo, inerva el músculo oblicuo superior contralateral o del lado opuesto, el cual gira la parte superior del ojo hacia adentro hacia la nariz, un movimiento que se denomina *torsión interna*. En combinación con otros músculos, también contribuye con fuerza al movimiento hacia abajo y hacia dentro del ojo inervado.

El núcleo del PC III (oculomotor), el cual se extiende a través de una parte considerable del mesencéfalo, contiene cúmulos de neuronas motoras inferiores para cada uno de los 5 músculos oculares que inerva: recto inferior, recto superior, oblicuo inferior, recto medial y elevador del párpado superior. El recto medial, el recto superior y el recto inferior giran el ojo en las direcciones que se muestran en la tabla 23-1. La acción del recto inferior es antagónica a la del recto superior. Debido a su plano de unión con el globo, el oblicuo inferior rota el ojo en el plano frontal (es decir, *torsión*) y tira lateralmente la parte superior del ojo (es decir, *torsión externa*). El PC III también inerva el músculo elevador del párpado superior que sube dicho párpado y participa en los movimientos oculares de la mirada vertical. Cuando los ojos giran hacia arriba, el párpado superior se retrae de forma refleja y en la mirada hacia abajo desciende, lo que limita la exposición de la conjuntiva al aire y reduce los efectos del secado.

La comunicación entre los núcleos de los músculos oculares de cada lado del cerebro tiene lugar principalmente a través de la comisura posterior en el extremo rostral del mesencéfalo. La comunicación longitudinal entre los 3 núcleos se realiza a lo largo de una fibra denominada *fascículo longitudinal medial* (FLM), el cual se extiende del mesencéfalo a la parte superior de la columna vertebral. Cada par de músculos oculares está inervado recíprocamente, por el FLM u otras vías relacionadas, de modo que cuando un músculo se contrae, el otro se relaja. Estas vías de comunicación ligadas al FLM son vulnerables a daños en el mesencéfalo caudal y la protuberancia. El daño en el FLM pontino en un lado del cerebro hace que esta conexión se pierda, de manera que la desviación lateral del ojo ipsilateral ya no está ligada

con la aducción del lado contralateral. Si el FLM se daña bilateralmente, se pierde la conexión para la mirada lateral en una y otra dirección.

Movimientos oculares y mirada

Los *movimientos conjugados* son aquellos en los que los ejes ópticos de ambos ojos se mantienen paralelos y comparten el mismo campo visual. *Mirada* se refiere al acto de ver fijamente en una dirección. Los movimientos oculares pueden clasificarse en movimientos de seguimiento suaves, movimientos sacádicos, temblor óptico y movimientos de vergencia. Si bien los reflejos conjugados son esenciales para que la función visual sea eficiente durante el movimiento de la cabeza o el objetivo, los circuitos están tan incorporados en la función del SNC que están presentes y pueden ser provocados cuando los ojos están cerrados, durante el sueño y en el coma profundo, y funcionan de modo normal y precisa en personas ciegas de nacimiento.

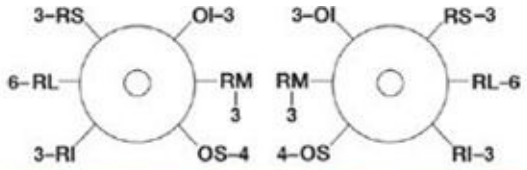


TABLA 23-1 OJO EN POSICIÓN PRIMARIA: ACCIONES EXTRÍNSECAS DE LOS MÚSCULOS OCULARES

MÚSCULO*	INERVACIÓN*	PRIMARIA*	SECUNDARIA	TERCIARIA*
RM: recto medial	III	Aducción		
RL: recto lateral	VI	Abducción		
RS: recto superior	III	Elevación	Torsión interna	Aducción
RI: recto inferior	III	Depresión	Torsión externa	Aducción
OS: oblicuo superior	IV	Torsión interna	Depresión	Abducción
OI: oblicuo inferior	III	Torsión externa	Elevación	Abducción

*En el esquema de los roles funcionales de los 6 músculos extraoculares, la principal fuerza direccional aplicada por cada músculo se indica en la parte superior. Estos músculos están dispuestos en pares con función contraria por ojo y en pares opuestos paralelos para los movimientos conjugados de los 2 ojos. Los números que acompañan a cada músculo indican la inervación del par craneal: 3, par craneal oculomotor (III); 4 par craneal troclear (IV); 6 par craneal abducens (VI).

Movimientos de seguimiento suaves. Estos movimientos de persecución sirven para conservar un objeto en un punto fijo en el centro de los campos visuales de ambos ojos. El objeto puede moverse y los ojos lo siguen o el objeto puede estar estacionario mientras la cabeza se mueve. La postura del ojo normal es una mi rada conjugada dirigida directamente hacia adelante mientras la cabeza se mantiene en una postura con la mirada hacia el frente. Los movimientos de seguimiento suaves parten de esta posición. De hecho, mantener una mirada intensa desviada se vuelve cansado después de casi 30 s y la mayor parte de las personas hará ajustes rotando cabeza y cuerpo para llevar a los ojos a una posición central en ese tiempo.

Los movimientos voluntarios de seguimiento se prueban pidiendo a la persona que siga un dedo u otro objeto mientras se mueve lentamente a través del campo visual. El seguimiento conjugado satisfactorio requiere un sistema óptico funcional que se comunica al colículo superior o rostral y la corteza visual primaria.

Movimientos sacádicos. Son movimientos conjugados repentinos y bruscos que cambian con rapidez el punto de fijación. Durante la lectura, el patrón de fijación requiere un foco sobre una palabra o series cortas de palabras y luego un salto súbito de los ojos a un nuevo punto de fijación en la siguiente palabra o frase. Durante la sacudida, una persona no experimenta lo borroso del campo visual que se mueve rápido. Los movimientos sacádicos son movimientos reflejos automáticos que, en la mayor parte de los casos, operan en el nivel del tronco encefálico. Los desplazamientos sacádicos de la mirada hacia el origen de un estímulo visual, auditivo, táctil o doloroso repentino e inesperado son un componente de un patrón de sobresalto. Esto es funcionalmente un reflejo visual de agarre en el que la mirada conjugada redirige en la dirección del estímulo del sobresalto.

Los campos frontales oculares de la corteza premotora son importantes para los movimientos sacádicos voluntarios, como en la lectura. Si esta área frontal premotora es infuncional, una persona puede describir objetos en el campo visual pero es incapaz de buscar de modo voluntario el ambiente visual.

Temblor óptico. Un temblor de ojo se refiere a movimientos oscilatorios, rítmicos, involuntarios del ojo, que se suceden alrededor de 10 veces por segundo. Los temblores pequeños de los ojos son una función normal e independiente de cada ojo. Una función del temblor óptico fino es mover constantemente una imagen brillante sobre un nuevo banco de conos, lo que permite que receptores previamente estimulados se recuperen con rapidez de la adaptación.

Movimientos de vergencia del ojo. Son los que mueven los ojos en direcciones opuestas para mantener la imagen de un objeto situado justo sobre la fóvea de cada ojo. La convergencia y divergencia, que ayudan a mantener una imagen fija binocularmente en la visión cercana, desempeñan una función principal para percibir la profundidad con exactitud. El sistema de vergencia es accionado por la disparidad de la retina (es decir, ubicación diferente de la imagen de un objeto en cada retina). Un blanco cercano (<9 m) que se desplaza en la misma dimensión que el eje óptico desencadena un mecanismo reflejo que redirige los ejes ópticos de cada ojo lejos de la paralela (es decir, en

direcciones opuestas) en el plano horizontal. Este proceso permite el enfoque binocular continuo sobre el blanco cercano. La percepción de la profundidad es una función de orden superior del sistema visual cortical y se basa en una o más de diversas clases de estímulos, como sobreposición y movimiento relativo.

Estrabismo

También conocido como heterotropía o bizquera, se refiere a cualquier anomalía de la coordinación o alineación del ojo que origina pérdida de visión binocular. Cuando las imágenes de las mismas manchas en el espacio visual no caen sobre puntos correspondientes de las 2 retinas se presenta diplopía o visión doble. El estrabismo afecta al 4% de los niños menores de 6 años de edad[48, 49]. Puesto que del 30% al 50% de estos niños sufre pérdida de la vista secundaria permanente, o ambliopía, si la afección no se atiende, el diagnóstico y tratamiento son esenciales.

En la terminología estándar, los trastornos del movimiento del ojo se describen según la dirección del movimiento. *Esotropía* designa la desviación medial (hacia adentro), *exotropía* la desviación lateral (hacia afuera), *hipertropía* la desviación hacia arriba, *hipotropía* la desviación hacia abajo y *ciclotropía* la desviación torsional. El término *concurrencia* se refiere a la desviación igual en todas las direcciones de la mirada. Un estrabismo no concurrente es aquel que varía con la dirección de la mirada. El estrabismo puede dividirse en formas no paralíticas (concurrentes), en las cuales no hay daño muscular primario y formas paralíticas (no concurrentes), en las que hay debilidad o parálisis de uno o más de los músculos extraoculares. El estrabismo se llama *intermitente*, o *periódico*, durante períodos en los que los 2 ojos están paralelo. Es monocular cuando el mismo ojo siempre se desvía y el ojo opuesto se fija. La figura 23-26 ilustra las anomalías en el movimiento ocular relacionadas con esotropía y exotropía.

Estrabismo no paralítico

La esotropía no paralítica es el tipo más frecuente de estrabismo. Los músculos oculares individuales no tienen defectos obvios y la cantidad de desviación es constante o relativamente constante en las diferentes direcciones de la mirada. Con la desviación persistente, pueden desarrollarse anomalías secundarias debidas a la actividad excesiva o reducida de los músculos extraoculares en algunos campos de la mirada.

El trastorno puede ser no acomodativo, acomodativo o una combinación de ambos. La esotropía infantil es la causa más co mún del estrabismo no acomodativo. Se presenta en las primeras 6 semanas de vida, con desviaciones de ángulo amplio, en un lactante por lo demás normal desde el punto de vista del desarrollo y el aspecto neurológico. Los movimientos oculares son completos y el niño a menudo usa cada uno de los ojos de forma independiente para alterar la fijación (fijación cruzada). La causa del trastorno no está clara. Las investigaciones sugieren que el estrabismo idiopático podría tener bases genéticas; los hermanos a veces presentan trastornos similares.

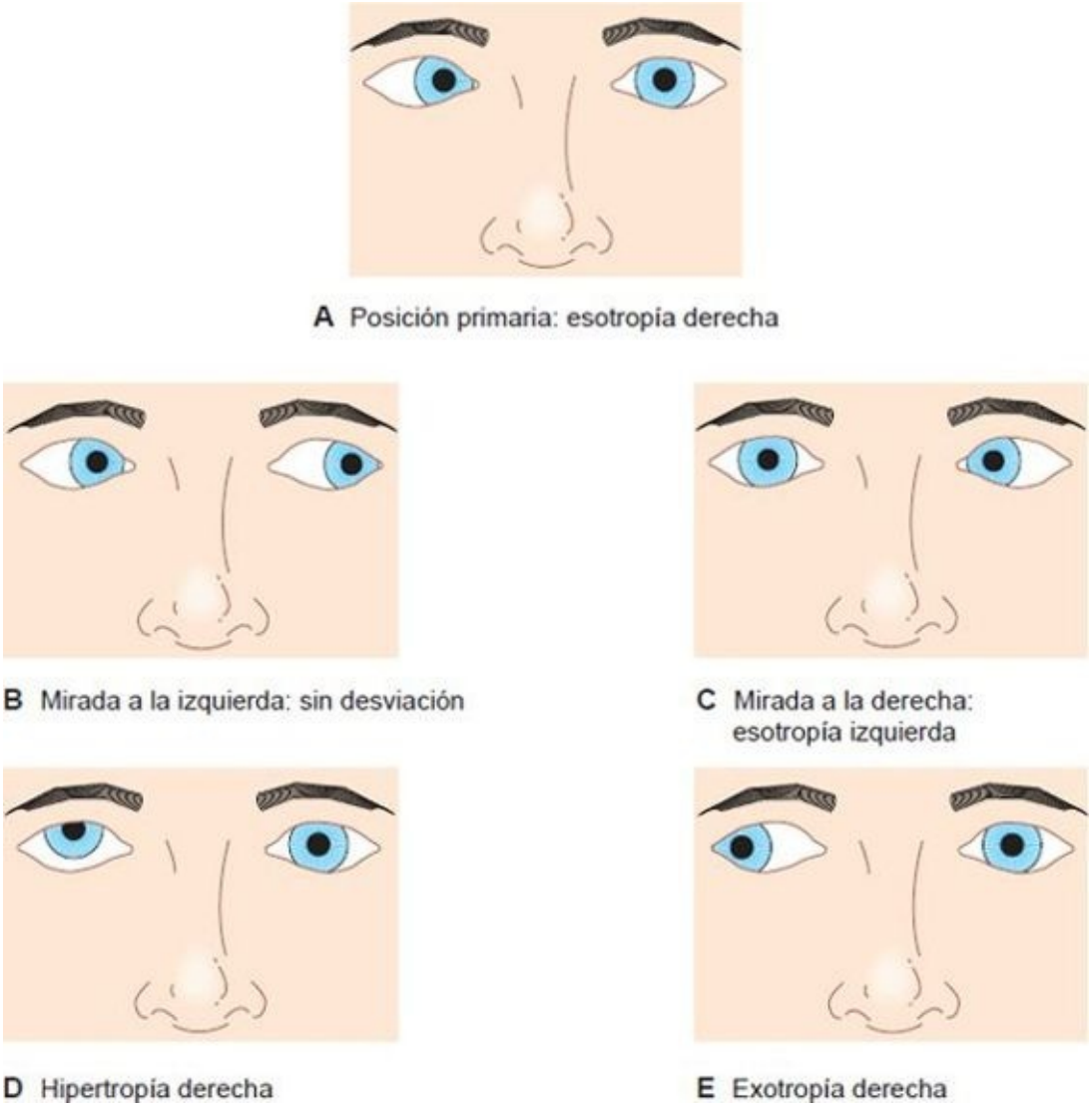


FIGURA 23-26 • (**A-C**) Estrabismo paralítico relacionado con parálisis del músculo recto lateral derecho: (**A**) posición primaria de los ojos (viendo derecho hacia el frente); (**B**) mirada a la izquierda sin desviación; y (**C**) mirada a la derecha con esotropía izquierda. (**D**) Posición primaria de los ojos con debilidad del recto inferior derecho e hipertropía derecha. (**E**) Posición primaria de los ojos con debilidad

del recto medial derecho y exotropía derecha.

El estrabismo acomodativo es ocasionado por afecciones como hipermetropía de grado considerable sin corregir, en la cual hay esotropía con acomodación que se efectúa para enfocar con claridad. Este tipo de esotropía suele iniciar entre los 18 meses y los 4 años de edad porque la acomodación no está bien desarrollada hasta ese momento. Con frecuencia, el trastorno es monocular pero puede alternarse.

Estrabismo paralítico

El estrabismo paralítico es resultado de paresis (es decir, debilidad) o plejía (es decir, parálisis) de uno o más de los músculos extraoculares. Cuando el ojo normal se fija, el ojo afectado está en la posición de desviación primaria. En el caso de esotropía, hay debilidad de uno de los músculos rectos laterales, casi siempre secundaria a afección del nervio abducens (PC vi). Cuando el ojo afectado se fija, el ojo sano está en posición de desviación secundaria. La desviación secundaria del ojo sano es mayor que la desviación primaria del ojo afectado. Esto es así porque el ojo afectado requiere un exceso de impulsos nerviosos para sostener la fijación; los impulsos excesivos también se distribuyen hasta un ojo afectado, lo que causa una hiperactividad de sus músculos[49, 50].

Aunque el estrabismo paralítico es raro en niños, explica casi todos los casos de estrabismo en los adultos. Lo pueden causar procesos infiltrantes (p. ej., enfermedad de Graves), miastenia grave, accidente cerebrovascular y traumatismo óptico directo. La trayectoria de los nervios oculomotores, troclear y abducens a través del seno cavernoso y por la parte posterior de la órbita los hace vulnerables ante fractura basal del cráneo y tumores del seno cavernoso o la órbita. En los lactantes, el estrabismo paralítico es ocasionado por lesiones al nacimiento que afectan los músculos extraoculares o los nervios craneales que los abastecen. En general, el estrabismo paralítico en un niño mayor o un adulto no produce ambliopía y la visión binocular puede mantenerse cuando el estrabismo se corrige. La mayor parte del estrabismo en adultos representa deterioro del estrabismo en la infancia, lo cual puede ocurrir incluso décadas después de una buena alineación ocular.

Tratamiento

El tratamiento del estrabismo se dirige al desarrollo de una agudeza visual normal, la corrección de la desviación y la superimposición de las imágenes retinianas para lograr la visión binocular. El tratamiento oportuno y adecuado

es determinante porque su retraso o falta producen ambliopía y pérdida permanente de la visión. Además de sus efectos en la función visual, el estrabismo afecta de forma adversa las relaciones interpersonales, la autoimagen, el desempeño escolar y la participación en actividades extracurriculares. Los niños empiezan a manifestar actitu des negativas hacia los compañeros de clase con estrabismo.

El tratamiento incluye tanto métodos quirúrgicos como no quirúrgicos. La esotropía infantil suele tratarse quirúrgicamente debilitando el músculo recto medial de cada ojo mientras el lactante está bajo anestesia general. La operación en niños con esotropía debe realizarse tan pronto como sea posible para preservar la agudeza estereóptica. Al parecer el tratamiento quirúrgico oportuno también da mejores resultados que la intervención más tardía. El estrabismo recurrente es común en caso de esotropía infantil y con frecuencia se requieren varias operaciones[50, 51].

El tratamiento no quirúrgico comprende gafas, parches oclusivos y ejercicios oculares (es decir, pleópticos). Las gafas se usan a menudo en el tratamiento de la esotropía acomodativa que acompaña a la hipermetropía (ver de lejos). Como la acomodación está vinculada con la convergencia, el enfoque dirige los ojos hacia dentro, lo que produce esotropía. La exotropía intermitente casi siempre se trata con parches, gafas con graduación menor que la necesaria y ejercicios oculares. Si bien no se observa desviación apreciable cuando el niño con estrabismo intermitente ve objetos cercanos, la desviación es obvia cuando mira objetos distantes o está cansado. Los parches durante 1 h a 2 h todos los días por varios meses funcionan al prevenir, más que tratar, la supresión de un ojo. Los parches son más efectivos en lactantes y la eficacia es limitada en niños de más de 3 años de edad. La utilización de gafas con graduación menor que la necesaria estimula las convergencias acomodativas, las cuales contraen la desviación exotrópica. El tratamiento de la visión comprende ejercicios para estimular la convergencia (p. ej., enfocar blancos a la distancia de lectura hasta 30 min varias veces al día) y técni cas que entrenan el sistema visual para que reconozca las imáge nes suprimidas. Se recomienda tratamiento quirúrgico de la exotropía intermitente cuando los métodos conservadores no co rrigieron la desviación. El tratamiento oportuno de niños con exotropía intermitente no es tan decisivo como el de los que padecen desviaciones constantes porque puede desarrollarse estereopsis.

Otra forma terapéutica es la inyección de toxina botulínica tipo A (Botox) en el músculo extraocular para producir una parálisis dependiente de la dosis de ese músculo. La parálisis del músculo desvía el ojo dentro del campo de acción del músculo antagónico. Durante el tiempo en que el ojo está desviado,

el músculo paralizado se estira, mientras el músculo antagónico se contrae. Por lo general, se requieren 2 o más inyecciones del fármaco para lograr un efecto duradero.

Ambliopía

Algunas veces llamada *ojos perezosos*, describe una agudeza visual reducida como resultado de desarrollo visual anómalo en la lactancia o la niñez temprana. La pérdida de visión varía desde leve (peor que 20/25) a grave (ceguera legal, 20/200 o peor)[48, 49]. Es la causa principal de la vista defectuosa y afecta del 1% al 4% de la población. Si se detecta de forma temprana, la mayor parte de los casos de ambliopía es reversible y pueden prevenirse las formas más graves de la enfermedad.

Etiología y fisiopatología. El desarrollo normal de los circuitos talámicos y corticales necesarios para la percepción visual binocular requiere un empleo binocular simultáneo de cada fóvea durante un período decisivo temprano en la vida (0 años a 5 años). La ambliopía es resultado de privación visual (p. ej., cataratas, ptosis) o interacciones binoculares anómalas (p. ej., estrabismo, anisometropía) durante la inmadurez visual. En lactantes con cataratas unilaterales que son densas, centrales y mayores de 2 mm de diámetro, este tiempo es antes de los 2 meses de edad[52]. En trastornos que causan interacciones binoculares anómalas, se suprime una imagen para que la visión sea más clara. En la esotropía, se suprime la visión del ojo desviado para evitar diplopía. Se observa una situación similar en la anisometropía, en la que los índices de refracción de los 2 ojos son diferentes. Aunque los ojos están correctamente alineados, son incapaces de enfocar juntos y la imagen de uno de ellos se suprime.

Tratamiento. La reversibilidad de la ambliopía depende de la madurez del sistema visual en el momento de inicio y la duración de la experiencia anómala. En el estrabismo, ocasionalmente algunas personas alternan la fijación de un ojo y no experimentan ambliopía o diplopía profunda. Con el inicio en la adolescencia tardía o la edad adulta, este patrón de hábito tiene que desaprenderse después de la corrección. La ambliopía es notablemente sensible al tratamiento si éste se inicia pronto en la vida. Por consiguiente, todos los lactantes y niños pequeños deben ser evaluados en cuanto a padecimientos visuales que pudieran conducir a ambliopía.

El tratamiento de niños que podrían padecer ambliopía tiene que

instituirse antes de los 6 años de edad para prevenir el fenómeno de supresión. El procedimiento quirúrgico para cataratas congénitas y ptosis debe practicarse con oportunidad. Los defectos graves de refracción deben corregirse. En niños con estrabismo, el bloqueo de la visión alternado un ojo y luego el otro fuerza al niño a utilizar ambos ojos para lograr la discriminación. La duración de la oclusión de la visión en el ojo bueno tiene que ser corta (2 h a 5 h por día) y vigilada de cerca, o la ambliopía por privación puede desarrollarse también en el ojo bueno. Si bien es improbable que la ambliopía se presente después de los 8 o 9 años de edad, es evidente alguna plasticidad en los circuitos centrales incluso en la edad adulta. Por ejemplo, después de la corrección de la refracción por astigmatismo antiguo en adultos, la agudeza visual mejora lentamente y se requieren varios meses para alcanzar los niveles normales.

Examen ocular en lactantes y niños

La detección temprana y el tratamiento oportuno de las enfermedades oculares en los niños son importantes para prevenir ambliopía y defectos visuales a lo largo de la vida. La Ame ri can Academy of Pediatrics en asociación con la American Association of Certified Orthoptists, la American Associa tion of Pe dia tric Ophthalmology and Strabismus y la American Academy of Ophthalmology recomienda examinar a todos los recién nacidos en el hospital o clínica para buscar anomalías estructurales y hacerles una prueba de reflejo rojo para buscar anomalías en la parte posterior del ojo (segmento posterior) y opacidades en el eje visual, como cataratas u opacidad córnea[50, 51]. Un lactante con reflejo rojo anómalo requiere atención inmediata de un oftalmólogo. Deben efectuarse exploraciones visuales en todas las visitas de los niños sanos. Éstas incluyen evaluación de la agudeza visual apropiada para la edad, alineación ocular y claridad ocular media (cataratas, tumores).

La valoración visual de lactantes y niños menores de 3 años de edad se realiza determinando si cada ojo puede fijarse en un objeto, mantener la fijación y luego seguir el objeto con varias posiciones de la mirada. El fallo al efectuar estas maniobras indica deterioro visual considerable. La valoración debe ser binocular y monocular. Si se nota que la fijación deficiente es binocular después de 3 meses de edad, ha de sospecharse un ojo bilateral significativo o anomalía cerebral y el niño debe referirse para una evaluación más profunda. Es necesario hacer énfasis en el escrutinio de la agudeza visual tan pronto como el niño coopere lo suficiente para completar el examen y, por

lo menos, valorarlo a los 6 meses, 2 años y 4 años de edad. La visión reducida en un ojo requiere evaluación para desviación ocular u otras anomalías oculares, que podrían ser difíciles de descubrir en la exploración de escrutinio[52]. Las desviaciones por estrabismo de sólo unos pocos grados, demasiado pequeñas para detectarse mediante la inspección simple, pueden llevar a ambliopía o pérdida de la vista.

Deben hacerse todos los esfuerzos posibles para asegurar que las exploraciones oculares las realice personal preparado adecuadamente y que se tienen condiciones, instrumentos y técnicas adecuadas para hacer las pruebas. Los resultados de las valoraciones de la visión y las mediciones de la agudeza visual, junto con las instrucciones para la atención de seguimiento, deben explicarse con claridad a los padres. También son importantes las observaciones de los padres. Pueden proporcionar información útil preguntas con respecto a si los ojos del niño parecen directos o parecen cruzarse o ir a la deriva, o parecen perezosos; si sus párpados se caen o uno de ellos tiende a cerrarse; y, en los niños más grandes, si al parecer el niño ve bien o tiende a sostener los objetos cerca de su rostro cuando trata de enfocar[48 a 52].

EN RESUMEN

La visión binocular depende de los músculos extraoculares y los pares craneales que los inervan para mover el ojo hacia arriba o hacia abajo y hacerlo girar alrededor del eje óptico. Para tener una función visual completa es necesario que los 2 ojos enfoquen hacia el mismo punto de fijación y que las 2 imágenes se fundan. La función binocular está con trolada por mecanismos

reflejos oculares que ajustan la orien tación de cada ojo para producir una sola imagen. La expresión *mirada conjugada* se refiere al empleo de ambos ojos para ver fijamente en una dirección. Durante los movimientos oculares conjugados, los ejes ópticos de los ojos se mantienen paralelos entre sí conforme los ojos giran hacia arriba, hacia abajo o van de lado a lado en sus órbitas.

Estrabismo se refiere a anomalías en la coordinación de los movimientos oculares, con pérdida de la alineación binocular del ojo. Esta incapacidad para enfocar una imagen visual sobre partes correspondientes de las 2 retinas produce diplopía. Esotropía designa la desviación medial, exotropía la desviación lateral, hipertropía la desviación hacia arriba, hipotropía la desviación hacia abajo y ciclotropía la desviación en la torsión. El estrabismo paralítico es causado por debilidad o parálisis de los músculos extraoculares, en tanto que el estrabismo no paralítico

es resultado de la longitud o inserción inapropiada de los músculos extraoculares o de alteraciones en la acomodación.

Ambliopía (es decir, los ojos perezosos) es la reducción de la agudeza visual secundaria al desarrollo visual anómalo en la lactancia y la infancia temprana. Se origina por circuitos del SNC mal desarrollados debido a privación visual (p. ej., cataratas) o interacciones binoculares anómalas (p. ej., estrabismo) durante la inmadurez visual.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. La madre de un niño de 3 años de edad notó que el ojo izquierdo de su hijo estaba rojo y lagrimeaba cuando lo recogió en la guardería. El niño se frota el ojo como si tuviera comezón. A la mañana siguiente la madre se percata de que ambos ojos están rojos, hinchados y llorosos. Como está preocupada, esa misma mañana lo lleva al pediatra y éste le dice que el niño tiene «ojo rosa» y que la infección debe quitarse sola.
   A. ¿Qué parte del ojo está afectada?
   B. ¿Qué tipo de conjuntivitis piensa que tiene este niño: bacteriana, viral o alérgica?
   C. ¿Por qué el pediatra no prescribe un antibiótico?
   D. ¿Esta enfermedad es contagiosa? ¿Qué medidas debe tomar la madre para evitar que se propague?
2. Durante un examen ocular de rutina para obtener nuevas gafas porque ha tenido dificultad para ver de lejos, a una mujer de 75 años

de edad le dicen que empieza a manifestar cataratas.

A. ¿Qué tipo de cambios visuales tienen lugar como resultado de una catarata?

B. ¿Qué puede hacer la mujer para evitar que la catarata empeore?

C. ¿Qué tratamiento podría requerir con el paso del tiempo?

3. El «médico de los ojos» de una mujer de 50 años le dice que su presión intraocular está ligeramente elevada y que aunque no hay evidencias de daño ocular en ese momento, está en riesgo de padecer glaucoma y debe hacerse exámenes oculares regulares.

A. Describa los mecanismos fisiológicos que intervienen en la regulación de la presión intraocular.

B. ¿Cuáles son los factores de riesgo para padecer glaucoma?

C. Explique cómo un aumento de la presión intraocular produce sus efectos perjudiciales.

4. A los padres de un recién nacido les notifican que su hijo padece cataratas congénitas en ambos ojos y que requerirá una operación de cataratas para prevenir la pérdida de la vista.

A. Explique por qué el lactante está en riesgo de perder la vista si las cataratas no se extirpan.

B. ¿Cuándo debe hacerse esta intervención quirúrgica para prevenir la pérdida de la visión?

Referencias

1. World Health Organization. (2010). Action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment, 2009–2013 [Online]. Available: www.WHO.int. Accessed July 9, 2011.
2. Bedran E. G., Pereira M. V., Bernardes T. F. (2010) Ectropion. *Seminars in Ophthalmology* 25(3), 59–65.
3. VagefiM. R., Sullivan J. H., Correa Z. M., et al. (2011). Lids & lacrimal apparatus. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 67–81). New York: McGraw-Hill.
4. Gilbard J. P. (2009). Dry eye and blepharitis: Approaching the patient with chronic eye irritation. *Geriatrics* 64(6), 22–26.
5. "Dacryocystitis." *Review of Optometry* 147.4 (2010): 11A+. *Academic OneFile*. Web. 9 July 2011.
6. Cronau H., Kankanala R. R., Mauger T., (2010). Diagnosis and management of red eye in primary care. *American Family Physician* 81(2), 137–144.
7. del Cuvillo A., Sastre J., Montoro J., et al. (2009). Allergic conjunctivitis and H1 antihistamines. *Journal of Investigational and Allergology and Clinical Immunology* 19(Suppl 1). 11–18.
8. Riordan-Eva P. (2011). Disorders of the eyes & lids. In McPhee S. J., Papadakis M. A. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (50th ed., pp. 166–197). New York: McGraw-Hill.
9. Bielory B. P., Perez V. L., Bielory L. (2010). Treatment of seasonal allergic conjunctivitis with ophthalmic corticosteroids: In search of the perfect ocular corticosteroids in the treatment of allergic

conjunctivitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10(5), 469–477.
10. Nijm L. M., Garcia-Ferrer F. J., Schwab I. R. (2011). Conjunctiva & tears. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 83–119). New York: McGraw-Hill.
11. Vissche K. L., Hutnik C. M., Thomas M. (2009). Evidence-based treatment of acute infective conjunctivitis breaking the cycle of antibiotic prescribing. *Canadian Family Physician* 55, 1071–1075.
12. Darling E., McDonald H. (2010). A meta-analysis of the efficacy of ocular prophylactic agents used for the prevention of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. *Journal of Midwifery & Women's Health* 55(4), 319–327.
13. Riordan-Eva P. (2011). Anatomy and embryology of the eye. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 1–26). New York: McGraw-Hill.
14. Biswell R. (2011). Cornea. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 120–144). New York: McGraw-Hill.
15. Remeijer L., Duan R., van Dun J., et al. (2009). Prevalence and clinical consequences of herpes simplex virus type 1 DNA in human cornea tissues. *Journal of Infectious Diseases* 200(1), 11–19.
16. Caspi R. R. (2010) A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *Journal of Clinical Investigation* 120(9), 3073–3083.
17. Miller N. R., Newman N. J., Biousse V., et al. (Eds.). (2008). *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology: The essentials* (2nd ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Salmon J. J. (2011). Glaucoma. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T., (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 222–237). New York: McGraw-Hill.
19. Fernandez-Bahamonde J., Roman-Rodriguez C., Fernandez-Ruiz M. (2011). Central corneal thickness as a predictor of visual field loss in primary open angle glaucoma for a Hispanic population. *Seminars in Ophthalmology* 26(1), 28–32.
20. Yumori J. W., Cadogan M. P. (2011). Primary open-angle glaucoma. *Journal of Gerontological Nursing* 37(3), 10–15.
21. Kwon Y., Fingert J., Kuehn M., et al. (2009). Primary open-angle glaucoma. *New England Journal of Medicine* 360(11), 1113–1124.
22. Tarongoy P., Ho C. L., Walton D. S. (2009). Angle closure glaucoma: The role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment. *Survey of Ophthalmology* 54(2), 211–225.
23. Mandal A. K., Chakrabarti D. (2011). Update on congenital glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology* 59(Suppl), S148–S157.
24. Riorodan-Eva P. (2011). Optics and refractions. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T., (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 396–411). New York: McGraw-Hill.
25. Messmer J. J. (2010). LASIK: A primer for family physicians. *American Family Physician* 81(1), 42–47.
26. Krantz E. M., Cruickshanks K. J., Klein B. E., et al. (2010). Measuring refraction in adults in epidemiological studies. *Archives of Ophthalmology* 128(1), 88–92.
27. Harper R. A., Shock, J. P. (2011). Lens. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 174–181). New York: McGraw-Hill.
28. Vizzeri G., Weinreb R. (2010). Cataract surgery and glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 21(1), 20–24.
29. Pringle E., Graham E. M. (2011). Ocular disorders associated with systemic disease. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 314–346). New York: McGraw-Hill.
30. Fletcher E. C., Chong N. V., Augsburger J. J., et al. (2011). Retina. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 190–221). New York: McGraw-Hill.
31. Jacobson S. G., Cideciyan A. V. (2010). Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. *New England Journal of Medicine* 363(17), 1669–1671.

32. Beran D. I., Murphy-Lavoie H. (2009) Acute, painless vision loss. *Journal of the Louisiana State Medical Society* 161(4), 214–216, 218–223.
33. Fante R. J., Durairaj V. D., Oliver S. C. (2010) Diabetic retinopathy: An update on treatment. *The American Journal of Medicine* 123(3), 213–216.
34 Zhang X., Saaddine J. B., Chou C. F., et al. (2010). Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 304(6), 649–656.
35. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. (2010). Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 363, 233–244.
36. Cuspidi C., Negri F., Giudici V., et al. (2009). Retinal changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 3(3), 205–214.
37. D'Amico D. (2008). Primary retinal detachment. *New England Journal of Medicine* 359(22), 2346–2354.
38. Chiang A., Regillo C. D. (2011). Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology* 22(3), 199–204.
39. Kokotas H., Grigoriadou M., Petersen M. B. (2011). Age-related macular degeneration: Genetic and clinical findings. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49(4), 601–616. Epub December 23, 2010.
40. Watkinson S., Scott E. (2010). Care of patients undergoing intra-vitreal therapy. *Nursing Standard* 24(25), 42–47.
41. Yehoshua Z., Rosenfeld P., Albini T. (2011). Current clinical trials in dry AMD and the definition of appropriate clinical outcome measures. *Seminars in Ophthalmology* 26(3), 167–180.
42. Klintworth G. K. (2008). The eye. In Rubin R., Strayer D. E. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 1265–1266). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Li J., Coats D., Fung D., et al. (2010). The detection of simulated retinoblastoma by using redreflex testing. *Pediatrics* 126(1), 202–207.
44. Sethuraman U., Kamat D. (2009) The red eye: Evaluation and management. *Clinical Pediatrics* 48(6), 588–600.
45. Kembhavi S., Sable N., Vora T., et al. (2011). Leukokoria: All that's white is not retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 29(19), 586–587.
46. Nale P. (2011). Early recognition of recurrence key to successfully treating retinoblastoma. *Ocular Surgery News* 29(10), 18.
47. Kerr N., Chew S., Eady E., et al. (2010). Diagnostic accuracy of confrontation visual field tests. *Neurology* 74(15), 1184–1190.
48. Motley W. W., Asbury T. (2004). Strabismus. In Riordan-Eva P., Cunningham E. T. (Eds.), *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (18th ed., pp. 238–258). New York: McGraw-Hill.
49. Granet D. B., Khayali S. (2011) Amblyopia and strabismus. *Pediatric Annals* 40(2), 89–94.
50. Minnal V., Rosenberg J. (2011). Refractive surgery: A treatment for and a cause of strabismus. *Current Opinion in Ophthalmology* 22(4), 222–225.
51. Wang L., Nelson L. (2010). One muscle strabismus surgery. *Current Opinion in Ophthalmology* 21(5), 335–340.
52. Hered R. W. (2011). Effective vision screening of young children in the pediatric office. *Pediatric Annals* 40(2), 76–82.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la audición y la función vestibular

24

Shelia Grossman

TRASTORNOS DEL SISTEMA AUDITIVO
- Trastornos del oído externo
  - *Cerumen impactado*
  - *Otitis externa*
- Trastornos del oído medio y la trompa de Eustaquio
  - *Disfunción de la trompa de Eustaquio*
  - *Barotraumatismo*
  - *Otitis media*
  - *Otoesclerosis*
- Trastornos del oído interno
  - *Vías nerviosas*
  - *Acúfenos*
- Trastornos de las vías auditivas centrales
- Pérdida auditiva
  - *Pérdida auditiva conductiva*
  - *Pérdida auditiva neurosensitiva*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
  - *Pérdida auditiva en lactantes y niños*
  - *Pérdida auditiva en adultos mayores*

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN VESTIBULAR

Sistema vestibular y reflejos vestibulares
Aparato vestibular periférico
Vías nerviosas
Nistagmo
Vértigo
Mareo por movimiento
Trastornos de la función vestibular periférica
Vértigo posicional paroxístico benigno
Neuronitis vestibular aguda
Enfermedad de Ménière
Trastornos de la función vestibular central
Diagnóstico y tratamiento de trastornos vestibulares
Pruebas diagnósticas
Tratamiento

Los oídos son órganos pares que consisten en un oído externo y un oído medio, cuya función es captar, transmitir y amplificar sonido, y un oído interno que contiene los órganos receptores que son estimulados por ondas sonoras (es decir, la audición) o la posición y el movimiento de la cabeza (es decir, la función vestibular). La otitis media aguda, o inflamación del oído medio, es una causa principal de las visitas de atención primaria y la razón número 1 de prescripción de antimicrobianos a niños. La pérdida auditiva es una de las discapacidades más comunes que las personas experimentan en Estados Unidos, en particular los adultos mayores. Es también una causa de afectación del desarrollo del lenguaje en niños. Asimismo, el vértigo, un trastorno de la función vestibular, es una causa frecuente de discapacidad entre adultos mayores. Este capítulo se divide en 2 partes: la primera se centra en los trastornos del oído y la función auditiva, y la segunda en los trastornos del oído interno y la función vestibular.

TRASTORNOS DEL SISTEMA AUDITIVO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar las funciones de la trompa de Eustaquio con el desarrollo de problemas del oído medio, incluidas otitis media aguda y otitis media con efusión.

- Describir el proceso de enfermedad relacionado con otoesclerosis y vincularlo con la pérdida auditiva progresiva que se presenta.
- Diferenciar entre pérdida auditiva conductiva, sensitiva y mixta, y citar las causas más comunes de cada una.

Trastornos del oído externo

El oído externo consta de la aurícula, que colecta el sonido, y el meato acústico externo o conducto auditivo, que conduce el sonido hasta la membrana timpánica[1] (figura 24-1). La aurícula, o pabellón de la oreja, se compone de una placa de forma irregular de cartílago elástico cubierto de piel delgada. Su borde es un poco más grueso y su lóbulo carnoso carece de cartílago circundante. La forma de embudo de la aurícula concentra el sonido de alta frecuencia que entra desde la dirección lateral-frontal hacia el conducto auditivo. Esta forma también ayuda a evitar la confusión frente y atrás de las fuentes de sonido.

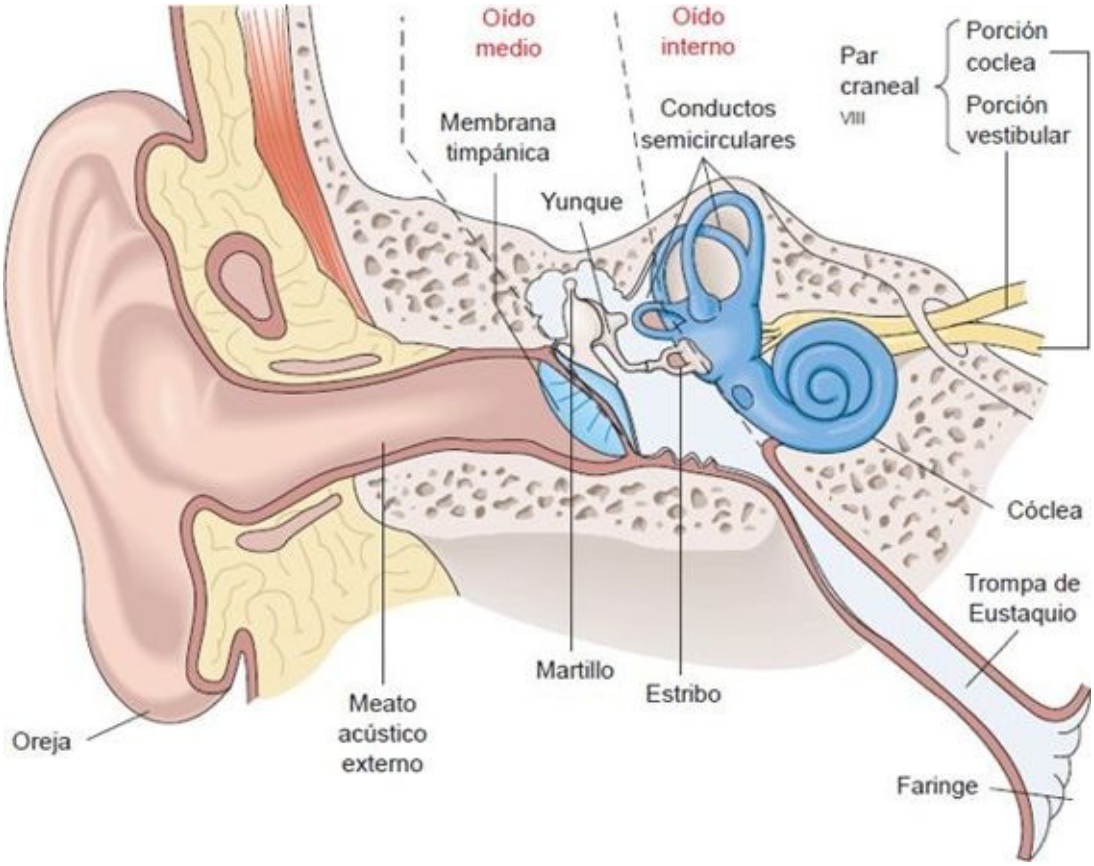


FIGURA 24-1 • Subdivisiones externa, media e interna del oído.

El meato acústico externo, o conducto auditivo, tiene forma de S y abarca de 2 cm a 3 cm en los adultos[1]. En lactantes y niños pequeños, el canal es relativamente más corto, de modo que debe tenerse más cuidado al examinarlo con un otoscopio. Una capa delgada de piel que contiene vellosidades, glándulas sebáceas y glándulas ceruminosas reviste el conducto auditivo. Estas glándulas producen cerumen, o cerilla de los oídos, que tiene ciertas propiedades antimicrobianas y se cree que desempeña una función protectora.
Las ramificaciones del nervio trigémino (par craneal [PC] v) inervan la porción anterior de la aurícula y la parte externa del conducto auditivo. Las porciones posteriores de la aurícula y la pared del canal auditivo están inervadas por ramificaciones auriculares de los nervios facial (PC VII), glosofaríngeo (PC ix) y vago (PC x). Como resultado de la innervación vagal, la inserción de un espejo o un otoscopio en el conducto auditivo externo puede estimular reflejos de tos o vómito, sobre todo en niños pequeños.

La membrana timpánica, de alrededor de 1 cm de diámetro, es una membrana transparente que separa el oído externo del oído medio[1]. La membrana timpánica está cubierta con piel delgada externamente y membrana mucosa del oído medio internamente. La membrana timpánica está unida de una manera que le permite vibrar con libertad cuando ondas sonoras audibles entran al canal auditivo. Los movimientos de la membrana se transmiten a través del oído medio hacia el oído interno.

Cuando se ve con un otoscopio, la membrana timpánica aparece como un cono ovalado, poco profundo, que apunta hacia dentro hacia su punta, el umbo (figura 24-2). Las marcas distintivas incluyen la tira iluminada sobre el mango del martillo; el umbo al final del mango; la *pars tensa* (parte tensa), que constituye la mayor parte del tímpano; una membrana más delgada, la *pars flaccida* (parte flácida); y el área pequeña arriba de la unión del martillo. Una luz brillante reflejada del iluminador de un otoscopio, llamada *cono de luz*, irradia en dirección anteroinferior desde el umbo. La membrana timpánica es semitransparente, y una cuerda pequeña, blanquecina, que cruza el oído medio desde atrás hasta el frente, puede verse justo debajo de su borde superior. Ésta es la cuerda del tímpano, una rama del componente intermedio del nervio facial (PC VII)[2].

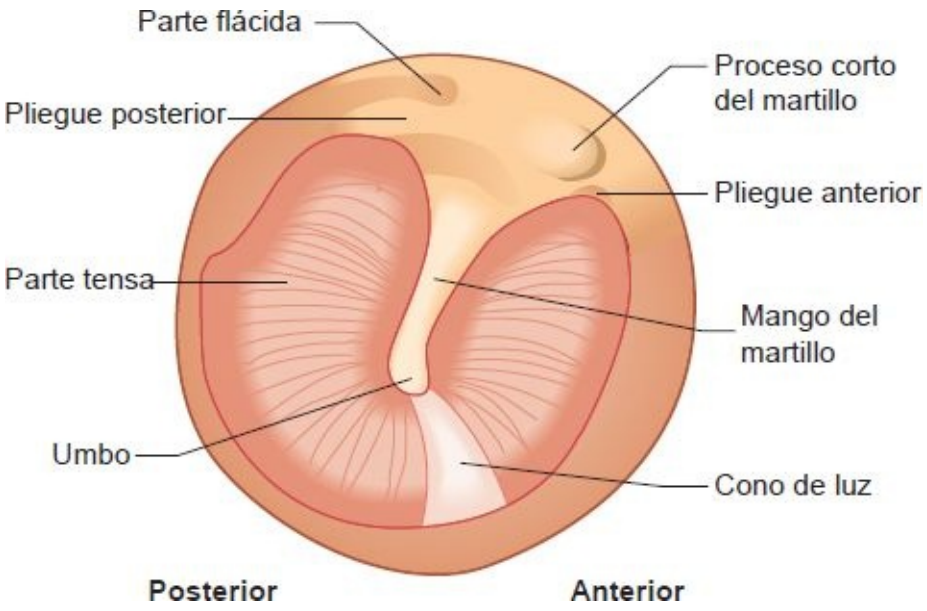


FIGURA 24-2 • Tímpano derecho.

La función del oído externo se altera cuando la transmisión del sonido se obstruye por cerumen impactado, inflamación (es decir, otitis externa) o exudado desde el oído externo (otorrea).

Cerumen impactado

El cerumen, o cerrilla del oído, es una secreción protectora producida por las glándulas sebáceas y ceruminosas de la piel que reviste el conducto auditivo. Aunque en condiciones normales el oído se limpia por sí mismo, el cerumen puede acumularse y estrechar el conducto, lo cual causa pérdida auditiva reversible[3].

El cerumen impactado no suele producir síntomas a menos que se endurezca y toque la membrana timpánica o el conducto se irrite por la acumulación de cerumen endurecido. Las manifestaciones clínicas podrían incluir dolor, comezón y sensación de plenitud, pérdida de audición conductiva y acúfenos (es decir, zumbido en los oídos). Ya que el conducto auditivo externo está inervado por la rama auricular del nervio vago, la estimulación del conducto por impacción de cerumen o intentos de extraerlo puede causar tos o incluso desaceleración cardíaca[3].

En la mayoría de los casos, el cerumen puede extraerse mediante irrigación suave con una pera de goma y agua de la llave caliente. El agua caliente se utilizan para prevenir la inducción de una sensación de desequilibrio debida a la respuesta calórica vestibular.

El conducto auditivo debe secarse por completo después de la irrigación

para evitar introducir una infección. Debe evitarse la irrigación de un único oído de audición o en uno que se sometió a intervención quirúrgica, propenso a infección o en el que se sospecha perforación de la membrana timpánica porque preservar la audición del oído es la mayor prioridad. Como alternativa, los profesionales del cuidado de la salud pueden remover el cerumen con un otoscopio y una cureta metálica[4].

El cerumen que se ha endurecido o impactado puede ablandarse con la instilación de unas gotas de un agente ceruminolítico comercial. Por lo general, estos agentes se instilan en el oído afectado 1 o 2 veces al día por hasta 4 días antes de la irrigación. Se debe evitar su empleo excesivo porque podría empeorar el padecimiento. Los agentes ceruminolíticos no deben usarse en oídos que pueden tener una membrana timpánica perforada[4].

Otitis externa

La otitis externa (OEA) es una inflamación del oído externo que puede variar en gravedad desde dermatitis alérgica leve hasta celulitis grave. Puede ser causada por agentes infecciosos, irritación (p. ej., por utilización de auxiliares auditivos o audífonos) o reacciones alérgicas. Alrededor de 2,4 millones de personas con OEA visitaron a profesionales del cuidado de la salud en 2007[5]. Las visitas a clínicas de pacientes ambulatorios por OEA entre 2003 y 2007 fueron las más altas en niños de 5 a 9 años de edad, seguidos de cerca por niños de la categoría de 10 a 14 años[5].

Etiología. Los factores de predisposición incluyen exposición frecuente a la humedad en el conducto auditivo (es decir, oído de nadador), traumatismo del conducto causado por limpieza o rascado y alergias o afecciones cutáneas como la psoriasis. Los patógenos bacterianos más comunes son bastoncillos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Proteus*) y hongos (*Aspergillus*) que crecen en presencia de exceso de humedad[5].

Manifestaciones clínicas y tratamiento. La otitis externa por lo común se presenta en el verano y se manifiesta por come-zón, enrojecimiento, hipersensibilidad, exudado, audición afectada y estrechamiento del conducto auditivo por hinchazón[6]. La inflamación del pabellón de la oreja o el conducto hace que el movimiento del oído sea doloroso. Es posible que haya exudado acuoso o purulento y pérdida auditiva intermitente.

El tratamiento incluye la administración de gotas óticas que contienen un antimicrobiano o un agente antimicótico apropiado. Para infecciones bacterianas, puede combinarse un corticoesteroide con un antimicrobiano para

reducir la inflamación. Los agentes orales sistémicos rara vez son necesarios[7]. Es importante proteger el oído de la humedad adicional (es decir, utilizar tapones de oídos) y evitar el traumatismo por rasparse con aplicadores con punta de algodón y otros dispositivos. Evitar recurrencias también es importante, sobre todo en personas que nadan con frecuencia.

Trastornos del oído medio y la trompa de Eustaquio

El oído medio, o cavidad timpánica, es una pequeña cavidad revestida de mucosa en la porción petrosa del hueso temporal[1] (figura 24-3A). Está unido lateralmente por la membrana timpánica y medialmente por una pared ósea con 2 aberturas, la ventana ovalada superior (vestibular) y la ventana redonda (coclear). Se conecta anteriormente con la nasofaringe por la *trompa de Eustaquio*, denominada también *tubo faringotimpánico*. Después se conecta con pequeñas bolsas de aire en el hueso temporal llamadas *espacios o células aéreos mastoideos*.

Tres huesos pequeños, los huesecillos del oído, están suspendidos desde el techo de la cavidad del oído medio y unen la membrana timpánica con la ventana oval. Están conectados por articulaciones sinoviales y cubiertos con el revestimiento epitelial de la cavidad[12]. El *martillo* tiene su mango unido con firmeza a la porción superior de la membrana timpánica. La cabeza del martillo se articula con el yunque, el cual lo hace con el estribo. Éstos se insertan y sellan en la ventana oval mediante un ligamento anular. La configuración de los huesecillos del oído es tal que sus movimientos de palanca transmiten vibraciones de la membrana timpánica a la ventana oval y desde ahí al líquido en el oído interno. Dos aberturas cubiertas por tejido en la pared medial, las ventanas ovalada y redonda, hacen posible la transmisión de las ondas sonoras entre el oído medio lleno de aire y el oído interno lleno de líquido. Es la acción similar a la del pistón

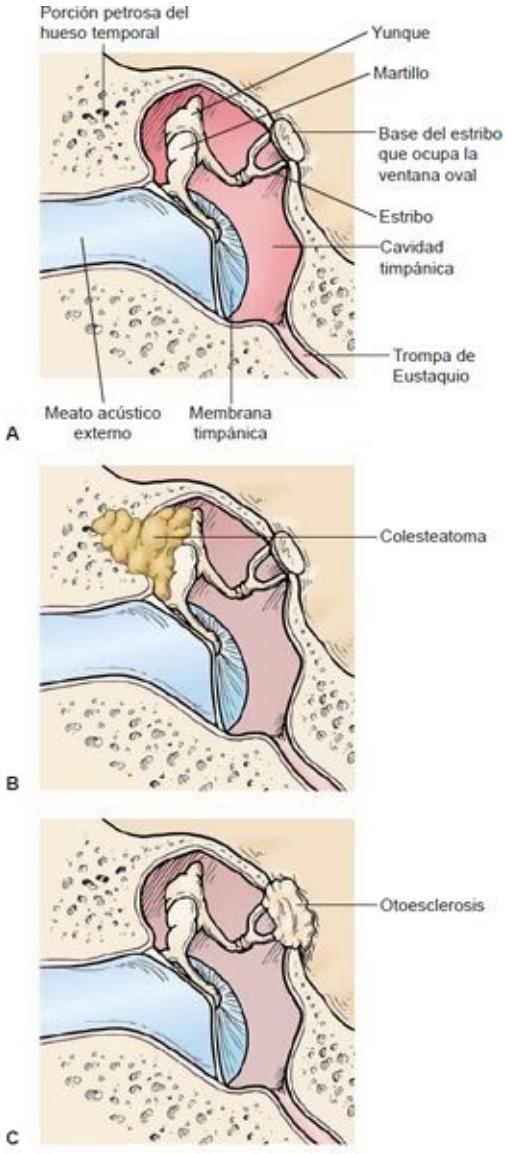


FIGURA 24-3 • Trastornos del oído medio. (**A**) Otitis media. La otitis conlleva inflamación de la cavidad timpánica. La infección a menudo entra por la trompa de Eustaquio. (**B**) Colesteatoma, una masa similar a un quiste del oído medio que se extiende con frecuencia para afectar el hueso temporal. (**C**). La otoesclerosis se relaciona con la formación de nuevo hueso esponjoso alrededor del estribo y la ventana oval de la plataforma del estribo la que prepara las ondas de compresión en el líquido del oído interno.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DEL OÍDO MEDIO

- El oído medio es un compartimiento pequeño lleno de aire en el hueso temporal. Está separado del oído externo por la membrana timpánica;

la comunicación entre la nasofaringe y el oído medio tiene lugar a través de la trompa de Eustaquio; y los huesecillos que abarcan el oído medio transmiten el sonido hasta los receptores sensitivos en el oído interno.

- Otitis media (OM) se refiere a la inflamación del oído medio. Puede representar una otitis media aguda (OMA) que tiene un inicio abrupto y suele relacionarse con infección bacteriana o una otitis media con efusión (OME) que se vincula con líquido en el oído medio sin manifestaciones de infección y que casi nunca requiere tratamiento con agentes antimicrobianos.

Disfunción de la trompa de Eustaquio

La trompa de Eustaquio, que conecta la nasofaringe con el oído medio, se localiza en un espacio en el hueso entre las paredes anterior y medial del oído medio (figura 24-1). La trompa de Eustaquio desempeña 3 funciones básicas:

1. Ventilación del oído medio, junto con igualación de la presión del oído medio y la ambiental.
2. Protección del oído medio de ondas sonoras nasofaríngeas no deseadas y secreciones.
3. Drenaje de secreciones del oído medio hacia la nasofaringe[2].

La entrada nasofaríngea a la trompa de Eustaquio, que suele estar cerrada, se abre por la acción del trigémino (PC V), *músculo tensor del velo de paladar* inervado. La abertura de la trompa de Eustaquio, que en condiciones normales ocurre con los reflejos de deglución y bostezo, proporciona el mecanismo para igualar la presión del oído medio con la de la atmósfera. Esta igualación asegura que las presiones en ambos lados de la membrana timpánica sean las mismas para que la transmisión de sonido no se reduzca y cambios repentinos en la presión externa no produzcan ruptura, como sucede al viajar en avión[8, 9].

La trompa de Eustaquio está revestida por una membrana mucosa que continúa en la faringe y las células aéreas mastoideas. Las infecciones de la nasofaringe pueden viajar desde la nasofaringe a lo largo de la membrana mucosa de la trompa de Eustaquio hasta el oído medio y causar OMA. Hacia la nasofaringe, la trompa de Eustaquio es revestida por el epitelio cilíndrico con células secretorias de mucosidad. Se cree que la hipertrofia de las células que secretan mucosidad contribuye a las secreciones mucoides que se desarrollan durante ciertos tipos de OM.

Las anomalías en el funcionamiento de la trompa de Eustaquio son factores importantes en la patogénesis de las infecciones del oído medio. Hay 2 tipos importantes de disfunción de la trompa de Eustaquio: permeabilidad anómala y obstrucción. La *trompa anómala permeable* no cierra o no lo hace por completo. En lactantes y niños con trompa anómala permeable, el aire y las secreciones a menudo se bombean hacia la trompa de Eustaquio al llorar y exhalar por la nariz.

La obstrucción puede ser funcional o mecánica. La *obstrucción funcional* es resultado del colapso persistente de la trompa de Eustaquio por falta de rigidez de la misma o funcionamien to deficiente del músculo tensor del velo del paladar que controla la abertura de la trompa de Eustaquio. Es frecuente en lactantes y niños pequeños porque la cantidad y rigidez del cartílago que soporta la trompa de Eustaquio son menores que en niños mayores y adultos. Los cambios en la base craneofacial hacen que el músculo tensor sea menos eficiente para abrir la trompa de Eustaquio en este grupo etario. Además, los trastornos craneofaciales, como el paladar hendido, alteran la unión del músculo tensor y producen obstrucción funcional de la trompa de Eustaquio.

La *obstrucción mecánica* es consecuencia de obstrucción interna o compresión externa de la trompa de Eustaquio. Es posible que las diferencias étnicas en la estructura del paladar incrementen la probabilidad de obstrucción. La obstrucción interna más común se debe a inflamación y secreciones resultantes de alergia e infecciones respiratorias virales. La compresión externa por tejido adenoide prominente o alargado que rodea la abertura de la trompa de Eustaquio puede hacer menos efectivo el drenaje. Los tumores también podrían obstruirlo. Con obstrucción, el aire en el oído medio se absorbe, lo que causa presión negativa y trasudación del líquido capilar seroso hacia el oído medio.

Barotraumatismo

El barotraumatismo es una lesión secundaria a la incapacidad para igualar el oído medio con la presión ambiental cuando se viaja por aire o, menos a menudo, se bucea. Se observa con mayor frecuencia durante un viaje aéreo cuando hay un cambio repentino en la presión atmosférica. La presión en el oído medio se asemeja a la presión atmosférica. La presión disminuye a grandes altitudes y se incrementa a altitudes bajas. El problema se presenta durante el descenso rápido de un avión, cuando la presión negativa en el oído medio tiende a causar el colapso de la trompa de Eustaquio. Si el aire no puede pasar por la trompa de Eustaquio, se desarrolla pérdida auditiva e incomodidad.

El barotraumatismo tiene lugar más a menudo en personas que viajan mientras sufren una infección de la vía respiratoria superior. Las medidas de autoinflación como bostezar, deglutir y masticar chicle facilitan la abertura de la trompa de Eustaquio, la cual iguala la presión de aire en el oído medio. Pueden usarse descongestionantes nasales o sistémicos para evitar los síntomas. La presión negativa aguda del oído medio que persiste en el suelo se trata con descongestionantes y un intento de autoinflaión. La pérdida auditiva o incomodidad más grave tal vez requiera que la persona consulte a un otorrinolaringólogo. La miringotomía (es decir, incisión quirúrgica de la membrana timpánica) proporciona alivio inmediato y puede usarse en casos de otalgia aguda y pérdida auditiva. La colocación de tubos de ventilación podría considerarse para personas con episodios repetidos de barotraumatismo relacionados con viajes aéreos frecuentes.

Otra causa de barotraumatismo del oído medio es el tratamiento de oxígeno hiperbárico (incremento de la presión atmosférica y la presión parcial de oxígeno en los tejidos) usada por muchas personas con múltiples trastornos[10].

Otitis media

OM se refiere a la inflamación del oído medio sin referencia a las causas o patogénesis (figura 24-3A). La OMA es la infección más habitual para la que se prescriben agentes antimicrobianos a niños en Estados Unidos[11]. Como tal, el diagnóstico y control de la OM tiene un impacto significativo en la salud tanto de niños como de adultos, en el costo de proporcionar atención y en la utilización global de agentes antimicrobianos.

Varios términos son importantes en relación con la OM. *Otitis media aguda* (OMA) designa una infección aguda del oído medio[11] (figura 24-4). Suele tener un inicio abrupto de signos y síntomas vinculados con la inflamación y efusión del oído medio. *Otitis media con efusión* se refiere a la presencia de líquido en el oído medio sin signos ni síntomas de infección aguda del oído[7]. La OME es más común que la OMA[7]. Puede desarrollarse de manera espontánea por funcionamiento deficiente de la trompa de Eustaquio, acompañar a una infección viral de la vía respiratoria superior o presentarse como preludio o secuela de la OMA[11]. Como la OME no requiere tratamiento con agentes antimicrobianos, es importante diferenciar entre OME y OMA para evitar el uso innecesario de dichos agentes.

Factores de riesgo. Aunque la OMA puede presentarse en cualquier grupo

etario, es el diagnóstico primario más frecuente en niños de edad pre-escolar y una de las razones más frecuentes para una visita de atención sanitaria de niños pequeños. Los lactantes y niños pequeños están en mayor riesgo de padecer OMA, con incidencias máximas en su primer año de vida y de nuevo cuando comienzan la escuela. Entre los factores de riesgo están nacimiento prematuro, sexo masculino, etnicidad, antecedentes familiares de OM recurrente, asistencia a la guardería y presencia de hermanos en la casa. La OMA es más frecuente en niños con anomalías bucofaciales como labio leporino y paladar hendido.

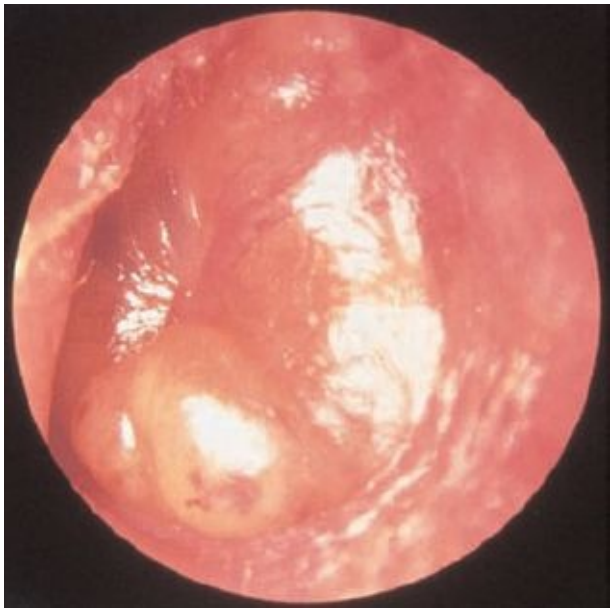


FIGURA 24-4 • Otitis media aguda: infección aguda en el oído medio (tomada de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment*: A best practice approach (p. 406). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Se cree que el factor más importante que contribuye a la OMA es una disfunción de la trompa de Eustaquio que permite el reflujo de líquido y bacterias hacia el espacio del oído medio desde la nasofaringe. Hay 2 razones por las que el riesgo de OMA se incrementa en lactantes y niños pequeños:

- La trompa de Eustaquio es más corta, más horizontal y más ancha en este grupo etario que en niños mayores y adultos.
- La infección puede extenderse con mayor facilidad a través del conducto de Eustaquio de lactantes que pasan la mayor parte de su día en posición supina[11].

Los lactantes alimentados con biberón tienen una incidencia más alta de

OMA que los que se alimentan al pecho, tal vez porque se mantienen en una posición más horizontal durante la alimentación y la deglución mientras se está en posición horizontal facilita el reflujo de la leche hacia el oído medio. La alimentación al pecho también determina la transferencia de anticuerpos maternos protectores al lactante.

Las medidas para reducir el riesgo de OMA incluyen la vacuna nasal contra la influenza y la vacuna neumocóccica heptavalente conjugada (PCV7, por sus siglas en inglés). Debido la utilización de estas vacunas, la American Academy of Pediatrics y la American Academy of Family Physicians recomiendan un nuevo medicamento antimicrobiano y si es necesario un antibiótico[11].

Etiología. La OMA puede ser de origen bacteriano o viral. La mucosa que reviste el oído medio continúa en la trompa de Eustaquio y la nasofaringe, y la mayor parte de las infecciones del oído medio entran por la trompa de Eustaquio (figura 24-1). Las bacterias pueden replicarse en el líquido del oído medio para causar OM bacteriana. Además, es posible que los virus respiratorios infecten la mucosa del oído medio, ya sea solos, lo que ocasiona OM viral, o en combinación con bacterias. La mayor parte de los casos de OMA sigue a una infección de la vía respiratoria superior no complicada que ha estado presente durante varios días. La bacteria más común en la OMA es *Haemophilus influenzae*, con *Streptococcus pneumoniae* en segundo lugar[11]. Los virus respiratorios (o ácido ribonucleico derivado de virus [ARN]) pueden encontrarse también en exudados del oído medio de niños con OMA, ya sea solos o, lo más común, en asociación con bacterias patógenas. Asimismo, hay evidencia de que la formación de biopelículas bacterianas desempeña una función en la patogénesis de OMA recurrente que no responde al tratamiento antimicrobiano[12]. Las biopelículas consisten en agregados de bacterias, por lo general adheridas a una superficie y rodeadas por una matriz extracelular que cubre esos aislados y los protege de los agentes antimicrobianos.

Manifestaciones clínicas. La OMA se caracteriza por los siguientes criterios clave:

- Inicio agudo de otalgia (o tirón de las orejas en un lactante).
- Fiebre (>39 °C).
- Pérdida auditiva.
- Evidencia de inflamación del oído medio.

- Efusión del oído medio (EOM)[13].

Los niños mayores de 3 años de edad pueden tener rinorrea o escurrimiento nasal, vómito y diarrea. En contraste, los más pequeños a menudo presentan signos y síntomas inespecíficos que se manifiestan como jalarse las orejas, irritabilidad, despertar por la noche y alimentación deficiente. El dolor de oídos suele incrementarse cuando la efusión se acumula detrás de la membrana timpánica. La perforación de la membrana timpánica puede ocurrir de modo agudo y permitir que el material purulento drene desde la trompa de Eustaquio hacia el conducto auditivo externo. Es posible que esto evite la diseminación de la infección hacia el hueso temporal o la cavidad intracraneal. La cicatrización de la membrana timpánica casi siempre sigue a la resolución de la infección del oído medio.

La OME es un padecimiento en el que la membrana timpánica está intacta y hay una acumulación de líquido en el oído medio sin signos o síntomas de infección. La duración de la efusión varía de menos de 3 semanas a más de 3 meses. La similitud entre OME y OMA consiste en que la pérdida auditiva puede presentarse en ambas afecciones. Muchos casos de OME se resuelven de forma espontánea, pero algunos experimentan OME recurrente. El líquido persistente del oído medio de la OME hace que motilidad de la membrana timpánica sea menor y funciona como una barrera para la conducción del sonido.

Diagnóstico. La distinción entre OMA y OME sobre bases clínicas a menudo es directa, pero como cada afección puede evolucionar hacia la otra sin ningún hallazgo físico claro de diferenciación, cualquier sistema para distinguirlas es un poco arbitrario. Como resultado de la resistencia antimicrobiana, diferenciar entre OMA y OME es cada vez más importante.

Tanto la OMA sin otorrea (exudado del oído) como la OME se acompañan de signos otoscópicos de EOM, a saber, la presencia de por lo menos 2 de 3 anomalías de la membrana timpánica:

- Blanca.
- Coloración amarilla ámbar (u ocasionalmente azul).
- Opacificación distinta a la de la cicatrización.
- Motilidad reducida o ausente.

Con la OME la membrana timpánica a menudo es turbia con deterioro de la motilidad marcado y puede ser visible un nivel de aire-líquido o burbuja en el oído medio.

El diagnóstico definitivo de OMA requiere lo siguiente:

- Antecedente de inicio agudo de signos y síntomas.
- Presencia de EOM.
- Signos y síntomas de inflamación del oído medio[13].

Los signos de inflamación del oído medio incluyen abombamiento o retracción de la membrana timpánica con o sin eritema, movilidad limitada o ausente de la membrana timpánica, efusión purulenta (que contiene pus) y dolor de oído que interfiere con la actividad normal[13]. A menos que sea intenso, el eritema solo es insuficiente para apoyar un diagnóstico de OMA porque el eritema sin otras anomalías puede ser consecuencia de llanto o descarga vascular.

El diagnóstico de OMA debe confirmarse con otoscopia neumática y puede complementarse con timpanometría y reflectometría acústica. La otoscopia neumática permite introducir aire al conducto auditivo con el fin de determinar la flexibilidad de la membrana timpánica. El movimiento de la membrana timpánica se reduce en algunos casos de OMA y está ausente en la infección crónica del oído medio. El diagnóstico de OMA también puede confirmarse con timpanometría o reflectometría acústica. La *timpanometría* es útil para detectar efusión en el oído medio o presión negativa alta del oído medio[11]. Existen timpanómetros portátiles (que se asemejan a un estetoscopio) e instrumentos de mesa. La *reflectometría acústica* detecta ondas sonoras reflejadas desde el oído medio y proporciona información acerca de si una efusión está ausente o presente. El sonido reflejado incrementado se correlaciona con una mayor probabilidad de efusión. Esta técnica es muy útil en niños mayores de 3 meses y su éxito depende de la técnica del usuario.

La timpanocentesis (punción de la membrana timpánica con una aguja) puede practicarse para aliviar el dolor de una efusión u obtener una muestra de líquido del oído medio para cultivo y pruebas de sensibilidad. El procedimiento implica la inserción de una aguja por la parte inferior de la membrana timpánica y no se usa comúnmente. En casos seleccionados de enfermedad refractaria o recurrente del oído medio, la timpanocentesis puede ayudar a mejorar la exactitud del diagnóstico, guiar el tratamiento y evitar intervenciones médicas o quirúrgicas innecesarias. En casos que la membrana timpánica se ha perforado con exudado resultante hacia el oído externo, puede obtenerse una muestra y someterse a estudios microbiológicos para identificar el microorganismo.

Tratamiento. El tratamiento de la OM se centra en el control y manejo de los síntomas del proceso patológico subyacente. Existen varias opciones para controlar el dolor, incluidos la aplicación local de calor y la administración de analgésicos como acetaminofen, ibuprofeno y naproxeno. La miringotomía (incisión de la membrana timpánica) puede emplearse para aliviar la presión en el niño con dolor intenso[13].

La utilización extensiva de agentes antimicrobianos contribuye al desarrollo de resistencia bacteriana y hay evidencia de la eficacia y seguridad de 2 métodos alternativos a la prescripción sistemática de antibióticos: prescripción retardada y espera vigilante[11]. La observación sin agentes antimicrobianos es una opción en un niño con OMA no complicada. Estos métodos requieren esperar 72 h para ver si los síntomas mejoran antes de aplicar tratamiento con antibióticos. Los factores a considerar al decidir si el tratamiento se pospone incluyen edad del niño, gravedad de la enfermedad y certidumbre del diagnóstico. Si se recomienda observación, es esencial que el padre o cuidador tenga fácil acceso a la comunicación, seguimiento y un mecanismo para obtener la medicación si es necesaria.

La mayoría de los casos de OME desaparece de modo espontáneo dentro de un período de 3 semanas a 3 meses. Las opciones de manejo para esta duración comprenden sólo observación, tratamiento con antibióticos o combinado de antibióticos y corticoesteroides. La referencia a un otorrinolaringólogo está indicada si la efusión persiste durante 4 meses o más. Ya que la pérdida auditiva y su efecto en el aprendizaje y el habla son motivos de preocupación, se recomienda una evaluación de la audición cuando la OME persiste por 3 meses o más, o en cualquier momento que se sospeche retraso del lenguaje, problemas de aprendizaje o pérdida significativa de la audición[13].

Los niños con OM recurrente deben evaluarse para descartar variaciones anatómicas (p. ej., adenoides alargadas), alergias y anomalías inmunitarias. El tratamiento quirúrgico (p. ej., tubos de timpanostomía, adenoidectomía) podría estar indicado si la efusión ha estado presente por 4 meses o más y se acompaña de pérdida auditiva persistente y otras manifestaciones.

La inserción del tubo de timpanostomía es el procedimiento inicial preferido y por lo general no incluye extracción de las adenoides a menos que el niño tenga indicaciones adicionales, como obstrucción posnasal por adenoides alargadas. Los tubos suelen insertarse bajo anestesia general. Los oídos de los niños con tubos deben mantenerse fuera del agua. Los efectos adversos de la colocación del tubo comprenden lo siguiente:

- Otorrea recurrente.

- Perforación persistente.
- Cicatriz.
- Atrofia de la membrana timpánica.
- Colesteatoma.

La adenoidectomía más miringotomía (sin inserción de tubo) ha sido efectiva en niños mayores. Investigaciones recientes indican que la inserción pronta de tubos de timpanostomía para OME persistente en niños sanos que eran menores de 3 años de edad no mejoró los resultados del desarrollo (p. ej., alfabetización, atención, habilidades sociales y logro académico) en comparación con la inserción retardada en niños en quienes la efusión continuó sin ceder[14].

Complicaciones de la otitis media. Las complicaciones de la OM incluyen pérdida auditiva, OM adhesiva, colesteatoma, mastoiditis y complicaciones intracraneales como meningitis otológica.

La pérdida de la audición, una complicación frecuente de la OM, suele ser conductiva y temporal con base en la duración de la efusión. La pérdida auditiva que se relaciona con la acumulación de líquido casi siempre desaparece cuando la efusión se elimina. La pérdida permanente de la audición puede ser consecuencia del daño a la membrana timpánica u otras estructuras del oído medio. Los casos de pérdida auditiva neurosensitiva son raros. La pérdida auditiva conductiva persistente y episódica en niños podría deteriorar su desarrollo cognitivo, lingüístico y emocional[13]. Los niños menores de 3 años con OME recurrente están en mayor riesgo de experimentar alteración del lenguaje. Estudios adicionales indican que antes de los 3 años de edad, el tiempo transcurrido con EOM se correlaciona con el menor desarrollo cognitivo medido con inventarios estandarizados. Sin embargo, el grado y la duración de la pérdida auditiva necesarios para producir tales efectos se desconocen.

Los colesteatomas son lesiones del oído medio similares a los quistes, por lo general relacionados con OM crónica, la cual puede ser congénita o adquirida[15] (figura 24-3B). Estos quistes pueden ser pequeños o grandes, de alrededor de 4 cm de diámetro. Son de apariencia blanquecina o aperlada[15]. Aunque los mecanismos precisos que intervienen en su desarrollo no son claros, se propone que la inflamación crónica y la perforación del tímpano con crecimiento interno de epitelio escamoso o metaplasia del epitelio secretor del oído medio son factores contribuyentes. Algunas veces el quiste se rompe y ésto incrementa la reacción inflamatoria. Estas lesiones, por

alargamiento progresivo, pueden erosionar los huesecillos, el laberinto, el hueso mastoideo adyacente y los tejidos blandos circundantes[15]. Si bien, a menudo se considera una complicación de la OM, un colesteatoma también puede ser un padecimiento congénito. Por lo común, los síntomas incluyen exudado indoloro del oído y pérdida auditiva. El tratamiento comprende técnicas microquirúrgicas para extraer el material colesteatomatoso.

Puede haber hipersensibilidad mastoidea y drenaje de exudado a través de una membrana timpánica perforada. Es posible que se desarrolle mastoiditis crónica como resultado de infección crónica del oído medio. La utilidad de los agentes antimicrobianos para esta afección es limitada. La operación mastoidea o del oído medio, junto con otro tratamiento médico, podría estar indicada. La incidencia de mastoiditis ha disminuido notablemente en comparación con la era preantimicrobiana.

Las complicaciones intracraneales son poco habituales desde el advenimiento del tratamiento antimicrobiano. Aunque raras, estas complicaciones pueden presentarse cuando la infección se disemina por los conductos vasculares o por extensión en directa. Estas complicaciones se ven con mayor frecuencia en OM supurativa crónica o mastoiditis. Incluyen meningitis otógena, absceso cerebral, tromboflebitis o trombosis del seno lateral, laberintitis y parálisis del nervio facial. Cualquier niño que padece cefalea persistente, acúfenos, cuello rígido o síntomas visuales u otros neurológicos debe ser investigado por posibles complicaciones intracraneales.

Otoesclerosis

Otoesclerosis se refiere a la formación de nuevo hueso esponjoso alrededor del estribo y la ventana oval, lo que da como resultado sordera progresiva[16] (figura 24-3C). En la mayoría de los casos, la afección es familiar y sigue un patrón autosómico dominante con persistencia variable. La otoesclerosis puede comenzar en cualquier momento de la vida pero suele aparecer hasta después de la pubertad, con mucha frecuencia entre los 20 y 30 años de edad.

La otoesclerosis comienza con la resorción de hueso en uno o más focos[17]. Durante la resorción ósea activa, la estructura ósea tiene apariencia esponjosa y es más blanda de lo normal (es decir, osteoespongiosis)[17]. El hueso resorbido se reemplaza por un sobrecrecimiento de hueso nuevo, duro y esclerótico. El proceso es lentamente progresivo e involucra más áreas del hueso temporal, en especial enfrente de y posterior a la plataforma del estribo. Conforme invade la plataforma, el hueso patológico inmoviliza cada vez más el estribo, lo cual reduce la transmisión de sonido. La presión del hueso

otosclerótico en las estructuras del oído medio o el nervio vestibulococlear (PC VIII) podría contribuir al desarrollo de acúfenos, pérdida auditiva neurosensitiva y vértigo.

Los síntomas de otoesclerosis comprenden pérdida auditiva insidiosa. Al inicio, la persona afectada es incapaz de oír un susurro o a alguien que habla a cierta distancia. En las etapas más tempranas, la conducción ósea mediante la cual se escucha la propia voz de la persona permanece relativamente inafectada. En este punto, la propia voz suele sonar fuerte y el sonido de la masticación se intensifica. A causa de la conducción ósea, la mayoría de estas personas puede escuchar bastante bien en el teléfono, que proporciona una señal amplificada. Muchas pueden escuchar mejor en un ambiente ruidoso, tal vez porque el efecto de enmascaramiento del ruido de fondo hace que los otros hablen más fuerte.

El tratamiento de la otoesclerosis puede ser médico o quirúrgico. Es posible que un auxiliar auditivo seleccionado con cuidado, bien ajustado, permita que una persona con sordera conductiva lleve una vida normal. Debido a que mucha de la pérdida auditiva conductiva relacionada con la otoesclerosis es causada por fijación estapédica, el tratamiento quirúrgico requiere estapedectomía con reconstrucción del estribo usando el estribo del paciente o una prótesis estapédica. La evidencia apoya el empleo preoperatorio de fluoruro de sodio para incrementar el éxito de la estapedectomía y mejorar la capacidad auditiva después del procedimiento[18].

Trastornos del oído interno

El oído interno contiene un laberinto de conductos de intercomunicación y los receptores para el sentido de la audición y la posición[2]. En términos estructurales, consiste en un laberinto óseo externo localizado en la cápsula ótica de la parte petrosa del hueso temporal y un laberinto membranoso interno. El laberinto membranoso yace en el laberinto óseo y consiste en un sistema complejo de sacos y conductos (es decir, conductos semicirculares). El laberinto óseo, que ocupa un espacio con un diámetro menor que 1,5 cm, es una serie de cavidades (cóclea, vestíbulo y conductos semicirculares) (figura 24-5). Los receptores para la audición están contenidos en la cóclea y aquéllos para el sentido de posición de la cabeza lo están en conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo. El vestíbulo es la cavidad central en forma de huevo del laberinto óseo que yace posterior a la cóclea y anterior a los conductos semicirculares. Contiene el utrículo y el sáculo, y partes del aparato del

equilibrio (laberinto vestibular). El vestíbulo aloja la ventana oval en su pared lateral, ocupada por la base del estribo.

La cóclea es la parte en forma de concha del laberinto óseo que contiene el conducto coclear membranoso interno, la parte del oído interno relacionada con la audición. El conducto espiral de la cóclea, que tiene forma como de concha de caracol, comienza en el vestíbulo y se enrolla alrededor de un núcleo central de hueso esponjoso llamado *modiolo*. El modiolo contiene conductos para los vasos sanguíneos y para la distribución del nervio coclear. La cóclea consiste en 3 tubos en espiral lado con lado:

1. La *rampa vestibular.*
2. La *rampa media.*
3. La *rampa timpánica.*

La membrana vestibular, también conocida como *membrana de Reissner*, separa la rampa vestibular de la rampa media. La membrana basilar separa la rampa timpánica de la rampa media. En la superficie de la membrana basilar yace el órgano espiral de Corti, que contiene una serie de células sensibles electromecánicamente, las *células pilosas*. Son los órganos receptores que generan impulsos nerviosos en respuesta a las vibraciones de sonido.

La endolinfa y la perilinfa son los 2 tipos de líquidos en el oído interno. La rampa vestibular y la rampa timpánica se comunican directamente con el espacio subaracnoideo alrededor del cerebro, así que la perilinfa es similar al líquido cefalorraquídeo[2, 17], mientras que la endolinfa que llena la rampa media es un líquido por completo diferente que la estría vascular secreta en la pared externa de la rampa media (figura 24-6A). La perillinfa que llena la rampa vestibular y la rampa timpánica tiene una alta concentración de sodio (Na^+), en tanto que la endolinfa que llena la rampa media tiene un alto contenido de potasio (K^+). Esto es sig cativo puesto que existe un potencial de membrana en reposo de corriente directa cercana a +80 mV entre la endolinfa y la perilinfa, con positividad den tro de la rampa media y negatividad fuera de ella. Esta corriente, que se llama *potencial endolinfático,* es generada por la secreción continua de iones K^+ hacia la rampa media a partir de bombas de trifosfato de adenosina Na^+/K^+ (ATPasa) en la estría vascular. Se cree que esta corriente sensibiliza las células pilosas del órgano de Corti, incrementado su capacidad para responder al sonido más ligero. Se cree que la degeneración de la estría vascular, que se denomina «batería de la cóclea», y la disminución resultante del potencial endolinfático, es una de las causas de pérdida auditiva que se presenta con el envejecimiento[19].

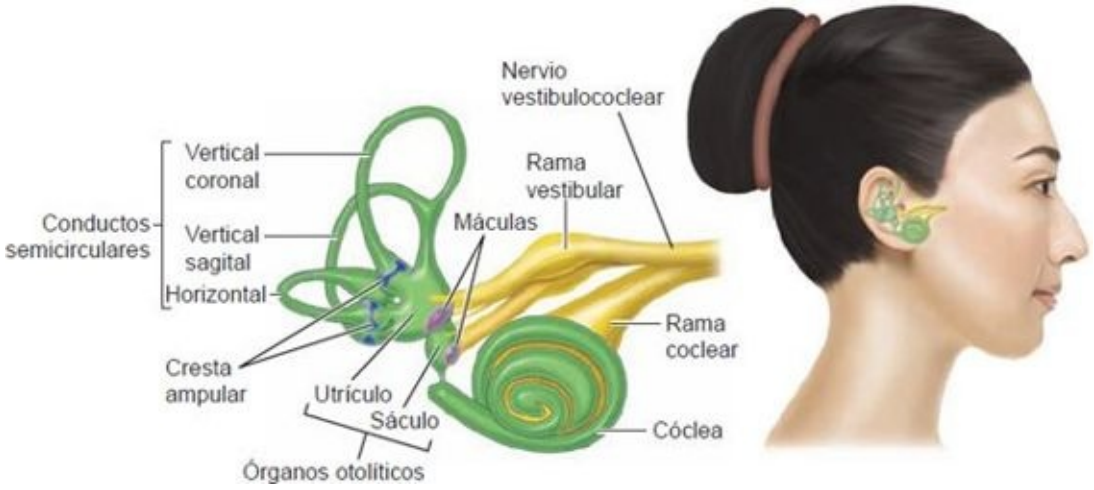


FIGURA 24-5 • El aparato vestibular: este aparato está compuesto por los conductos semicirculares y los órganos otolíticos (tomada de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy and physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

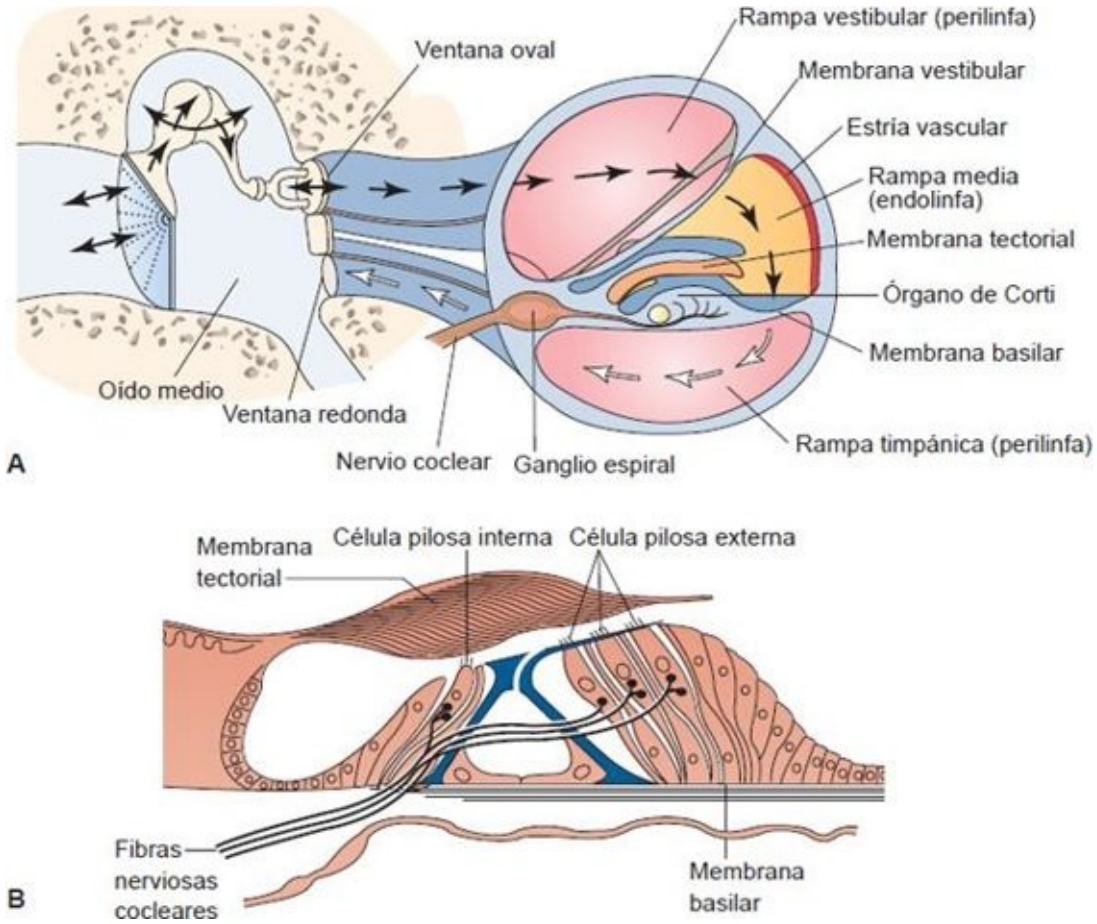


FIGURA 24-6 • (**A**) Trayectoria tomada por las ondas sonoras que alcanzan el oído interno. (**B**) Órgano espiral de Corti aislado del conducto coclear y magnificado para mostrar las células pilosas interna y externa, la membrana basilar y las fibras nerviosas cocleares.

A diferencia de la luz, que puede transmitirse a través de un vacío como el espacio exterior, el sonido es una perturbación de presión que se origina en un objeto vibrante y se propaga por las moléculas de un medio elástico. Las ondas sonoras, que son entregadas por la plataforma del estribo a la perilinfa, viajan por el líquido del oído interno, que incluye la rampa vestibular, a la punta de la cóclea (figura 24-6A). La membrana vestibular es delgada de modo que las vibraciones sonoras de la rampa vestibular se transmiten con facilidad hacia la rampa media. Por lo tanto, en lo que respecta a la conducción del sonido, la rampa media y la rampa vestibular funcionan como una sola cámara.

Conforme la onda de presión desciende por la endolinfa de la rampa media, establece toda la vibración de la membrana basilar. La membrana basilar, que se vuelve cada vez más masiva desde su base hasta su punta distal, resuena a frecuencias más altas cerca de la base y a frecuencias menores hacia su punta a medida que la presión del líquido asciende por la espiral coclear. Este aspecto «sintonizado» de la membrana basilar produce un incremento del rango de desplazamiento en los lugares resonantes, respondiendo a una frecuencia de sonido particular y mayor activación de neuronas cocleares que inervan esta región. Este mecanismo proporciona la base principal para la discriminación de la frecuencia del sonido.

Situada en la membrana basilar y extendiéndose a lo largo de toda su longitud está una elaborada configuración de epitelio cilíndrico llamada *órgano espiral de Corti* (figura 24-6B). Filas continuas de células pilosas separadas en filas internas y externas se hallan en la configuración cilíndrica del órgano espiral. Las células tienen cilios similares a cabellos que sobresalen por las aberturas en una membrana reticular de soporte superpuesta hacia la endolinfa del conducto coclear. Una masa gelatinosa, la membrana tectorial, se extiende desde el lado medial del conducto para encerrar los cilios de las células pilosas externas. Las células pilosas del órgano de Corti están programadas para responder a la deformación del conducto coclear inducida por ondas de compresión que se mueven por la perilinfa, que ascienden y descienden en la rampa vestibular circundante y la rampa timpánica. La destrucción selectiva de las células pilosas en un segmento específico de la cóclea puede causar pérdida auditiva de tonos particulares.

Vías nerviosas

La información fluye de las células pilosas en el órgano de Corti hacia las neuronas que tienen sus cuerpos celulares en el ganglio coclear, que sigue un curso en espiral en el modiolo óseo de la espiral coclear. Las fibras aferentes del ganglio espiral (es decir, el nervio vestibulococlear o auditivo [PC VIII])

viajan hacia los núcleos cocleares en el puente de Varolio. Muchas fibras nerviosas secundarias de los núcleos cocleares pasan por el lado opuesto del puente. Estas fibras secundarias pueden proyectarse a grupos de células como el trapezoide o el núcleo olivar superior, o facialmente hacia el colículo inferior del mesencéfalo. Las proyecciones ipsilaterales y las interconexiones entre los núcleos de los 2 lados tienen lugar a través del sistema auditivo central. En consecuencia, los impulsos desde cualquier oído se transmiten por las vías auditivas a ambos lados del tronco encefálico.

Desde el colículo inferior, la vía auditiva pasa al núcleo geniculado medial del tálamo, donde todas las fibras establecen sinapsis. Desde los núcleos geniculados mediales, el tracto auditivo se extiende por la radiación auditiva hasta la corteza auditiva primaria (área 41), localizada principalmente en la circunvolución temporal superior y la ínsula. Esta área y sus núcleos talámicos de orden superior correspondientes son necesarios para la discriminación de sonoridad de alta agudeza y la discriminación precisa de tono. La corteza de asociación auditiva (áreas 42 y 22) limita con la corteza primaria en la circunvolución temporal superior. Esta área y sus núcleos talámicos de orden superior relacionados son necesarios para que la gnosis auditiva, o significado del sonido, se verifique. La experiencia y el análisis preciso de la información auditiva momentánea se integran durante este proceso.

Acúfenos

Acúfenos (o tinnitus, del latín *tinniere*, que significa «timbrar») es la percepción de ruidos anómalos del oído o la cabeza, no producidos por un estímulo externo[20]. Aunque a menudo se describe como «timbrado de oídos», también podría asumir un sonido de siseo, rugido, murmullo, zumbido. Los acúfenos pueden ser constantes, intermitentes y unilaterales o bilaterales. De acuerdo con la American Tinnitus Association, 1 de 5 estadounidenses tiene acúfenos y sólo una parte de ellos busca atención médica[21]. El padecimiento afecta por igual a ambos sexos, es más prevalente entre los 40 y 70 años de edad, y en ocasiones afecta a niños[21].

Aunque los acúfenos son subjetivos, para propósitos clínicos se subdividen en acúfenos objetivo y subjetivo[22]. *Acúfenos objetivos* se refiere a aquellos casos raros en los que el sonido es detectado o potencialmente detectable por otro observador. Las causas representativas de acúfenos objetivos incluyen anomalías vasculares o trastornos neuromusculares. En algunos trastornos vasculares, por ejemplo, los sonidos generados por el flujo

sanguíneo turbulento (p. ej., ruidos arteriales o soplos venosos) son llevados al sistema auditivo. Los trastornos vasculares suelen producir una forma pulsátil de acúfenos.

Acúfenos subjetivos se refiere a la percepción del ruidos cuando no hay estimulación de ruido de la cóclea. Diferentes causas y afecciones se relacionan con los acúfenos subjetivos. Períodos intermitentes de acúfenos leves, agudos, que duran varios minutos son frecuentes en personas con audición normal.

Etiología. El cerumen impactado es una causa benigna de acúfenos, que desaparece después que se retira la cerilla. Medicamentos como ácido acetilsalicílico, antibióticos aminoglucósidos y estimulantes como nicotina y cafeína pueden causar acúfenos transitorios[20]. Las afecciones relacionadas con acúfenos más persistente incluyen pérdida auditiva inducida por ruido, presbiacusia (pérdida auditiva neurosensitiva secundaria al envejecimiento), hipertensión, ateroesclerosis, lesión de la cabeza e infección o inflamación coclear o del laberinto.

El mecanismo fisiológico subyacente al acúfenos subjetivos se desconoce en gran parte. Parece probable que haya varios mecanismos, como activación anómala de receptores auditivos, disfunción de la función del neurotransmisor coclear o el equilibrio iónico, daño al nervio auditivo o alteraciones en el procesamiento central de la señal.

Diagnóstico y tratamiento. Como el acúfenos es un síntoma, el diagnóstico depende mucho de la capacidad de la persona para describir los síntomas que han estado impactando su audición y otros aspectos de la vida. Deben obtenerse los antecedentes farmacológicos o de consumo de estimulantes y factores de la dieta que podrían causar acúfenos. A menudo el acúfenos acompaña a los trastornos auditivos y suelen realizarse pruebas de función auditiva. Las causas de acúfenos objetivos, como anomalías vasculares graves, deben descartarse.

Las medidas terapéuticas comprenden eliminación de fármacos u otras sustancias, como cafeína, algunos quesos, vino tinto y alimentos que contienen glutamato monosódico, que se sospecha causan acúfenos. Puede usarse un sonido producido externamente (es decir, generadores de ruido o dispositivos de enmascaramiento de acúfenos) para enmascarar o inhibir el acúfenos.

Se han empleado medicamentos como antihistaminas, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales del calcio, benzodiacepinas y antidepresivos para aliviar los acúfenos, pero casi ninguno es efectivo y muchos producen efectos

secundarios indeseables. Es posible que los acúfenos persistentes necesiten intervenciones psicológicas para ayudar a la persona a afrontar el estrés y la distracción relacionados con este padecimiento. El tratamiento de readaptación del acúfenos, que comprende asesoría directiva y uso extenso de generadores de ruido bajo para facilitar la adaptación auditiva a los acúfenos, ha alcanzado éxito considerable. La intervención quirúrgica (es decir, corte del nervio coclear, descompresión vascular) es un último recurso para aquéllos en quienes otras intervenciones han fallado y en los que el trastorno es incapacitante.

Trastornos de las vías auditivas centrales

Las vías auditivas en el cerebro participan en la comunicación entre los 2 lados del cerebro en muchos niveles. Como resultado, los accidentes cerebrovasculares, tumores, abscesos y otras anomalías focales pocas veces producen más que una reducción leve de la agudeza auditiva en el lado opuesto de la lesión. Para la legibilidad del lenguaje auditivo, el dominio lateral se vuelve importante. En el lado dominante, casi siempre el izquierdo, la porción más medial y dorsal de la corteza de asociación auditiva tiene importancia crucial. Esta área se llama *área de Wernicke* y su lesión se relaciona con afasia receptiva auditiva. Las personas con lesión en esta área del cerebro pueden hablar en forma y leen con normalidad, pero son incapaces de entender el significado de aspectos importantes del habla audible.

Los focos irritativos que afectan la radiación auditiva o la corteza auditiva periférica pueden producir sonidos rugientes, o de chasquido, que parecen provenir del ambiente auditivo del lado opuesto (es decir, alucinaciones auditivas). Las convulsiones focales que se originan en o cerca de la corteza auditiva con frecuencia van precedidas de inmediato por la percepción de un zumbido u otros sonidos precedidos de un pródromo (es decir, aura). El daño a la corteza de asociación auditiva, sobre todo si es bilateral, produce deficiencias de reconocimiento de sonido y memoria (es decir, agnosia auditiva). El reconocimiento del habla (es decir, afasia sensitiva o receptiva) puede afectarse si el daño se localiza en el hemisferio dominante.

Pérdida auditiva

La audición es un sentido especializado que provee la capacidad para percibir la vibración de ondas sonoras. Las funciones del oído incluyen recibir ondas

sonoras, distinguir su frecuencia, traducir esta información en impulsos nerviosos y transmitirlos al sistema nervioso central (SNC). Las ondas de compresión que producen sonido tienen frecuencia e intensidad. La *frecuencia* indica el número de ondas por unidad de tiempo (comunicada en ciclos por segundo [cps] o hercios [Hz]). El oído humano es muy sensible a ondas en el intervalo de frecuencia de 1 000 Hz a 3 000 Hz.

La mayoría de las personas no puede escuchar ondas de compresión que tiene una frecuencia más alta que 20 000 Hz. Las ondas de mayor frecuencia se llaman *ondas ultrasónicas*, lo que significa que están arriba del rango audible. En el rango de frecuencia audible, la experiencia subjetiva correlacionada con la frecuencia sónica es el tono de un sonido. Las ondas menores de 20 Hz a 30 Hz se experimentan como un traqueteo o golpe de tambor y no como un tono.

La *intensidad de la onda* está representada por la amplitud o unidades de presión de sonido. Por lo general, la intensidad (en unidades de potencia o ergios por centímetro cuadrado) de un sonido se expresa como la relación de intensidades entre el sonido y un valor de referencia. Un incremento de 10 veces en la presión de sonido se denomina un *bel*, en honor a Alexander Graham Bell. Ya que esta representación es demasiado vaga para usarse, se utiliza el decibel (dB), o 1/10 de un bel.

Casi 36 millones, el 17%, de estadounidenses tienen pérdida auditiva[23]. Ésta afecta a personas de todos los grupos etarios. De 2 a 3 de cada 1 000 niños en Estados Unidos nacen sordos o con dificultad para oír y 9 de 10 niños que nacen sordos son de padres que pueden oír[24]. Alrededor del 18% de las personas de 45 a 64 años de edad; el 30% de aquéllas el 65% y el 74%; y el 47% de las de más de 75 años tienen pérdida auditiva[24]. Además, cerca del 15%, o 26 millones, de estadounidenses experimenta pérdida auditiva de alta frecuencia por la exposición a ruido fuerte por largo tiempo[24].

La pérdida auditiva se clasifica en general como:

- Leve (26 dB a 40 dB).
- Moderada (41 dB a 55 dB).
- Grave (71 dB a 90 dB).
- Profunda (91 dB o más en adultos y 70 dB o más en niños)[25, 26, 27].

El término «duro de oído» a veces se emplea para designar a personas que tienen ligera dificultad para oír y se define como pérdida auditiva mayor de 20 dB a 25 dB en adultos y mayor de 15 dB en niños.

Las causas de pérdida auditiva o sordera son muchas. La edad y lo súbito del inicio aportan pistas importantes en cuanto a la causa de la pérdida auditiva.

La mayor parte de la pérdida auditiva encaja en las categorías de deficiencias conductivas, neurosensitivas o mixtas[25]. La pérdida auditiva puede ser hereditaria o adquirida, repentina o progresiva, unilateral o bilateral, parcial o completa y reversible o irreversible. En el recuadro 24-1 se resumen las causas frecuentes de pérdida auditiva conductiva o neurosensitiva.

RECUADRO 24-1 CAUSAS FRECUENTES DE PÉRDIDA AUDITIVA CONDUCTIVA Y NEUROSENSITIVA

Pérdida auditiva conductiva

- Afecciones del oído externo
  - Cerumen impactado o cuerpo extraño.
  - Otitis externa.
- Afecciones del oído medio
  - Traumatismo.
  - Otitis media (aguda y con efusión).
  - Otosclerosis.
  - Tumores.

Pérdida auditiva neurosensitiva

- Traumatismo
- Lesión cefálica.
- Ruido.
  - Infecciones del SNC (p. ej., meningitis)
  - Afecciones degenerativas
- Presbiacusia.
  - Vascular
  - Ateroesclerosis.
  - Sordera repentina.
- Fármacos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos, salicilatos, diuréticos de

asa)
  - Tumores
- Schwannoma vestibular (neuroma acústico).
- Meningioma.
- Tumores metastáticos.
- Idiopática
  - Enfermedad de Ménière

Pérdida auditiva conductiva y neurosensitiva mixta

- Afecciones del oído medio
  - Barotraumatismo.
  - Colesteatoma.
  - Otosclerosis.
- Fractura del hueso temporal

PUNTOS CLAVE

PÉRDIDA AUDITIVA

- La audición es una función sensitiva especial que incorpora las propiedades de transmisión del sonido del conducto auditivo externo, el tímpano que separa el oído externo y medio, los huesecillos del oído medio, los receptores sensitivos de la cóclea en el oído interno, las vías neurales del nervio vestibulococlear o auditivo y las cortezas auditivas primarias y de asociación auditiva.
- La pérdida auditiva puede ser causada por trastornos conductivos, en los que las estructuras de los oídos externo y medio no transmiten los estímulos auditivos a los receptores senitivos en el oído interno; por trastornos neurosensitivos que afectan el oído interno, el nervio auditivo o las vías auditivas; o por una combinación de trastornos conductivos y neurosensitivos.

Pérdida auditiva conductiva

La pérdida auditiva conductiva se presenta cuando los estímulos auditivos no se transmiten de forma adecuada por el conducto auditivo, la membrana

timpánica, el oído medio o la cadena de huesecillos hacia el oído interno[9]. La pérdida auditiva temporal puede ser resultado de cerumen impactado en el oído externo o líquido en el oído medio. Cuerpos extraños, aun piezas de algodón e insectos, pueden afectar la audición. Causas más permanentes de pérdida auditiva son engrosamiento o daño de la membrana timpánica o afectación de las estructuras óseas (huesecillos y ventana oval) del oído medio secundaria a otosclerosis o enfermedad de Paget.

Pérdida auditiva neurosensitiva

La pérdida auditiva neurosensitiva, o perceptiva, se vincula con trastornos que afectan el oído interno, el nervio auditivo o las vías auditivas del cerebro[9]. Con este tipo de sordera, las ondas sonoras son conducidas hasta el oído interno, pero las anomalías del aparato coclear o el nervio auditivo disminuyen o distorsionan la transferencia de información hacia el cerebro. El acúfenos a menudo acompaña a la irritación del nervio coclear. La función anómala resultante de daño o malformación de las vías auditivas centrales y los circuitos se incluye en esta categoría.

Etiología. La pérdida auditiva neurosensitiva suele ser irreversible y muy a menudo tiene lugar en las frecuencias más altas. La pérdida auditiva neurosensitiva puede tener una causa genética o ser consecuencia de infecciones intrauterinas como la rubéola materna o malformaciones del desarrollo del oído interno. La pérdida auditiva genética puede deberse a la mutación en un solo gen (monogenética) o a una combinación de mutaciones en diferentes genes y factores ambientales (multifactorial). Se estima que el 50% de la sordera profunda en niños tiene una base monogenética[25]. El patrón de la herencia para la pérdida auditiva monogenética es autosómico recesivo en cerca del 75% de los casos[27]. Es posible que la pérdida auditiva comience antes del desarrollo del habla (prelingual) o después del mismo (poslingual). La mayoría de las formas prelinguales está presente en el nacimiento. Las formas hereditarias de pérdida auditiva también se clasifican como parte de un síndrome en el que están presentes otras anomalías sin ser parte de un sindrome, donde la sordera es la única anomalía.

Asimismo, la pérdida auditiva neurosensitiva puede ser resultado de traumatismo del oído interno, tumores que invaden el oído interno o neuronas sensitivas, trastornos vasculares con hemorragia o trombosis de vasos que irrigan el oído interno. Otras causas de sordera neurosensitiva son las infecciones y los fármacos. La pérdida auditiva neurosensitiva representa una pérdida abrupta de la audición que tiene lugar de modo instantáneo o al

despertar. Sus principales causas son infecciones virales, trastornos circulatorios o ruptura de la membrana del laberinto que puede ocurrir durante la timpanotomía.

La sordera inducida por el ambiente puede deberse a exposición directa a ruido excesivamente intenso, como en el lugar de trabajo o en un concierto. Éste es un problema particular en adultos mayores que trabajaron en ambientes ruidosos antes de la mitad de la década de 1960, cuando no existían leyes que obligaran a utilizar dispositivos para proteger el oído. La exposición constante o repetida a la contaminación auditiva a intensidades de sonido mayores que 100 dB a 129 dB puede causar daño mecánico correspondiente al órgano de Corti. Si el daño es grave, se presenta sordera neurosensitiva permanente a las frecuencias de sonido correspondientes. Utilizar tapones o protección para los oídos es importante en muchas condiciones industriales y para músicos y quienes escuchan música y se exponen a alta amplificación de sonido.

Diversas infecciones pueden causar pérdida auditiva. La sordera o cierto grado de deterioro auditivo es la complicación grave más común de la meningitis bacteriana en lactantes y niños. El mecanismo causante del deterioro auditivo al parecer es una laberintitis supurativa o neuritis que produce pérdida de células pilosas o daño al nervio auditivo. La OM supurativa no tratada puede extenderse también hacia el oído interno y causar pérdida auditiva neurosensitiva por los mismos mecanismos.

Entre las neoplasias que deterioran la audición están los *neuromas acústicos*, que constituyen cerca del 6% de todos los tumores craneales[28]. Los neuromas acústicos son tumores benignos de células de Schwann que afectan el PC VIII. Estos tumores casi siempre son unilaterales y causan pérdida auditiva al comprimir el nervio coclear o interferir con el suministro sanguíneo al nervio y la cóclea. Otras neoplasias que afectan la audición son los meningiomas y los tumores cerebrales metastáticos. El hueso temporal es un sitio habitual de metástasis.

Los fármacos que dañan las estructuras del oído interno se etiquetan como *ototóxicos*. Los síntomas vestibulares de ototoxicidad incluyen mareo, vértigo y desvanecimiento. Si la toxicidad es grave, hay síntomas cocleares que consisten en acúfenos o pérdida auditiva. La pérdida auditiva es neurosensitiva y puede ser bilateral o unilateral y transitoria o permanente. Se identifican varias clases de fármacos con potencial ototóxico, incluidos los aminoglucósidos y algunos otros agentes antimicrobianos básicos, medicamentos antiinflamatorios, algunos quimioterapéuticos, diuréticos de asa y salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico)[19]. Los síntomas de pérdida auditiva

inducida por fármacos pueden ser transitorios, como suele ser el caso con salicilatos y diuréticos, o permanentes. El riesgo de ototoxicidad depende de la dosis total del fármaco y su concentración en el torrente sanguíneo. Se incrementa en personas con función renal deteriorada y en aquellos se trataron o tratan con otro fármaco potencialmente ototóxico.

Diagnóstico y tratamiento

Diagnóstico. La obtención de los antecedentes completos de los factores otológicos relacionados como otalgia, otorrea, acúfenos y dificultades auditivas auto-descritas contribuye al diagnóstico de pérdida auditiva. Además, se requiere una exploración física completa para valorar otorrea, cerumen impactado o lesión de la membrana timpánica. Las pruebas auditivas que incluyen audiometría convencional y audiometría de alta frecuencia son las que más se utilizan para diagnosticar ototoxicidad[30]. Rara vez se realiza una prueba de emisiones otoacústicas[30]. Son importantes los antecedentes de exposición ocupacional y al ruido, lo mismo que el consumo de fármacos con potencial ototóxico. La prueba para pérdida de audición incluye varios métodos, entre otros la capacidad informada de la persona para escuchar la voz de un observador, el empleo de un diapasón para probar la conducción en aire y hueso, audioscopios y respuestas evocadas auditivas del tronco encefálico (RATE).

Los diapasones se emplean para diferenciar la pérdida auditiva conductiva y neurosensitiva. Se utiliza un diapasón de 512 Hz o mayor frecuencia porque las frecuencias por debajo de este nivel evocan una respuesta táctil[1]. La prueba de Weber evalúa la pérdida auditiva conductiva por lateralización del sonido. Se efectúa colocando el diapasón ligeramente vibrante en la frente o el vértice de la cabeza. En personas con pérdidas conductivas, el sonido es más fuerte del lado con la pérdida auditiva, pero en personas con pérdida neurosensitiva, se irradia hacia el lado con mejor audición[1]. La prueba de Rinne compara la conducción en aire y hueso. La prueba se realiza colocando de manera alternada el diapasón en el hueso mastoideo y enfrente del conducto auditivo. En pérdidas conductivas, la conducción ósea excede la conducción aérea. En pérdidas neurosensitivas sucede lo contrario[1].

Un audioscopio es un instrumento portátil recargable accionado por baterías que combina un audiómetro de detección de tono puro y un otoscopio en una sola unidad. Produce sonidos puros en 500, 1 000, 2 000 y 4 000 Hz, en niveles de sonoridad de 20, 25 y 40 dB. Si una persona no puede oír tonos puros en 1 000 Hz a 2 000 Hz (las frecuencias usuales del habla), se

recomienda la realización de un audiograma completo. El audiograma es un método importante para analizar la audición de una persona y por lo general se considera el estándar de oro para el diagnóstico de pérdida auditiva. Lo realiza un audiólogo y requiere producción de sonido altamente especializado y equipo de control. Se entregan tonos puros de intensidad controlada, casi siempre a un oído a la vez y la intensidad mínima necesaria para oír que se experimenta se grafica como una función de la frecuencia.

La RATE es un método no invasivo que permite la evaluación funcional de ciertas partes definidas de las vías auditivas centrales. Se requieren electrodos electroencefalográficos (EEG) y amplificadores de alta ganancia para producir un registro de la actividad de ondas eléctricas que se produce durante las estimulaciones acústicas repetidas de cualquiera o ambos oídos. El registro de la RATE comprende someter el oído a clics fuertes y emplear un ordenador para seleccionar impulsos nerviosos conforme se procesan en el mesencéfalo. Con este método, ciertas ondas iniciales que vienen de porciones discretas de los puentes de Varolio las vías auditivas del mesencéfalo pueden correlacionarse con anomalías neurosensitivas específicas. También se emplean las imágenes por resonancia magnética (IRM) y la tomografía computarizada (TC) para identificar lesiones.

Tratamiento. La pérdida auditiva puede tener muchas consecuencias. Produce una pérdida de la función comunicativa importante del lenguaje auditivo. El aislamiento social y los trastornos depresivos son frecuentes en adultos mayores con discapacidad auditiva. Asuntos de seguridad, dentro y fuera del hogar, se vuelven significativos.

El tratamiento de la pérdida auditiva varía desde la simple remoción de cerumen impactado en el conducto auditivo externo hasta procedimientos quirúrgicos como los empleados para reconstruir la membrana timpánica. Para otras personas, los auxiliares auditivos y los implantes cocleares son una opción. Aunque existen muchos dispositivos de ayuda para personas con pérdida auditiva, la comprensión por parte de la familia y amigos es quizá lo más importante. La interpretación del habla tiene que ver con pistas visuales y auditivas. Es importante que quien habla con una persona con discapacidad auditiva se pare frente a ella y articule para que puedan utilizarse indicios de lectura de labios.

Los auxiliares auditivos aún son el pilar del tratamiento para muchas personas con pérdida auditiva conductiva y neurosensitiva. Con los microcircuitos, los auxiliares auditivos están diseñados con chips de ordenador que permiten colocar múltiples programas en un solo auxiliar. Los

distintos programas permiten al usuario seleccionar un entorno específico para diferentes situaciones de escucha. El desarrollo de microcircuitos también ha hecho posible que los auxiliares auditivos se miniaturicen a tal grado que, en muchos casos, puedan colocarse en lo profundo del oído en donde aprovechen la forma normal del oído externo y el conducto auditivo. Aunque los auxiliares auditivos modernos han mejorado mucho, no pueden duplicar la capacidad auditiva de la persona para escuchar ruidos suaves y fuertes. También fallan de modo consistente en filtrar ruido distorsionado o de fondo. Otras ayudas para la discapacidad auditiva son los dispositivos de alerta y señal, dispositivos de escucha asistidos de compañías telefónicas y perros entrenados para responder a varios sonidos.

Las prótesis cocleares implantables por medios quirúrgicos para la sordera profunda han tenido éxito en adultos y niños de más de 1 año de edad[31]. Alrededor de 219 000 personas a nivel mundial se han tratado con un implante coclear[32]. Estas prótesis se insertan en la rampa timpánica de la cóclea y funcionan proporcionando estimulación directa al nervio auditivo, derivando la estimulación que en condiciones normales proporcionan las células transductoras, pero que está ausente o no es funcional en una cóclea sorda. Para que el implante funcione, el nervio auditivo debe ser funcional. Aunque los implantes iniciales requerían un solo electrodo, los actuales se valen de varios, lo que mejora la percepción del habla. Mucho del progreso en el desempeño de los implantes se ha logrado a través de mejoras en los procesadores del habla que convierten el sonido en estímulos eléctricos. Los avances en el desarrollo del implante multicanal han mejorado el desempeño de modo que los implantes cocleares se han establecido como una opción efectiva para adultos y niños con discapacidad auditiva profunda[33]. La mayoría de las personas que se vuelven sordas después de aprender a hablar obtiene beneficios sustanciales cuando los implantes cocleares se utilizan junto con la lectura de labios. Algunas entienden cierto lenguaje sin leer los labios y otras se comunican por teléfono.

Pérdida auditiva en lactantes y niños

Incluso la pérdida auditiva ligera o unilateral puede impactar de forma negativa el desarrollo del lenguaje del niño pequeño. Aunque las estimaciones varían de acuerdo con el grupo estudiado y los métodos de prueba, 1 a 2 por 1 000 recién nacidos tienen pérdida auditiva neurosensitiva moderada (30 dB a 50 dB), grave (50 dB a 70 dB) o profunda (≥70 dB)[33]. Además, 1 a 2 por 1 000 podría tener deterioros más leves (20 dB) o unilaterales. Los números son

incluso mayores si se considera la pérdida auditiva conductiva menos grave o transitoria que a menudo se relaciona con enfermedad del oído medio en niños pequeños.

La causa del deterioro auditivo en niños puede ser conductiva o neurosensitiva. Las infecciones del oído medio ocasionan la mayor parte de la pérdida auditiva conductiva. Las causas del deterioro auditivo neurosensitiva incluyen factores genéticos, infecciosos, traumáticos y ototóxicos. Es probable que las causas genéticas sean responsables de hasta el 50% de la pérdida auditiva neurosensitiva en niños. La causa infecciosa más frecuente de pérdida auditiva neurosensitiva congénita es el citomegalovirus (CMV), que infecta a 1 de 100 recién nacidos en Estados Unidos cada año; de éstos, cerca de 1 200 a 2 000 tienen pérdida auditiva neurosensitiva[33]. Es de interés particular el hecho de que la infección congénita por CMV puede causar pérdida auditiva sintomática y asintomática en el recién nacido. Algunos niños con infección congénita por CMV, los cuales fueron asintomáticos como recién nacidos, han perdido de modo repentino la audición residual a los 4 a 5 años de edad[33].

Las causas posnatales de pérdida auditiva neurosensitiva comprenden septicemia estreptocóccica β-hemolítica en el neonato y meningitis bacteriana. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de meningitis bacteriana que produce pérdida auditiva neurosensitiva después del período neonatal. Esta etiología podría volverse menos frecuente con la administración sistemática de la vacuna neumocócica conjugada. Otras causas de la pérdida auditiva neurosensitiva son las toxinas y el traumatismo. En las primeras etapas del embarazo, el embrión es particularmente sensible a sustancias tóxicas, incluidos fármacos ototóxicos como los aminoglucósidos y los diuréticos de asa. Es posible que el traumatismo, sobre todo el traumatismo cefálico, cause pérdida auditiva neurosensitiva.

El deterioro auditivo puede tener un mayor impacto en el desarrollo de un niño. Por lo tanto, se recomienda la identificación oportuna mediante programas de tamizaje. La American Academy of Pediatrics (AAP) y la Joint Commission on Infant Hearing (JCIH) publicaron una declaración de postura oficial solicitando la detección universal de todos los lactantes con mediciones fisiológicas antes de cumplir 1 mes de edad, con intervención adecuada no después de los 6 meses de edad[23]. Muchos estados han promulgado leyes que apoyan la declaración de postura oficial. Como resultado, los programas de tamizaje de la audición en recién nacidos se han puesto en práctica en los pabellones de recién nacidos en todo Estados Unidos[23]. Las técnicas de tamizaje recomendadas son las emisiones otoacústicas evocadas transitorias

(EOAET) o la RATE. Ambas metodologías son no invasivas, relativamente rápidas (<5 min) y fáciles de realizar. La EOAET mide las ondas sonoras generadas en el oído interno (cóclea) en respuesta a clic o impulsos de tonos emitidos o registrados por un micrófono diminuto colocado en los conductos auditivos externos del lactante. La RATE emplea 3 electrodos pegados a la piel cabelluda del lactante para medir ondas EEG generadas por clics. Ya que muchos niños pierden la capacidad auditiva después del período neonatal y no son identificados por programas de tamizaje neonatal, la AAP y la JCIH recomiendan que todos los lactantes con factores de riesgo para inicio retrasado de pérdida auditiva progresiva se sometan a vigilancia audiológica y médica continua y a intervalos apropiados de ahí en adelante[23].

Una vez identificada la pérdida auditiva, se requiere una evaluación completa del desarrollo, el habla y el lenguaje.

Pérdida auditiva en adultos mayores

El término *presbiacusia* describe la pérdida auditiva degenerativa que tiene lugar con el avance de la edad[2, 34]. La pérdida auditiva relacionada con la edad es el tipo de trastorno auditivo que se ve con mayor frecuencia[34]. Entre el 25% y el 40% de la población de 65 años y más tiene discapacidad auditiva[35]. Como resultado de su alta prevalencia, la presbiacusia es un problema social y de salud común.

La pérdida auditiva relacionada con la presbiacusia casi siempre es gradual, bilateral y caracterizada por pérdida auditiva de alta frecuencia[34]. Se distingue además por sensibilidad auditiva y comprensión del habla reducidas en ambientes ruidosos, procesamiento central desacelerado de la información acústica y localización deteriorada de fuentes de sonido. La queja más habitual de las personas con presbiacusia no es que no puedan oír, sino que no pueden entender lo que se dice[34]. Por ejemplo, a menudo confunden palabras como *copa* con *sopa, boca* con *foca* y *jamón* con *jabón*. Los sonidos de advertencia de alta frecuencia, como localizadores, luces direccionales y escape de vapor no se escuchan ni localizan, con resultados potencialmente peligrosos.

Aunque la degeneración con el envejecimiento de las células sensitivas en la cóclea, las células de sostén y el nervio coclear está bien descrita, la causa de la presbiacusia se desconoce en gran parte[36]. Como resultado de que la edad a la que los problemas se presentan varía mucho, parece probable que el trastorno se consecuencia de una mezcla de estrés auditivo adquirido, traumatismo y enfermedades otológicas superpuestas en un proceso de envejecimiento intrínseco, controlado genéticamente.

Dada la alta prevalencia de presbiacusia en personas en edad de jubilarse y los efectos adversos de la pérdida auditiva en el bienestar, la detección de la pérdida auditiva debe realizarse en visitas anuales del cuidado de la salud. La simple pregunta «¿tiene un problema de audición?» suele ser un método efectivo de detección. La versión del Hearing Handicap laventory for the Elderly-Screening (HHIES-S) de 10 preguntas, es también una herramienta de detección muy utilizada[37]. Las medidas clínicas para la pérdida auditiva como las pruebas de voz susurrada y las pruebas de fricción de dedos se informan como imprecisas y no son métodos confiables para la detección. La audiometría de detección administrada por alguien entrenado en su empleo es un método práctico y efectivo en relación con el costo para detectar pérdida auditiva significativa. El equipo necesario para la audiometría de detección es ligero, de bajo costo y bien aceptado por las personas a las que se realiza la prueba.

Varias anomalías otológicas pueden identificarse y detectarse. Es posible que la impacción de cerumen produzca pérdida auditiva sustancial y puede encontrarse en casi 1/3 de adultos mayores con pérdida auditiva[38]. Muchos adultos mayores toman varios medicamentos, algunos de los cuales poseen potencial ototóxico. Un agente ototóxico que con frecuencia pasa inadvertido es el ácido acetilsalicílico. El nivel de dosis que causa ototoxicidad se desconoce, pero por lo general se cree que 81 mg al día son seguros. Por fortuna, en la mayoría de casos, los acúfenos resultantes y la pérdida auditiva son temporales y reversibles con el cese del fármaco.

La mayor parte de la pérdida auditiva en los adultos mayores es neurosensitiva. El tratamiento más efectivo para la pérdida leve a grave es la amplificación con auxiliares auditivos, la lectura de labios y dispositivos de ayuda para escuchar (p. ej., ayudas auditivas con teléfono, subtítulos en programas televisados, alarmas de destello). Los implantes cocleares están indicados a cualquier edad para personas con pérdidas auditivas bilaterales no compensadas materialmente con auxiliares auditivos.

EN RESUMEN

La audición es un sentido especializado cuyo

estímulo externo es la vibración de ondas sonoras. Los oídos reciben ondas sonoras, distinguen sus frecuencias, traducen esta información en impulsos nerviosos y los transmiten al SNC. En términos anatómicos, el sistema auditivo consta de oído externo, oído medio y oído interno, vías auditivas y corteza auditiva. El oído medio es una cavidad pequeña llena de aire en el hueso temporal. Existe una conexión entre el oído medio y la nasofaringe. Esta conexión, llamada *trompa de Eustaquio*, permite la igualación de presión entre el oído medio y la atmósfera. El oído interno contiene los receptores para oír.

Los trastornos del sistema auditivo incluyen infecciones del oído externo y medio, otosclerosis y conducción, y sordera neurosensitiva. La otitis externa es un proceso inflamatorio del oído externo. La OM es una inflamación del oído medio sin referencia a la etiología o patogénesis. La OMA, una infección aguda del oído medio, es una de

las enfermedades más frecuentes en niños. Suele seguir a una infección de la vía respiratoria superior, tiene un inicio abrupto y se caracteriza por otalgia, fiebre y pérdida auditiva. OME se refiere a la presencia de líquido en el oído interno sin signos ni síntomas de infección aguda del oído. La efusión que acompaña a la OM puede persistir durante semanas o meses e interferir con la audición y deteriorar el desarrollo del habla. Es importante diferenciar OME de OMA para evitar el empleo innecesario de antimicrobianos. La otoesclerosis es un trastorno familiar de la cápsula ótica. Causa resorción ósea seguida de reemplazo excesivo con hueso esclerótico. Al final el trastorno produce inmovilización del estribo y sordera de conducción.

La sordera, o pérdida auditiva, puede desarrollarse como resultado de diversos trastornos auditivos. Puede ser conductiva, neurosensitiva o mixta. La sordera de conducción

tiene lugar cuando la transmisión de ondas sonoras desde el oído externo al interno se deteriora. La sordera neurosensitiva puede relacionarse con estructuras cocleares del oído interno o las vías nerviosas que transmiten estímulos auditivos. La pérdida auditiva neurosensitiva es consecuencia de trastornos genéticos o congénitos, traumatismo, infecciones, trastornos vasculares, tumores o fármacos ototóxicos. La pérdida auditiva en lactantes y niños pequeños deteriora el desarrollo del lenguaje y el habla. En los adultos mayores, la pérdida auditiva es una afección común que produce una pérdida significativa de bienestar social. El tratamiento de la pérdida auditiva incluye utilización de auxiliares auditivos y, en algunos casos de sordera profunda, implantación de prótesis cocleares.



TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN VESTIBULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar la función del sistema vestibular con respecto a los reflejos posturales y el mantenimiento de un campo visual estable a pesar de cambios marcados en la posición de la cabeza.
- Comparar las manifestaciones y proceso patológicos relacionados con el vértigo posicional paroxístico benigno y la enfermedad de Ménière.
- Diferenciar las manifestaciones de los trastornos vestibulares periférico y central

Sistema vestibular y reflejos vestibulares

Los órganos receptivos vestibulares, que se localizan en el oído interno, y sus conexiones con el SNC contribuyen a la actividad refleja necesaria para la postura efectiva y el movimiento en un mundo físico gobernado por el momento y el campo gravitacional[2]. Como el aparato vestibular es parte del oído interno y se localiza en la cabeza, es la posición de la cabeza y la aceleración lo que se detecta. El sistema vestibular desempeña 2 funciones generales y relacionadas. Mantiene y contribuye a la recuperación de la posición estable del cuerpo y la cabeza mediante reflejos de control y posturales, y mantiene un campo visual estable a pesar de cambios marcados en la posición de la cabeza.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DEL SISTEMA VESTIBULAR

- El sistema vestibular tiene interconexiones extensivas con vías nerviosas que controlan la visión, la audición y la función del sistema nervioso autónomo. Los trastornos del sistema vestibular se caracterizan por vértigo, nistagmo, acúfenos, náuseas y vómito, y manifestaciones del sistema nervioso autónomo.
- Los trastornos de la función vestibular pueden ser resultado de estimulación repetida del sistema vestibular como durante un viaje en automóvil, por aire y en barco (mareo por movimiento); infección

aguda de las vías vestibulares (neuritis vestibular aguda); desalojo de cálculos auditivos que participan en la *función receptora del sistema vestibular (vértigo posicional paroxístico benigno [VPPB]); o distensión del compartimiento endolinfático del oído interno (enfermedad de Ménière).*

Aparato vestibular periférico

El aparato periférico del sistema vestibular está contenido en el laberinto óseo del oído interno junto a y continuo con la cóclea del sistema auditivo. Como la cóclea, consta de 2 compartimientos llenos de líquido, un laberinto óseo externo que está lleno de perilinfa y un laberinto membranoso interno que está lleno de endolinfa[39] (figura 24-7A). El laberinto se divide en 3 canales semicirculares y un vestíbulo central o cavidad en forma de huevo que yace posterior a la cóclea y anterior a los conductos semicirculares. Suspendidos en la perilinfa y unidos por un conducto se encuentran 2 sacos laberínticos membranosos, el sáculo y el utrículo. El sáculo más pequeño se continúa con el laberinto membranoso que se extiende anteriormente hacia la cóclea a través del conducto reuniens, que se conecta con el conducto coclear. El utrículo se continúa con los conductos que se extienden hacia los conductos semicirculares posteriormente. Los receptores del sistema vestibular consisten en pequeños parches de células pilosas localizadas en la ampolla membranosa de 3 conductos semicirculares y la mácula del sáculo y el utrículo[9].

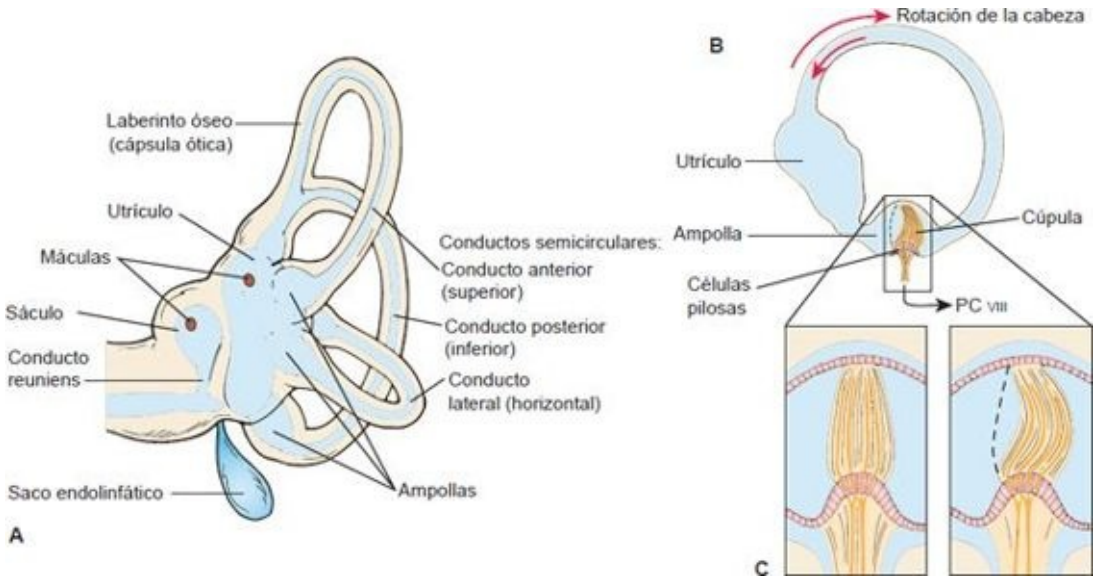


FIGURA 24-7 • (**A**) Laberinto óseo y membranoso del oído izquierdo que muestra el utrículo y el sáculo con sus máculas y 3 conductos semicirculares y su ampolla. (**B**) Ubicación de la cresta ampollar y

su conexión con la rama vestibular del PC VIII. (**C**) Ubicación de la cúpula y movimiento de las células pilosas de la cresta ampular con el movimiento de la cabeza.

Las cavidades de los 3 conductos semicirculares, los conductos lateral, anterior y posterior, se orientan en 1 de 3 planos del espacio. Los conductos laterales (horizontales) están en el mismo plano, mientras que el conducto anterior (superior) de un lado es paralelo al conducto posterior (inferior) del otro lado, y los 2 funcionan como un par. Localizado en cada conducto semicircular está un conducto semicircular correspondiente, que se comunica con el utrículo. Cada uno de estos conductos tiene un engrosamiento amplio en un extremo llamada ampolla (figura 24-7A). La ampolla de cada uno de los conductos semicirculares contiene un borde que está cubierto por epitelio sensitivo con células pilosas que se elevan hacia una cresta, llamada *cresta ampular*, la cual yace en ángulo recto respecto al conducto (figura 24-7B). Las células pilosas están inervadas por los eferentes primarios del nervio vestibular, que es una subdivisión del octavo par craneal.

Las células pilosas de la cresta ampular se extienden hacia una masa gelatinosa flexible, llamada *cúpula*, que esencialmente cierra el flujo de líquido a través de los conductos semicirculares (figura 24-7C). Cuando la cabeza comienza a girar alrededor del eje de un conducto semicircular (es decir, experimenta una aceleración angular), el momento de la endolinfa incrementa la presión en un lado de la cúpula. Esto es similar al movimiento retardado del agua en un vaso que se hace girar de repente, excepto que la endolinfa no puede fluir a través de la cúpula. En vez de ello, la endolinfa aplica una presión diferencial a ambos lados de la cúpula, detrás de los fascículos pilosos. Ya que todas las células pilosas en cada conducto semicircular comparten una orientación común, la aceleración angular en una dirección incrementa la actividad nerviosa aferente, mientras que la aceleración en la dirección opuesta la disminuye. Los impulsos de los conductos circulares tienen particular importancia en el movimiento reflejo de los ojos. El nistagmo vestibular es un fenómeno complejo que tiene lugar durante y justo después del movimiento rotacional[40]. Conforme se rota la cabeza, los ojos se mueven lentamente en la dirección opuesta y luego saltan rápido hacia atrás en la dirección de rotación para establecer un nuevo punto de fijación.

Tanto el sáculo como el utrículo tienen receptores de equilibrio llamados **máculas** que se relacionan con los cambios en la posición de la cabeza. Cada mácula es un parche epitelial plano, pequeño, que contiene células de soporte y células pilosas sensitivas, cuyos lados y bases hacen sinapsis con terminales

sensitivas del nervio vestibular (figura 24-8). Cada grupo de células pilosas tiene un número de pequeños cilios llamados *estereocilios*, más un cilio grande, el *cinocilio*. El cinocilio se localiza en un lado de la célula y los estereocilios se vuelven cada vez más cortos hacia el lado de la célula. Conexiones diminutas filamentosas unen la punta de cada esterocilio con el siguiente esterocilio más largo y por último con el cinocilio. El movimiento de la cabeza en una dirección causa el movimiento de los esterocilios contiguos y el cinocilio, la despolarización o activación del receptor y el movimiento de la cabeza en la otra dirección ocasiona la hiperpolarización o inactivación del receptor.

Las células pilosas en las máculas del utrículo y el sáculo están insertadas en una masa gelatinosa aplanada, la *membrana otolítica*, la cual está tachonada con pequeñas piedras (cristales de carbonato de calcio) llamadas *cálculos auditivos*. Aunque son pequeños, la densidad de los cálculos auditivos incrementa el peso de la membrana y su resistencia al cambio de movimiento. Cuando se inclina la cabeza, la masa gelatinosa se desplaza a su posición debido al tirón del campo gravitacional, curvando los estereocilios de las células pilosas maculares. Aunque cada célula pilosa se vuelve más o menos excitable según la dirección en que se curvan los cilios, las células pilosas se orientan en todas direcciones, lo que hace estos órganos de percepción sensibles a la estática o posición cambiante de la cabeza en relación con el campo gravitacional. En una afección llamada *vértigo posicional paroxístico benigno* (VPPB, una sensación de remolino o movimiento de giro), los cálculos auditivos se desprenden de su masa gelatinosa y producen un vértigo que es precipitado por cambios de la cabeza en la posición de decúbito.

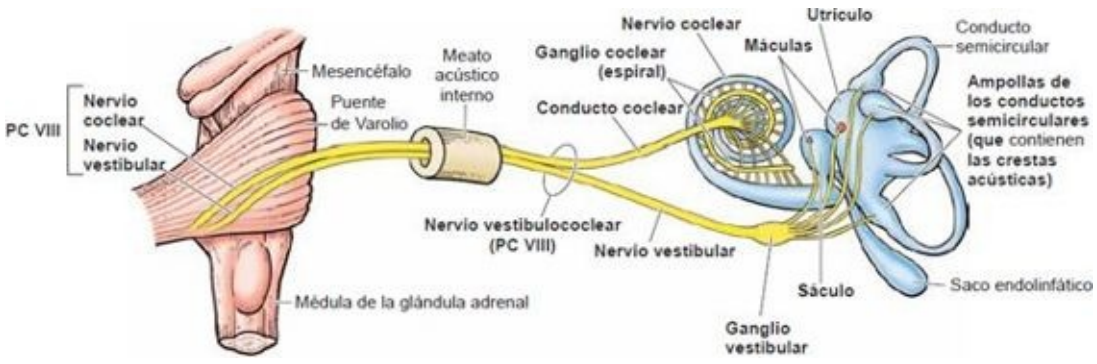


FIGURA 24-8 • Utrículo y sáculo con las máculas. Los nervios vestibulares están unidos a los receptores del equilibrio del utrículo y el sáculo llamados máculas, los cuales influyen en los cambios en la posición de la cabeza (tomada de Moore K. L., Agur A. M., & Dalley A. F. (2011). *Essential clinical anatomy* (4ª ed., p. 586, figura 7-79). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Vías nerviosas

La respuesta al desequilibrio corporal, como un tropezón, debe ser rápida y refleja. Por lo tanto, la información del sistema vestibular va directamente hacia los centros de reflejo en el tronco encefálico y no a la corteza cerebral. Las células ganglionares, homólogas de las células ganglionares de la raíz dorsal, forman ganglios aferentes: los ganglios vestibulares superiores e inferiores que inervan las células pilosas del aparato vestibular periférico. Los axones centrales de estas células ganglionares se convierten en los nervios vestibulares superior e inferior, que se vuelven parte del nervio vestibulococlear (PC VIII).

Los impulsos de los nervios vestibulares pasan inicialmente a 1 de 2 destinos: el complejo vestibular nuclear en el tronco encefálico o el cerebelo. Los núcleos vestibulares, que forman el centro integrador principal para el equilibrio, reciben también estímulos de los receptores visuales y somáticos, en particular de los propioceptores en los músculos del cuello que informan el ángulo de inclinación de la cabeza. Los núcleos vestibulares integran esta información y luego envían impulsos a los centros del tronco encefálico que controlan los movimientos oculares extrínsecos (PC III, IV y vi) y los movimientos reflejos del cuello, las extremidades y los músculos del tronco (a través de las vías vestibulo-espinales). Estos reflejos incluyen los reflejos vestibulooculares que mantienen los ojos fijos cuando la cabeza se mueve y los reflejos vestibuloespinales que permiten al sistema musculoesquelético hacer los ajustes rápidos necesarios para mantener o recobrar el equilibrio.

Las neuronas de los núcleos vestibulares también se proyectan al tálamo, la corteza temporal, el área somestética de la corteza parietal y la zona de activación de quimiorreceptores. Las proyecciones talámica y cortical constituyen la base de las experiencias subjetivas de posición en el espacio y de rotación. Las conexiones con la zona de activación de quimiorreceptores estimulan el centro del vómito en el cerebro. Se cree que esto explica las náuseas y el vómito que se experimentan en los trastornos vestibulares.

Nistagmo

El término nistagmo se refiere a los movimientos oculares rítmicos y oscilatorios involuntarios que preservan la fijación ocular en objetos estables en el campo visual durante los movimientos angulares y rotacionales de la cabeza[2]. Los reflejos vestibulooculares producen rotaciones oculares conjugadas compensatorias lentas que ocurren en dirección opuesta a la rotación de la cabeza en curso y proporcionan estabilización refleja continua

del punto de fijación binocular. Este reflejo puede demostrarse manteniendo verticalmente un lápiz enfrente de los ojos y moviéndolo de un lado a otro por un arco de 10 grados a una tasa cercana a 5 veces por segundo. A esta tasa de movimiento, el lápiz aparece borroso porque un reflejo diferente y más complejo, la búsqueda uniforme, no puede compensar con la rapidez suficiente. Sin embargo, la imagen del lápiz se define con claridad si el lápiz se mantiene en una posición estable y la cabeza se mueve en vaivén a la misma velocidad. Los movimientos oculares son los mismos en ambos casos. La razón por la que la imagen del lápiz es clara en la segunda situación es porque los reflejos vestibulooculares mantienen la imagen del lápiz en la fóvea retiniana. Cuando los reflejos vestibulooculares compensatorios realizan las rotaciones oculares conjugadas respecto a su límite físico, un movimiento conjugado muy rápido mueve los ojos en la dirección de rotación de la cabeza a un nuevo punto de fijación, seguido de un reflejo vestibuloocular lento a medida que la cabeza continúa girando más allá del nuevo punto de fijación. Este patrón de movimiento lento-rápido-lento se llama *nistagmo*. En términos clínicos, la dirección del nistagmo se denomina fase rápida del nistagmo.

El nistagmo puede clasificarse de acuerdo con la dirección del movimiento ocular: horizontal, vertical, rotatorio (de torsión) o mixto. Si la rotación de la cabeza es continua, la fricción entre la endolinfa y las paredes del conducto semicircular hace que la endolinfa gire a la misma velocidad que la cabeza y el nistagmo se adapta a una postura ocular estable. Si la rotación se detiene de manera repentina, el nistagmo vestibular reaparece en la dirección opuesta al nistagmo de aceleración angular. Esto se debe a que la inercia de la endolinfa curva de nuevo las células pilosas ampollares de la ahora ampolla estacionaria.

El nistagmo espontáneo que ocurre sin movimiento de la cabeza o estímulos visuales siempre es patológico[40]. Al parecer se presenta con más facilidad y mayor gravedad con la fatiga y en cierto grado puede estar influido por factores psicológicos. El nistagmo secundario a un proceso patológico del SNC, en contraste con el órgano terminal vestibular o fuentes nerviosas vestibulococleares, pocas veces se acompaña de vértigo. Si se presenta, el vértigo es leve. Los movimientos oculares del nistagmo pueden probarse mediante estimulación calórica o rotación.

Vértigo

Los trastornos de la función vestibular se caracterizan por una afección

llamada vértigo, en la que tiene lugar una ilusión de movimiento. Con el vértigo, la persona podría estar estacionaria y el ambiente en movimiento (es decir, vértigo objetivo), o la persona podría estar en movimiento y el ambiente estacionario (es decir, vértigo subjetivo). Las personas con vértigo a menudo describen una sensación de giro, movimiento en vaivén o caída.

El vértigo es diferente a mareo, desvanecimiento o síncope (tabla 24-1). Se considera más que un giro de uno mismo o los alrededores. El presíncope, que se distingue por una sensación de mareo o pérdida de la conciencia, suele ser causado por hipotensión postural o una lesión estenótica en la circulación cerebral que limita el flujo sanguíneo[41]. La incapacidad para mantener la marcha normal puede describirse como mareo a pesar de la ausencia de vértigo objetivo. Trastornos de entrada sensitiva (p. ej., propriocepción), neuropatía periférica, problemas de marcha o trastornos distintos de la función vestibular pueden causar marcha inestable que por lo general se corrige al tocar un objeto como una pared o mesa.

TABLA 24-1 DIFERENCIAS EN PATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES DEL MAREO RELACIONADO CON VPPB, PRESÍNCOPE Y ESTADO DE DESEQUILIBRIO

TIPO DE TRASTORNO	PATOLOGÍA	SÍNTOMAS
Vértigo posicional paroxístico benigno	Trastornos de cálculos auditivos	Vértigo iniciado por un cambio en la posición de la cabeza, que suele durar menos de 1 min
Presíncope	Hipotensión ortostática	Mareo y sensación de desvanecimiento al ponerse de pie
Desequilibrio	Déficits sensoriales (p. ej., visión, propriocepción)	Mareo e inestabilidad al caminar, en especial al dar vuelta, que se alivian con estimulación proprioceptiva adicional como tocar una pared o mesa

El vértigo o mareo puede ser consecuencia de trastornos vestibulares centrales o periféricos. Alrededor del 85% de las personas con vértigo tiene un trastorno vestibular periférico, mientras que sólo el 15% tiene un trastorno central[41]. El vértigo debido a trastornos vestibulares periféricos tiende a ser grave en intensidad y episódico o de duración breve. En contraste, el vértigo resultante de causas vestibulares centrales tiende a ser leve y constante, y de duración crónica.

Mareo por movimiento

El mareo por movimiento es una forma de vértigo fisiológico normal. Es ocasionado por la estimulación rítmica repetida del sistema vestibular, como en un viaje en automóvil, aéreo o en barco. Vértigo, malestar general, náuseas y vómito son los síntomas principales. Pueden presentarse signos autonómicos, incluidas presión arterial reducida, taquicardia y sudoración

excesiva. La hiperventilación, que suele acompañar al mareo por movimiento, produce cambios en el volumen sanguíneo y acumulación de sangre en las extremidades inferiores, lo que ocasiona hipotensión postural y a veces síncope. Algunas personas experimentan una variante del mareo por movimiento; se quejan de que sienten el movimiento oscilante del barco después de volver al suelo. Esto casi siempre desaparece después de que el sistema vestibular se acostumbra a la influencia estacionaria de estar de regreso en tierra.

Por lo general, el mareo por movimiento se suprime proporcionando señas visuales que corresponden a las señales de movimiento que el sistema vestibular recibe. Por ejemplo, asomarse por la ventanilla y ver el movimiento del ambiente cuando se experimenta el mareo relacionado con el viaje en automóvil provee al sistema vestibular la sensación visual de movimiento, pero leer un libro envía al sistema vestibular la señal errónea de que el ambiente se encuentra estable. La gravedad del mareo por movimiento suele disminuir con la exposición repetida. También pueden consumirse fármacos contra el mareo por movimiento para reducir o aminorar los síntomas. Estos fármacos suprimen la actividad del sistema vestibular.

Trastornos de la función vestibular periférica

Los trastornos de la función vestibular periférica se presentan cuando se distorsionan las señales del aparato vestibular periférico, como en el VPPB, o desequilibran por afectación unilateral de uno de los órganos vestibulares, como en la enfermedad de Ménière[42]. El oído interno es vulnerable a lesión causada por fractura de la porción petrosa de los huesos temporales; por infección de las estructuras cercanas, incluidos el oído medio y las meninges; y por toxinas que se transportan en la sangre e infecciones. El daño al sistema vestibular puede ser un efecto adverso de ciertos fármacos o de reacciones alérgicas a los alimentos. Los aminoglucósidos (p. ej., estreptomicina, gentamicina) tienen una afinidad tóxica específica para la porción vestibular del oído interno. Es posible que el alcohol ocasione episodios transitorios de vértigo. La causa del vértigo periférico se desconoce en cerca de la mitad de los casos.

La irritación grave o el daño de los órganos terminales vestibulares, o nervios, produce trastornos de desequilibrio graves que se reflejan por inestabilidad de la postura, ataxia y caída acompañada de vértigo. Con la irritación, la caída es opuesta al lado afectado. Con la destrucción, es hacia el

lado afectado. La adaptación a la estimulación asimétrica se logra en el transcurso de unos días, después de que los signos y síntomas disminuyen, y por último se pierden.

Tras la recuperación, suele haber una agudeza ligeramente reducida para la inclinación y la persona camina con una base un poco amplia para mejorar la estabilidad postural. La base neurológica de esta adaptación a la pérdida unilateral de la entrada vestibular no se entiende. Después de la adaptación a la pérdida de entrada vestibular desde un lado, la pérdida de la función del aparato vestibular opuesto produce signos y síntomas idénticos a los de la pérdida unilateral en vez de bilateral. En semanas, la adaptación es de nuevo suficiente para la locomoción e incluso para conducir un automóvil. Estas personas dependen mucho de la entrada visual y proprioceptiva desde los sensores del músculo y la articulación, y tienen dificultad de orientación grave en la oscuridad, en particular cuando van por terreno disparejo.

Vértigo posicional paroxístico benigno

El VPPB es la causa más frecuente de vértigo patológico y casi siempre se desarrolla después de la cuarta década de vida. Se caracteriza por períodos breves de vértigo, que suelen durar menos de 1 min, que son precipitados por un cambio en la posición de la cabeza. El síntoma más prominente del VPPB es el vértigo que se experimenta en la cama cuando la persona rueda hacia una posición lateral[43]. Se presenta también al entrar y salir de la cama, al agacharse o enderezarse, o al extender la cabeza para mirar. Asimismo puede activarse por paseos de entretenimiento con vueltas y giros.

Se cree que el VPPB es resultado del daño a los delicados órganos sensoriales del oído interno, los conductos semicirculares y los cálculos auditivos. El VPPB es una recurrencia común en las personas que tienen enfermedad de Ménière o sufrieron un traumatismo cefálico[43]. En las personas que experimentan VPPB los cálculos auditivos se mueven desde el utrículo hacia la endolinfa del conducto semicircular, que continúa en movimiento aun cuando la cabeza está estacionaria[44]. El movimiento de los cálculos auditivos o las partículas flotantes ocasiona que esta porción del sistema vestibular se vuelva más sensible, de modo que cualquier movimiento de la cabeza en el plano paralelo al conducto posterior puede causar vértigo y nistagmo. Por lo general hay un retraso de varios segundos entre el movimiento de la cabeza y el inicio del vértigo, que representa el tiempo que toma generar la actividad exagerada de la endolinfa. Los síntomas casi siempre se desvanecen con el movimiento continuo, tal vez porque el movimiento hace que las partículas se

redistribuyan por el sistema endolinfático y se alejen del conducto semicircular posterior.

El diagnóstico se basa en pruebas que implican un cambio en la posición de la cabeza para evocar vértigo y nistagmo, como la maniobra de Dix-Hallpike[45]. El VPPB a menudo se trata de modo exitoso con fármacos para controlar las náuseas inducidas por vértigo. Los tratamientos no farmacológicos que utilizan la maniobra de rodar y reposicionar el canalito son exitosas en muchas personas[44]. El reposicionamiento canalicular conlleva una serie de maniobras en las que la cabeza se mueve a diferentes posiciones en un esfuerzo por reposicionar los residuos flotantes en la endolinfa de los conductos semicirculares[44].

Neuronitis vestibular aguda

La neuronitis vestibular aguda, o laberintitis, representa una inflamación del nervio vestibular y se caracteriza por un inicio agudo por lo general dentro de un par de horas. Las manifestaciones incluyen vértigo, náuseas y vómito que duran varios días y no se relacionan con manifestaciones auditivas u otras manifestaciones neurológicas. Los síntomas suelen desaparecer en alrededor de 10 a 14 días. Un gran porcentaje de las personas refiere enfermedad de la vía respiratoria superior 1 a 2 semanas antes del inicio de los síntomas, lo que sugiere un origen viral. La afección también puede presentarse en personas con herpes zóster ótico. En algunos individuos, los ataques de vestibulopatía aguda recurren durante meses o años. No hay manera de determinar si una persona que experimenta un primer ataque tendrá ataques repetidos.

Enfermedad de Ménière

La enfermedad de Ménière es un trastorno del oído interno debido a distensión de su compartimiento endolinfático. La tríada clásica de síntomas comprende pérdida auditiva, vértigo y acúfenos[46]. Al parecer la lesión primaria se halla en el saco endolinfático, que se cree es la encargada de la filtración y excreción endolinfática. Se han propuesto varios mecanismos patógenos, como mayor producción de endolinfa, producción reducida de perilinfa acompañada de incremento compensatorio en el volumen del saco endolinfático y descenso de la absorción de endolinfa por mal funcionamiento del saco endolinfático o bloqueo de las vías endolinfáticas.

Etiología La causa de la enfermedad de Ménière se desconoce, pero se sabe que este síndrome tiene un origen periférico con vértigo[46]. Varias afecciones,

como traumatismo, infección, fármacos específicos (como antibióticos) y toxinas, se identifican como posibles causas de la enfermedad de Ménière[46]. La forma más común del padecimiento es una forma idiopática que se cree es causada por una simple lesión viral del sistema de transporte de líquido del oído interno. La relación entre los trastornos autoinmunitarios y la enfermedad de Ménière es un área de investigación.

Manifestaciones clínicas. La enfermedad de Ménière se distingue por episodios fluctuantes de acúfenos, sensación de plenitud del oído y vértigo rotatorio violento que a menudo vuelve a la persona incapaz de sentarse o caminar. Es necesario permanecer quieto con la cabeza fija en una posición confortable para evitar los movimientos de la cabeza que agravan el vértigo. Suelen presentarse síntomas referibles al sistema nervioso autónomo, incluidos palidez, sudoración, náuseas y vómito. Entre más grave sea el ataque, más pronunciadas son las manifestaciones autónomas. El retorno a la normalidad después de que el episodio disminuye se acompaña de pérdida auditiva fluctuante. Al inicio los síntomas tienden a ser unilaterales y producen nistagmo rotatorio secundario a desequilibrio en el control vestibular de los movimientos oculares. Como la afectación inicial suele ser unilateral y el sentido de la audición es bilateral, muchas personas con el trastorno no están conscientes del grado total de su pérdida auditiva. Sin embargo, conforme la enfermedad avanza, la persona experimentará disminución de la audición. Los episodios de vértigo disminuyen y luego desaparecen, aunque la persona podría estar inestable, en particular en la oscuridad.

Diagnóstico y tratamiento. Los métodos para diagnosticar la enfermedad de Ménière comprenden audiogramas, prueba vestibular por electronistagmografía (ENG) y radiografías de la pirámide petrosa. La administración de sustancias hiperosmolares, como glicerina y urea, a menudo producen mejoramiento auditivo temporal agudo en pacientes con enfermedad de Ménière y algunas veces se utiliza como una medida diagnóstica de hidropesía endolinfática. El diurético furosemida también puede emplearse para este propósito.

El tratamiento de la enfermedad de Ménière se centra en intentos de reducir la distensión del espacio endolinfático y pueden ser médicos o quirúrgicos. El tratamiento farmacológico consiste en medicamentos supresores (p. ej., proclorperacina, prometacina, diazepam), que actúan a nivel central para disminuir la actividad del sistema vestibular. Los diuréticos se emplean para reducir el volumen de líquido endolinfático. Se recomienda una

dieta baja en sodio además de estos medicamentos. La hormona esteroide, prednisona, podría emplearse para mantener una audición satisfactoria y resolver el mareo.

Los métodos quirúrgicos incluyen la creación de una derivación endolinfática en la que el exceso de endolinfa se desvía del oído interno al espacio subaracnoideo o el mastoides (operación del saco endolinfático) y la sección del nervio vestibular. Avances en la sección del nervio vestibular han facilitado la vigilancia de los potenciales de los PC VII y VIII.

Trastornos de la función vestibular central

El nistagmo anómalo y el vértigo pueden ser resultado de lesiones del SNC que afectan el cerebelo y el tronco encefálico inferior. Las causas centrales del vértigo comprenden isquemia del tronco encefálico, tumores y esclerosis múltiple. Cuando la causa del vértigo es isquemia del tronco encefálico, suele relacionarse con otros signos del tronco encefálico como diplopía, ataxia, disartria o debilidad facial. La compresión de los núcleos vestibulares por tumores cerebelares que invaden el cuarto ventrículo produce signos y síntomas cada vez más graves. Además del nistagmo anómalo y el vértigo, el vómito y una marcha amplia y distáxica se vuelven cada vez más evidentes.

En el nistagmo derivado centralmente el movimiento suele ser en ambas direcciones (es decir, pendular). En contraste con el nistagmo generado periféricamente, el nistagmo que se deriva del SNC es más o menos constante más que episódico, puede ocurrir en cualquier dirección en vez de principalmente en las dimensiones horizontal o torsional (rotatorio), a menudo cambia de dirección a través del tiempo y no puede suprimirse mediante fijación visual. La inducción repetida de nistagmo produce disminución rápida o «fatiga» del reflejo con anomalías periféricas, pero la fatiga no es característica de lesiones centrales. El nistagmo anómalo puede dificultar la lectura y otras tareas que requieren control posicional ocular.

Diagnóstico y tratamiento de trastornos vestibulares

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de los trastornos vestibulares se basa en la descripción de los síntomas, el antecedente de traumatismo o exposición a agentes que destruyen las estructuras vestibulares y la exploración física. Los métodos de exploración física incluyen prueba de Romberg, evaluación de la marcha y

observación de la presencia de nistagmo[47]. Otras pruebas de la función vestibular son ENG y prueba de estimulación calórica[47].

En lesiones periféricas, el nistagmo suele ser horizontal y con un componente rotatorio; la pulsación rápida por lo general golpea lejos del lado enfermo. Pueden emplearse varios tipos de maniobras para provocar vértigo y observar el nistagmo. Por lo común, el examinador pide a la persona que se siente derecha en una mesa de exploración con la cabeza girada hacia él y sus ojos enfocados en su dedo. Luego se apoya de modo adecuado a la persona y se le hace descender rápidamente hacia la posición supina con la cabeza extendiéndose sobre el extremo superior de la mesa y colocada 30° más abajo que el cuerpo. Se observa si la persona presenta nistagmo durante 30 s mientras está en esa posición. La prueba puede realizarse con la cabeza girada hacia cualquier lado o con la persona mirando hacia el frente.

El vértigo que surge de lesiones centrales tiende a presentarse de modo gradual y el nistagmo no siempre está presente, puede ocurrir en cualquier dirección y disociarse en los 2 ojos. El ENG a menudo es útil para documentar las características del nistagmo. La evaluación adicional del vértigo central casi siempre requiere IRM.

Prueba de Romberg. La prueba de Romberg se utiliza para demostrar trastornos de la función vestibular estática. Se pide a la persona a examinar que se ponga de pie con los pies juntos y los brazos extendidos hacia delante a fin de observar el grado de bamboleo y estabilidad de los brazos. Cuando las pistas visuales se retiran, la estabilidad postural se basa en la sensación propioceptiva de articulaciones, músculos y tendones, y de la recepción vestibular estática. El incremento significativo del bamboleo y una tendencia de los brazos a desplazarse hacia el lado de la deficiencia indican deficiencia en la entrada estática vestibular.

Si la entrada vestibular es muy deficiente, el individuo cae hacia el lado deficiente. Debe tenerse cuidado porque los defectos de la proyección propioceptiva hacia el prosencéfalo también producen cierto desplazamiento de los brazos e inestabilidad postural hacia el lado deficiente. La deficiencia puede atribuirse al sistema vestibular sólo si la discriminación de 2 puntos y la sensación vibratoria desde las extremidades inferiores y superiores son bilateralmente normales.

Electronistagmografía. La ENG es un examen que registra los movimientos oculares en respuesta a estimulación vestibular, visual, cervical (vértigo activado por entrada somatosensorial de movimientos de la cabeza y el

cuello), rotacional y posicional. Los electrodos se colocan laterales al canto externo de cada ojo y arriba y abajo de cada ojo. Un electrodo basal se coloca en la frente. Con el ENG puede cuantificarse la velocidad, frecuencia y amplitud de nistagmo espontáneo o inducido y los cambios en estas mediciones inducidos por la pérdida de fijación, con los ojos abiertos o cerrados. Las ventajas del ENG consisten en que se administra fácilmente, no es invasivo, no interfiere con la visión y no es necesario inmovilizar la cabeza[50].

Estimulación calórica. La prueba calórica requiere elevar la cabeza 30° e irrigar cada canal auditivo externo por separado con 30 ml a 50 ml de agua helada. Los cambios resultantes de temperatura, que se realizan a través de la porción petrosa del hueso temporal, preparan las corrientes de convección en la endolinfa que imitan los efectos de la aceleración angular. En una persona inconsciente con un tronco encefálico funcional y reflejos oculovestibulares intactos, los ojos muestran un nistagmo que dura 2 min a 3 min, con el componente lento hacia el oído irrigado seguido de un rápido movimiento que se aleja del oído. Con deterioro de la función del tronco encefálico, la respuesta se distorsiona y por último desaparece. Una ventaja del método de estimulación calórica es la capacidad para probar el aparato vestibular en un lado a la vez. La prueba nunca se efectúa en personas que no tienen un tímpano intacto o en quienes tienen acumulaciones de sangre o líquido detrás del tímpano.

Tratamiento

Métodos farmacológicos. De acuerdo con la causa, el vértigo puede tratarse por medios farmacológicos. Hay 2 tipos de medicamentos para tratar el vértigo[48]. El primer tipo son los fármacos que se utilizan para suprimir la ilusión de movimiento. Incluyen antihistamínicos y anticolinérgicos que suprimen el sistema vestibular. Aunque los antihistamínicos se han usado por largo tiempo en el tratamiento del vértigo, se sabe poco de su mecanismo de acción. El segundo tipo comprende fármacos para aliviar las náuseas y el vómito que suelen acompañar a la afección.

Ejercicios de rehabilitación vestibular. Está demostrado que la rehabilitación vestibular es útil para tratar trastornos vestibulares periféricos[49]. Por lo general, los terapeutas físicos participan en el desarrollo de un programa que incluye ejercicios para habituarse, ejercicios de reentrenamiento del equilibrio

y un programa de acondicionamiento general para que las personas lo realicen en casa[49]. Los ejercicios para habituarse aprovechan la fatiga fisiológica de la respuesta neurovegetativa al movimiento repetitivo o estimulación posicional y se practican para disminuir el vértigo inducido por movimiento, mareo e inestabilidad. Los ejercicios se seleccionan para desencadenar los síntomas vestibulares. La persona se mueve rápido hacia la posición que causa los síntomas, mantiene dicha posición hasta que los síntomas disminuyen (es decir, fatiga de la respuesta neurovegetativa), se relaja y luego repite el ejercicio un número prescrito de veces. Los ejercicios suelen repetirse 2 veces al día.

Los ejercicios de reentrenamiento del equilibrio consisten en actividades dirigidas a mejorar componentes individuales del equilibrio que podrían ser anómalas. Los ejercicios de acondicionamiento general, una parte vital del proceso de rehabilitación, se individualizan según las preferencias y el estilo de vida del paciente. Se recomienda que la persona practique estos ejercicios cerca de 5 veces por semana.

RESUMEN

El sistema vestibular desempeña una función esencial en el sentido de equilibrio, el cual está estrechamente integrado con los sentidos visual y proprioceptivo (posición). Los receptores en los conductos semicirculares, utrículo y sáculo del sistema vestibular, localizados cerca del oído interno, responden a cambios en la aceleración lineal y angular de la cabeza. Las fibras nerviosas vestibulares

viajan en el PC VIII hacia los núcleos vestibulares en la unión de la médula y el puente de Varolio; algunas fibras pasan por los núcleos hacia el cerebelo. Las conexiones cerebelares son necesarias para los movimientos coordinados uniformes temporales durante movimientos de inclinación y aceleración angular continuos de la cabeza. Los núcleos vestibulares también se conectan con los núcleos de los nervios oculomotor (PC III), troclear (PC iv) y abducens (PC vi) que controlan el movimiento ocular. *Nistagmo* es un término que se utiliza para describir los movimientos oculares controlados por el vestíbulo que tienen lugar en respuesta a movimientos angulares y rotacionales de la cabeza. El tracto vestibuloespinal, que proporciona el control del tono muscular en los músculos axiales, incluidos los de la espalda, provee el apoyo para mantener el equilibrio. Las neuronas de los núcleos vestibulares se proyectan también hacia el tálamo, la corteza temporal y el área somestética de la

corteza parietal. Las proyecciones talámica y cortical proporcionan la base para las experiencias subjetivas de la posición en el espacio y de rotación y vértigo.

Vértigo, una sensación ilusoria de movimiento de uno mismo o el entorno, acúfenos y pérdida auditiva son manifestaciones frecuentes de la disfunción vestibular, lo mismo que manifestaciones autónomas como transpiración, náuseas y vómito. Los trastornos comunes del sistema vestibular incluyen mareo por movimiento, VPPB y enfermedad de Ménière.

El VPPB es una afección que se cree causada por partículas flotantes en el conducto semicircular posterior. Se presenta como un inicio repentino de mareo o vértigo provocado por ciertos cambios en la posición de la cabeza. La enfermedad de Ménière, que se debe a acumulación excesiva de endolinfa, se caracteriza por episodios incapacitantes, graves de acúfenos; sensaciones de

plenitud del oído; y vértigo rotatorio violento. El diagnóstico de los trastornos vestibulares se basa en la descripción de los síntomas, antecedentes de traumatismo o exposición a agentes destructivos para las estructuras vestibulares y pruebas de movimientos oculares (es decir, nistagmo) y de control muscular del balance y el equilibrio. Entre los métodos que se emplean en el tratamiento del vértigo que acompaña a los trastornos vestibulares están los ejercicios para habituarse y los fármacos contra el vértigo. Estos fármacos disminuyen la excitabilidad de las neuronas en el núcleo vestibular.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una madre observa que su hijo de 13 meses de edad está irritable, se jala la oreja y se niega a comer su desayuno. Cuando le toma la temperatura, ésta es de 37.8 °C. Aunque el niño acude a la guardería, la madre lo mantuvo en casa e hizo una cita con el pediatra. En el consultorio del médico, su temperatura es de 37.9 °C, está un poco irritable y tiene un exudado nasal claro. Su membrana timpánica izquierda muestra características y motilidad normales en la otoscopia neumática. Su membrana timpánica

derecha está eritematosa y con motilidad reducida en la otoscopia neumática.

A. ¿Qué factores de riesgo están presentes que predisponen a este niño al desarrollo de OMA?

B. ¿Estos signos y síntomas son característicos de OM en un niño de esta edad?

C. ¿Cuáles son los patógenos más probables? ¿Qué tratamiento sería el indicado?

D. Más tarde en la semana, la madre nota que el niño no parece escuchar tan bien como lo hacía antes de que se presentara la infección. ¿Es esta una situación común y debe preocuparse la madre por la pérdida transitoria de la audición en un niño de esta edad?

2. Una nieta está preocupada porque su abuelo está «perdiendo su audición». A últimas fechas se ha mantenido alejado de las reuniones sociales que siempre había disfrutado, diciendo que todo mundo balbucea. Se niega a aceptar que algo malo pasa con su audición. Sin embargo, se queja de que sus oídos le han estado zumbando desde hace algún tiempo.

A. ¿Cuáles son las manifestaciones comunes de la pérdida auditiva en los adultos mayores?

B. ¿Qué tipo de evaluación sería apropiada para determinar si este hombre tiene una pérdida auditiva y el grado de dicha pérdida?

C. ¿Qué cosas podría hacer la nieta para que su abuelo la escuche mejor cuando platica con él?

3. Un varón de 70 años de edad se queja de que siente «como si la habitación se moviera» y le dan náu-seas cuando gira en la cama o se inclina repentinamente. Esto suele ceder una vez que ha estado de pie durante un rato. Le han dicho que sus síntomas son consistentes con el VPPB.

A. ¿Cuál es la fisiopatología relacionada con el vértigo de este varón?

B. ¿Por qué ceden los síntomas una vez que está de pie durante un rato?

C. ¿Qué métodos existen para el tratamiento del trastorno?

Referencias

1. Jenson S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
3. Hersh S. P. (2010). Cerumen: Insights and management. *Annals of Long-Term Care* 18(7), 39–42.
4. Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B.O., et al. (2012). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing*. Philadelphia, PA: FA Davis.
5. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Morbidity and mortality weekly report. Estimated burden of acute otitis externa—United States, 2003–2007. [Online]. Available: http://content.ebscohost.com.libdb.fairfield.edu/pdf25_26/pdf/ddd/rzh/2011063567.pdf?T=P&P=-AN&K=2011063567&S=R&D=rzh&EbscoContent=dGJyMNHX8kSepq84zdnyOLCmr0mep7JSs624 Retrieved September 29, 2011.
6. Kaushek V., Malik T., Saeed S. R. (2010). Interventions for acute otitis externa. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1), CD004740.
7. Handley R. T. (2009). Otitis externa: Treatment is easy, but a missed diagnosis can be fatal. *Official Journal of the American Academy of Physician Assistants* 22(2), 44–49.
8. Danner C. J. (2006). Eustachian tube function and the middle ear. *Otolaryngologic Clinics of North America* 39, 1221–1235.
9. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form: Human function: Essentials of anatomy and physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Karahatay S., Yilmaz Y. F., Birkent H., et al. (2008). Middle ear barotrauma with hyperbaric oxygen therapy: Incidence and the predictive value of the nine-step inflation/deflation test and otoscopy. *Ear, Nose, & Throat Journal* 87(12), 684–688.
11. Coker T. R., Chan L. S., Newberry S. J., et al. (2010). Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children. *Journal of American Medical Association* 304(19), 2161–2169.
12. Hall-Stoodley L., Hu F. Z., Gieske A., et al. (2006). Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *Journal of the American Medical Association* 296, 202–211.
13. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. (2004). Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 113(5), 1451–1465.
14. Paradise J. L., Feldman H. M., Campbell T. F., et al. (2007). Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. *The New England Journal of Medicine* 356(3), 248–261.
15. Rash E. M. (2004). Recognize cholesteatomas early. *The Nurse Practitioner* 29(2), 23–27.
16. Michaels L., Soulek S. (2011). Origin and growth of otosclerosis. *Acta Oto-Laryngologica* 131(5), 460–468.
17. Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Felix-Trujillo M. M., Valdez-Martinez E., Ramirez J. E., et al. (2009). Surgical and medical treatment of hearing loss in mixed otosclerosis. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 118(12), 859–865.
19. Gates G. A., Mills J. H. (2005). Presbycusis. *Lancet* 366, 1111–1119.
20. Pirodda A., Borghi C., Ferri G. G. (2010). Drugs and tinnitus: A review of a controversial matter. *Audiological Medicine* 8, 1–4.
21. American Tinnitus Association. (2011). Tinnitus. [Online]. Available: http://www.ata.org/. Retrieved October 9, 2011.
22. Lockwood A. H. (2005). Tinnitus. *Neurologic Clinics* 23, 893–900.
23. Joint Commission on Infant Hearing. (2007). Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. [Online]. Available: http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/898.full.pdf. Retrieved October 11, 2011.

24. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. (2010). Statistics about hearing disorders, ear infections, and deafness. [Online]. Available: http://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/Pages/quick.aspx. Retrieved October 9, 2011.
25. Nadol J. G. (1993). Hearing loss. *The New England Journal of Medicine* 329, 1092–1101.
26. American Speech–Language–Hearing Association. (2011). Type, degree, and configuration of hearing loss. [Online]. Available: http://www.asha.org/public/hearing/disorders/types.htm. Retrieved October 9, 2011.
27. Willems P. J. (2000). Genetic causes of hearing loss. *The New England Journal of Medicine* 342, 1101–1109.
28. McNamara S. (2010). Managing acoustic neuroma: Observation, surgery, or radiation? *British Journal of Neuroscience* 6(7), 325–328.
29. Talaska A. E., Schacht J. (2010). The ototoxic drug dilemma: You live, hair cells die. *Hearing Health* 27(3), 39–42.
30. Campbell K. C.M. (2011). Detection of ototoxicity. *Seminars in Hearing* 32(2), 196–202.
31. Iverson K. C., Bhatti P. T., Falcone J., et al. (2011). Cochlear implantation using thinfilm array electrodes. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 144(6), 934–939.
32. National Institute of Deafness and Other Communication Disorders. (2011). Cochlear implants. [Online]. Available: http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/coch.asp. Retrieved October 9, 2011.
33. Bhetwal N., McConaghy J. R. (2007). The evaluation and treatment of children with acute otitis media. *Primary Care Clinics in Office Practice* 34, 59–70.
34. Ko J. Y. (2010). Presbycusis and its management. *British Journal of Nursing* 19(3), 160–165.
35. Bance M. (2007). Hearing and aging. *Canadian Medical Association Journal* 176, 925–927.
36. Schneider J. M., Gopinath B., McMahon C. M., et al. (2010). Role of general practitioners in managing age-related hearing loss. *The Medical Journal of Australia* 192(1), 20–23.
37. Jupiter T. (2009). Screening for hearing loss in the elderly using distortion product otoacoustic emissions, pure tones, and a self-assessment tool. *American Journal of Audiology* 18, 99–107.
38. McCarter D. F., Courtney U., Pollart S. M. (2007). Cerumen impaction. *American Family Physician* 75(10), 1523–1528.
39. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
40. Rucker J. C. (2008). An update on acquired nystagmus. *Seminars in Ophthalmology* 23(2), 91–97.
41. De Stefano A., Kulamarva G., Citraro L., et al. (2011). Spontaneous nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. *American Journal of Otolaryngology* 32(3), 185–189.
42. Agraval Y., Minor L. B. (2010). Physiologic effects on the vestibular system in Ménière's disease. *Otolaryngologic Clinics of North America* 43(5), 985–993.
43. Kansu L., Avci S., Yilmaz I., et al. (2010). Long term follow-up of patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Acta OtoLaryngologica* 130, 1009–1113.
44. Sugita-Kitajima A., Sato S., Mikami K., et al. (2010). Does vertigo disappear only by rolling over? Rehabilitation for benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Oto-Laryngologica* 130, 84–88.
45. Savitz S. I., Caplan L. R. (2005). Vertebrobasilar disease. *The New England Journal of Medicine* 352, 2618–2626.
46. Rhoades R., Bell D. R. (Eds.). (2009). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
47. Valente M., McCaslin D. (2011). Vestibular disorders and evaluation of the pediatric patient. *American Speech-Language-Hearing Association Leader* 16(3), 12–15.
48. Hain T. C., Yacovino D. (2005). Pharmacologic treatment of persons with vertigo. *Neurologic Clinics* 23, 831–853.
49. Alghwiri A. A., Marchetti G. F., Whitney S. L. (2011). Content comparison of self-report measures used in vestibular rehabilitation based on the international classification of functioning, disability and health. *Physical Therapy* 91(3), 346–357.

50. Chawla N., Olshaker J. S. (2006). Diagnosis and management of dizziness and vertigo. *The Medical Clinics of North America* 90, 291–304.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 7

Trastornos del sistema hematopoyético

La Sra. Cretena, una mujer de 48 años, acude a su examen físico anual. Se queja de fatiga y menstruaciones abundantes en los últimos 6 meses. Tiene 4 hijos y un empleo de tiempo completo por lo que no había pensado mucho en la fatiga hasta que habló con un amigo, quien le recomendó hacerse una prueba de concentración de hemoglobina. Los datos de laboratorio fueron los siguientes: GR = 4,2 × 10^6/mm^3 (3,6 a 5 × 10^6/mm^3 para las mujeres), hematocritos = 35% (del 36 % al 48% [mujeres] y hemoglobina = 10 g/dl (12,0 g/dl a 16,0 g/dl)[1]. Sus índices de eritrocitos señalan una anemia microcítica hemocrómica. Se le dijo que padecía anemia ferropénica y que debía tomar sulfato ferroso 3 veces al día y regresar a una consulta de seguimiento a las 2 semanas.

Elementos formes y el sistema hematopoyétioc

25

Sheila Grossman

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE Y FORMACIÓN DE LOS ELEMENTOS FORMES
Plasma
Proteínas del plasma
Elementos formes
Eritrocitos
Leucocitos
Trombocitos
Formación de los elementos formes (hematopoyesis)
Precursores de los elementos formes
Regulación de la hematopoyesis
Trastornos de las células madre hematopoyéticas
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Recuento sanguíneo o hemograma
Velocidad de sedimentación globular
Aspiración y biopsia de médula ósea

La Sra. Cretena, una mujer de 48 años, acude a su examen físico anual. Se

queja de fatiga y menstruaciones abundantes en los últimos 6 meses. Tiene 4 hijos y un empleo de tiempo completo por lo que no había pensado mucho en la fatiga hasta que habló con un amigo, quien le recomendó hacerse una prueba de concentración de hemoglobina. Los datos de laboratorio fueron los siguientes: GR = 4,2 × 10^6/mm^3 (3,6 a 5 × 10^6/mm^3 para las mujeres), hematocritos = 35% (del 36 % al 48% [mujeres] y hemoglobina = 10 g/dl (12,0 g/dl a 16,0 g/dl)[1]. Sus índices de eritrocitos señalan una anemia microcítica hemocrómica. Se le dijo que padecía anemia ferropénica y que debía tomar sulfato ferroso 3 veces al día y regresar a una consulta de seguimiento a las 2 semanas.



COMPOSICIÓN DE LA SANGRE Y FORMACIÓN DE LOS ELEMENTOS FORMES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la composición y funciones del plasma.
- Describir los elementos que forman la sangre y citar sus funciones y el tiempo que viven.
- Seguir el proceso de la hematopoyesis desde la célula madre a la célula sanguínea madura

Cuando la sangre es extraída por medios artificiales del cuerpo para hacer una prueba o cuando sale del cuerpo debido a una lesión vascular, se coagula en menos de 30 min a 60 min. El coágulo contiene los componentes celulares de la sangre enredados en fibrina insoluble formada por polimerización del fibrinógeno soluble de la proteína plasmática. La parte líquida restante de la sangre coagulada es el suero líquido amarillo. Este suero ya no contiene fibrinógeno, porque se consumió en la formación del coágulo. La adición de un anticoagulante (p. ej., heparina o citrato) a la sangre extraída de la circulación por flebotomía genera un espécimen de sangre entera. Cuando un espécimen de sangre entera se centrifuga, se separa en 3 capas distintas (figura 25-1).

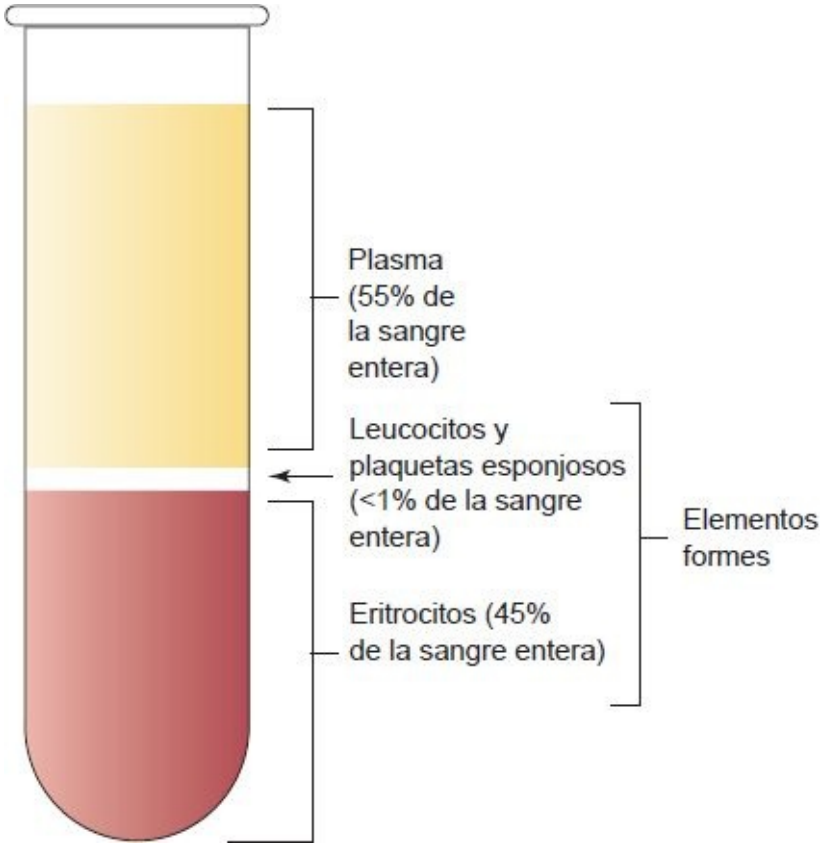


FIGURA 25-1 • Estratificación de los componentes de la sangre en una muestra de sangre anticoagulada y centrifugada.

La capa del fondo (aproximadamente del 42% al 47% del volumen de sangre entera) contiene eritrocitos o glóbulos rojos (GR). El hematocrito, una prueba sanguínea, es la relación entre este volumen de GR empaquetados en la capa del fondo y el volumen total de sangre dentro del tubo de ensayo. La capa intermedia de apariencia esponjosa (alrededor del 1%) que contiene los leucocitos o glóbulos blancos es blanca o gris y se denomina capa leucocítica[2]. Arriba de los leucocitos está una capa delgada de trombocitos o plaquetas que no es discernible a simple vista. El líquido translúcido amarillento que se forma en la parte superior de las células es el plasma, el cual comprende alrededor del 55% del volumen total. La principal diferencia entre plasma y suero es la presencia de fibrinógeno en el plasma de una muestra de sangre entera centrifugada y anticoagulada. El suero no contiene fibrinógeno porque el que estaba presente en la sangre sin coagular se utilizó en la formación del coágulo.

PUNTOS CLAVE

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

- Los más abundantes de los elementos formes, los eritrocitos o GR, se ocupan del transporte de oxígeno y dióxido de carbono.
- Los leucocitos, o glóbulos blancos, cumplen varias funciones en la inmunidad y la inflamación.
- Las plaquetas son pequeños fragmentos que intervienen en la coagulación de la sangre.

Plasma

El plasma, un líquido, está constituido por del 90% al 91% de agua por peso, del 6,5% al 8% de proteínas por peso y el 2% de otras pequeñas sustancias moleculares (tabla 25-1). El agua del plasma funciona como un vehículo para los materiales que se transportan en la sangre. Como medio de transporte, el plasma lleva nutrientes desde el tubo digestivo y oxígeno desde los pulmones a las células del cuerpo al tiempo que recoge los desechos celulares para entregarlos a los órganos que se encargan de la excreción. También transporta hormonas y facilita el intercambio de mediadores químicos. El plasma participa en el equilibrio electrolítico y en el acidobásico, y contiene las proteínas plasmáticas que contribuyen a la regulación osmótica de los líquidos corporales. Además, ya que el agua posee una gran capacidad para conservar el calor, el plasma absorbe y distribuye gran parte del calor que se genera en el cuerpo.

Proteínas del plasma

Son los solutos más abundantes del plasma. La presencia de estas proteínas es lo que distingue la composición del plasma de la del líquido intersticial. Los principales tipos de proteínas plasmáticas son albúmina, globulinas y fibrinógeno. Excepto por las hormonas transportadas por la sangre y las γ-globulinas, la mayor parte de las proteínas plasmáticas se produce en el hígado, que las secreta hacia la sangre. La albúmina es la más abundante y constituye un total aproximado del 54% de las proteínas plasmáticas. No atraviesa los poros de la pared capilar para entrar al líquido intersticial y, por lo tanto, contribuye a la presión osmótica del plasma y al mantenimiento del volumen sanguíneo. La albúmina también funciona como un transportador de ciertas sustancias y actúa como una solución amortiguadora de la sangre.

TABLA 25-1 COMPONENTES DEL PLASMA

PLASMA	PORCENTAJE DE VOLUMEN DEL PLASMA	DESCRIPCIÓN
Agua	90-91	
Proteínas	6,5-8	
Albúmina		54% de las proteínas del plasma
Globulinas		38% de las proteínas del plasma
Fibrinógeno		7% de las proteínas del plasma
Otras sustancias	1-2	Hormonas, enzimas, carbohidratos, grasa, aminoácidos, gases, electrolitos, productos de excreción

Las globulinas comprenden cerca del 38% de las proteínas plasmáticas. Hay 3 tipos de globulinas: las α -*globulinas*, que transportan bilirrubina y esteroides; las β -*globulinas*, que transportan hierro y cobre; y las γ-*globulinas*, que son los anticuerpos del sistema inmunitario.

El fibrinógeno constituye alrededor del 7% de las proteínas plasmáticas. Es una proteína soluble que se polimeriza para formar la proteína insoluble fibrina durante la coagulación de la sangre. El 1% restante de las proteínas circulantes está formado por hormonas, enzimas, complemento y transportadores de los lípidos.

Elementos formes de la sangre

Incluyen eritrocitos, leucocitos y plaquetas, que se originan en la médula ósea[2]. En la figura 25-2 se ilustra un frotis de sangre. No todas las células de la sangre, o elementos formes, son células verdaderas. Los eritrocitos carecen de núcleo u orgánulos, y las plaquetas sólo son fragmentos celulares. La mayor parte de los elementos formes no se divide. Por lo tanto, la división celular en la médula ósea tiene que renovarlas continuamente. En la tabla 25-2 se listan los valores normales de los elementos formes.

Eritrocitos

Los eritrocitos, o glóbulos rojos (GR), son los más numerosos de los elementos formes. Son pequeños discos bicóncavos con un diametro promedio de 7,8 µm y un espesor cercano a 2,5 µ m[1]. El volumen medio de un GR promedio es de aproximadamente 90 μm^{3} [1]. Los GR poseen un area superficial enorme y se deforman con facilidad tomando casi cualquier configuracion para pasar por los pequenos vasos capilares del sistema circulatorio[1].

Contienen la proteina transportadora de oxigeno, *hemoglobina*, cuya funcion es transportar oxigeno. Los GR puede concentrar hemoglobina en el liquido celular hasta aproximadamente 34 gramos por cada 100 ml de celulas[1].

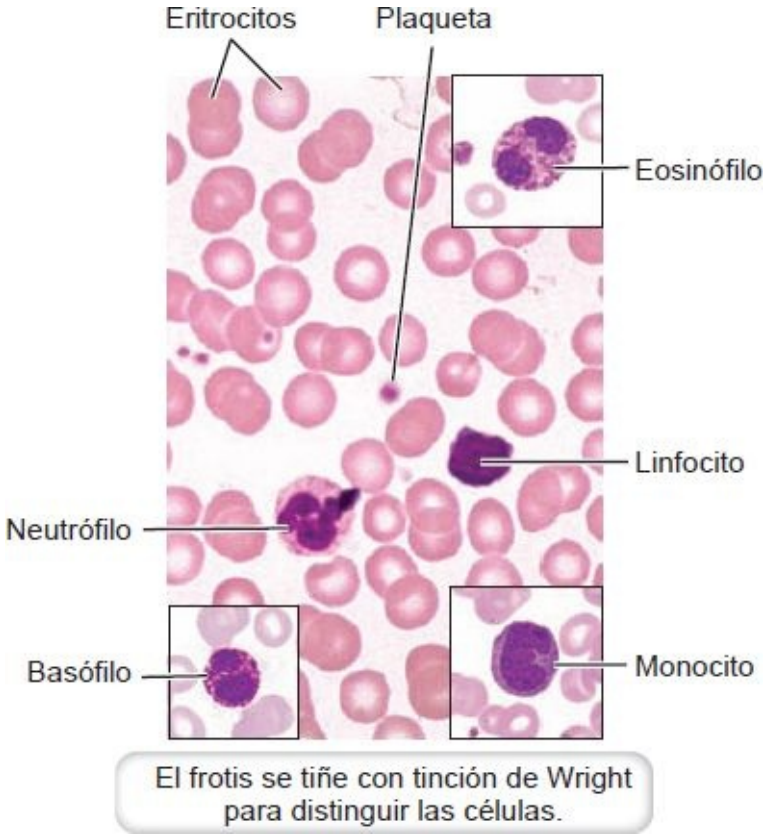


FIGURA 25-2 • Frotis de sangre. Un extendido de sangre permite ver sus componentes (de McConnell T. H., & Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 380, figura 10-2 #3). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

El 90% de los eritrocitos, cuyo origen es la médula ósea, vive alrededor de 120 días en la circulación y luego son fagocitados en la médula ósea, el bazo y el hígado[2]. El otro 10% de GR se descompone y excreta pequeñas cantidades de hemoglobina hacia el sistema circulatorio[2]. Los precursores de los eritrocitos en la médula ósea poseen núcleos, pero no sólo expelen sus núcleos, sino también todos los orgánulos antes de entrar a la circulación. Aunque los eritrocitos carecen de orgánulos, tienen enzimas solubles, incluida anhidrasa carbónica, dentro de su citosol. Esta enzima facilita la formación de ácido carbónico a partir de dióxido de carbono y agua, que a su vez se disocia en bicarbonato e iones de hidrógeno. Por consiguiente, los eritrocitos también contribuyen al transporte de dióxido de carbono y la regulación del equilibrio acidobásico, y se les considera un amortiguador acidobásico superior[1].

Leucocitos

También conocidos como glóbulos blancos, miden de 10 µm a 12 µm de diámetro y por consiguiente son mucho más grandes que los GR[2]. No obstante, constituyen sólo el 1% del volumen total de la sangre. Se originan en la médula ósea y circulan por todos los tejidos linfoides del organismo. Los leucocitos son factores clave en la defensa contra las enfermedades de las siguientes maneras:

- Se encargan de la respuesta inmunitaria que protege contra los microorganismos que causan enfermedades.
- Identifican y destruyen células cancerosas.
- Participan en la respuesta inflamatoria y la curación de heridas.

Por lo general, los leucocitos se clasifican en 2 grupos con base en la presencia o ausencia de gránulos específicos prominentes en su citoplasma (figura 25-3). Los que contienen gránulos específicos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) se clasifican como *granulocitos* y los que carecen de gránulos (linfocitos y monocitos), como *agranulocitos*[2].

Granulocitos. Son esféricos y tienen núcleos multilobulares distintivos. Son células fagocíticas que se identifican por sus gránulos citoplásmicos. Poseen 2 tipos de gránulos: *gránulos específicos* que enlazan componentes de tinción neutros, básicos o ácidos, y *gránulos azurófilos*. Los gránulos azurófilos se tiñen de color púrpura y son lisosomas[1]. Los granulocitos se dividen en 3 tipos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos, según las propiedades de tinción de sus gránulos específicos.

Neutrófilos. Constituyen del 55% al 65% del total de leucocitos; poseen gránulos que son neutros y, por tanto, no se tiñen con tinción ácida o básica[2]. Puesto que estas células tienen núcleos que están divididos en 3 a 5 lóbulos, a menudo se denominan polimorfos o *leucocitos polimorfonucleares* o *PMN*[2].

TABLA 25-2 HEMOGRAMA

ELEMENTOS FORMES	CANTIDAD DE CÉLULAS/µL (UNIDADES SI)	PORCENTAJE DE LEUCOCITOS
Recuentos de eritrocitos	Varón: $4{,}2\text{-}5{,}4 \times 10^6$/µl ($4{,}25\text{-}4 \times 10^{12}$/l) Mujer: $3{,}6\text{-}5{,}0 \times 10^6$/µl ($3{,}6\text{-}5{,}0 \times 10^{12}$/l)	
Leucocitos	$4{,}8\text{-}10{,}8 \times 10^3$/µl ($4{,}8\text{-}10{,}8 \times 10^9$/l)	
Recuento diferencial		
Granulocitos		
Neutrófilos		
Segs		47–63
Células en banda		0–4
Eosinófilos		0–3
Basófilos		0–2
Linfocitos		24–40
Monocitos		4–9
Recuento de plaquetas	$150\text{-}400 \times 10^3$	

ÍNDICES DEL HEMOGRAMA
VCM (volumen corpuscular medio) 80 fl a 100 fl.
HCM (hemoglobina corpuscular media) 27 pg/célula 34 pg/célula.
CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media) 31 g/dl a 35 g/dl.

Los neutrófilos se ocupan principalmente de mantener normales las defensas del huésped contra bacterias y hongos invasores, desechos celulares y una variedad de sustancias extrañas. El citoplasma de los neutrófilos maduros tiene 3 tipos de gránulos:

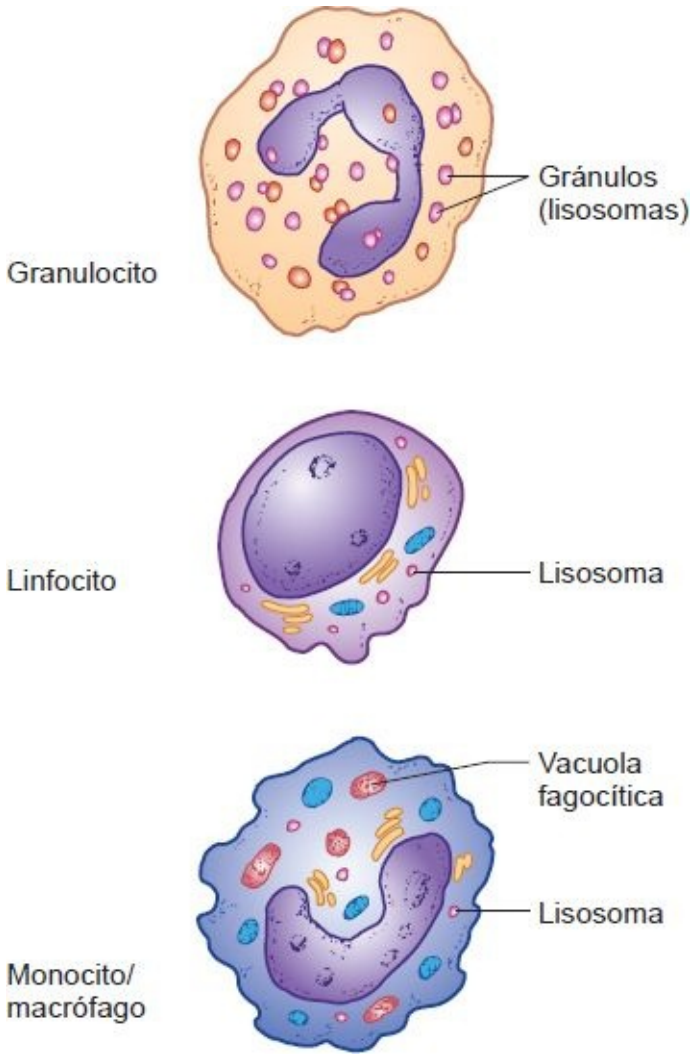


FIGURA 25-3 • Leucocitos.

1. Gránulos específicos pequeños que contienen activadores del complemento y agentes bacteriostáticos y bactericidas.
2. Gránulos más grandes azurófilos que contienen peroxidasas y otras enzimas hidrolíticas.
3. Gránulos terciarios recién descubiertos, los cuales contienen proteínas que, según se cree, facilitan el movimiento y la migración del neutrófilo[2].

Los neutrófilos son muy móviles y son las primeras células en ir hacia una zona con daño tisular. Su migración es resultado de la liberación de moléculas de adhesión sobre la superficie del neutrófilo, la cual se conecta con ligandos sobre las células endoteliales[2]. Los neutrófilos tienen su origen en los mieloblastos que se encuentran en la médula ósea (figura 25-4). Los

mieloblastos son los precursores comprometidos de la vía de los granulocitos y en condiciones normales no aparecen en la circulación periférica. Su presencia sugiere un trastorno en la proliferación y diferenciación de los elementos formes. Los mieloblastos se diferencian en promielocitos y luego en mielocitos. Una célula no suele llamarse *mielocito* hasta que tiene por lo menos 12 gránulos[1]. Los mielocitos maduran y se transforman en metamielocitos, momento en el que pierden su capacidad para la mitosis. El desarrollo posterior del neutrófilo comprende reducción de tamaño, con transformación del núcleo desde un óvalo hasta uno en forma de herradura (es decir, células en banda) y luego en una célula madura con núcleo segmentado. A menudo los neutrófilos maduros se denominan *segs* por su núcleo segmentado. El desarrollo desde célula madre a neutrófilo maduro tarda alrededor de 2 semanas[1]. Es el momento en que el neutrófilo entra al torrente sanguíneo. *Neutrofilia* es un incremento de neutrófilos inmaduros (en forma de «banda») que se observa en la sangre periférica. Lo más común es verlos en las infecciones agudas y lesiones de tejidos que favorecen la liberación acelerada de neutrófilos y sus precursores a la circulación.

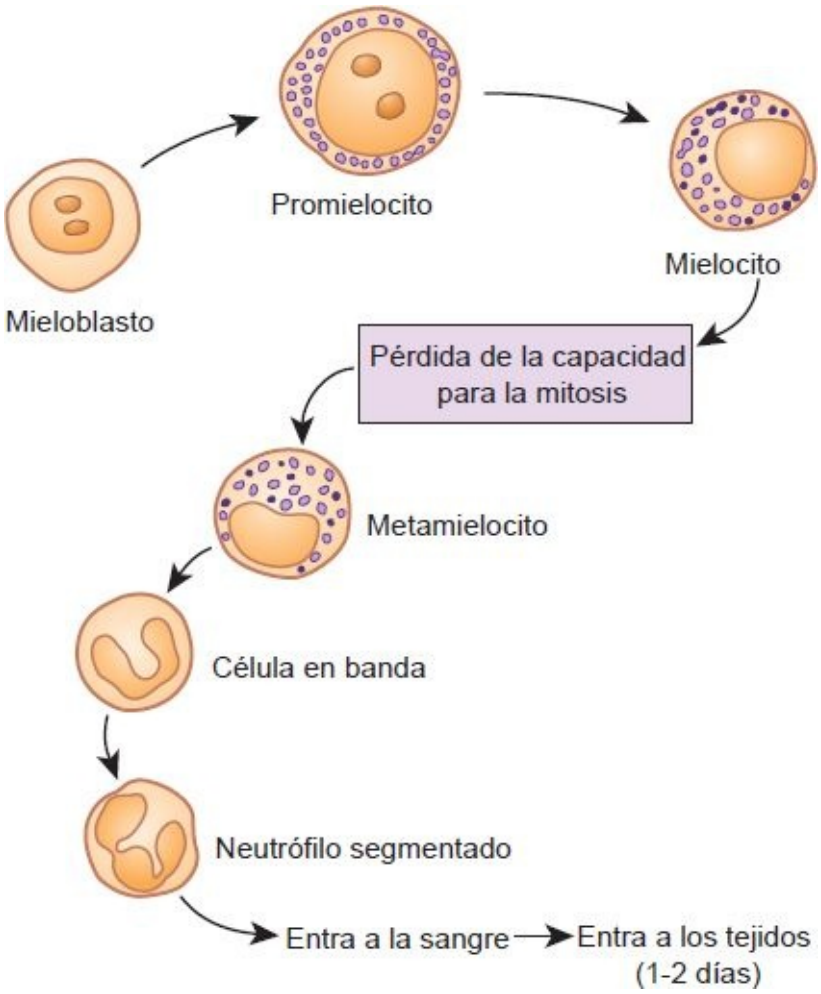


FIGURA 25-4 • Etapas del desarrollo del neutrófilo, el cual inicia su desarrollo en la médula ósea como un mieloblasto.

Una vez que los neutrófilos son liberados desde la médula ósea, pasan alrededor de 4 h a 8 h en la circulación antes de desplazarse hacia los tejidos. Sobreviven en los tejidos aproximadamente de 4 a 5 días[1]. Mueren en los tejidos al cumplir su función fagocítica o por senescencia. El total de neutrófilos circulantes (es decir, los que aparecen en el hemograma) está en un equilibrio estrechamente mantenido con un total similar de células que se acomodan a lo largo de las paredes de los vasos sanguíneos pequeños. Éstos son los neutrófilos que responden a factores quimiotácticos y migran a los tejidos hacia el agente problemático. Adrenalina, ejercicio, estrés y tratamiento farmacológico con corticosteroides pueden hacer que la cuenta de neutrófilos circulantes aumente con rapidez porque se desplazan las células que están en las orillas y se mezclan al total que está en la circulación. Las endotoxinas o microorganismos tienen el efecto contrario al producir un decremento

momentáneo de neutrófilos por la atracción de éstos hacia los tejidos.

Eosinófilos. Son similares en cuanto a dimensiones a los neutrófilos[2]. Los gránulos citoplásmicos específicos de los eosinófilos se tiñen de rojo con eosina ácida. Estos leucocitos constituyen del 1% al 3% del total de glóbulos blancos y aumentan en número durante reacciones alérgicas e infecciones parasitarias. En las reacciones alérgicas, se supone que liberan enzimas o mediadores químicos que destoxifican los agentes vinculados con las reacciones alérgicas. Los eosinófilos liberan arilsulfatasa e histaminasas en lugares de reacciones alérgicas y se cree que esto disminuye el potencial efecto negativo de los mediadores que se liberan con la inflamación[2]. En las infecciones parasitarias los eosinófilos usan marcadores de superficie para adherirse al parásito y luego liberar enzimas hidrolíticas que lo matan. Por lo tanto, las personas con reacciones alérgicas o parásitos helmínticos tendrán un incremento de eosinófilos en el hemograma completo[2]. Los individuos con enfermedades gastrointestinales eosinofílicas tienen una concentración de eosinófilos copiosa en la mucosa del tubo digestivo, lo que causa enfermedad según se ha determinado. Sin embargo, aún no se identifica ningún proceso inmunorregulador etiológico específico[3].

Basófilos. También de dimensiones similares a las de los neutrófilos, son los menos numerosos de los glóbulos blancos: constituyen sólo del 0,3% al 0,5% del total de leucocitos. Los gránulos específicos de los basófilos se tiñen de azul con tinción básica. Estos gránulos contienen heparina, un anticoagulante; histamina, un vasodilatador; y otros mediadores de inflamación, como leucotrieno que causa broncoconstricción de los músculos lisos de las vías respiratorias pulmonares[2]. Los basófilos, que son elementos formes de la sangre, están relacionados con las células cebadas del tejido conectivo que contienen gránulos similares pero no son idénticas a ellas. Se supone que tanto los basófilos como las células ceba-das participan en las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

Linfocitos. Son los agranulocitos más comunes y conforman del 20% al 30% del total de los leucocitos[2]. Se originan en la médula ósea a partir de células madre linfoides y son las principales células funcionales del sistema inmunitario. Se desplazan entre la sangre y el tejido linfático, donde pueden almacenarse por horas o años. Su función en los ganglios linfáticos o el bazo es defender contra los microorganismos mediante la respuesta inmunitaria.

Hay 3 tipos de linfocitos: linfocitos B_{12}, linfocitos T y células citotóxicas

naturales. Los *linfocitos B (células B)* se llaman así porque se identificaron primero como una población separada en la bolsa de Fabricio en aves y órganos con una bolsa similar (p. ej., médula ósea) en mamíferos. Se diferencian para formar células plasmáticas productoras de anticuerpos y participan en la inmunidad humoral. Los *linfocitos T (células T)* se diferencian en el timo. Activan otras células del sistema inmunitario (células T cooperadoras) y se relacionan con la inmunidad mediada por células (células T citotóxicas). Las *células citotóxicas naturales* participan en la inmunidad innata o natural, y su función es destruir las células extrañas. Los linfocitos de los 3 subconjuntos poseen marcadores de superficie exclusivos que pueden identificarse y ayudan a definir sus funciones y a diagnosticar enfermedades. El fallo de linfocitos incluye un 80% de células T, un 10% de células B y un 10% de células citotóxicas[4]. Los principales antígenos de histocompatibilidad, también conocidos como antígenos leucocitaros humanos (ALH), se expresan en los linfocitos y determinan varios aspectos de la respuesta inmunitaria humana[4].

Monocitos y macrófagos. Los monocitos son los más grandes de los leucocitos y constituyen entre el 3% y el 8% del total de éstos. Se distinguen por una enorme cantidad de citoplasma y un núcleo oscuro en forma de riñón. El lapso que los monocitos se encuentran en la circulación es de alrededor de 1 a 3 días, 3 o 4 veces más que el de los granulocitos[1]. Estas células sobreviven durante meses o años en los tejidos. Los monocitos, que son los precursores del sistema fagocítico mononuclear, a menudo se denominan *macrófagos* cuando entran a los tejidos. Los monocitos engullen cantidades más grandes de material extraño y de mayor tamaño que los neutrófilos. Estos leucocitos desempeñan una función importante en la inflamación crónica y también se relacionan con la respuesta inmunitaria porque activan los linfocitos y presentan antígenos a las células T. Cuando el linfocito abandona el sistema vascular y entra a los tejidos, actúa como macrófago con actividad específica. Los macrófagos se conocen como histiocitos en el tejido conectivo liso, *células de microglia* en el cerebro y *células de Kupffer* en el hígado. Otros macrófagos actúan en los alvéolos, ganglios linfáticos y otros tejidos.

La inflamación granulomatosa es un patrón distintivo de inflamación crónica en el que los macrófagos forman una cápsula alrededor del material insoluble que no puede digerirse. Cuerpos extraños relativamente inertes, como talco o suturas quirúrgicas, propician la formación de granulomas de cuerpo extraño. Los granulomas inmunes son causados por partículas insolubles capaces de incitar una respuesta inmunitaria mediada por células. El

tubérculo que se forma en las infecciones tuberculosas primarias es un ejemplo de este tipo de granulomas.

Trombocitos

Los trombocitos, o plaquetas, son fragmentos celulares circulantes de megacariocitos enormes que se derivan de la célula madre mieloide. Su función es formar un tapón de plaquetas para ayudar a controlar la hemorragia después de una lesión en la pared de un vaso (figura 25-5). Sus gránulos citoplásmicos liberan mediadores que la sangre necesita en su proceso de coagulación. Los trombocitos tienen una membrana, pero no núcleo, no se reproducen y, si no se utilizan, duran alrededor de 10 días en la circulación antes que las células fagocíticas del bazo los eliminen[2].

Formación de elementos formes (hematopoyesis)

La generación de los elementos formes tiene lugar en el sistema *hematopoyético* (del griego haima, «sangre», *y poiesis*, «hacer»). El sistema hematopoyético comprende todos los elementos formes y sus precursores, la médula ósea donde se originan y los tejidos linfoides donde algunos elementos formes circulan conforme se desarrollan y maduran.

La hematopoyesis inicia en las células endoteliales de los vasos sanguíneos en desarrollo durante la quinta semana de gestación y continúa en el hígado y el bazo. Después del nacimiento, la médula ósea asume gradualmente esta función. Una parte de la hematopoyesis también puede ocurrir en el bazo o el hígado. La médula ósea es una red de tejido conectivo que contiene elementos formes inmaduros. En los lugares donde la médula es hematopoyéticamente activa, produce tantos eritrocitos que es de color rojo, de ahí el nombre de *médula ósea roja*. También están presentes células de grasa en la médula ósea, pero son inactivas por lo que se refiere a generación de elementos formes. La célula grasa puede verse en la médula ósea de la figura 25-6. La médula que está formada sobre todo por células grasas se llama *médula ósea amarilla*. Durante el crecimiento esquelético activo, la médula roja es reemplazada de manera gradual por médula amarilla en la mayor parte de los huesos largos. En los adultos, la médula roja está restringida en gran medida a los huesos planos de la pelvis, las costillas y el esternón. Cuando la demanda de reemplazo de células rojas aumenta, como en la anemia hemolítica, la médula roja puede resustituirse por médula amarilla.

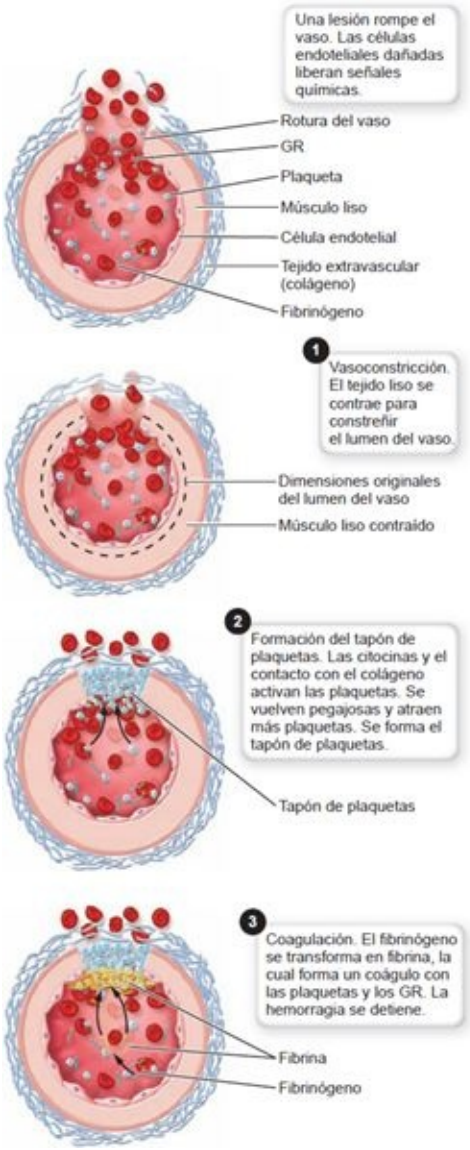


FIGURA 25-5 • Formación de un tapón de plaquetas. Ilustración de los pasos de la hemostasis (de McConnell T.H., & Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 394, figura 10-10). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

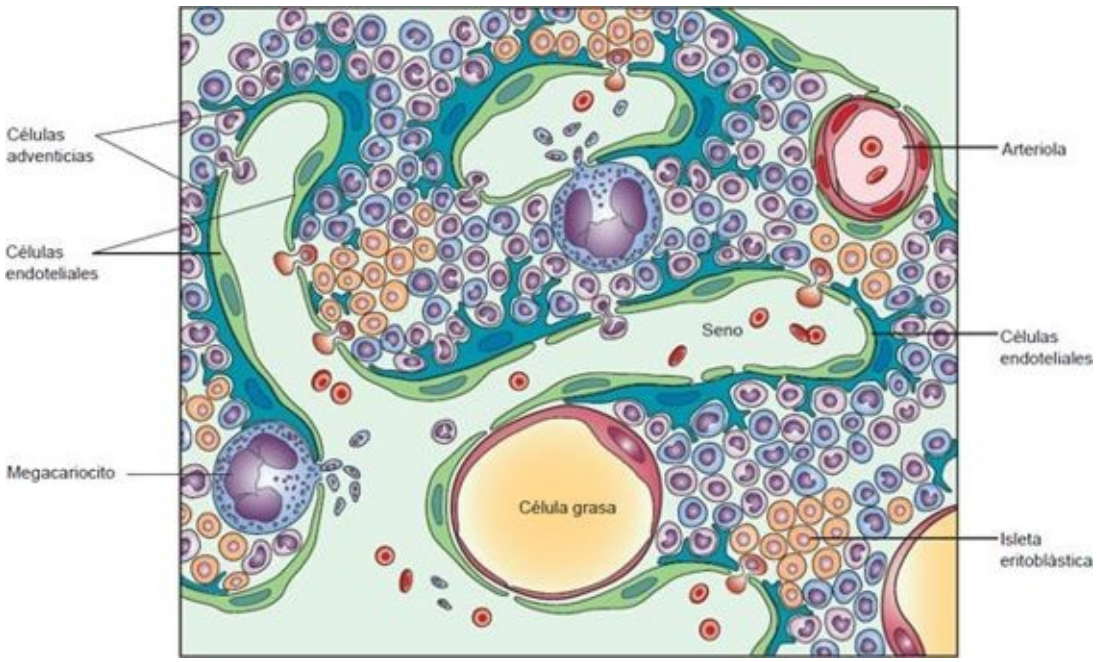


FIGURA 25-6 • Estructura de una médula ósea normal (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 948). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Precursores de los elementos formes

La población de elementos formes de la sangre de la médula ósea está conformada por 3 tipos de células: células madre autorrenovables, células progenitoras (parentales) diferenciadas y elementos formes funcionales maduros. Todos los precursores de los elementos formes de las series de eritrocitos (es decir, glóbulos rojos), mielocitos (es decir, granulocito o monocito), linfocitos (es decir, linfocito T y linfocito B) y megacariocitos (es decir, plaquetas) se derivan de una pequeña población de células primitivas llamadas *células madre pluripotenciales* (figura 25-7). El potencial que poseen en toda su vida para proliferar y autorrenovarse las hace una fuente indispensable y salvadora de las células de reserva para todo el sistema hematopoyético. Varios niveles de diferenciación conducen al desarrollo de células unipotenciales comprometidas, que son las progenitoras de cada uno de los tipos de elementos formes. Estas células se conocen como *unidades formadoras de colonias* (UFC). Estas células progenitoras tienen sólo capacidad limitada para la autorrenovación pero conservan el potencial para diferenciarse en células precursoras de un linaje específico. Las células precursoras poseen características morfológicas que las identifican como las primeras células de una línea celular particular. Han perdido su capacidad para

auto-rrenovarse pero experimentan división celular y diferenciación, y con el tiempo originan linfocitos, mielocitos, megacariocitos o eritrocitos maduros[1].

PUNTOS CLAVE

HEMATOPOYESIS

- Los glóbulos blancos se forman a partir de células madre hematopoyéticas que se diferencian en células progenitoras comprometidas que a su vez se transforman en los linajes mielógenos y linfocíticos necesarios para la formación de los diferentes tipos.
- El crecimiento y reproducción de las diferentes células madre está controlado por factores estimuladores de colonias y otras citocinas y mediadores químicos.

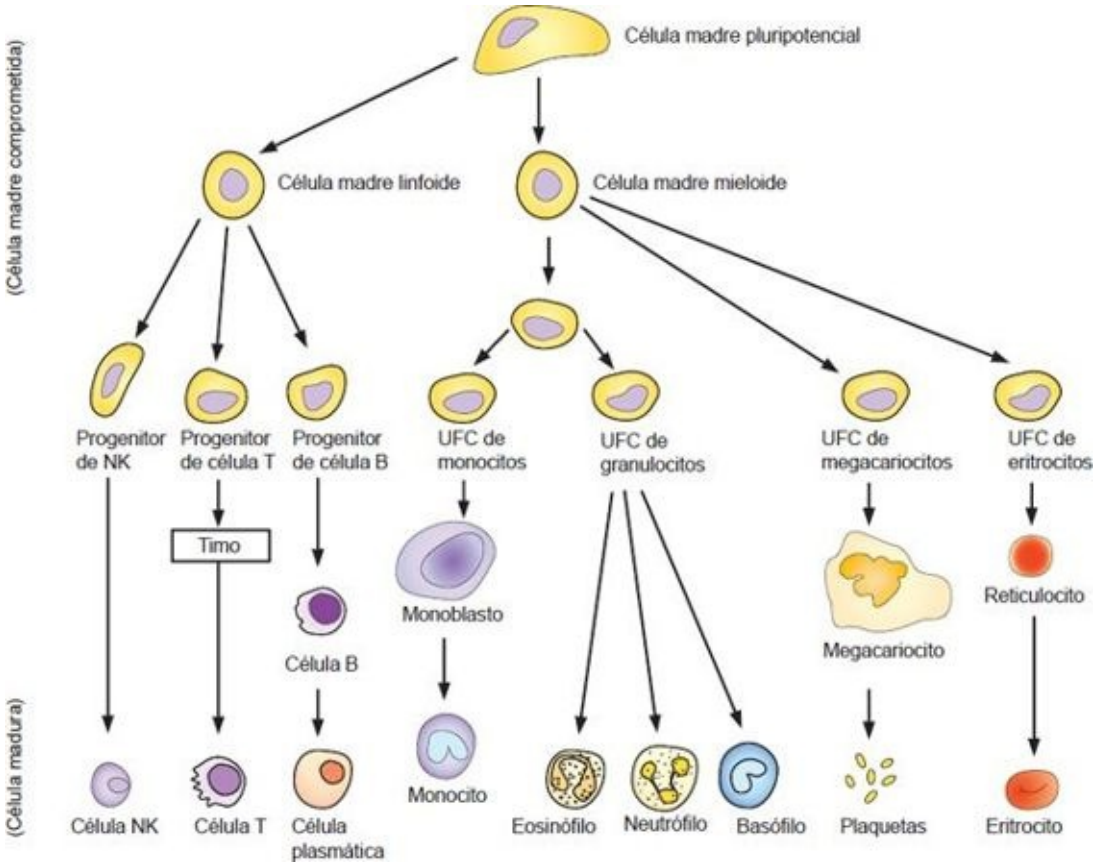


FIGURA 25-7 • Principales etapas de maduración de los elementos formes (UFC, unidades formadoras de colonias; NK, por sus siglas en inglés, células citotóxicas).

Regulación de la hematopoyesis

En condiciones normales, la cantidad y masa total de cada tipo de elemento forme circulante permanecen relativamente constantes. Los elementos formes se producen en cantidades distintas según las necesidades y los factores reguladores. Se supone que esta regulación de los elementos formes está por lo menos parcialmente controlada por factores de crecimiento similares a las hormonas, llamados citocinas. Las citocinas son una familia de mediadores de vida corta que estimulan la proliferación, diferenciación y activación funcional de los distintos elementos formes.

Muchas citocinas que se derivan de linfocitos o de células de estroma de médula ósea estimulan el crecimiento y la producción de nuevos elementos formes. Algunos miembros de esta familia se llaman *factores estimuladores de colonias* (FEC) por su habilidad para promover el crecimiento de colonias de células hematopoyéticas en el laboratorio. Los FEC que actúan sobre las células progenitoras comprometidas incluyen *eritropoyetina* (EPO), que estimula la producción de GR; *factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos* (FEC-GM, el cual estimula los progenitores de granulocitos, monocitos, eritrocitos y megacariocitos; *factor estimulante de colonias de granulocitos* (FEC-G), el cual promueve la proliferación de neutrófilos; *factor estimulante de colonias de macrófagos* (FEC-M), que induce las colonias de macrófagos; y *trombopoyetina* (TPO), la cual estimula la diferenciación de las plaquetas. Otras citocinas, como interleucinas, interferones y factor de necrosis tumoral, apoyan la proliferación de células madre y el desarrollo de linfocitos, y actúan de forma sinérgica para ayudar en las diversas funciones de los FEC.

Los genes de la mayor parte de los factores de crecimiento hematopoyético se han clonado y han generado sus proteínas recombinantes para emplearlas en una gran variedad de problemas clínicos. Algunos ejemplos de factores con utilidad clínica son EPO, TPO, FEC-G y FEC-GM. Se emplean para tratar la insuficiencia de médula ósea causada por quimioterapia o anemia aplásica, anemia de la insuficiencia renal y cáncer, neoplasias hematopoyéticas, enfermedades infecciosas como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y enfermedades congénitas y mieloproliferativas. Los factores de crecimiento se utilizan para aumentar las células madre periféricas para trasplante y para acelerar la proliferación celular después de trasplante de médula ósea. Muchas de estas formas de utilización todavía se investigan y se crean nuevos factores.

Trastornos de las células madre hematopoyéticas

Es posible que la poca proliferación de la población de células madre ocasione un fallo en la producción de uno o varios tipos de células. Por ejemplo, se desarrolla anemia aplásica cuando las células madre multipotencial dejan de crecer y de proveer células para la diferenciación. El resultado es anemia, trombocitopenia y granulocitopenia (pancitopenia) concurrentes. Por otro lado, las enfermedades mieloproliferativas se caracterizan por una médula ósea hipercelular y una tendencia a elevadas cantidades de sangre periférica. La producción excesiva no regulada de la masa de eritrocitos se denomina policitemia. Hay trombocitosis cuando la médula ósea produce demasiadas plaquetas. Las leucemias representan una diversidad de enfermedades que se caracterizan por una proliferación anómala de leucocitos.

En la curación potencial de ésta y muchas otras afecciones se utilizan células madre hematopoyéticas como parte del tratamiento. Muchas personas con leucemia reciben trasplantes de células madre que ayudan de modo notable a lograr una remisión. Los trasplantes de células madre se centran en corregir la insuficiencia de la médula ósea, inmunodeficiencias, defectos y tumores hematológicos, así como errores del metabolismo heredados. Las fuentes de células madre incluyen la médula ósea y la sangre del cordón umbilical, los cuales rellenan el recipiente con una población normal de células madre pluripotenciales. Los trasplantes de células madre pueden provenir del mismo paciente (autólogo) o de un donador histocompatible (alógeno). A menudo, se recurre a los trasplantes autólogos para reponer las células madre después de una dosis alta de quimioterapia o radiación. La sangre del cordón umbilical procedente de donadores de ALH compatibles es una opción de trasplante para niños y tiene menos riesgo de enfermedad injerto contra huésped. En los capítulos 26, 27 y 28 se describen con más detalle la patogénesis, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos trastornos de células madre.

EN RESUMEN

La sangre está compuesta por plasma, proteínas plasmáticas, elementos formes y sustancias como hormonas, enzimas,

electrolitos y subproductos de desechos celulares. Los elementos formes son eritrocitos o glóbulos rojos (GR), leucocitos o glóbulos blancos y trombocitos o plaquetas. Los elementos formes maduros tienen una vida relativamente corta y deben ser reemplazados de manera continua. Todos los diferentes tipos de elementos formes surgen de las células madre pluripotenciales ubicadas en la médula ósea. A su vez, las células madre pluripotenciales se diferencian en UFC unipotenciales, que son los progenitores de cada uno de los tipos de elementos formes. La producción de elementos formes está regulada en gran medida por mensajeros químicos llamados *citocinas* (interleucinas, interferones y otros) y factores de crecimiento (FEC).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los componentes de un hemograma con diferencial.

- Describir las distintas pruebas diagnósticas que se utilizan para determinar los valores de laboratorio de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Las pruebas de sangre dan información acerca de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno (eritrocitos), la presencia de infección o lesión en los tejidos (leucocitos) y la capacidad de la sangre para coagularse (plaquetas). Las muestras de sangre se obtienen mediante punción cutánea (sangre capilar), venopunción, punción arterial o aspiración de médula ósea. Cada muestra tiene su propio procedimiento que se correlaciona con qué sonda utilizar; si la muestra necesita ser refrigerada, conservada en hielo o no; y otros detalles específicos que tienen que respetarse con objeto de generar hallazgos exactos.

Recuento sanguíneo o hemograma

Los hemogramas brindan información relacionada con la cantidad de elementos formes y sus características estructurales y funcionales. Un hemograma completo es una prueba de detección que se realiza comúnmente para determinar la cantidad de eritrocitos, leucocitos y plaquetas por unidad de sangre. El recuento diferencial de leucocitos es la determinación de las proporciones relativas (porcentajes) de tipos individuales de glóbulos blancos. Las mediciones de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y hemoglobina corpuscular media (HCM) suelen incluirse en el hemograma. Estas últimas 3 pruebas, VCM, CHCM y HCM, se denominan índices del hemograma. Los exámenes del frotis de sangre identifican anomalías morfológicas como cambios de dimensiones, forma y color de los elementos formes. A menudo, estos índices se usan para determinar qué tipo de anemia padece una persona.



El hematocrito y la hemoglobina fueron los componentes del hemograma con diferencial que se encontraban en valores bajos e indicaban que la Sra. Cretena tenía anemia. Los índices de GR identificaron después que se trataba de una anemia microcítica hemocrómica, específicamente con insuficiencia de hierro.

Velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba de detección para vigilar las fluctuaciones en el curso clínico de una enfermedad como el síndrome de fatiga crónica, el lupus eritematoso o la polimialgia reumática (PMR). Los síntomas de estos trastornos inflamatorios incluyen fatiga, fiebre y cefalea, todos los cuales son resultado del efecto sistémico de la liberación de citocina. El incremento de la velocidad de sedimentación significa que hay inflamación y se usa como referente e indicador de tendencia en el manejo, por ejemplo, de PMR. Un individuo diagnosticado con PMR tendrá una VSG inicial alta. Si la VSG es >60 a esa persona se le diagnostica PMR más grave que a aquella que tiene una VSE alta de 40. Por lo general, al paciente se le prescribe prednisona y, en las consultas siguientes, la dosis de prednisona se reduce de forma gradual con base en la VSG y los síntomas.

En la sangre con anticoagulante, el agregado de GR y el sedimento se van al fondo del tubo de ensayo. La velocidad de caída del agregado se acelera en presencia de fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas que a menudo se incrementan en las enfermedades inflamatorias. La VSG es la distancia en milímetros que una columna de eritrocitos viaja en 1 h. Los valores normales van de 0 mm/h a 15 mm/h en varones y de 1 mm/h a 20 mm/h en mujeres[5].

Aspiración y biopsia de médula ósea

Las pruebas de la función de la médula ósea se efectúan en muestras obtenidas por aspiración de médula ósea o biopsia de médula ósea. La aspiración se realiza con una aguja especial insertada en la cavidad de la médula ósea, a través de la cual se extrae una muestra. Por lo regular, se recurre a la cresta ilíaca posterior en todos los pacientes mayores de 12 a 18 meses de edad. Otros lugares son la cresta ilíaca anterior, el esternón y el proceso espinoso T10 a L4. El esternón no suele emplearse en niños porque la cavidad es demasiado somera y hay peligro de perforar el mediastino y el corazón. Como la aspiración altera la arquitectura medular, esta técnica se utiliza sobre todo para determinar el tipo de células presentes y sus cantidades relativas con propósitos diagnósticos. Los frotis con tinción de aspirados de médula ósea suelen someterse a diversos estudios, incluidos determinación de la relación entre células eritroides y mieloides (la razón normal es 1:3), recuento diferencial, búsqueda de células anómalas, evaluación de depósitos de hierro en las células del retículo y tinciones especiales y estudios inmunoquímicos[5].

La biopsia de médula ósea se realiza con una aguja especial para biopsias que se inserta en la cresta ilíaca posterior. Es probable que sea necesario efectuar biopsia en lugar de aspiración de médula ósea para diagnosticar una leucemia aguda porque hay tantos leucocitos en la médula ósea que el procedimiento de aspiración podría no obtener una muestra. Quizá esto también sea cierto en personas que padecen pancitopenia y hay poca o ninguna actividad hematopoyética[5]. La biopsia extrae una muestra real del tejido de la médula ósea y permite estudiar la arquitectura del tejido. Se usa para determinar la relación entre médula y grasa, y la presencia de fibrosis, células plasmáticas, granulomas y células cancerosas. El principal riesgo de estos procedimientos es una hemorragia leve. El riesgo aumenta en personas con pocas plaquetas y algún tipo de discrasia sanguínea.

EN RESUMEN

Las pruebas diagnósticas sanguíneas incluyen hemograma, o biometría hemática, VSG y aspiración y biopsia de médula ósea. El hemograma se utiliza para describir la cantidad y características de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La VSG se usa para detectar inflamación. Aspiración de médula ósea es la extracción de la parte líquida de la médula desde el interior de la cavidad. El análisis del aspirado de médula ósea se centra en la morfología celular y en la determinación del recuento

diferencial de células. Una biopsia de médula ósea toma una muestra sólida de la misma, lo cual permite estudiar todas las células de la médula y detectar las lesiones focales y la extensión de los procesos patológicos en la médula.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un adolescente de 14 años de edad ingresa a la sala de urgencias con intenso dolor en el abdomen y un diagnóstico tentativo de apendicitis. Su recuento de leucocitos muestra una cantidad elevada de los mismos con un porcentaje incrementado de «células en banda».

   A. Explique el significado de este hallazgo

2. Muchos de los trastornos primarios de inmunodeficiencia, en los que hay un defecto en el desarrollo de células inmunitarias originadas en linfocitos T o B_{12}, se curan con trasplante de células madre alógenas donadas por una persona que no está afectada.

   A. Explique por qué se usan células madre en lugar de linfocitos maduros. Puede referirse a la figura 12-5.

   B. Describa cómo las células madre se ocupan del proceso de repoblar la médula ósea.

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 419–438, 413–422, 423–432). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed., pp. 268–309). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Hogan S. P. (2009). Functional role of eosinophils in gastrointestinal inflammation. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 29(1), 129–140.
4. Warren J. S., Bennett D. P., Pomerantz R. J. (2008) Immunopathology. In Rubin R., Strayer D. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 99–136). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Fischbach F., Dunning M. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la hemostasia

26

Sheila Grossman

MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA
- Constricción vascular
- Formación del tapón plaquetario
- Coagulación sanguínea
- Retracción del coágulo
- Disolución del coágulo

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD
- Hipercoagulabilidad relacionada con función plaquetaria incrementada
  - *Trombocitosis*
- Hipercoagulabilidad relacionada con actividad de coagulación incrementada
  - *Trastornos heredados*
  - *Trastornos adquiridos*
  - *Síndrome antifosfolípido*

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS
- Hemorragia relacionada con trastornos plaquetarios
  - *Trombocitopenia*
  - *Función plaquetaria deteriorada*
- Hemorragia relacionada con insuficiencias del factor de coagulación
  - *Trastornos heredados*
  - *Trastornos adquiridos*
- Hemorragia relacionada con trastornos vasculares

Coagulación intravascular diseminada
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Tratamiento

Hemostasia se refiere a la detención del flujo sanguíneo. El proceso normal de la hemostasia se regula mediante una disposición compleja de activadores e inhibidores que mantienen la fluidez sanguínea y evitan que la sangre salga del compartimiento vascular. La hemostasia es normal cuando sella un vaso sanguíneo para evitar la pérdida de sangre y la hemorragia. Es anómala cuando causa coagulación sanguínea inapropiada o cuando la coagulación es insuficiente para detener el flujo de sangre desde el compartimiento vascular. Los trastornos de la hemostasia caen en 2 categorías principales: formación inapropiada de coágulos dentro del sistema vascular (trombosis) e incapacidad de la sangre para coagularse en respuesta a un estímulo apropiado (hemorragia).

MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las 3 etapas de la hemostasia.
- Describir el propósito de la coagulación sanguínea.
- Expresar la función de la retracción y disolución del coágulo.

La hemostasia se divide en 3 etapas:

1. Constricción vascular.
2. Formación del tapón plaquetario.
3. Coagulación sanguínea[1] (figura 26-1).

Durante el proceso de hemostasia, las hebras de fibrina similares al pelo pegan las plaquetas agregadas para formar la base estructural del coágulo sanguíneo. En presencia de fibrina, el plasma se vuelve gelatinoso y atrapa eritrocitos y otros elementos formados en la sangre. La hemostasia se completa cuando el tejido fibroso crece hacia el coágulo y sella el agujero en el vaso.

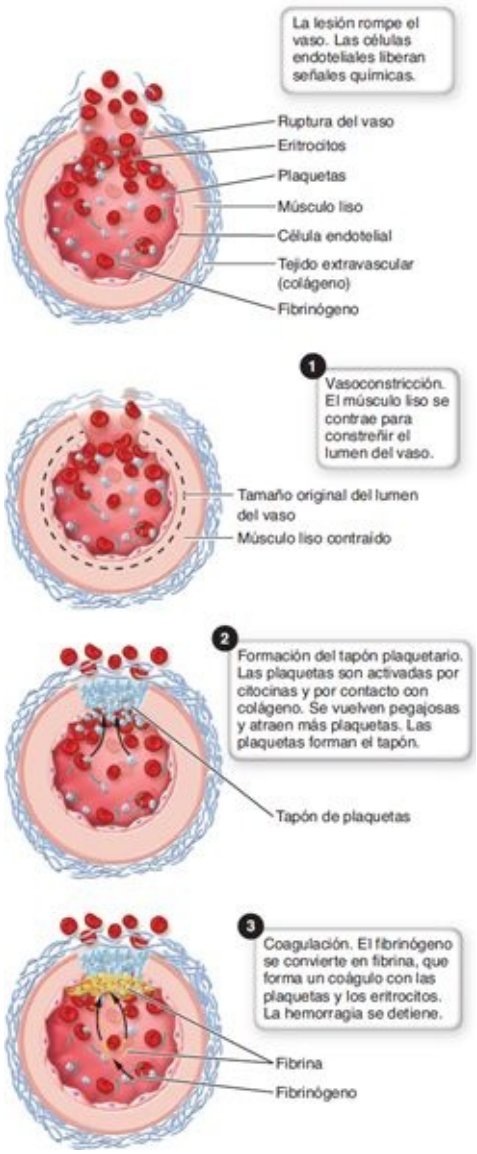


FIGURA 26-1 • Etapa de hemostasia. La hemorragia se detiene por vasoconstricción secuencial del vaso, que forma un tapón plaquetario y un coágulo (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form, human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 394). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Constricción vascular

El espasmo de los vasos constriñe el vaso y reduce el flujo sanguíneo. Es un fenómeno transitorio que suele durar minutos u horas[2]. El espasmo de los vasos se inicia por lesión endotelial y es causado por mecanismos locales y humorales. Los reflejos neurales y el tromboxano A (TXA de las plaquetas y otros mediadores, como la serotonina, contri-2 2), una prostaglandina liberada

de las plaquetas y otros mediadores, como la serotonina, contribuyen a la vasoconstricción[2]. El vasoconstrictor más poderoso es la endotelina 1[1]. La prostaciclina, otra prostaglandina liberada del endotelio del vaso, produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria en el endotelio no lesionado circundante[2].

Formación del tapón plaquetario

El tapón plaquetario, la segunda línea de defensa, se inicia cuando las plaquetas entran en contacto con la pared vascular. Pequeñas rupturas en la pared del vaso a menudo se sellan con el tapón plaquetario y no con un coágulo de sangre.

Las plaquetas, o *trombocitos*, son grandes fragmentos del citoplasma de células de la médula ósea llamados *megacariocitos*[1].

La plaqueta tiene una vida media cercana a 8 a 12 días y luego los macrófagos se encargan de descomponerla y eliminarla[1]. La concentración sérica normal se aproxima a 150 000 a 400 000 plaquetas por microlitro (µl) de sangre[1]. La producción de plaquetas está controlada por una proteína, llamada *trombopoyetina*, que causa proliferación y maduración de megacariocitos[3]. Las fuentes de trombopoyetina incluyen hígado, riñones, músculo liso y médula ósea.

Las plaquetas, poseen una membrana celular pero no núcleo y no pueden reproducirse. La membrana celular tiene fosfolípidos que ayudan en el proceso de coagulación. Aunque carecen de un núcleo, tienen muchas de las características de una célula completa. La membrana celular externa está cubierta por una capa de glucoproteínas, glucosaminoglucanos y proteínas de coagulación (figura 26-2). Una de las glucoproteínas importantes es GPIIb/IIIa, que se une al fibrinógeno y une las plaquetas entre sí[2]. Microtúbulos y filamentos de actina y miosina que soportan la membrana celular mantienen la forma de la plaqueta. Las plaquetas tienen mitocondrias y sistemas enzimáticos capaces de producir trifosfato de adenosina (ATP) y difosfato de adenosina (ADP). Poseen también las enzimas necesarias para la síntesis de la prostaglandina, TXA_2, que se requiere para su función en la hemostasia.

Las plaquetas tienen 2 tipos específicos de gránulos (α y θ) que liberan mediadores para la hemostasia[2, 4]. Los α-gránulos expresan selectina P, una proteína adhesiva en su superficie y contienen fibrinógeno, factor de von Willebrand (FvW), fibronectina, factores V y VIII, factor plaquetario 4 (una

quimiocina que se une a heparina), factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor de crecimiento transformador (FCT-α) y trombospondina[4]. La liberación de factores de crecimiento da como resultado la proliferación y crecimiento de células endoteliales vasculares, células de músculo liso y fibroblastos, y es importante en la reparación vascular. Los θ-gránulos, o gránulos densos, contienen ADP y ATP, calcio ionizado, histamina, serotonina y adrenalina, los cuales contribuyen a la vasoconstricción[5].

La formación del tapón plaquetario implica adhesión y agregación de plaquetas. Las plaquetas son atraídas a la pared del vaso dañado, se activan y cambian de discos lisos a esferas espinosas, con lo que exponen los receptores de glucoproteína en sus superficies. La adhesión de plaquetas requiere una molécula de proteína llamada *factor de von Willebrand*, que se fuga hacia el tejido lesionado desde el plasma[1]. Este factor es producido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos y circula en la sangre como una proteína portadora para el factor de coagulación VIII. La adhesión a la capa subendotelial del vaso tiene lugar cuando el receptor de plaquetas se une al FvW en el sitio de la lesión, lo que liga la plaqueta a las fibras de colágeno expuestas[6].

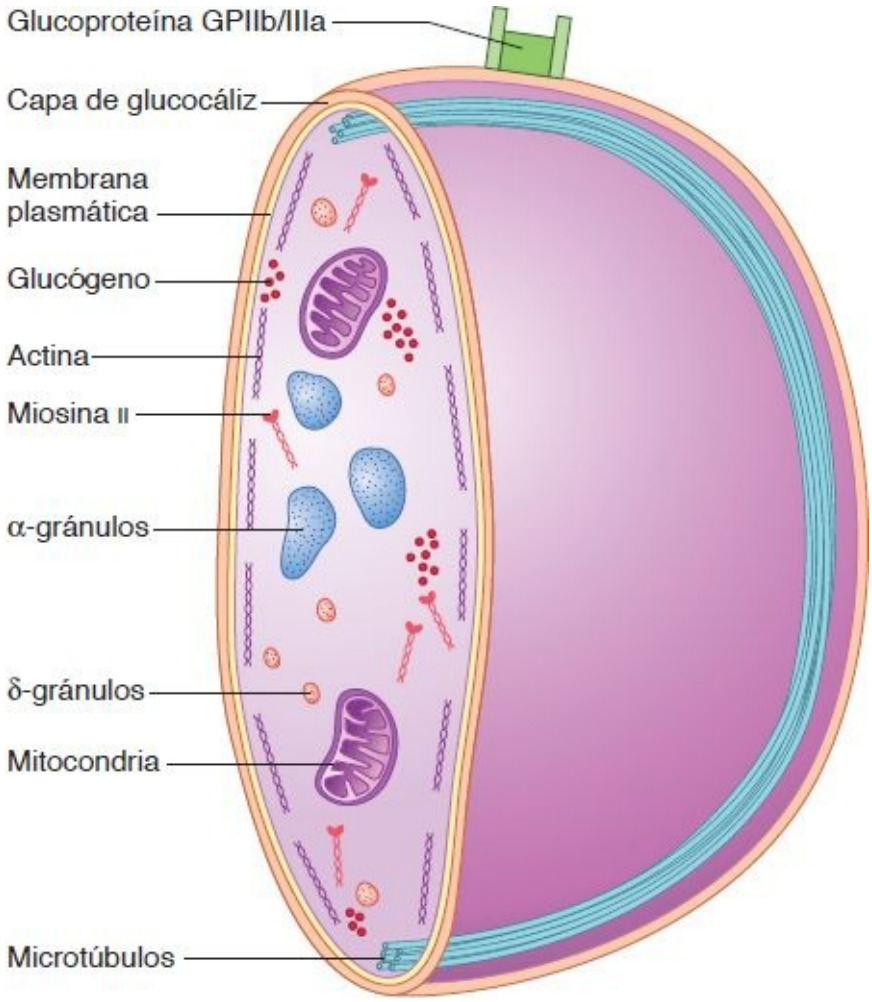


FIGURA 26-2 • Estructura de la plaqueta.

La agregación plaquetaria ocurre poco después de la adhesión. La secreción del contenido de los gránulos de plaquetas actúa como mediadora. La liberación del contenido corporal denso tiene particular importancia porque se requiere calcio para el componente de coagulación de la hemostasia y el ADP es un mediador de la agregación plaquetaria. La liberación de ADP facilita también su liberación de otras plaquetas, lo cual conduce a la amplificación del proceso de agregación. Además de ADP, las plaquetas secretan la prostaglandina TXA_2, que es un estímulo importante para la agregación plaquetaria. Las acciones combinadas de ADP y TXA_2 conducen a la expansión del agregado plaquetario que se convierte en el tapón hemostático primario. El tapón plaquetario se estabiliza conforme la vía de coagulación se activa en la superficie plaquetaria y el fibrinógeno se convierte en fibrina. Esto crea una red de fibrina que cimienta las plaquetas y otros componentes sanguíneos juntos[1] (figura 26-1). La selectina P también es parte del proceso

de agregación plaquetaria puesto que se une a leucocitos, que, con sustancias plaquetarias como FCDP, participan en la cicatrización de la pared del vaso[4].

La membrana plaquetaria desempeña una función relevante en la adhesión de plaquetas y el proceso de coagulación. La cubierta de glucoproteínas en su superficie controla las interacciones con el endotelio vascular. En condiciones normales, las plaquetas evitan la adhesión al endotelio, pero interactúan con áreas lesionadas de la pared vascular y el colágeno expuesto más profundo[1]. Los receptores de glucoproteína (GPIIb/IIIa) en la membrana plaquetaria se unen a fibrinógeno y vinculan plaquetas. La formación defectuosa del tapón plaquetario causa hemorragia en personas con insuficiencia de plaquetas o FvW. Además de sellar las rupturas vasculares, las plaquetas desempeñan una función casi continua en el mantenimiento de la integridad vascular normal. Pueden aportar factores de crecimiento para las células musculares lisas endoteliales y arteriales[1]. Las personas con insuficiencia plaquetaria tienen permeabilidad capilar incrementada y sufren pequeñas hemorragias cutáneas por traumatismos o cambios en la presión arterial[4].

Los inhibidores de la agregación plaquetaria, incluidos ácido acetilsalicílico, clopidogrel y ticlopidina, pueden consumirse para evitar la agregación plaquetaria y la formación de coágulos en personas que están en riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. El tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas inhibe la síntesis de prostaglandina, incluida TXA_2. El clopidogrel y la ticlopidina alcanzan sus efectos plaquetarios al inhibir la vía de ADP en las plaquetas. A diferencia del ácido acetilsalicílico, estos fármacos tienen un efecto en la síntesis de prostaglandina. Tanto el clopidogrel como la ticlopidina prolongan el tiempo de hemorragia. Sin embargo, los efectos secundarios más graves de la ticlopidina son neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica[3]. Estudios de ensayos aleatorizados demostraron que el clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico se relaciona con una reducción de accidentes cardíacos mayores, similar a combinar ticlopidina con ácido acetilsalicílico, y parecieron más seguros[3]. Las Antiplatelet Therapy Guidelines publicadas de manera conjunta por la American Heart Association y el American College of Cardiology se actualizaron para sugerir que el empleo del inhibidor de la bomba de protones con tratamiento antiplaquetario, en específico con clopidogrel, podría causar efectos cardíacos adversos por la interacción del fármaco con el citocromo P450[7]. Así, aunque agregar un inhibidor de la bomba de protones a la mayor parte del tratamiento antiplaquetario parece ser eficaz, se recomienda que el clopidogrel se

administre sin un inhibidor de la bomba de protones por los posibles efectos secundarios cardiovasculares negativos.

Los fármacos que actúan como inhibidores del receptor GPIIb/IIIa (tirofibán, eptifibatida, abciximab) se desarrollaron para utilizarse en el tratamiento de síndromes coronarios agudos[3]. Sin embargo, se ha descrito trombocitopenia aguda y retra-

PUNTOS CLAVE

HEMOSTASIA

- Hemostasia es el proceso ordenado por pasos para detener la hemorragia que incluye vasoespasmo, formación de un tapón plaquetario y desarrollo de un coágulo de fibrina.
- El proceso de coagulación sanguínea requiere la presencia de plaquetas producidas en la médula ósea, FvW generado por el endotelio vascular y factores de coagulación sintetizados en el hígado, con la utilización de vitamina K. sada después del consumo de estos fármacos, lo que indica que se requiere más investigación para entender los mecanismos que originan la trombocitopenia y mejorar los métodos para la detección de esta complicación[3].

Coagulación sanguínea

La cascada de coagulación es parte del proceso hemostático. Es un proceso por pasos que promueve la conversión de la proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en fibrina. Las hebras de fibrina insoluble crean una red que pega las plaquetas y otros componentes de la sangre para formar el coágulo.

Muchas sustancias que promueven la formación del coágulo (factores de procoagulación) o la inhiben (factores de anti-coagulación) controlan el proceso de coagulación. Cada uno de los factores de procoagulación o coagulación, identificados con números romanos, realiza un paso específico en el proceso de coagulación. La activación de un factor de procoagulación o proenzima está diseñada para activar el siguiente factor en la secuencia (efecto de cascada). Como la mayoría de los factores de procoagulación inactivos está presente en la sangre todo el tiempo, el proceso de varios pasos asegura que no tenga lugar un episodio masivo de coagulación intravascular. Esto también

significa que las anomalías del proceso de coagulación se presentan cuando uno o más de los factores son insuficientes o cuando las condiciones conducen a la activación inapropiada de alguno de los pasos.

Casi todos los factores de coagulación son proteínas sintetizadas en el hígado. La vitamina K es necesaria para la síntesis de factores II, VII, IX y X, protrombina y proteína C. Si hay insuficiencia de vitamina K o insuficiencia hepática que imposibiliten la creación de suficiente protrombina, se desarrolla una tendencia hemorrágica[1]. El calcio (factor iv) es necesario en todos excepto los 2 primeros pasos del proceso de coagulación[1]. El cuerpo suele tener cantidades suficientes de calcio para estas reacciones. La inactivación del ion calcio evita que la sangre se coagule cuando se elimina del cuerpo. La adición de citrato a la sangre almacenada para fines de transfusión evita la coagulación al formar un quelato con el ion calcio. El ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), otro quelante, a menudo se agrega a muestras de sangre que se utilizan para análisis en el laboratorio clínico.

El proceso de coagulación es resultado de la activación de lo que tradicionalmente se designa como las vías *intrínseca* y *extrínseca*, las cuales forman el activador de protrombina[1] (figura 26-3). La vía intrínseca, que es un proceso hasta cierto punto lento (puede producir coagulación en 1 min a 6 min), comienza en la circulación con la activación del factor XII[1]. La vía extrínseca, que es un proceso mucho más rápido (puede producir coagulación en 15 s), inicia con el traumatismo del vaso sanguíneo o los tejidos circundantes y la liberación del factor tisular o tromboplastina tisular, una lipoproteína adhesiva, de las células subendoteliales[1]. Se compone de fosfolípidos de las membranas junto con un complejo de lipoproteína que actúa como una enzima proteolítica[1]. Los pasos terminales en ambas vías son los mismos: activación del factor X y conversión de protrombina en trombina. La trombina actúa luego como una enzima para convertir fibrinógeno en fibrina, el material que estabiliza un coágulo. Ambas vías son necesarias para la hemostasia normal y existen muchas interrelaciones entre ellas. Cada sistema se activa cuando la sangre sale del sistema vascular. El sistema intrínseco se activa cuando la sangre entra en contacto con el colágeno en la pared del vaso lesionado. El sistema extrínseco se activa cuando la sangre se expone a extractos tisulares. Sin embargo, la hemorragia secundaria por defectos en el sistema extrínseco no suele ser tan grave como la que resulta de defectos en la vía intrínseca[1].

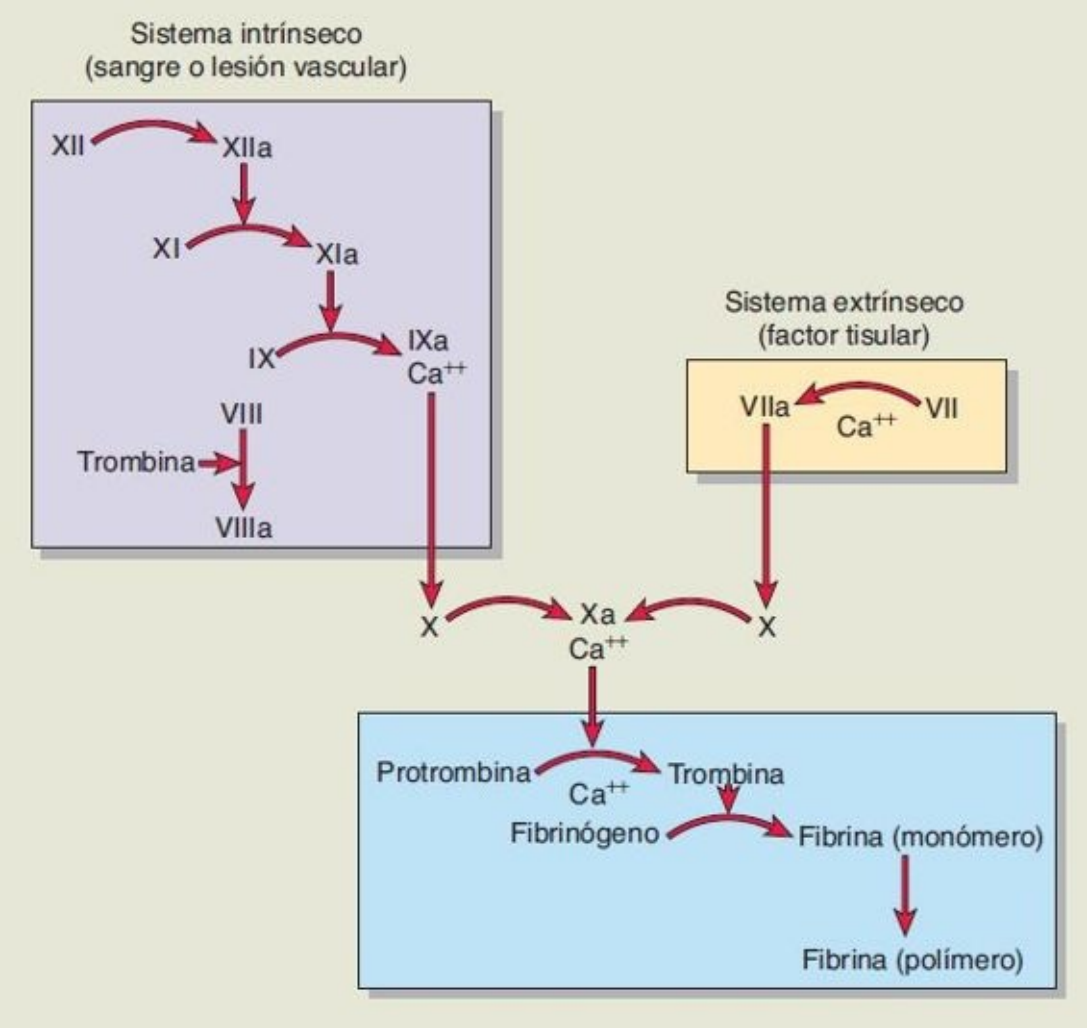


FIGURA 26-3 • Vías de coagulación intrínseca y extrínseca. Los pasos terminales de ambas vías son los mismos. Calcio, factores X y V, y fosfolípidos plaquetarios se combinan para formar el activador de protrombina, que luego convierte la protrombina en trombina. Esta interacción convierte el fibrinógeno en las hebras de fibrina que crean el coágulo de sangre insoluble.

La coagulación sanguínea está regulada por varios anti-coagulantes naturales. La antitrombina III inactiva los factores de coagulación y neutraliza la trombina, la última enzima en la vía para la conversión de fibrinógeno en fibrina. Cuando la anti-trombina III forma un complejo con la heparina de origen natural, su acción se acelera para inactivar la trombina, el factor Xa y otros factores de coagulación. Esta activación compleja confiere protección contra la formación de trombos no controlada en la superficie endotelial[1].

La proteína C, una proteína plasmática, actúa como un anti-coagulante al inactivar los factores V y VIII. El antígeno de proteína C, o antígeno PC (factor V Leiden), se produce en el hígado y previene la trombosis. La insuficiencia de proteína C es congénita del 35% al 58% de las veces, pero también puede ser

adquirida si se tiene insuficiencia hepática grave, insuficiencia de vitamina K o neoplasia[8]. Este trastorno es un defecto hereditario en el factor V y confiere mayor riesgo de coagulación. Puede medirse con una prueba de resistencia de proteína C y el intervalo normal debe estar entre 0,6 y 1,25 de antígeno PC normal[8]. Las mujeres con factor V Leiden combinado con la influencia protrombótica del embarazo están en alto riesgo de tener resultados adversos de la gestación como trastornos de tromboembolia venosa, preeclampsia, pérdida del feto y desprendimiento de la placenta[9].

La proteína S, otra proteína plasmática, acelera la acción de la proteína C. Una insuficiencia de proteína C o S pone a los individuos en riesgo de trombosis. Se realiza una prueba de proteína S para determinar si la insuficiencia es heredada o adquirida porque a menudo las personas con trastornos autoinmunitarios están en riesgo de tener carencia de proteína S[8]. El intervalo normal para las mujeres es de 0,5 a 1,2 de la actividad normal y para varones, de 0,6 a 1,3[8].

La plasmina descompone la fibrina en productos de degradación de fibrina que actúan como anticoagulantes. Se sugiere que algunos de estos anticoagulantes naturales podrían desempeñar una función en la hemorragia que se observa con coagulación intravascular diseminada (CID).

Los fármacos anticoagulantes warfarina y heparina se utilizan para prevenir trastornos tromboembólicos, como trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. La warfarina disminuye la protrombina y otros factores de procoagulación. Altera la vitamina K de un modo que reduce su capacidad para participar en la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado. La warfarina se absorbe fácilmente después de la administración oral. Su efecto máximo toma 36 h a 72 h debido a las diferentes semividas de los factores de coagulación preformados que permanecen en la circulación. La heparina se forma de modo natural y es liberada en cantidades pequeñas por los mastocitos en el tejido conectivo que rodea los capilares. Las preparaciones farmacológicas de heparina se extraen de tejidos animales. La heparina se une a antitrombina III, lo que causa un cambio de conformación que incrementa la capacidad de la anti-trombina III para inactivar trombina, factor Xa y otros factores de coagulación. Al promover la inactivación de los factores de coagulación, la heparina, por último, suprime la formación de fibrina. La heparina es incapaz de cruzar las membranas del tubo digestivo y debe administrarse mediante inyección, casi siempre por infusión intravenosa. Las heparinas de bajo peso molecular se desarrollaron para inhibir la activación del factor X, pero tienen poco efecto en la trombina y otros factores

de coagulación. Las heparinas de bajo peso molecular se administran por inyección subcutánea y requieren administración y vigilancia menos frecuente que la heparina estándar (no fraccionada).

Las complicaciones potenciales del consumo de warfarina son muchas. Además, la persona necesita someterse a pruebas de laboratorio frecuentes de su tiempo de anticoagulante con una prueba de la International Normalized Ratio (INR)[8]. Un nuevo anticoagulante oral que tiene menos complicaciones y requiere menos control es el dabigatrán, que se emplea de modo gradual en personas que tienen fibrilación auricular. Los Centers for Disease Control (2010) estimaron que en 2050 habrá 12 millones de personas con fibrilación auricular. Por lo tanto, la aparición del dabigatrán es oportuna[10]. Además, Freeman (2010) investigó el costo de utilizar dabigatrán en lugar de warfarina y halló que el dabigatrán es más efectivo en cuanto a costo cuando se emplea en personas con fibrilación auricular[11].

Retracción del coágulo

En condiciones normales, el coágulo se retrae dentro de los 20 min a 60 min que siguen a su formación, lo que contribuye a la hemostasia al exprimir el suero del coágulo y a unir los bordes del vaso roto[1]. Las plaquetas, por efecto de la acción de sus filamentos de actina y miosina, contribuyen también a la retracción del coágulo y la hemostasia. La retracción del coágulo requiere grandes cantidades de plaquetas e indica un recuento bajo de plaquetas cuando no se efectúa.

Disolución del coágulo

La disolución de un coágulo de sangre comienza poco después de su formación. Esto permite que el flujo sanguíneo se restablezca y que la reparación tisular tenga lugar. El proceso por el cual se disuelve un coágulo de sangre se llama *fibrinólisis*. Así como la formación del coágulo, la disolución requiere una secuencia de pasos controlados por activadores e inhibidores. El plasminógeno, la proenzima para el proceso fibrinolítico, normalmente se presenta en la sangre en su forma inactiva. Se convierte en su forma activa, la plasmina, mediante activadores de plasminógeno formados en el endotelio vascular, el hígado y los riñones. La plasmina formada de plasminógeno digiere las hebras de fibrina del coágulo y ciertos factores de coagulación, como fibrinógeno, factor V, factor VIII, protrombina y factor XII. La plasmina

circulante es inactivada con rapidez por el inhibidor de α_2-plasmina, que limita el proceso fibrinolítico al coágulo local y evita que se presente en la circulación completa.

Dos activadores de plasminógeno de origen natural son el activador de plasminógeno tipo tisular y el activador de plasminógeno tipo urocinasa. El hígado, el plasma y el endotelio vascular son las principales fuentes de activadores fisiológicos. Estos activadores se liberan en respuesta a diversos estímulos, incluidos fármacos vasoactivos, oclusión venosa, temperatura corporal alta y ejercicio. Los activadores son inestables e inactivados rápidamente por inhibidores sintetizados por el endotelio y el hígado. Por esta razón, la enfermedad hepática crónica puede alterar la actividad fibrinolítica. Concentraciones altas de un inhibidor principal, el inhibidor activador de plasminógeno 1, se han relacionado con trombosis venosa profunda, enfermedad de la arteria coronaria e infarto de miocardio[1]. Varios activadores de plasminógeno tisular (altepasa, reteplasa, tececteplasa), producidos mediante tecnología de ADN recombinante, están disponibles para el tratamiento de infarto de miocardio agudo, accidente cerebrovascular isquémico agudo y embolismo pulmonar.

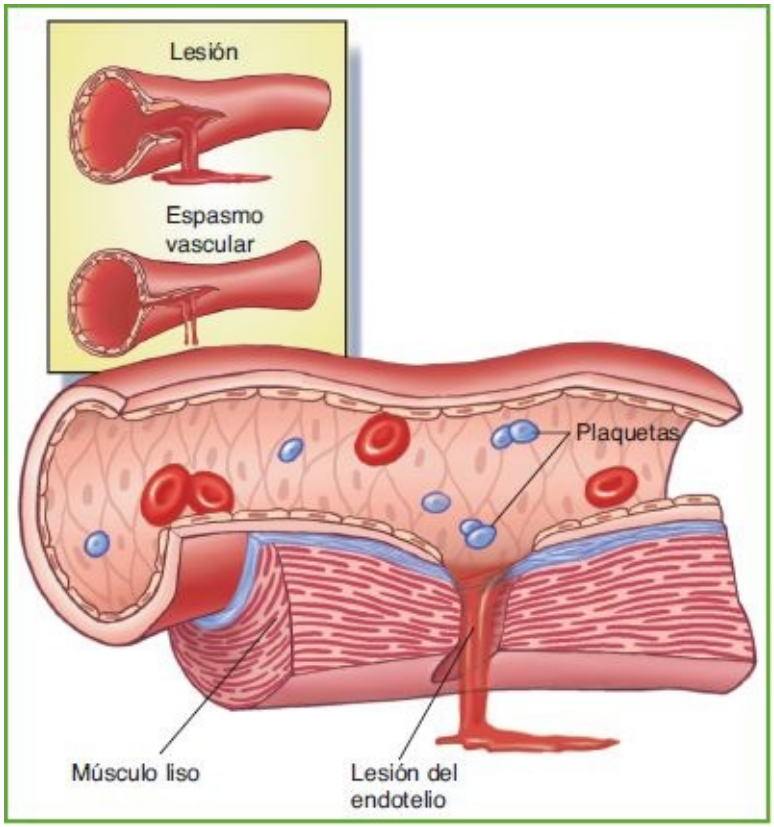
Comprensión

Hemosta sia

La hemostasia, que se refiere a la detención del flujo de sangre, se divide en 3 etapas:

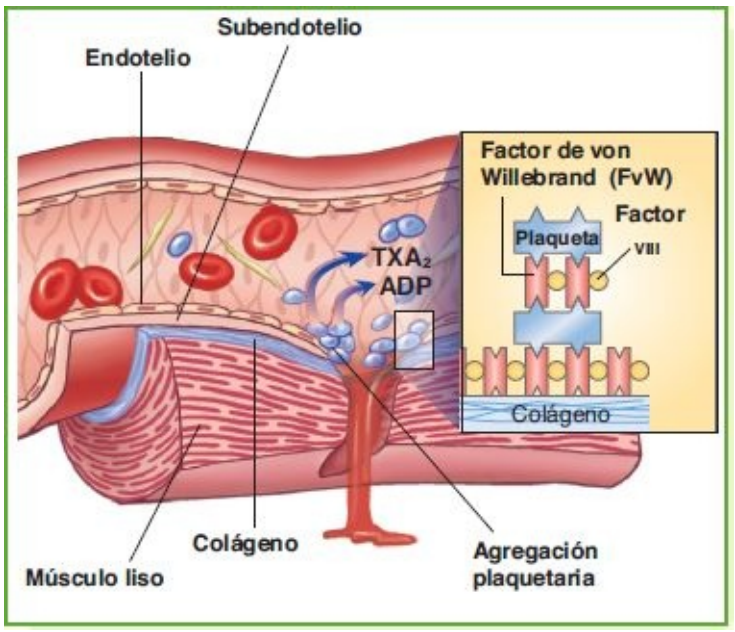
1. Vasoconstricción del vaso.
2. Formación del tapón plaquetario.
3. Desarrollo de un coágulo de sangre como resultado del proceso de coagulación.

La retracción y la disolución del coágulo también son importantes para la hemostasia. El proceso implica la interacción de sustratos, enzimas, cofactores de proteína e iones calcio que circulan en la sangre o se liberan de las plaquetas y células en la pared del vaso.



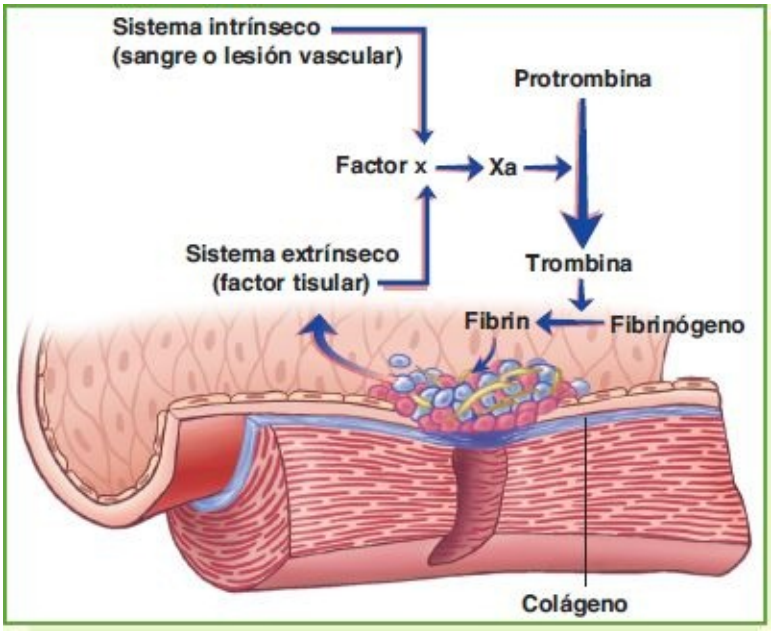
Vasoconstricción del vaso

La lesión de un vaso sanguíneo hace que el músculo liso vascu-lar se contraiga en la pared del vaso. Esto reduce instantáneamente el flujo de sangre desde la ruptura del vaso. Los reflejos nerviosos locales y los factores humorales locales como TXA_2, que se liberan de las plaquetas, contribuyen a la vasoconstricción.



Formación del tapón de plaquetas

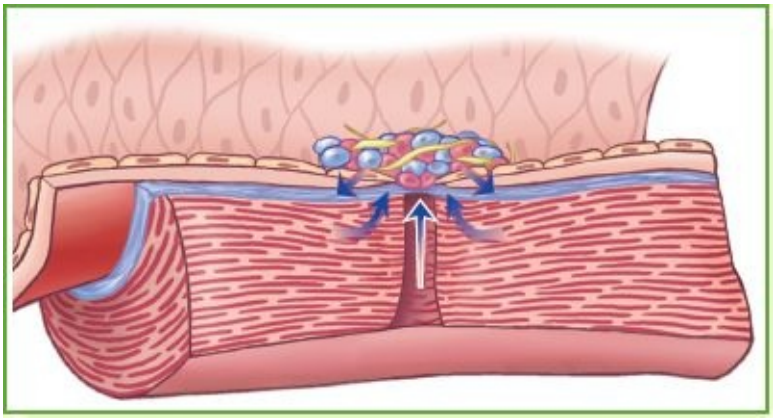
Segundos después de la lesión del vaso, el FvW, que es liberado del endotelio, se une a los receptores plaquetarios y ocasiona la adhesión de las plaquetas a las fibras de colágeno expuestas **(inserto)**. Como las plaquetas se adhieren a las fibras de colágeno en la pared vascular dañada, se activan y liberan ADP y TXA_2. El ADP y la TXA_2 atraen plaquetas adicionales, lo que conduce a agregación plaquetaria.



Coagulación sanguínea

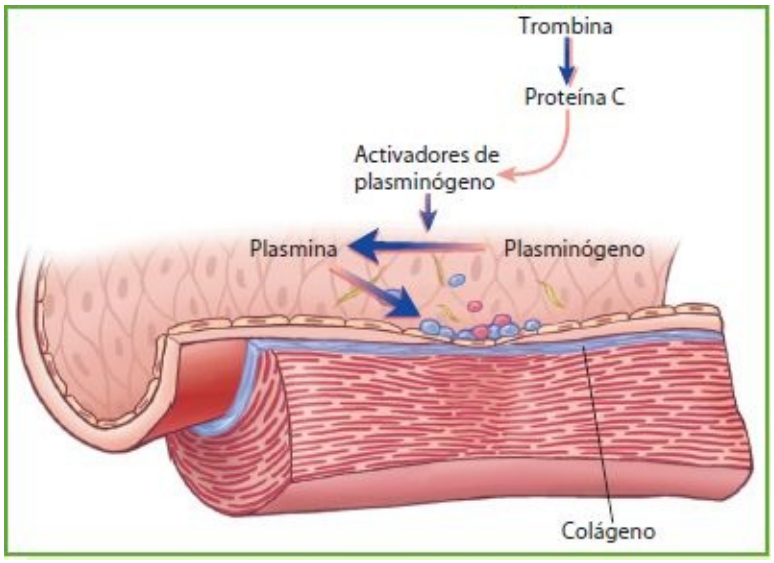
La coagulación sanguínea es un proceso complejo que comprende la activación secuencial de varios factores en la sangre. Hay 2 vías de coagulación: (1) la vía intrínseca comienza en la circulación y se inicia con la activación del factor circulante XII, y (2) la vía extrínseca, que se activa mediante una lipoproteína celular llamada *factor tisular* que se expone cuando los tejidos se lesionan. Ambas vías conducen a la activación del factor X, la conversión de protrombina en trombina y de fibrinógeno en las hebras de fibrina insolubles que mantienen unido el coágulo.

Además, tienen lugar los 2 procesos siguientes que permiten la disolución del coágulo recién formado.



Disolución del coágulo o lisis

Pocos minutos después de que se forma el coágulo, la actina y la miosina en las plaquetas atrapadas en el coágulo comienzan a contraerse de una forma similar a la de los músculos. Como resultado, las hebras de fibrina del coágulo son atraídas hacia las plaquetas, lo que extrae el suero (plasma sin fibrinógeno) del coágulo y hace que se contraiga.



Retracción del coágulo

La disolución del coágulo empieza poco después de que se forma. Inicia con la activación de plasminógeno, un precursor inactivo de la enzima proteolítica plasmina. Cuando se forma un coágulo, grandes cantidades de plasminógeno quedan atrapadas en él. La lenta liberación de un poderoso activador llamado activador del plasminógeno tisular (APT) de los tejidos lesionados y el endotelio vascular convierte el plasminógeno en plasmina, que digiere las hebras de fibrina y ocasiona la disolución del coágulo.

RESUMEN

La hemostasia está diseñada para mantener la integridad del compartimiento vascular. El proceso se divide en 3 fases: vasoconstricción del vaso, que restringe el tamaño del vaso y reduce el flujo de sangre; adhesión plaquetaria y formación

del tapón de plaquetas; y formación del coágulo de fibrina, que une el tapón de plaquetas. La retracción del coágulo, que tira de los bordes del vaso lesionado y, su disolución, que implica la acción de la plasmina para desintegrarlo y permitir que el flujo de sangre se restablezca y que la cicatrización tisular tenga lugar, también son procesos importantes de la hemostasia. La coagulación sanguínea requiere la activación por pasos de los factores de coagulación, que son controlados con cuidado por activadores e inhibidores.

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la coagulación normal con la anómala.
- Describir las causas y efectos de la función plaquetaria incrementada.
- Enunciar 2 padecimientos que contribuyen al aumento de la actividad de coagulación.

La hipercoagulabilidad constituye una forma exagerada de hemostasia que predispone a trombosis y oclusión de vasos sanguíneos. Hay 2 formas generales de estados de hipercoagulabilidad: afecciones que aumentan la

función plaquetaria y afecciones que aceleran la actividad del sistema de coagulación. En el recuadro 26-1 se resumen los trastornos comúnmente relacionados con estados de hipercoagulabilidad. Los trombos arteriales suelen deberse a la turbulencia y se componen en gran parte de agregados plaquetarios. Por otro lado, los trombos venosos por lo general se deben a estasis del flujo y se componen en gran parte de agregados plaquetarios y complejos de fibrina resultantes de la activación de la cascada de coagulación.

Hipercoagulabilidad relacionada con función plaquetaria incrementada

La hipercoagulabilidad debida al aumento de la función plaquetaria produce adhesión de plaquetas, formación de coágulos de plaquetas e interrupción del flujo sanguíneo. Las causas de la función plaquetaria incrementada son perturbaciones del flujo, lesión endotelial y mayor sensibilidad de las plaquetas a factores que producen adhesividad y agregación. Las placas ateroescleróticas perturban el flujo de sangre al causar daño endotelial y promover la adherencia de plaquetas. Las plaquetas que se adhieren a la pared del vaso liberan factores de crecimiento, lo cual promueve la proliferación del músculo liso y, por lo tanto, contribuye al desarrollo de ateroesclerosis.

RECUADRO 26-1

PADECIMIENTOS RELACIONADOS CON ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDA

Incremento de la función plaquetaria
Ateroesclerosis.
Diabetes mellitus.
Tabaquismo.
Niveles altos de lípidos y colesterol en sangre.
Aumento de las concentraciones de plaquetas.

Actividad acelerada del sistema de coagulación
Embarazo y puerperio.
Consumo de anticonceptivos orales.

Estado posquirúrgico.
Inmovilidad.
Insuficiencia cardíaca congestiva. Enfermedades malignas.
El tabaquismo, las concentraciones sanguíneas altas de lípidos y colesterol, el estrés hemodinámico y la diabetes mellitus predisponen a lesión vascular, adherencia de plaquetas y, por último, trombosis.

Trombocitosis

El término *trombocitosis* se utiliza para describir elevaciones en el recuento plaquetario por arriba de 1 000 000/µl. La trombocitosis puede presentarse como un proceso reactivo (trombocitosis secundaria) o como un proceso esencial (trombocitosis primaria)[12].

Etiología y patogénesis. La trombopoyetina es la hormona clave en la regulación de la diferenciación de megacariocitos y la formación plaquetaria, aunque varias citocinas (p. ej., interleucina-6 e interleucina-11) también pueden desempeñar una función[12]. Los megacariocitos y su progenie plaquetaria tienen receptores para trombopoyetina. La trombopoyetina se transporta en el plasma unida a receptores en la superficie de las plaquetas circulantes y en una forma no enlazada que está libre para promover la proliferación de megacariocitos. Cuando el recuento plaquetario baja, más trombopoyetina no unida está disponible para estimular la proliferación de megacariocitos y, si el recuento de plaquetas aumenta, menos trombopoyetina está disponible para estimular la proliferación. Así, en condiciones normales, la proliferación de megacariocitos y la producción de plaquetas están bajo el control de un mecanismo de retroalimentación negativa mediante el recuento de plaquetas[12].

La causa más común de trombocitosis secundaria es un estado de enfermedad que estimula la producción de trombopoyetina. El resultado es incremento de la proliferación de megacariocitos y la producción de plaquetas. Sin embargo, el recuento plaquetario pocas veces excede 1 000 000/µl. Las causas subyacentes más frecuentes de trombocitosis secundaria incluyen daño tisular secundario a intervención quirúrgica, infección, cáncer y padecimientos inflamatorios crónicos como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn[12]. Los únicos signos clínicamente evidentes suelen ser los de la enfermedad subyacente. La trombocitosis puede acompañar a otros trastornos mieloproliferativos, como policitemia vera y leucemia mixta.

La trombocitosis primaria o esencial es un trastorno mieloproliferativo (médula ósea) de las células madre hematopoyéticas[12]. Aunque los niveles de

trombopoyetina a menudo son normales en la trombocitosis esencial, las anomalías en el receptor de trombopoyetina y el enlace de plaquetas causan niveles más altos de lo esperado de trombopoyetina libre. Esto conduce a que la proliferación de megacariocitos y la producción de plaquetas aumenten. La disfunción de las plaquetas producidas contribuye a las principales características clínicas de hemorragia y trombosis.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Las manifestaciones clínicas habituales de la trombocitosis esencial son trombosis y hemorragia. Los fenómenos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de las venas porta y hepática. Algunas personas experimentan eritromelalgia, palpitación y ardor de los dedos causados por oclusión de las arteriolas por agregados plaquetarios. Por lo común, el trastorno se caracteriza por períodos asintomáticos largos interrumpidos por episodios trombóticos ocasionales y crisis hemorrágicas, que se presentan en personas con recuentos plaquetarios muy altos. El tratamiento comprende la administración de fármacos que disminuyen las plaquetas (p. ej., hidroxiurea) en casos de alto riesgo[12]. El ácido acetilsalicílico puede ser un tratamiento complementario muy efectivo en individuos con complicaciones trombóticas recurrentes.

PUNTOS CLAVE

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

- Los trombos arteriales se relacionan con padecimientos que producen flujo sanguíneo turbulento y adherencia plaquetaria.
- Los trombos venosos se vinculan con afecciones que causan estasis del flujo sanguíneo con concentraciones incrementadas de factores de coagulación.

Hipercoagulabilidad relacionada con actividad de coagulación incrementada

La formación de trombos debida a la activación del sistema de coagulación puede ser resultado de trastornos primarios (genéticos) o secundarios

(adquiridos) que afectan los componentes de coagulación del proceso de coagulación de la sangre (es decir, incremento de los factores procoagulantes o disminución de los factores anticoagulantes).

Trastornos heredados

De las causas heredadas de hipercoagulabilidad, las mutaciones en el gen del factor V y el gen de protrombina son las más frecuentes[9]. Cerca del 2% al 15% de las personas caucásicas porta una mutación específica del factor V (denominada *mutación de Leiden,* en honor a la ciudad de Países Bajos donde se descubrió)[4]. En las personas con defectos heredados en el factor V, la proteína C no puede inactivar el factor mutante VA. En consecuencia, un importante mecanismo contrarregulador antitrombótico se pierde.

El defecto predispone a trombosis venosa. La frecuencia de la mutación puede ser de hasta el 60% entre las personas con trombosis venosa profunda recurrente.

Un simple cambio de nucleótidos en el gen de protrombina, que afecta del 1% al 2% de la población, se relaciona con altos niveles de protrombina y un incremento de casi el triple de las trombosis venosas. Los estados hipercoagulables primarios menos frecuentes incluyen las carencias heredadas de anticoagulantes como antitrombina III, proteína C y proteína S[12]. Otro defecto hereditario produce concentraciones circulatorias altas de homocisteína, que predispone a trombosis venosa y arterial al activar las plaquetas y alterar los mecanismos antitrombóticos[4].

Trastornos adquiridos

Entre los factores adquiridos o secundarios que conducen a coagulación y trombosis incrementadas se encuentran estasis venosa por reposo prolongado en cama e inmovilidad, infarto al miocardio, cáncer, estados hiperestrogénicos y anticonceptivos orales. El tabaquismo y la obesidad promueven la hipercoagulabilidad por razones que se desconocen.

La estasis del flujo sanguíneo causa acumulación de factores de coagulación activados y plaquetas, y evita sus interacciones con inhibidores. El flujo lento y perturbado es una etiología común de trombosis venosa en personas inmovilizadas o postoperadas. Es importante asegurarse de que las personas inmovilizadas reciban tratamiento de heparina, si no está contraindicada, para prevenir la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. Además, la evidencia sugiere que los dispositivos de compresión neumática intermitente son muy útiles para evitar complicaciones

tromboembólicas con la inmovilidad[13]. Las personas con enfermedad inflamatoria intestinal están en alto riesgo de tromboembolismo venoso y arterial, pero también pueden sufrir efectos adversos, como hemorragia gastrointestinal, si se les administran anticoagulantes[14]. Por lo tanto, es importante minimizar los factores que promueven efectos trombóticos, como inflamación, tratamiento con esteroides, hospitalización, anticoncepción oral, insuficiencia de vitaminas B y folato, tabaquismo y empleo de catéteres intravenosos centrales con el fin de que se requiera poca o ninguna anticoagulación[14]. La insuficiencia cardíaca también contribuye a congestión venosa y trombosis. Los síndromes de hiperviscosidad (policitemia) y los eritrocitos deformados en la enfermedad de células falciformes incrementan la resistencia al flujo y causan estasis de vasos pequeños.

La incidencia de accidente cerebrovascular, tromboémbolos e infarto al miocardio es mayor en mujeres que utilizan anticonceptivos orales, en particular en las mayores de 35 años de edad y las que fuman mucho. Los factores de coagulación se incrementan también durante el embarazo normal. Estos cambios, junto con la actividad limitada durante el puerperio (período posparto inmediato), predisponen a trombosis venosa.

Asimismo, la hipercoagulabilidad es común en el cáncer y la septicemia. Se cree que muchas células tumorales liberan moléculas de factor tisular, que, junto con el incremento de la inmovilidad y la septicemia que se observan en personas con enfermedad maligna, contribuyen a la trombosis en estas personas.

Síndrome antifosfolípido

Otra causa de trombosis venosa y arterial incrementada es el *síndrome antifosfolípido*. Esta afección se relaciona con autoanticuerpos (sobre todo inmunoglobulina G [IgG]) dirigidos contra fosfolípidos de enlace a proteínas, cuyo resultado es aumento de la actividad de coagulación[15]. Las características comunes del síndrome antifosfolípido son trombos venosos y arteriales, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia. El trastorno puede ser un padecimiento primario que se presenta aislado con signos de hipercoagulabilidad o una afección secundaria algunas veces relacionada son lupus eritematoso sistémico[4].

Etiología y patogénesis. Aunque los mecanismos para este síndrome se desconocen, se identifican varias vías posibles:

- Es posible que los anticuerpos interfieran en la cascada de coagulación y

conduzcan a un estado de hipercoagulabilidad.

- Los anticuerpos podrían unirse directamente a la superficie celular endotelial y causar secreción de citocinas que producen activación y agregación plaquetarias.
- Los anticuerpos pueden dirigirse a una proteína sérica de enlace a fosfolípidos que funciona como un anticoagulante.

Además de la acción de los anticuerpos, parece probable que otros factores desempeñen la función de determinar si una persona presenta manifestaciones clínicas del trastorno. Aunque sólo se especula, estos factores podrían incluir traumatismo vascular o la presencia de infección que da lugar a la producción de citocina y la activación de células endoteliales[4].

Manifestaciones clínicas. Las personas con la enfermedad presentan diversas manifestaciones clínicas, por lo general, las que se caracterizan por trombos venosos y arteriales recurrentes. También podrían ocurrir vegetaciones valvulares cardíacas relacionadas con la adhesión de trombos y trombocitopenia debida al consumo excesivo de plaquetas. La trombosis venosa, sobre todo en las venas profundas de las piernas, se observa hasta en el 50% de las personas con el síndrome y la mitad de ellas desarrolla embolismo pulmonar. La trombosis arterial afecta el cerebro hasta en el 50% de los casos y causa ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares[15]. Otros sitios de trombosis arterial son las arterias coronarias del corazón y las arterias retinanina, renal y periférica. Las mujeres con el trastorno por lo común tienen antecedentes de pérdidas de embarazo recurrentes por isquemia y trombosis de los vasos placentarios. Estas mujeres tienen también mayor riesgo de dar a luz a un lactante prematuro debido a hipertensión relacionada con el embarazo e insuficiencia uteroplacentaria.

En la mayoría de las personas con síndrome antifosfolípido, los accidentes trombóticos se presentan con un solo episodio en un sitio anatómico. Meses o años más tarde, algunas personas pueden tener recurrencias que imitan al accidente inicial. Ocasionalmente, alguien tiene múltiples oclusiones vasculares relacionadas con muchos sistemas orgánicos. Esta afección de inicio rápido se denomina *síndrome antifosfolípido catastrófico* y su tasa de mortalidad es alta[16].

Tratamiento. El tratamiento del síndrome se enfoca en suprimir o reducir los factores que predisponen a trombosis, incluidas la recomendación de abandonar el tabaquismo y asesoría contra el consumo de anticonceptivos

orales que contienen estrógeno. El accidente trombótico agudo se trata con anticoagulantes (heparina y warfarina) y supresión inmunitaria en casos refractarios. Puede consumirse ácido acetilsalicílico y fármacos anticoagulantes para prevenir trombosis futuras[15].

RESUMEN

La hipercoagulabilidad causa coagulación excesiva y contribuye a la formación de trombos. Es resultado de afecciones que promueven un incremento del número o la función de las plaquetas, o actividad acelerada del sistema de coagulación. La trombocitosis, una elevación del recuento de plaquetario, puede presentarse como un proceso reactivo (trombocitosis secundaria) o un proceso esencial (trombocitosis primaria). El aumento de la función plaquetaria suele deberse a trastornos, como la ateroesclerosis, que dañan el endotelio vascular y perturban el flujo sanguíneo, o a condiciones que incrementan la sensibilidad de las plaquetas a factores que

promueven la adhesividad y agregación, como el tabaquismo.

Los factores que aceleran la actividad del sistema de coagulación incluyen estasis del flujo sanguíneo, cuyo resultado es una acumulación de factores de coagulación y alteraciones en los componentes del sistema de coagulación (es decir, incremento de los factores procoagulantes o disminución de los factores anticoagulantes). El síndrome antifosfolípido, un trastorno de coagulación venosa y arterial adquirido, se manifiesta como trastorno primario o como trastorno secundario vinculado con lupus eritematoso sistémico. Se relaciona con anticuerpos antifosfolípidos, que promueven la trombosis que puede afectar muchos órganos.



TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar los mecanismos de la trombocitopenia inducida por

fármacos y la trombocitopenia idiopática.
- Describir las manifestaciones de la trombocitopenia.
- Enunciar 3 defectos comunes de los factores de coagulación y sus causas.
- Diferenciar entre los mecanismos de la hemorragia en la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand.
- Describir el efecto de los trastornos vasculares en la hemostasia.
- Explicar la base fisiológica de la coagulación intravascular diseminada aguda.

Los trastornos hemorrágicos o el deterioro de la coagulación sanguínea pueden deberse a defectos en alguno de los factores que contribuyen a la hemostasia. Es posible que la hemorragia sea resultado de trastornos relacionados con el número o la función de las plaquetas, factores de coagulación e integridad de los vasos sanguíneos.

Hemorragia relacionada con trastornos plaquetarios

La hemorragia debida a trastornos plaquetarios refleja un disminución de la cantidad de plaquetas secundaria a la producción reducida, destrucción incrementada o función deteriorada. La hemorragia espontánea de trastornos plaquetarios con mucha frecuencia se relaciona con vasos pequeños de las membranas mucosas y la piel. Los sitios frecuentes de hemorragia son las membranas mucosas de nariz, boca, tubo digestivo y cavidad uterina. La hemorragia cutánea se ve como pequeñas hemorragias (petequias) y zonas púrpuras de magulladuras (púrpura) en áreas dependientes en las que la presión capilar es mayor (figura 26-4). Las petequias se ven casi exclusivamente en el padecimiento de insuficiencia plaquetaria y no de disfunción. La hemorragia de vasos intracraneales es un peligro raro con agotamiento plaquetario grave.

Trombocitopenia

Una reducción del número de plaquetas, también conocida como *trombocitopenia*, es una causa importante de hemorragia generalizada. Trombocitopenia suele referirse a disminución del número de plaquetas circulantes a un nivel menor de 150 000/μl[8]. Entre mayor sea la disminución del recuento de plaquetas, mayor será el riesgo de hemorragia. La

trombocitopenia puede ser consecuencia de descenso de la producción de plaquetas, aumento del secuestro de plaquetas en el bazo o reducción de la supervivencia de plaquetas.

La disminución de la producción de plaquetas por pérdida de la función de la médula ósea tiene lugar en la anemia aplásica. El reemplazo de médula ósea por células malignas, como se observa en la leucemia, también ocasiona una menor producción de plaquetas. La radioterapia y fármacos como los que se emplean en el tratamiento del cáncer pueden deprimir la función de la médula ósea y disminuir la producción plaquetaria. Es posible que la infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o citomegalovirus suprima la producción de megacariocitos, los precursores de plaquetas.



FIGURA 26-4 • Pie con púrpura aguda y petequias (de Hall J. C. (2000). *Sauer's manual of skin diseases* (8ª ed., p. 112). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La producción de plaquetas puede ser normal, pero es factible que se acumulen de modo excesivo en el bazo. Aunque el bazo normalmente secuestra del 30% al 40% de las plaquetas antes de liberarlas a la circulación, la proporción puede ser de hasta el 90% cuando se agranda en la esplenomegalia[1]. Si es necesario, la trombocitopenia hiperesplénica puede

tratarse con esplenectomía.

La reducción de la supervivencia plaquetaria se debe a diversos mecanismos inmunitarios y autoinmunitarios. Anticuerpos antiplaquetarios pueden destruir plaquetas. Los anticuerpos pueden dirigirse contra los autoantígenos plaquetarios o contra antígenos en las plaquetas de transfusiones sanguíneas o embarazo. Los anticuerpos se dirigen a las glucoproteínas de la membrana plaquetaria GPIIb/IIIa y GPIb/IX. La destrucción no inmunitaria de plaquetas es consecuencia de lesión mecánica por válvulas cardíacas prostéticas o hipertensión maligna, que estrechan vasos pequeños. En CID aguda o púrpura trombocitopénica trombótica, el consumo excesivo de plaquetas da lugar a insuficiencia[4].

Trombocitopenia inducida por fármacos. Algunos fármacos, como quinina, quinidina y ciertos antibióticos que contienen sulfas, pueden inducir la trombocitopenia[4]. Estos medicamentos inducen una respuesta antígeno-anticuerpo y la formación de complejos inmunes que ocasionan destrucción de plaquetas por lisis mediada por complemento. Las personas con trombocitopenia relacionada con fármacos experimentan una caída rápida del recuento plaquetario de 2 a 3 días de volver a tomar el medicamento o 7 o más días (es decir, el tiempo necesario para preparar una respuesta inmunitaria) después de empezar uno por primera vez. El recuento plaquetario aumenta con rapidez tras descontinuar el fármaco.

Trombocitopenia inducida por heparina. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se relaciona con la heparina farmacológica anticoagulante. El 10% de las personas tratadas con heparina manifiesta trombocitopenia transitoria leve en 2 a 5 días de empezar el fármaco[4]. Sin embargo, alrededor del 1% al 5% de quienes reciben heparina sufre accidentes trombóticos que ponen en riesgo la vida 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento[4]. La TIH se debe a una reacción inmunitaria dirigida contra un complejo de heparina y factor plaquetario 4, un componente normal de los gránulos plaquetarios que se une confirmeza a la heparina. El enlace de un anticuerpo con el factor plaquetario 4 produce complejos inmunitarios que activan las plaquetas restantes, lo que da lugar a trombosis. Además, las partículas de plaquetas protrombóticas y la inducción del factor tisular continúan promoviendo la coagulación[4].

El tratamiento de la TIH requiere descontinuar de inmediato el tratamiento con heparina y el consumo alternativo de anticoagulantes para evitar que la trombosis recurra. Se ha demostrado que la heparina más reciente

de peso molecular bajo es efectiva para reducir la incidencia de complicaciones inducidas por heparina en comparación con la forma anterior del fármaco de alto peso molecular.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria. La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria que causa formación de anticuerpos plaquetarios y destrucción excesiva de plaquetas. La enfermedad puede tener lugar en ausencia de cualquier factor de riesgo conocido (PTI primaria o idiopática) o como un trastorno secundario debido a una alteración subyacente y como una enfermedad aguda (duración de 6 meses o menos) o crónica. Algunas formas secundarias de PTI se relacionan con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, leucemia linfocítica crónica, linfoma, hepatitis C y medicamentos como heparina y quinidina.

Un trastorno de PTI aguda ocurre en niños pequeños (5 años de edad) y, por lo general, sigue a una infección viral. Se caracteriza por inicio repentino de petequias y púrpura, y suele ser un trastorno autolimitado que no requiere tratamiento. La mayoría de niños se recupera en pocas semanas. En contraste, la PTI primaria a menudo es un trastorno crónico en adultos con un inicio insidioso que pocas veces sigue a una infección.

Etiología y patogénesis. Se cree que la trombocitopenia que acompaña al PTI es resultado de múltiples mecanismos que incluyen anticuerpos antiplaquetarios contra glucoproteínas (IIb/IIIa y Ib/IX) en la membrana plaquetaria. Las plaquetas, que se hacen más susceptibles a la fagocitosis por el anticuerpo, se destruyen en el bazo. Los niveles plasmáticos de trombopoyetina, el factor principal que estimula el crecimiento y desarrollo de megacariocitos, no son altos en personas con PTI[2]. Las pruebas indican que el PTI es causado por disfunción de células T, en específico células reguladoras CD4 y T, que activan la respuesta inmunitaria y pasan a trombocitopenia[17].

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de PTI incluyen antecedentes de equimosis, sangrado de encías, epistaxis (es decir, hemorragia nasal), melena y hemorragia menstrual anómala en quienes tienen recuento plaquetario moderadamente reducido. Ya que el bazo es el sitio donde las plaquetas se destruyen, puede observarse agrandamiento esplénico. La afección se descubre de modo incidental o como resultado de signos de hemorragia, a menudo hacia la piel (es decir, púrpura y petequias) o la mucosa bucal.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la PTI suele basarse en trombocitopenia grave (recuento plaquetario <20 000/µl a 30 000/µl) y exclusión de otras causas. Existen pruebas para los anticuerpos unidos a

plaquetas, pero carecen de especificidad (p. ej., reaccionan con anticuerpos plaquetarios de otras fuentes). La forma secundaria de PTI a veces imita la forma idiopática del trastorno, por lo tanto, el diagnóstico se establece sólo después de excluir otras causas conocidas de trombocitopenia.

La decisión de tratar la PTI se basa en el recuento de plaquetas y el grado de hemorragia. Muchas personas con PTI están bien sin tratamiento. Los corticoesteroides casi siempre se utilizan como tratamiento inicial. Otros tratamientos iniciales efectivos incluyen globulina inmune intravenosa. Sin embargo, este tratamiento es costoso y el efecto beneficioso dura sólo 1 a 2 semanas.

Púrpura trombocitopénica trombótica. La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una combinación de trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal, fiebre y anomalías neurológicas[4]. Es un trastorno raro que probablemente resulta de la introducción de sustancias de agregación plaquetaria a la circulación[4]. La etiología subyacente de muchos casos es la insuficiencia de una enzima (designada ADAMTS 13, por sus siglas en inglés) que degrada multímeros de peso molecular grande de FvW, lo que permite que se acumulen y causen agregación plaquetaria y adhesión al endotelio[4].

Etiología y patogénesis. Es posible que la insuficiencia enzimática sea heredada o adquirida como una consecuencia de anticuerpos dirigidos contra la enzima. La PTT suele afectar a personas previamente sanas, pero también se relaciona con enfermedades del colágeno autoinmunitarias, fármacos, infecciones como VIH y embarazo[4]. El trastorno es similar a la CID, pero no se vincula con el sistema de coagulación. Las toxinas producidas por algunas cepas de *Escherichia coli* (p. ej., *E. coli* O157: H7) causan lesión endotelial y producen una afección similar, el *síndrome urémico hemolítico* (*SUH*).

El inicio de la PTT es abrupto y el resultado final puede ser fatal. Las oclusiones vasculares diseminadas se deben a trombos en arteriolas y capilares de muchos órganos, incluido corazón, cerebro y riñones. Los eritrocitos se fragmentan conforme circulan por los vasos parcialmente ocluidos, lo que ocasiona anemia e ictericia.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Las manifestaciones clínicas comprenden púrpura, petequias, hemorragia vaginal y síntomas neurológicos que van desde cefalea hasta convulsiones y conciencia alterada. El tratamiento de urgencia para la PTT implica *plasmaféresis*, un procedimiento que conlleva la remoción de plasma de la sangre extraída y reemplazo con plasma recién congelado. La infusión de plasma proporciona la enzima insuficiente. Con la plasmaféresis y el tratamiento de infusión de plasma, la recuperación es

completa en 80% de los casos[4].

Función plaquetaria deteriorada

El trastorno de la función plaquetaria (denominado también *trombocitopatía*) puede deberse a enfermedades de adhesión heredadas (p. ej., enfermedad de von Willebrand) o defectos adquiridos ocasionados por fármacos, enfermedad o intervención quirúrgica que requiere circulación extracorpórea (es decir, derivación cardiopulmonar). La función plaquetaria insuficiente también es común en la uremia, tal vez como resultado de productos de desecho no excretados.

La administración de ácido acetilsalicílico y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es la causa más frecuente de disfunción plaquetaria. El ácido acetilsalicílico produce acetilación irreversible de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria y, en consecuencia, la síntesis de TXA_2 necesaria para la agregación plaquetaria. En contraste con los efectos del ácido acetilsalicílico, la inhibición de ciclooxigenasa por otros AINE es reversible y dura sólo el tiempo que la acción del fármaco persiste. Se recurre al ácido acetilsalicílico (81 mg al día) para evitar la formación de trombos arteriales y reducir el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular. En el recuadro 26-2 se enumeran otros medicamentos que afectan la función plaquetaria.

RECUADRO 26-2 FÁRMACOS QUE PUEDEN PREDISPONER A HEMORRAGIA

Interferencia con la producción o función plaquetarias

Acetazolamida.
Antimetabolitos y fármacos anticáncer.
Antibióticos, como penicilina y cefalosporinas.
Ácido acetilsalicílico y salicilatos.
Carbamacepina.
Clofibrato.
Colchicina.
Dipiradamol.

Diuréticos tiacídicos.
Sales de oro.
Heparina.
AINE.
Derivados de quinina (quinidina e hidroxicloroquina).
Sulfonamidas.

Interferencia con factores de coagulación
Amiodarona.
Esteroides anabólicos.
Warfarina.
Heparina.

Disminución de las concentraciones de vitamina K
Antibióticos.
Clofibrato.

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

- Los trastornos de formación del tapón plaquetario incluyen una disminución en la cantidad de plaquetas debida a su producción inadecuada de éstas (disfunción de médula ósea), exceso de destrucción de plaquetas (trombocitopenia), función plaquetaria anómala (trombocitopatía) o defectos en el FvW.
- La alteración de la etapa de coagulación de la hemostasia se debe a una insuficiencia de uno o más de los factores de coagulación.
- Los trastornos de la integridad de los vasos sanguíneos son resultado de vasos estructuralmente débiles o lesión del vaso por inflamación y mecanismos inmunitarios.

Hemorragia relacionada con insuficiencias del factor de coagulación

Los defectos de coagulación sanguínea pueden ser consecuencia de insuficiencia o función alterada de uno o más de los factores de coagulación, incluido el FvW. Las insuficiencias surgen como resultado de enfermedad heredada o síntesis defectuosa o incremento del consumo de factores de coagulación. La hemorragia secundaria a las insuficiencias del factor de coagulación suelen tener lugar después de lesión o traumatismo. Son comunes las magulladuras grandes, hematomas y hemorragia prolongada hacia el tracto gastrointestinal, el urinario o las articulaciones.

Trastornos heredados

La enfermedad de von Willebrand y la hemofilia (A y B) son 2 de los trastornos hemorrágicos heredados más frecuentes. La enfermedad de von Willebrand se considera la coagulopatía here-dada más común y afecta a cerca del 1% al 2% de la población[4]. La hemofilia A (insuficiencia del factor VIII) afecta a 1 de 5 000 nacimientos vivos de varones. La hemofilia B (insuficiencia del factor ix) ocurre en alrededor de 1 de 20 000 personas, lo que explica 15% de personas con hemofilia[4]. Es genética y clínicamente similar a la hemofilia A. La enfermedad de von Willebrand y la hemofilia A se deben a defectos relacionados con el complejo del factor VIII-FvW. El FvW, que es sintetizado por el endotelio y los megacariociotos, se requiere para la adhesión de plaquetas a la matriz subendotelial del vaso sanguíneo. Sirve también como portador del factor VIII y es importante para la estabilidad del factor VIII en la circulación al prevenir su proteólisis. El hígado y las células endoteliales producen la proteína coagulante de la porción funcional del factor VIII. Así, los factores VIII y FvW, que se sintetizan por separado, entran juntos al plasma y circulan en él como una unidad que promueve la coagulación y la adhesión plaquetaria a la pared del vaso[4].

Enfermedad de von Willebrand. La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario frecuente que se caracteriza por una insuficiencia o un defecto en FvW. Se han descrito hasta 20 variantes de la enfermedad de von Willebrand[4]. Estas variantes pueden agruparse en 2 categorías: tipos 1 y 3, que se relacionan con bajos niveles de FvW y tipo 2, que se distingue por defectos en el FvW.

Clasificación. El tipo 1, un *trastorno autosómico dominante*, constituye cerca de 70% de los casos y es relativamente leve. El tipo 2, también un trastorno autosómico dominante, explica cerca del 25% de los casos y se relaciona con hemorragia leve a moderada. El tipo 3, que es un *trastorno autosómico*

recesivo más o menos raro, se relaciona con niveles en extremo bajos de FvW funcional y, por consiguiente, manifestaciones clínicas graves[4]. Las personas con enfermedad de von Willebrand tienen un defecto compuesto que compromete la función plaquetaria y la vía de la coagulación.

Manifestaciones clínicas. Incluyen hemorragia espontánea nasal, bucal y del tubo digestivo, flujo menstrual excesivo y tiempo de hemorragia prolongado en presencia de un recuento plaquetario normal. Casi todos los casos (es decir, los tipos 1 y 2) son leves y no requieren tratamiento, y muchas personas con el trastorno se diagnostican cuando una intervención quirúrgica o extracción dental produce hemorragia prolongada. En casos graves (es decir, tipo 3), la hemorragia gastrointestinal que pone en riesgo la vida y la hemorragia de las articulaciones pueden ser similares a la que se observa en la hemofilia[4]. La hemorragia relacionada con la enfermedad de von Willebrand suele ser leve y no se administra ningún tratamiento sistemático distinto a la evasión del ácido acetilsalicílico.

Hemofilia A. La hemofilia A es un trastorno recesivo ligado a X que afecta sobre todo a los varones. Aunque es hereditario, no hay antecedentes familiares del trastorno en casi el 30% de los casos recién diagnosticados, lo que sugiere que surgió como una nueva mutación en el gen del factor VIII[4]. Alrededor del 90% de las personas con hemofilia produce cantidades insuficientes del factor y 10% produce una forma defectuosa. El porcentaje de actividad normal del factor VIII en la circulación depende del defecto genético y determina la gravedad de la hemofilia (es decir, del 6% al 30% en la hemofilia leve, del 2% al 5% en la hemofilia moderada y el 1% o menos en formas graves de hemofilia). En las formas leve o moderada de la enfermedad, la hemorragia no suele presentarse a menos que haya una lesión local o traumatismo como intervención quirúrgica o procedimiento dental. Es posible que el trastorno leve no se detecte en la infancia. En la hemofilia grave, la hemorragia casi siempre ocurre en la infancia (p. ej., puede advertirse en el momento de la circuncisión), es espontánea, grave y a menudo se presenta varias veces al mes.

Manifestaciones clínicas. De manera característica, la hemorragia tiene lugar en tejidos blandos, tubo digestivo y cadera, rodilla, codo y articulaciones del tobillo. La hemorragia espontánea de las articulaciones suele iniciar cuando un niño comienza a caminar. Con frecuencia, la articulación objetivo es propensa a hemorragia repetida. La hemorragia causa inflamación de la membrana

sinovial, con dolor agudo e hinchazón. Sin el tratamiento adecuado, la hemorragia crónica y la inflamación producen fibrosis articular y contracturas, cuyo resultado es incapacidad mayor.

Tratamiento. La prevención del traumatismo es importante en personas con hemofilia. Debe evitarse el ácido acetilsalicílico y otros AINE que afectan la función plaquetaria. El tratamiento de restitución del factor VIII que se administra en casa reduce el daño musculoesquelético característico. Se inicia cuando la hemorragia se presenta o como profilaxis con episodios hemorrágicos repetidos. Es posible que los productos recombinantes y las bombas de infusión continua sean preventivos más que terapéuticos. El desarrollo de anticuerpos inhibidores para el factor recombinante VIII aún es una complicación importante del tratamiento.

La clonación del gen del factor VIII y el avance en los sistemas de creación de genes son esperanzadores con respecto a que la hemofilia A pueda curarse con el tratamiento de restitución génica. La detección del portador y el diagnóstico parental pueden realizarse ahora mediante análisis de mutación directa de genes o estudios de enlace de ADN. La amniocentesis prenatal o muestreo de vellosidades coriónicas se utiliza para predecir complicaciones y determinar el tratamiento. Por último, puede emplearse para seleccionar a pacientes para la adición de genes.

Trastornos adquiridos

Los factores de coagulación V, VII, IX, X, XI y XII, la protrombina y el fibrinógeno se sintetizan en el hígado. En la enfermedad hepática, la síntesis de factores de coagulación se reduce, lo que podría producir hemorragia. De los factores de coagulación que se sintetizan en el hígado, los factores II, VII, IX y, X, y la protrombina requieren la presencia de vitamina K para su actividad normal. En la insuficiencia de vitamina K, el hígado produce el factor de coagulación, pero en una forma inactiva. La vitamina K es una vitamina liposoluble que bacterias intestinales sintetizan de manera continua. Esto significa que la insuficiencia de vitamina K es improbable a menos que la síntesis intestinal se interrumpa o la absorción de la vitamina se afecte. La insuficiencia de vitamina K puede presentarse en el neonato antes que la flora intestinal se establezca. También puede ocurrir como resultado del tratamiento con antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora intestinal. Como la vitamina K es liposoluble, su absorción requiere sales biliares. Es posible que la insuficiencia de vitamina K sea consecuencia de absorción alterada de grasa secundaria a la enfermedad hepática o de la vesícula biliar.

Hemorragia relacionada con trastornos vasculares

La hemorragia por trastornos vasculares a veces se denomina *púrpura no trombocitopénica*. Estos trastornos pueden ser el resultado de paredes vasculares estructuralmente débiles o de daño de los vasos por inflamación o respuestas inmunitarias. Muy a menudo se caracterizan por equimosis fácil, aparición espontánea de petequias y púrpura en piel, y membranas mucosas. El recuento plaquetario y los resultados de otras pruebas de factores de coagulación son normales en personas con trastornos hemorrágicos causados por defectos vasculares.

Entre los trastornos vasculares que causan hemorragia están la telangiectasia hemorrágica, un trastorno autosómico frecuente caracterizado por capilares dilatados de pared delgada y arteriolas; insuficiencia de vitamina C (es decir, escorbuto), que conduce a síntesis insuficiente de colágeno y fallo de las células endoteliales para cementarse juntas de forma adecuada, lo que hace que la pared vascular sea frágil; enfermedad de Cushing, que causa atrofia proteínica y pérdida de soporte del tejido vascular por exceso de cortisol; y púrpura senil (es decir, equimosis en adultos mayores), ocasionada por deterioro de la síntesis de colágeno en el proceso de envejecimiento[4]. Los defectos vasculares también tienen lugar en el curso de la CID o como consecuencia de microtrombos y tratamiento con costicoesteroides.

Coagulación intravascular diseminada

La CID es una paradoja en la secuencia hemostática y se caracteriza por coagulación generalizada y hemorragia en el compartimiento vascular. No es una enfermedad primaria pero se observa como una complicación de una amplia variedad de afecciones. La CID comienza con activación masiva de la secuencia de coagulación por la generación no regulada de trombina, que conduce a la formación sistémica de fibrina. Además, los niveles de todos los anticoagulantes principales se reducen (figura 26-5). Los microtrombos resultantes causan oclusión vascular e isquemia tisular. La insuficiencia orgánica múltiple es posible. La formación del coágulo consume todas las proteínas de coagulación y plaquetas, lo que produce hemorragia grave.

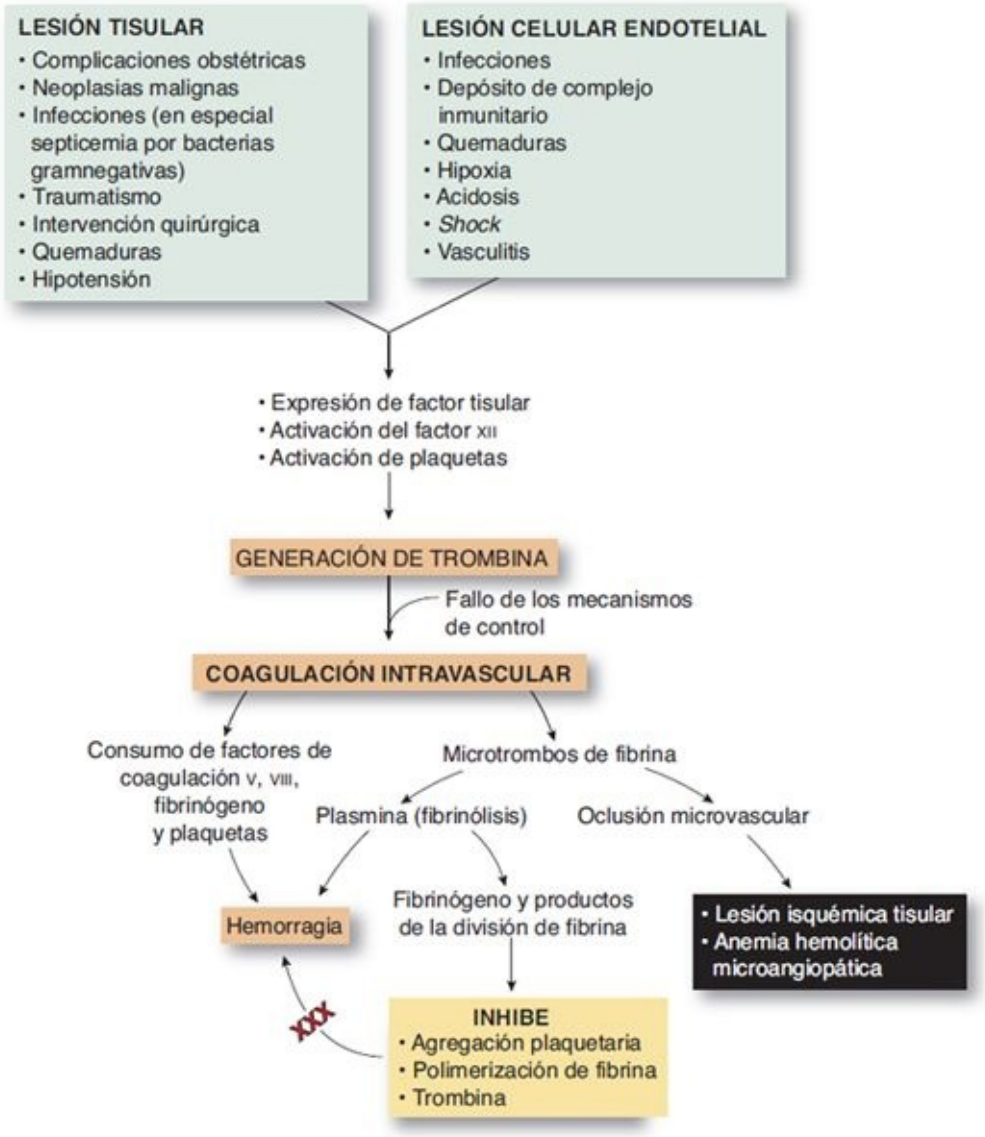


FIGURA 26-5 • Fisiopatología de la CID. El síndrome de CID es desencadenado por lesión tisular, lesión de células endoteliales o una combinación de ambos procesos. Debido al fallo de los mecanismos normales que controlan la hemostasia, la coagulación intravascular se presenta (de Valdez R., Zutter M., Florea A. D., y cols. (2012). Hematopathology. In Rubin R., Strayer D. (Ed.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., pp. 947–1036). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis

El trastorno puede iniciarse por la activación de la vía intrínseca, de la extrínseca o de ambas. La activación por la vía extrínseca tiene lugar con liberación de factores tisulares y se relaciona con complicaciones obstétricas, traumatismo, septicemia bacteriana y cánceres.

La vía intrínseca se puede activar mediante daño endotelial extenso, con

activación del factor XII. La lesión endotelial puede ser causada por virus, infecciones, mecanismos inmunitarios, estasis de la sangre o extremos de temperatura. Las vías de anti-coagulación afectadas se vinculan también con niveles reducidos de antitrombina y el sistema anticoagulante de proteína C en la CID. Hay evidencias de que la causa subyacente de la CID es la infección o inflamación y las citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucina-1 y otros) que se libera en el proceso son los mediadores desencadenantes[18]. Estas citocinas no sólo median la inflamación, sino también pueden incrementar la expresión del factor tisular en las células endoteliales y de modo simultáneo disminuir la expresión de trombomodulina. La trombomodulina, una glucoproteína presente en la membrana celular de las células endoteliales, se une a trombina y actúa como un mecanismo regulador adicional en la coagulación. Los padecimientos clínicos comunes que pueden causar CID incluyen trastornos obstétricos, que explican el 50% de los casos, traumatismo masivo, *shock*, septicemia y enfermedad maligna[18]. En el recuadro 26-3 se resumen las afecciones relacionadas con CID.

RECUADRO 26-3 PADECIMIENTOS QUE SE HAN RELACIONADO CON CID

Padecimientos obstétricos
Desprendimiento de placenta.
Síndrome de feto muerto.
Preeclampsia y eclampsia.
Embolia del líquido amniótico.

Cánceres
Cáncer metastático.
Leucemia.

Infecciones
Infecciones bacterianas agudas (p. ej., meningitis meningocócica).
Infecciones virales agudas.
Infecciones por rickettsias (p. ej., fiebre manchada de las Montañas Rocosas).

Infecciones parasitarias (p. ej., paludismo).

Shock

Shock séptico.
Shock hipovolémico grave.

Traumatismo e intervención quirúrgica

Quemaduras.
Traumatismo masivo.
Circulación extracorpórea relacionada con intervención quirúrgica.
Mordedura de serpiente.
Golpe de calor.

Padecimientos hemorrágicos

Reacciones a transfusión sanguínea.

Los factores que participan en los padecimientos que causan CID a menudo están interrelacionados. En complicaciones obstétricas, los factores tisulares liberados de líquido placentario necrótico o líquido tisular fetal o amniótico podrían desencadenar la CID. La hipoxia, el estado de *shock* y la acidosis que pueden coexistir contribuyen también al causar lesión endotelial. Las infecciones por bacterias gramnegativas dan como resultado liberación de endotoxinas, que activan la vía extrínseca por liberación del factor tisular y la vía intrínseca por daño endotelial. Las endotoxinas inhiben también la actividad de la proteína C^{14}.

Manifestaciones clínicas

Aunque la coagulación y la formación de microémbolos caracterizan la CID, por lo general, sus manifestaciones agudas se relacionan de manera más directa con los problemas hemorrágicos que la acompañan. La hemorragia puede evidenciarse como petequias, púrpura, rezuma de sitios de punción o hemorragia grave.

La hemorragia posparto no controlada puede indicar CID. Es posible que los microémbolos obstruyan vasos sanguíneos y causen hipoxia tisular y daño necrótico a estructuras orgánicas, como riñones, corazón, pulmones y cerebro. En consecuencia, los signos clínicos comunes pueden deberse a insuficiencia renal, circulatoria o respiratoria, úlceras hemorrágicas agudas o convulsiones y coma. Una forma de anemia hemolítica puede presentarse cuando los eritrocitos se lesionan al pasar por vasos parcialmente bloqueados

por trombos[4].

Tratamiento

El tratamiento de la CID se dirige a controlar la enfermedad primaria, restituir componentes de la coagulación y evitar la activación posterior de mecanismos de coagulación. Las transfusiones de plasma congelado fresco, plaquetas o crioprecipitado que contiene fibrinógeno podrían corregir la insuficiencia del factor de coagulación.

RESUMEN

Los trastornos hemorrágicos o el deterioro de la coagulación sanguínea pueden ser consecuencia de defectos en cualquiera de los factores que contribuyen a la hemostasia: plaquetas, factores de coagulación o integridad vascular. El número de plaquetas circulantes puede reducirse (es decir, trombocitopenia) por producción reducida de la médula ósea, acumulación excesiva en el bazo o destrucción inmunitaria. La función plaquetaria defectuosa (es decir, trombocitopatía) es causada por trastornos heredados (enfermedad de von Willebrand) o por medicamentos o

enfermedad. Es posible que el deterioro de la coagulación sanguínea se deba a las insuficiencias de uno o más factores de coagulación conocidos. Las insuficiencias pueden ser secundarias a trastornos adquiridos (es decir, enfermedad hepática o deficiencia de vitamina K) o enfermedades heredadas (es decir, hemofilia A o enfermedad de von Willebrand). La hemorragia también tiene lugar en vasos estructuralmente débiles por alteraciones de la síntesis de componentes de la pared vascular (es decir, insuficiencia de vitamina C, niveles excesivos de cortisol como en la enfermedad de Cushing o el proceso de envejecimiento) o por daño secundario a mecanismos genéticos (es decir, telangiectasia hemorrágica), o la presencia de microtrombos.

La CID se distingue por coagulación generalizada y hemorragia en el compartimiento vascular. Comienza con activación masiva de la

cascada de coagulación y generación de microtrombos que causan oclusión vascular e isquemia tisular. La formación del coágulo consume todas las proteínas y plaquetas de coagulación disponibles, y produce hemorragia grave.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 55 años comenzó a tomar una tableta de ácido acetilsalicílico de 81 mg a diario por recomendación de su médico. El médico le dijo que esto ayudaría a prevenir un ataque cardíaco y un accidente cerebrovascular.
   A. ¿Cuál es la acción deseada del ácido acetilsalicílico en términos de prevención de ataque al corazón y accidente cerebrovascular?
   B. El fármaco clopidogrel a menudo se prescribe junto con ácido acetilsalicílico para prevenir la trombosis en personas con enfermedad ateroesclerótica que están en riesgo de infarto al miocardio o accidente cerebrovascular. Explique el fundamento del consumo de los 2 medicamentos juntos.
2. El fármaco acetato de desmopresina, que es un análogo sintético de la vasopresina de arginina, incrementa la semivida del factor VIII y en ocasiones se utiliza para tratar la hemorragia en varones con hemofilia leve.
   A. Explique.
3. Una mama primeriza de 29 años de edad, que dio a luz a su lactante hace 3 días, es admitida al hospital con dolor de pecho y se le diagnostica trombosis venosa con émbolos pulmonares.
   A. ¿Qué factores contribuirían al riesgo de esta mujer de presentar tromboémbolos?
4. La madre primeriza es admitida a la unidad de cuidados intensivos y se le administra heparina de bajo peso molecular y warfarina. Se le dijo que será dada de alta en 1 o 2 días y permanecerá con heparina

durante 5 días y con warfarina durante por lo menos 3 meses.

A. Explique la acción de la heparina y la warfarina. ¿Por qué se administra heparina por 5 días durante el inicio del tratamiento con warfarina?

B. La anticoagulación con heparina y warfarina no es un tratamiento definitivo para la remoción del coágulo en el embolismo pulmonar pero sí una forma de prevención secundaria. Explique.

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 451–461). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 448–466). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
3. Devabhakthuni S., Seybeit A. (2011). Oral antiplatelet treatment for the management of coronary syndrome: Defining the role of prasugrel. *Critical Care Nurse* 31(1), 51–63.
4. Valdez R., Zutter M., Florea A. D., et al. (2012). Hematopathology. In Rubin E., Gorstein F., Rubin R., et al. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed., pp. 947–1036). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed., pp. 286–289). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form, human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Tsai Y. W., Wen Y. W., Huang W. F., et al. (2011). Cardiovascular effects and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. *Journal of Gastroenterology* 46, 39–45.
8. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Franchini M., Lippi G. (2011). Factor v Leiden in women: A thrombotic risk factor or an evolutionary advantage? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Part IV* 37(3), 275–279.
10. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Atrial fibrillation fact sheet. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/dhdsp/data_statistics/fact_sheets/fs_atrial_fibrillation.htm. Retrieved April 21, 2011.
11. Freeman J. V., et al. (2011). Cost-Effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke: Prevention in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 154(1), 1–11.
12. Spivak J. L. (2010). A narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAKZ mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Annals of Internal Medicine* 152, 300–306.
13. Lippi G., Favaloro E. J., Cervellin G. (2011). Prevention of venous thromboembolism: Focus on mechanical prophylaxis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Part IV* 37(3), 237–251.
14. Di Fabio F., lykoudis P., Gordon P. (2011). Thromboembolism in inflammatory bowel disease: An insidious association requiring a high degree of vigilance. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Part IV* 37(3), 220–225.
15. Harper B. E., Willis R., Pierangeli S. (2011). Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *International Journal of Clinical Rheumatology* 6(2), 157–171.
16. Miesbach W. (2009). Malignancies and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 36(2–3), 91–97.

17. Semple J. W., Provan D., Garvey M. B., et al. (2010). Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology* 17(6), 590–595.
18. McCraw B. (2008). Diagnosing disseminated intravascular coagulation in acute promyelocytic leukemia. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(3), 717–720.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de los eritrocitos

27

Sheila Grossman

ERITROCITOS
- Síntesis de hemoglobina
- Producción de eritrocitos
- Destrucción de eritrocitos
- Metabolismo de eritrocitos y oxidación de hemoglobina
- Pruebas de laboratorio

TIPOS SANGUÍNEOS Y TRATAMIENTO DE TRANSFUSIÓN
- Grupos sanguíneos ABO
- Tipos de Rh
- Reacciones a transfusión sanguínea

ANEMIA
- Anemia por pérdida de sangre
- Anemias hemolíticas
  - *Anemias hemolíticas heredadas*
  - *Anemias hemolíticas adquiridas*
- Anemias por producción insuficiente de eritrocitos
  - *Anemia por insuficiencia de hierro*
  - *Anemias megaloblásticas*
  - *Anemia aplásica*
  - *Anemias por enfermedad crónica*

POLICITEMIA

Policitemia absoluta primaria
Policitemia absoluta secundaria
CAMBIOS ERITROCÍTICOS RELACIONADOS CON LA EDAD
Cambios eritrocíticos en el neonato
Hiperbilirrubinemia en el neonato
Enfermedad hemolítica del recién nacido
Cambios eritrocíticos con el envejecimiento

Aunque los pulmones aportan los medios para el intercambio de gas entre los ambientes externo e interno, es la hemoglobina en los eritrocitos la que transporta oxígeno a los tejidos. Los eritrocitos funcionan también como portadores de dióxido de carbono y participan en el equilibrio acidobásico. La función de los eritrocitos, en términos de transporte de oxígeno, se analiza en el capítulo 35 y el equilibrio acidobásico, en el capítulo 40. Este capítulo se centra en el eritrocito, los tipos de sanguíneos y el tratamiento de transfusión, la anemia, la policitemia y los cambios eritrocíticos relacionados con la edad.

ERITROCITOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Analizar la función del hierro en la formación de hemoglobina.
- Describir la formación, transporte y eliminación de bilirrubina.
- Describir recuento de eritrocitos, porcentaje de reticulocitos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y concentración promedio de hemoglobina corpuscular en cuanto a su relación con el diagnóstico de anemia.

Los eritrocitos, 500 a 1000 veces más numerosos que otras células sanguíneas, son el tipo más común de glóbulo[1]. El eritrocito maduro, el glóbulo rojo, es un disco bicóncavo, no nucleado (figura 27-1A). Esta forma única contribuye de 2 maneras a la función de transporte de oxígeno del eritrocito. La forma bicóncava proporciona un área superficial más grande para la difusión de oxígeno de lo que lo haría una célula esférica del mismo volumen y la delgadez de la membrana celular permite que el oxígeno se difunda rápidamente entre las regiones exterior e interior de la célula (figura

27-1).

Otra característica estructural que facilita la función de transporte del eritrocito es la flexibilidad de su membrana. Puede fluir capilares con facilidad y por lo tanto llegar al tejido corporal periférico[2]. Una red compleja de proteínas fibrosas, en especial la llamada espectrina, mantiene la forma bicóncava y la flexibilidad de la membrana eritrocítica (figura 27-2). La espectrina forma una unión con otra proteína, llamada *anquirina*, que reside en la superficie interna de la membrana y está anclada a una proteína integral que abarca la membrana. Esta configuración singular de proteínas confiere elasticidad y estabilidad a la membrana y le permite deformarse fácilmente.

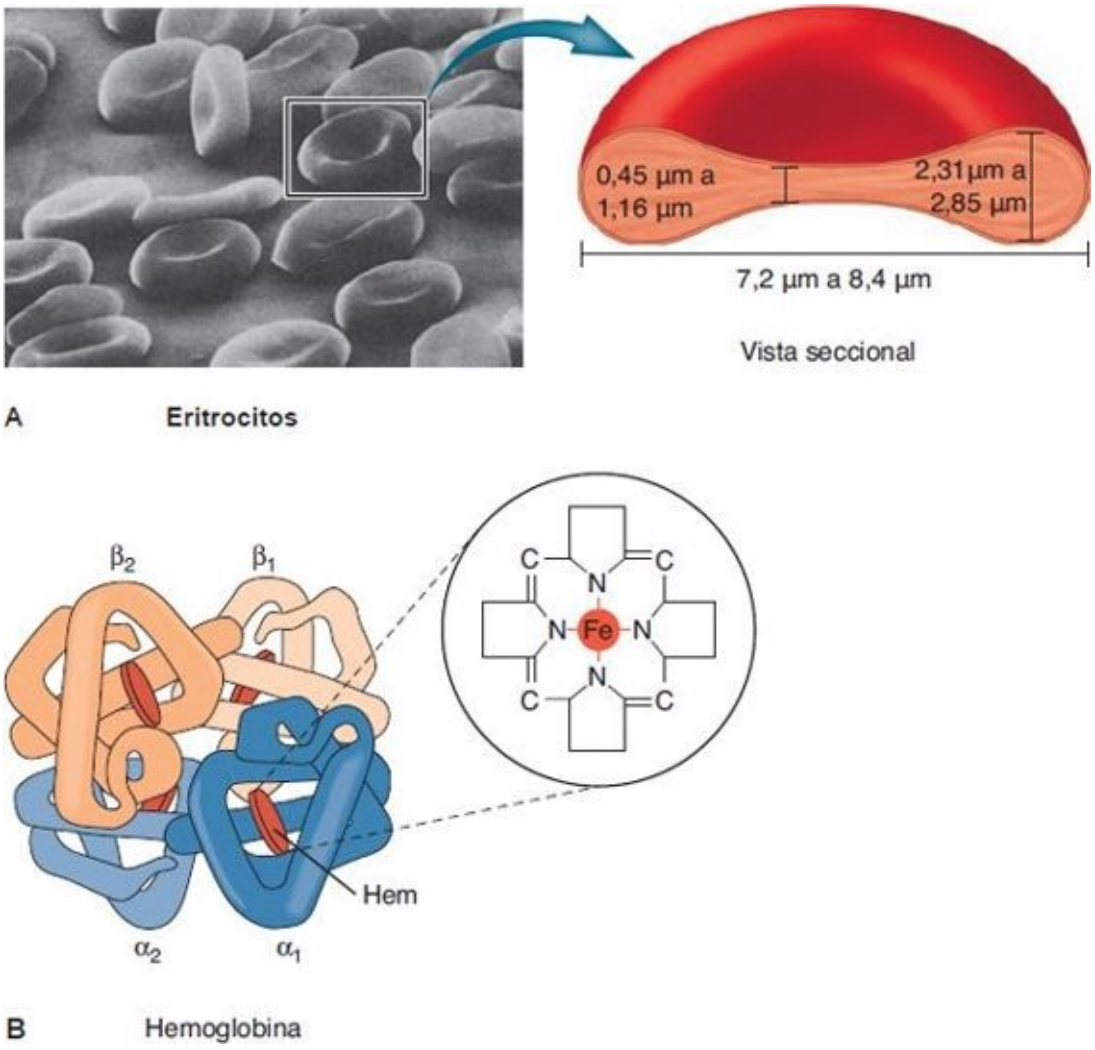


FIGURA 27-1 • Características físicas de los eritrocitos. (A) Los eritrocitos son discos bicóncavos sin núcleo. (B) Molécula de hemoglobina que muestra las 4 subunidades hem que contienen hierro (Fe) y su estructura (tomada de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form-human function: Essentials of anatomy &a physiology* (p. 387). Philadelphia, PA: Lippincott Williams &a Wilkins).

La funcion del eritrocito, facilitada por la molecula de hemoglobina, es transportar oxigeno a los tejidos. Ya que el oxigeno es escasamente soluble en plasma, cerca del 95% al 98% se transporta ligado a hemoglobina. La molecula de hemoglobina se compone de 2 pares de cadenas polipeptidicas alfa (α) y beta (β) (figura 27-1B). Cada una de las 4 cadenas polipeptidicas consta de una porcion de globina (proteina) y una unidad hem[1]. Por lo tanto, cada molecula de hemoglobina puede llevar 4 moleculas de oxigeno. La hemoglobina es un pigmento natural. Por su contenido de hierro, se ve rojiza cuando el oxigeno se une y tiene un matiz azulado cuando se desoxigena. La produccion de cada tipo de cadena de globina es controlada por genes estructurales individuales con 5 locus de genes diferentes. Las mutaciones, que pueden ocurrir en cualquier parte de estos 5 locus, han originado mas de 550 tipos de moleculas de hemoglobina anomalas[3].

Los 2 tipos principales de hemoglobina normal son hemoglobina adulta (HbA) y hemoglobina fetal (HbF). La HbA consta de un par de cadenas α y un par de cadenas β. La HbF es la hemoglobina predominante en el feto desde el tercer hasta el noveno mes de gestacion. Tiene un par de cadenas gamma (γ) que sustituyen a las cadenas α. Como resultado de la sustitucion de cadenas, HbF tiene mayor afinidad por el oxigeno que HbA[3]. Esta afinidad facilita la transferencia de oxigeno a traves de la placenta de la HbA de la sangre materna hasta la HbF de la sangre fetal. Por lo general HbF es reemplazada dentro de los 6 meses que siguen al nacimiento por HbA.

PUNTOS CLAVE

ERITROCITOS

- La función de los eritrocitos, facilitada por la molécula de hemoglobina que contiene hierro, es transportar oxígeno de los pulmones a los tejidos.
- Eritrocito, que tiene un lapso aproximado de vida de 120 días, se descompone en el bazo; los productos de degradación como hierro y aminoácidos se reciclan.

Síntesis de hemoglobina

La tasa a la que la hemoglobina se sintetiza depende de la disponibilidad de hierro para la síntesis de hem. Una insuficiencia de hierro produce cantidades de hemoglobina relativamente peque ñas en los eritrocitos. La cantidad de hierro en el cuerpo escercana a 2 g en las mujeres y hasta de 6 g en los varones[2]. El hierro corporal se halla en varios compartimientos. La mayor parte del hierro (casi el l80%) forma un complejo con hem en la hemoglobina, con pequeñas cantidades en la mioglobina del músculo, los citocromos y otras enzimas que contienen hierro. El otro 20% se almacena en médula ósea, hígado, bazo y otros órganos. El hierro en el compartimiento de hemoglobina se recicla. Cuando los eritrocitos envejecen y se destruyen en el bazo, el hierro de su hemoglobina se libera hacia la circulación y vuelve a la médula ósea para incorporarse en nuevos eritrocitos o va al hígado y otros tejidos para su almacenamiento.

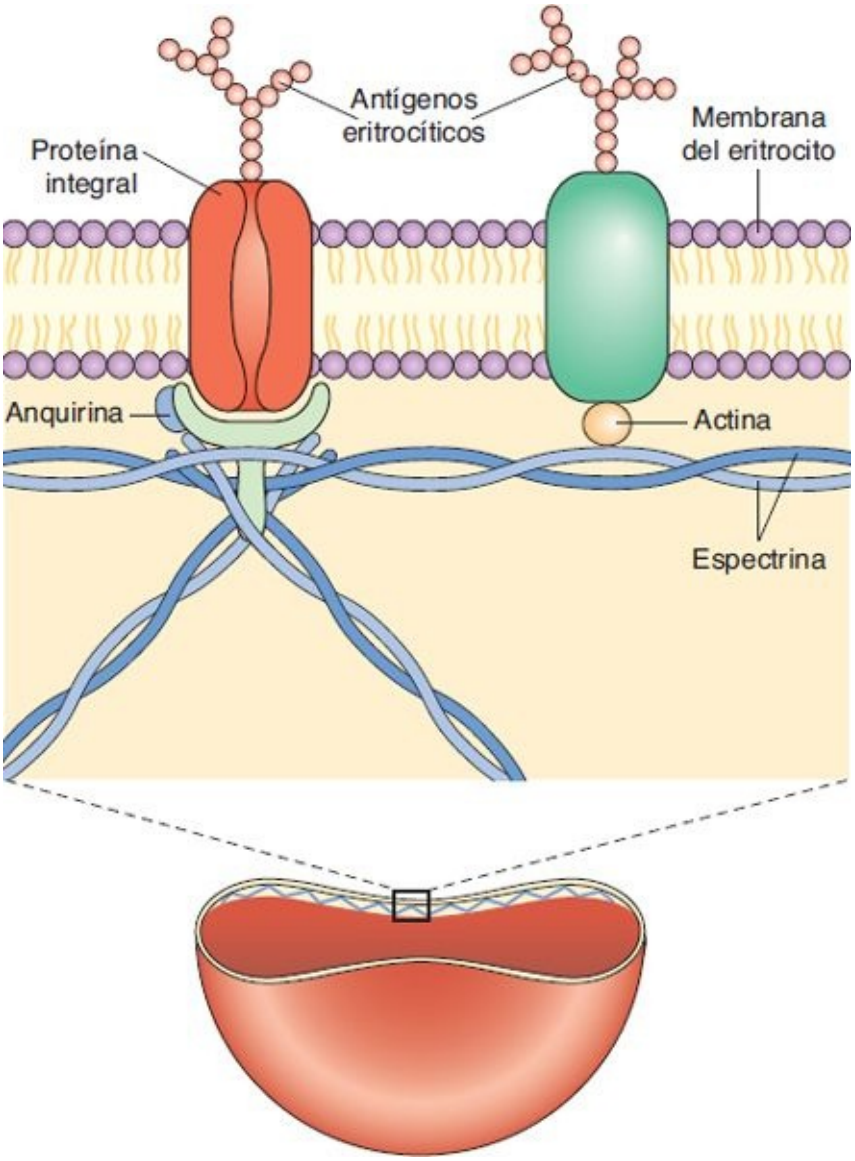


FIGURA 27-2 • Vista lateral transversal de la estructura bicóncava del eritrocito y diagrama que muestra el citoesqueleto y la red flexible de proteínas espectrina que se unen a la proteína anquirina, una proteína transmembrana que reside en la superficie interna de la membrana y se ancla a una proteína integral que abarca la membrana.

El hierro de la dieta también ayuda a mantener las reservas corporales. El hierro, que se obtiene sobre todo de la carne, se absorbe en el intestino delgado, en particular el duodeno (figura 27-3). Cuando las reservas corporales de hierro se agotan o la eritropoyesis se estimula, la absorción se incrementa. En la sobrecarga de hierro, la excreción del mismo se acelera. En condiciones normales, parte del hierro es secuestrado en las células epiteliales intestinales y se pierde por las heces cuando estas células se eliminan. El hierro absorbido entra a la circulación, donde se combina de inmediato con una β-

globulina, *apotransferrina*, para formar *transferrina*, que después es transportada en el plasma[1]. Desde el plasma, el hierro puede depositarse en tejidos como los del hígado, donde se almacena como *ferritina*, un complejo proteína-hierro, que puede volver a la circu lación con facilidad. Las concentraciones de ferritina sérica, que pueden medirse en el laboratorio, proporcionan un índice de las reservas de hierro corporal. Clínicamente, la reducción de las concentraciones de ferritina indica la necesidad de prescribir complementos de hierro como sulfato ferroso. La transferrina también puede aportar hierro al eritrocito en desarrollo en la médula ósea al unirse a los receptores de membrana. Este hierro es captado por el eritrocito en desarrollo, que lo utiliza en la síntesis de hem.

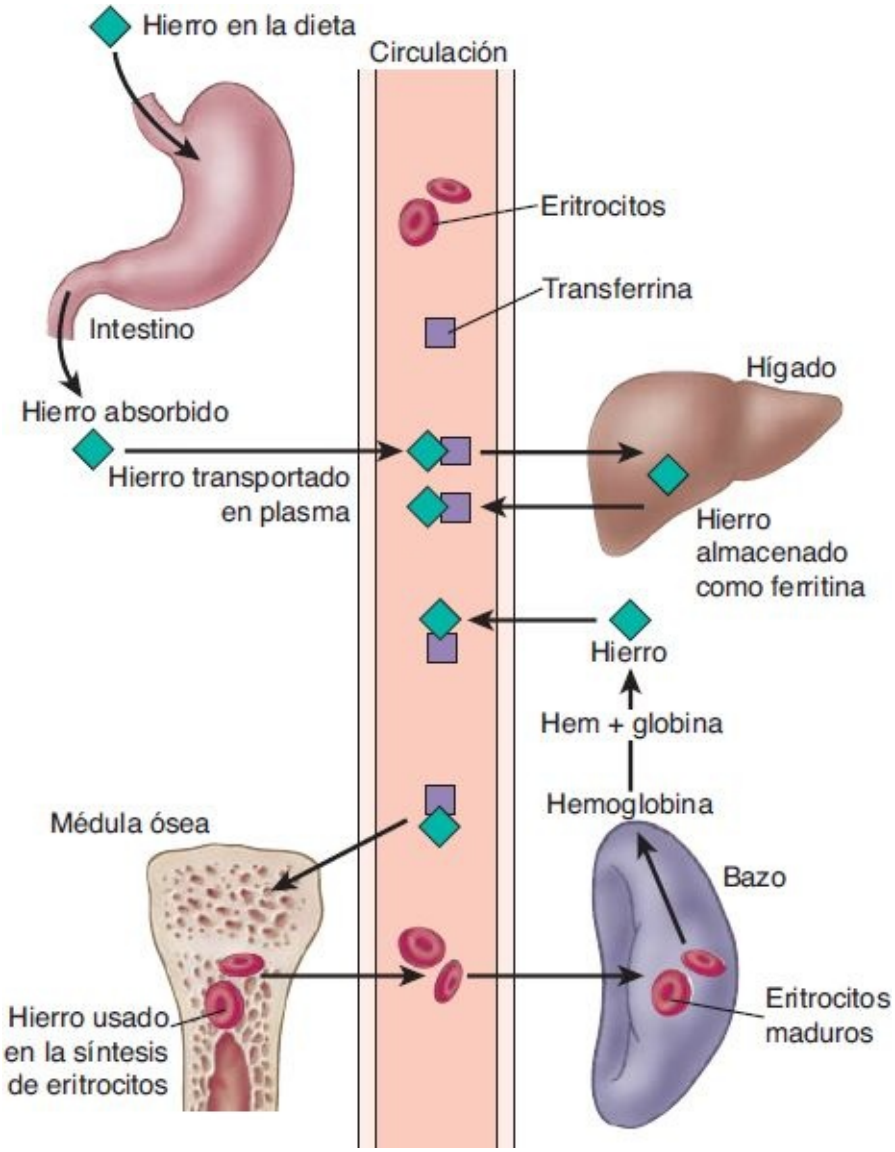


FIGURA 27-3 • Esquema del ciclo del hierro, que incluye su absorción desde el tubo digestivo, transporte en la circulación, almacenamiento en el hígado, reciclado de eritrocitos maduros destruidos en el bazo y empleo en la síntesis de eritrocitos en la médula ósea.

Producción de eritrocitos

Eritropoyesis se refiere a la producción de eritrocitos. Después del nacimiento, los glóbulos rojos se sintetizan en la médula ósea roja. Hasta los 5 años de edad, casi todos los huesos producen glóbulos rojos para satisfacer las necesidades de crecimiento de un niño, tras lo cual la actividad de la médula ósea disminuye de modo gradual. Después de los 20 años de edad, la producción deeritrocitos tiene lugar principalmente en los huesos membranosos de vértebras, esternón, costillas y pelvis. Con esta reducción de actividad, la médula ósea es sustituida por médula ósea amarilla adiposa.

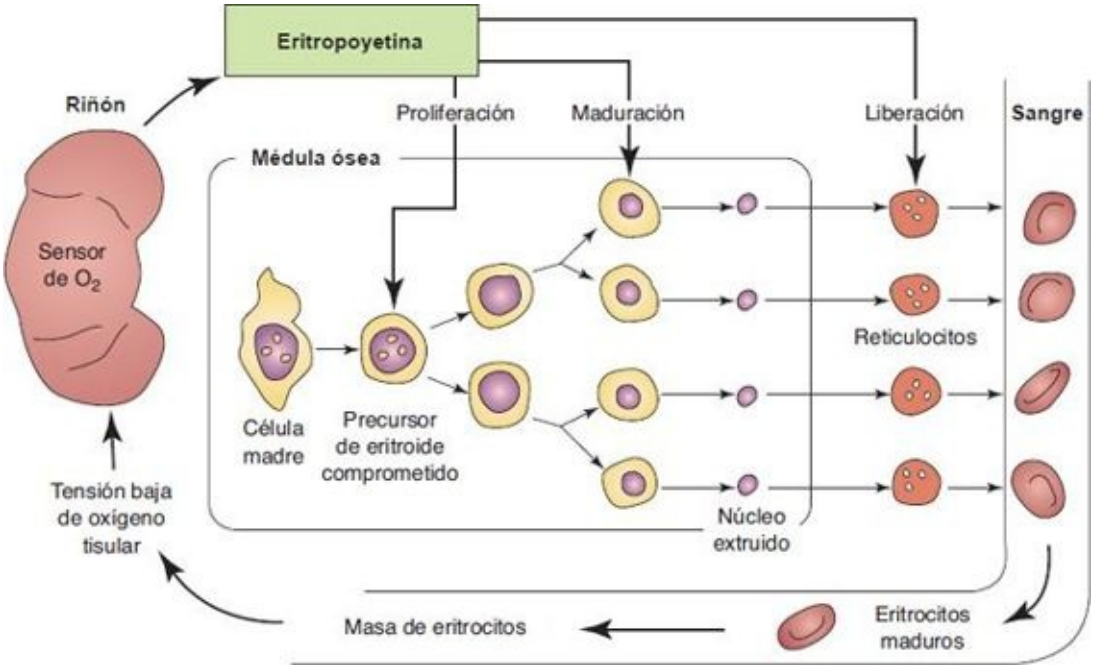


FIGURA 27-4 • El desarrollo de eritrocitos implica proliferación y diferenciación de células de la médula ósea comprometidas en las etapas de eritroblasto y normoblasto a reticulocitos, que se liberan al torrente sanguíneo y por último se convierten en eritrocitos.

Los eritrocitos se derivan de células precursoras llamadas *eritroblastos*, que se forman de modo continuo de las células madre pluripotenciales en la médula ósea (figura 27-4). Los precursores de eritrocitos pasan por una serie de divisiones, cada una de las cuales produce una célula más pequeña conforme el desarrollo hacia eritrocitos maduros continúa. La síntesis de hemoglobina comienza en la etapa temprana de eritroblasto y sigue hasta que

la célula se convierte en un eritrocito maduro. Durante su transformación de normoblasto en reticulocito, el eritrocito acumula hemoglobina conforme el núcleo se condensa y por último se pierde. El período de célula madre a surgimiento del reticulocito en la circulación suele tomar alrededor de una semana. La maduración de reticulocito en eritrocito lleva casi 24 h a 48 h. Durante este proceso, el glóbulo rojo pierde sus mitocondrias y ribosomas, junto con su capacidad para producir hemoglobina y participar en el metabolismo oxidativo. La mayor parte de eritrocitos en maduración entra a la sangre como reticulocitos. Alrededor del 1% del complemento total del cuerpo de eritrocitos se genera en la médula ósea cada día y por lo tanto el recuento de reticulocitos es un índice de la actividad eritropoyética de dicha médula[2].

La mayor parte de la eritropoyesis está gobernada por las necesidades tisulares de oxígeno. Cualquier padecimiento que cause una disminución de la cantidad de oxígeno que se transporta en la sangre produce un incremento de la producción de glóbulos rojos. El contenido de oxígeno de la sangre no actúa directamente en la médula ósea para estimular la producción de eritrocitos. En cambio, las células peritubulares de los riñones detectan el contenido reducido de oxígeno y entonces producen una hormona llamada *eritropoyetina*. En condiciones normales, cerca del 90% de toda la eritropoyetina es producida por los riñones y el restante 10% se forma en el hígado. Aunque la eritropoyetina es el regulador clave de la eritropoyesis, diversos factores de crecimiento, como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), de granulocitos-macrófagos (FEC-(GM) y el factor 1 de crecimiento similar a insulina (FCI-1), participan en las primeras etapas de la eritropoyesis[2]. La eritropoyetina actúa sobre todo en las etapas posteriores de la eritropoyesis para inducir a las unidades formadoras de colonias de eritrocitos a proliferar y madurar por la etapa de normoblasto hacia reticulocitos y eritrocitos maduros. En ausencia de eritropoyetina, como en la insuficiencia renal, la hipoxia tiene poco o ningún efecto en la producción de eritrocitos. La eritropoyetina humana puede producirse mediante tecnología recombinante de ácido desoxirribonucleico (ADN). Se emplea para el manejo de la anemia en casos de insuficiencia renal crónica, para anemias inducidas por quimioterapia en personas con tumores malignos y en el tratamiento de la anemia en individuos infectados por el virus de inmunoinsuficiente humana (VIH)[2].

Como los eritrocitos se liberan hacia la sangre como reticulocitos, el porcentaje de las células es mayor cuando hay un marcado incremento de la

producción de eritrocitos. En algunas formas graves de anemia, los reticulocitos (casi siempre alrededor del 1%) podrían constituir un 30% del recuento total de eritrocitos. En algunas situaciones, la producción de glóbulos rojos es tan acelerada que numerosos eritroblastos aparecen en la sangre[2].

Destrucción de eritrocitos

Los eritrocitos maduros tienen un lapso de vida que se aproxima a 4 meses, o 120 días. Conforme el eritrocito envejece, tienen lugar diversos cambios: la actividad metabólica en el glóbulo disminuye, la actividad enzimática declina y el trifosfato de adenosina (ATP) decrece. La cantidad de lípidos en la membrana se reduce y la membrana celular se vuelve más frágil, lo que hace que el glóbulo rojo se autodestruya cuando pasa por lugares estrechos en la circulación y espacios trabeculares pequeños en el bazo[2]. La tasa de destrucción de eritrocitos (1% por día) normalmente es igual a su tasa de producción, pero en padecimientos como la anemia hemolítica su período de vida puede ser más corto.

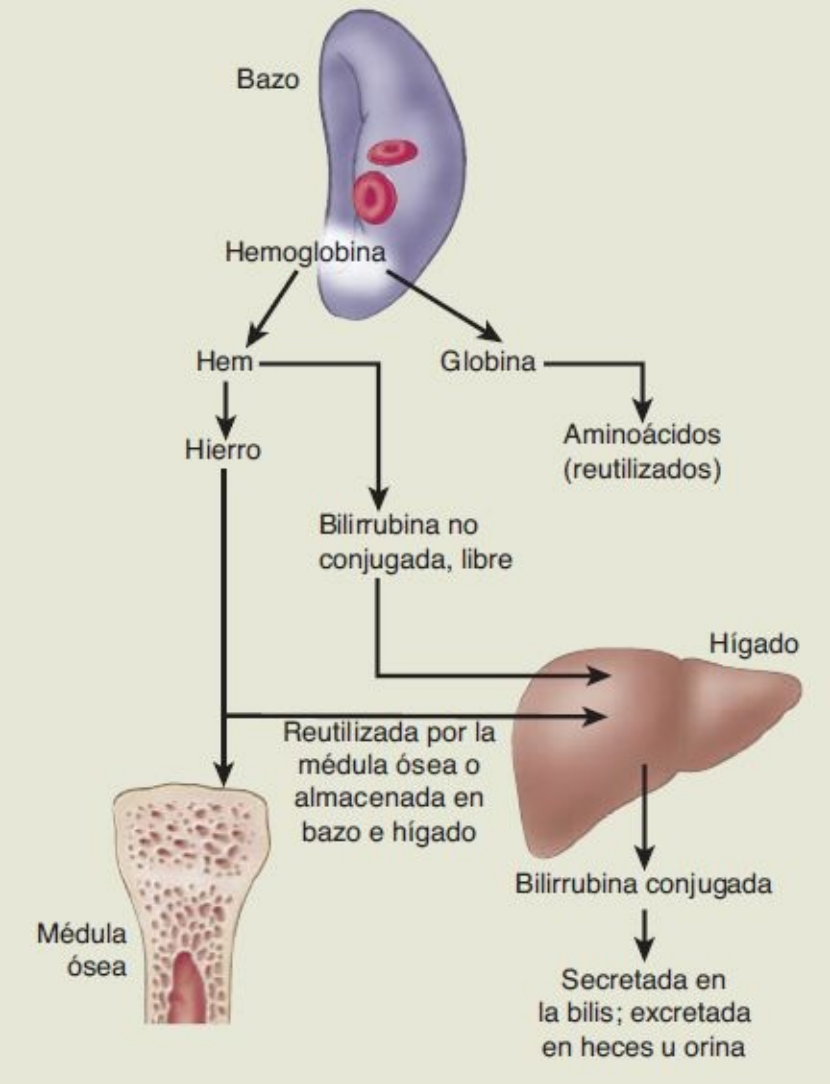


FIGURA 27-5 • Destrucción de eritrocitos y destino de la hemoglobina.

Un grupo de células fagocíticas grandes que se encuentran en el bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos facilita la destrucción de eritrocitos. Estas células fagocíti cas reconocen glóbulos rojos viejos y defectuosos, y luego los ingieren y destruyen en una serie de reacciones enzimáticas. Durante estas reacciones, los aminoácidos de las cadenas de globulina y el hierro de las unidades hem se salvan y reutilizan (figura 27-5). La mayor parte de la unidad hem se convierte en bilirrubina, el pigmen to de la bilis, que es insoluble en plasma y se une a proteínas plasmáticas de transporte. La bilirrubina es eliminada de la sangre por el hígado y se conjuga con glucurónido para hacerse hidrosoluble de modo que pueda excretarse en la bilis. La eliminación excesiva de bilirrubina en la bilis debido a un aumento de la destrucción de eritrocitos puede conducir al desarrollo de cálculos de

bilirrubina. La forma insoluble en plasma de la bilirrubina se denomina *bilirrubina no conjugada* y la forma hidrosoluble *bilirrubina conjugada*. Las concentraciones séricas de bilirrubina conjugada y no conjugada pueden medirse en el laboratorio y se reportan como directa e indirecta, respectivamente. Si la destrucción de glóbulos rojos y la consiguiente producción de bilirrubina son excesivas, se acumula bilirrubina no conjugada en la sangre. Esto da como resultado una decoloración amarilla en la piel, llamada *ictericia*[2].

Cuando la destrucción de eritrocitos tiene lugar en la circulación, como en la anemia hemolítica, la hemoglobina permanece en el plasma. El plasma contiene una proteína de enlace a hemoglobina llamada *haptoglobina*[4]. Otras proteínas plasmáticas, como la albúmina, también pueden unirse a hemoglobina. Con la destrucción intravascular extensa de eritrocitos, las concentraciones de hemoglobina podrían exceder la capacidad de enlace de la hemoglobina con haptoglobina y otras proteínas plasmáticas. Cuando esto sucede, la hemoglobina libre aparece en la sangre (es decir, hemoglobinemia) y se excreta en la orina (es decir, hemoglobinuria)[4]. Ya que puede ocurrir destrucción excesiva de eritrocitos en las reacciones a transfusión hemolíticas, las muestras de orina se prueban para hemoglobina libre después de una reacción a transfusión.

Metabolismo de eritrocitos y oxidación de hemoglobina

El eritrocito, que carece de mitocondria, depende de la glucosa y la vía glucolítica para sus satifascer necesidades metabólicas. El metabolismo anaeróbico de la glucosa mediado por enzimas genera el ATP necesario para la función normal de la membrana y el transporte de iones. El agotamiento de glucosa y la insuficiencia funcional de una de las enzimas glucolíticas conducen a la muerte súbita del eritrocito. Una ramificación de la vía glucolítica es la producción de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que se une a la molécula de hemoglobina y reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Esto facilita la liberación de oxígeno a nivel tisular. Condiciones de hipoxia crónica como enfermedad pulmonar crónica, anemia y vivir en lugares de gran altitud se acompañan de un incremento de la concentración de 2,3-DPG[1].

Ciertas sustancias químicas (p. ej., nitratos y sulfatos) y fármacos que oxidan la hemoglobina a una forma inactiva interrumpen su oxidación (la

combinación de hemoglobina con oxígeno). El ion nitrito reacciona con hemoglobina para producir metahemoglobina, que tiene una baja afinidad por el oxígeno. Las dosis grandes de nitritos pueden producir concentraciones altas de metahemoglobina, lo que causa seudocianosis e hipoxia tisular. Por ejemplo, el nitrato de sodio, utilizado para curar carnes, puede producir metahemoglobina cuando se ingiere en grandes cantidades. Con la lactancia materna, la flora intestinal puede convertir cantidades significativas de nitrato inorgánico (p. ej., de agua de pozo) en nitrito.

Una insuficiencia hereditaria de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato predispone a la desnaturalización oxidativa de hemoglobina, con lesión y lisis resultantes de los eritrocitos. La insuficiencia de G6PD es una anemia que se ve con mucha frecuencia en varones de etnia negra. La hemólisis suele ser consecuencia de estrés oxidativo generado por una infección o exposición a ciertos fármacos o alimentos.

Pruebas de laboratorio

Los eritrocitos pueden estudiarse en una muestra de sangre (tabla 27-1). En el laboratorio, los contadores automatizados de elementos formes proporcionan con rapidez mediciones exactas del contenido de glóbulos rojos e índices celulares. El *recuento de eritrocitos* mide la cantidad total de eritrocitos en un microlitro (µl) de sangre. El *porcentaje de reticulocitos* (que en condiciones normales se aproxima al 1%) provee un índice de la tasa de producción de glóbulos rojos. La *hemoglobina* (gramos por decilitro [dl] o 100 mililitros [ml] de sangre) mide el contenido de hemoglobina de la sangre. Los componentes sanguíneos principales son la masa eritrocítica y el volumen plasmático. El *hematocrito* mide la masa de glóbulos rojos en un volumen plasmático de 10 ml. Para determinar el hematocrito, se coloca una muestra de sangre en un tubo de vidrio, el cual se centrifuga para separar las células y el plasma. El hematocrito puede ser decepcionante porque varía con la cantidad de líquido extracelular: se incrementa con la deshidratación y disminuye con la expansión excesiva del volumen de líquido extracelular (figura 27-6).

TABLA 27-1 VALORES DE LABORATORIO ESTÁNDAR PARA ERITROCITOS

PRUEBA	VALORES NORMALES	SIGNIFICANCIA
Recuento de eritrocitos (GR)		
Varones	4,2-5,4 × 10^6/µl	Número de eritrocitos en la sangre
Mujeres	3,6-5,0 × 10^6/µl	
Reticulocitos	1% a 1,5% del recuento total de GR	Tasa de producción de eritrocitos
Hemoglobina		
Varones	14 g/dl a 16,5 g/dl	Contenido de hemoglobina de la sangre
Mujeres	12 g/dl a 15 g/dl	
Hematocrito		
Varones	40% a 50%	Volumen de células en 100 ml de sangre
Mujeres	37% a 47%	
Volumen corpuscular medio	85 fl a 100 fl	Tamaño del eritrocito
Concentración de hemoglobina corpuscular media	31 g/dl a 35 g/dl	Concentración de hemoglobina en el eritrocito
Hemoglobina celular media	27 pg/célula a 34 pg/célula	Masa de eritrocitos

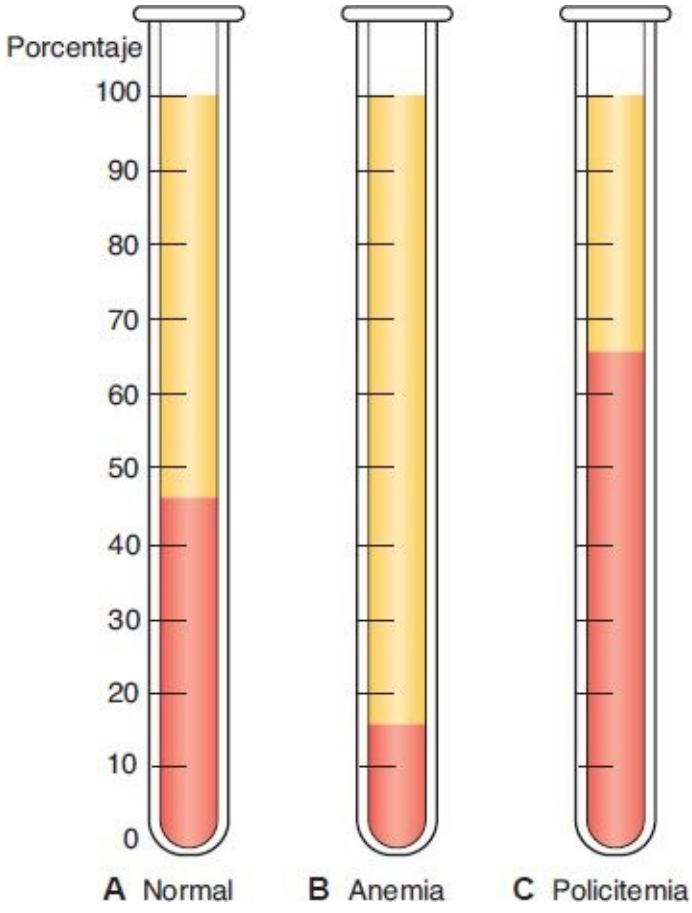


FIGURA 27-6 • Hematocrito. El hematocrito mide el porcentaje de células en 100 ml de plasma: (**A**) normal, (**B**) disminuido en anemia y (**C**) incrementado en policitemia.

Los índices eritrocíticos se usan para diferenciar tipos de anemias por tamaño o color de los glóbulos rojos. El *volumen corpuscular promedio* (*VCP*) refleja el volumen o tamaño de los eritrocitos. El VCP disminuye en la anemia microcítica (glóbulo pequeño) y aumenta en la anemia macrocítica (glóbulo grande). Algunas anemias son normocíticas (es decir, los glóbulos son de

tamaño o VCP normal). La *concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)* es la concentración de hemoglobina en cada glóbulo. La hemoglobina explica el color de los eritrocitos. Las anemias se describen como *normocrómicas* (color o CHCM normal) o *hipocrómicas* (disminución de color o CHCM). *Hemoglobina celular* media (HCM) se refiere a la masa del eritrocito y es menos útil para clasificar las anemias[1].

Un frotis sanguíneo por tinción brinda información de tamaño, color y forma de los eritrocitos y la presencia de glóbulos anómalas inmaduros. Si los resultados del frotis sanguíneo son anómalas, podría indicarse un examen de médula ósea. Por lo común, la médula ósea se aspira con una aguja desde la cresta ilíaca posterior o el esternón. El aspirado se tiñe y observa para determinar la cantidad y madurez de los glóbulos y tipos anómalos.

RESUMEN

El eritrocito aporta los medios para transportar oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos. Su forma bicóncava incrementa el área superficial para la difusión de oxígeno en la delgada membrana celular. Un citoesqueleto complejo de proteínas unidas al interior de la membrana mantiene su forma y permite que se deforme mientras pasa por capilares pequeños. El eritrocito contiene hemoglobina, una molécula compuesta por 2 cadenas polipeptídicas cada una de las cuales está

formada por una porción de globina (proteína) y una unidad hem, que rodea un átomo de hierro que se combina de manera reversible con el oxígeno. Los glóbulos rojos se desarrollan de células madre en la médula ósea y se liberan como reticulocitos hacia la sangre, donde se convierten en eritrocitos maduros. La producción de glóbulos rojos está regulada por la hormona eritropoyetina, que se produce en el riñón en respuesta a una disminución de los niveles de oxígeno.

El lapso de vida de un eritrocito se aproxima a 120 días. La destrucción de glóbulos rojos normalmente se efectúa en bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. En el proceso de destrucción, la porción hem de la molécula de hemoglobina se convierte en bilirrubina. La bilirrubina, que es insoluble en plasma, se une a las proteínas plasmáticas para transportarse en la sangre. Se elimina del cuerpo por el hígado y se conjuga a una forma

hidrosoluble para ser excretada en la bilis[1].

El eritrocito, que carece de mitocondria, depende de la glucosa y la vía glucolítica para sus satisfacer necesidades metabólicas. El producto final de la vía glucolítica, 2,3-DPG, incrementa la liberación de oxígeno hacia los tejidos durante las condiciones de hipoxia al reducir la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno[1].

En el laboratorio, los contadores automáticos proporcionan rápidamente mediciones exactas del recuento de eritrocitos e índices globulares. Un frotis de sangre por tinción brinda información acerca de tamaño, color y forma de los glóbulos rojos y la presencia de glóbulos inmaduros o anómalos. Si los resultados del frotis sanguíneo son anómalos, podría indicarse un examen de médula ósea.

TIPOS SANGUÍNEOS Y TRATAMIENTO DE TRANSFUSIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar antígenos eritrocíticos de anticuerpos en personas con sangre tipos A, B, AB u O.
- Explicar la determinación del factor Rh.
- Listar los signos y síntomas de una reacción a transfusión sanguínea.

Anemias de varias causas se tratan con transfusiones de sangre completa o eritrocitos sólo cuando el aporte de oxígeno a los tejidos se compromete, según se demuestra mediante medidas de transporte y utilización de oxígeno, hemoglobina y hematocrito. Las recomendaciones actuales sugieren transfusión para personas con niveles de hemoglobina menores que 7 g/dl, con base en edad, enfermedad, factores de riesgo y procedimientos quirúrgicos[1, 5]. La pérdida masiva aguda suele restituirse con transfusión de sangre total. No obstante, la mayoría de las anemias se trata con transfusiones de concentrados de glóbulos rojos, que suministran sólo el componente que es insuficiente.

Varios componentes sanguíneos que se usan para transfusión se preparan y almacenan en condiciones específicas y tienen empleos únicos, según se describe en la tabla 27-2. Estos compo nentes de eritrocitos se derivan principalmente de donadores de sangre voluntarios. Sin embargo, antes de realizar una transfusión de glóbulos rojos o sangre completa de un donador voluntario, se requiere una serie de procedimientos para asegurar una transfusión exitosa. Las muestras del donador y el receptor se tipifican para determinar los grupos ABO y Rh y detectar anticuerpos eritrocíticos inesperados. La prueba de compatibilidad cruzada se efectúa incubando las células del donador con el suero del receptor y observando la aglutinación. Si no se presenta, los tipos de sangre del donador y el receptor son incompatibles.

Desde principios de la década de 1980 se ha hablado en favor de la donación y transfusión autólogas. Transfusión autóloga se refiere al procedimiento de recibir la sangre de uno mismo—por lo general, para reponer una pérdida quirúrgica—con el fin de eliminar el riesgo de enfermedad transmitida por la sangre o reacción a transfusión[6]. La sangre autóloga puede obtenerse por varios medios: predepósito, hemodilución y salvamento intraoperatorio. Una persona que está en espera de una intervención quirúrgica ortopédica, vascular o a corazón abierto electiva podría predepositar sangre (es decir, someterse a una recolección de sangre hasta 6 semanas antes y almacenarla) para transfusión posterior durante la operación. La hemodilución incluye flebotomía preoperatoria y transfusión de la sangre de la persona misma al terminar el procedimiento quirúrgico. El

salvamento intraoperatorio de sangre es la recolección de sangre derramada del sitio operatorio para reinfundirla en la persona. Los dispositivos semiautomatizados se emplean para recolectar, anticoagular, lavar y resuspender los eritrocitos con objeto de reinfundirlos durante muchos procedimientos, incluidas operaciones vascular, cardíaca y ortopédica. Debido a que se realizan cada vez más operaciones por medios robóticos, será menos necesario utilizar transfusiones autólogas.

Grupos sanguíneos ABO

La compatibilidad ABO es esencial para el tratamiento de transfusión efectiva y requiere conocimiento de los antígenos y anticuerpos ABO. Hay 4 grupos sanguíneos ABO principales determinados por la presencia o ausencia de 2 antígenos eritrocíticos (A y B). Las personas que no tienen ninguno de los antígenos A y B se clasifican como poseedores de sangre tipo O. Aquéllas con antígenos A se clasifican como de sangre tipo A; las que tienen antígenos B, como de sangre tipo B; y las que tienen los antígenos A y B, como sangre tipo AB (tabla 27-3). Los grupos sanguíneos ABO están determinados genéticamente. Al parecer el gen tipo O no tiene una función en la producción de un antígeno eritrocítico. Cada uno de los otros genes se expresa por la presencia de un antígeno fuerte en la superficie del eritrocito. Seis genotipos, o combinaciones de genes, producen 4 fenotipos, o expresiones de tipo sanguíneo. Los tipos O y A son los más comunes en Estados Unidos.

Los anticuerpos ABO se desarrollan previsiblemente en el suero de personas cuyos eritrocitos carecen del antígeno correspondiente. Las personas con antígenos tipo A en sus glóbulos rojos presentan anticuerpos tipo B; las personas con antíge nos tipo B presentan anticuerpos tipo A en su suero; las personas con sangre tipo O presentan anticuerpos tipos A y B; y las personas con sangre tipo AB no presentan anticuerpos A ni B. Los anticuerpos ABO no suelen estar presentes al nacimiento, pero comienzan a desarrollarse a los 3 a 6 meses de edad y alcanzan concentraciones máximas entre los 5 y 10 años de edad[2].

Tipos de Rh

El antígeno D del sistema Rh también es importante en la compatibilidad de la transfusión y se prueba de modo sistemático. El tipo de Rh está codificado por 3 pares de genes: *C, c; D, d;* y *D, e*. Cada alelo, con excepción de d, codifica un

antígeno específico. El antígeno D es el más inmunógeno. Los individuos que expresan el antígeno D se designan como Rh-positivo y los que no lo expresan son Rh-negativo. A diferencia de los anticuerpos séricos para los tipos sanguíneos ABO, que se desarrollan de forma espontánea después del nacimiento, los anticuerpos Rh lo hacen después de la exposición a uno o más de los antígenos Rh, por lo general a través del embarazo o transfusiones, y persiste durante muchos años[2]. Más del 80% de las personas con Rhnegativo desarrolla el anticuerpo para el antígeno D si se expone a sangre Rh-positivo[5]. Puesto que lleva varias semanas producir anticuerpos, una reacción puede retrasarse y casi siempre es leve. Si se administran transfusiones posteriores de sangre Rh-positivo a una persona que se ha sensibilizado, ésta podría tener una reacción grave inmediata.

TABLA 27-2 SANGRE Y COMPONENTES SANGUÍNEOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE TRANSFUSIÓN*

	COMPOSICIÓN	INDICACIONES Y CONSIDERACIONES
Sangre completa	Células y plasma, hematocrito cercano al 40%	Restitución de volumen y capacidad portadora de oxígeno; suele utilizarse sólo en hemorragia significativa (>25% del volumen sanguíneo perdido)
Paquete de eritrocitos	Eritrocitos con poco plasma (hematocrito cercano al 75%); algunas plaquetas y eritrocitos permanecen	↑ masa de eritrocitos Anemia sintomática: las plaquetas en la unidad no son funcionales; los eritrocitos en la unidad pueden causar reacción y no son funcionales
Plaquetas: aleatorio	Plaquetas ($5,5 \times 10^{10}$ plaquetas/unidad) Plasma; algunos eritrocitos, leucocitos	Hemorragia por disminución grave de plaquetas Prevenir hemorragia cuando las plaquetas <5000-10000/mm^3 La supervivencia ↓ en presencia de fiebre, escalofríos, infección Tratamiento repetido → ↓ la supervivencia por aloinmunización
Plaquetas: un solo donador	Plaquetas (3×10^{11} plaquetas/unidad) 1 unidad equivale a 6-8 unidades de plaquetas aleatorias	Utilizadas para tratamiento repetido: ↓ el riesgo de aloinmunización al limitar la exposición a múltiples donadores
Plasma	Plasma; todos los factores de coagulación Complemento	Hemorragia en pacientes con insuficiencia de factor de coagulación; plasmaféresis
Granulocitos	Neutrófilos (>1×10^{10}/unidad); linfocitos; algunos eritrocitos y plaquetas	Neutropenia grave en pacientes seleccionados; controversial
Linfocitos (leucocitos)	Linfocitos (varía el número)	Estimular el efecto de enfermedad de injerto contra huésped
Crioprecipitado	Fibrinógeno 150 mg/bolsa, FAH (VIII:C) 80-110 unidades/bolsa, factor de von Willebrand; fibronectina	Enfermedad de von Willebrand Hipofibrinogenemia Hemofilia A
Factor antihemofílico (FAH)	Factor VIII	Hemofilia A
Concentrado de factor IX	Factor IX	Hemofilia B (enfermedad de Christmas)
Complejo de factor IX	Factores II, VII, IX, X	Insuficiencia hereditaria de factores VII, IX, X; hemofilia A con inhibidores del factor VII
Albúmina	Albúmina 5%, 25%	Hipoproteinemia; quemaduras; expansión de volumen en 5% para ↑ volumen sanguíneo; 25% → ↓ de hematocrito
Gammaglobulina intravenosa	Anticuerpos IgG	Hipogammaglobulinemia (en LLC, infecciones recurrentes); ITP; estados de inmunodeficiencia primarios
Concentrado de antitrombina III (AT III)	AT III (cantidades traza de otras proteínas plasmáticas)	Insuficiencia de AT ITP con o en riesgo de trombosis

*Se describe la composición de cada tipo de componente sanguíneo, así como las indicaciones comunes para emplear un determinado componente sanguíneo. Eritrocitos, plaquetas y plasma fresco congelado son los productos sanguíneos que se utilizan con más frecuencia. Al transfundir estos productos sanguíneos, es importante entender que el producto individual siempre está «contaminado» con pequeñas cantidades de otros productos sanguíneos (p. ej., leucocitos mezclados en una unidad de plaquetas). Esta contaminación puede causar algunas dificultades, en particular isosensibilización, en ciertos pacientes.

FAH, factor antihemofílico; LLC, leucemia linfocítica crónica; PTI; púrpura trombocitopénica idiopática. De Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols.. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, tabla de la p. 964.

TABLA 27-3 SISTEMA ABO PARA TIPO SANGUÍNEO

GENOTIPO	ANTÍGENOS DE ERITROCITOS	TIPO SANGUÍNEO	ANTICUERPOS SÉRICOS
OO	Ninguno	O	AB
AO	A	A	B
AA	A	A	B
BO	B	B	A
BB	B	B	A
AB	AB	AB	Ninguno

Reacciones a transfusión sanguínea

La gravedad de las reacciones a transfusiones sanguíneas enfatiza la necesidad de tomar precauciones extremas cuando se administra sangre. Debido a que la mayoría de reacciones a transfusión son resultados de errores administrativos o fallo en la identificación, debe tenerse cuidado para identificar de modo correcto el receptor y la fuente de transmisión. Los signos vitales del receptor deben vigilarse antes y durante la transfusión, y es imperativa la observación cuidadosa de los signos de reacción a transfusión. La reacción a transfusión más mortal es la destrucción de los eritrocitos del donador por reacción con el anticuerpo del suero del receptor[5]. La incompatibilidad ABO suele causar una reacción hemolítica inmediata. Los signos y síntomas de tal reacción incluyen sensación de calor a lo largo de la vena donde se realiza la infusión de sangre, rubor facial, urticaria, cefalea, dolor en el área lumbar, escalofríos, fiebre, dolor torácico opresivo, dolor abdominal por calambre, náuseas, vómito, taquicardia, hipotensión y disnea[5]. Si alguno de estos factores adversos se presenta, la transfusión debe detenerse de inmediato. El acceso a la vena se mantiene porque podría ser necesario infundir por vía intravenosa soluciones para asegurar la diuresis, administrar medicamentos y tomar muestras de sangre. La sangre debe guardarse para realizar estudios y determinar la causa de la reacción.

La hemoglobina que se libera de los glóbulos hemolizados del donador se filtra en los glomérulos de los riñones. Dos posibles complicaciones de una reacción a transfusión sanguínea son oliguria y paro renal como resultado de efectos adversos de la hemoglobina filtrada en el flujo tubular renal. La orina

debe examinarse para detectar la presencia de hemoglobina, urobilinógeno y eritrocitos. Las reacciones hemolíticas retardadas pueden tener lugar más de 10 días después de la transfusión y son causadas por anticuerpos no detectados en el suero del receptor. La reacción se acompaña de disminución de hematocrito e ictericia, pero casi todos los receptores son asintomáticos.

Una reacción febril es la reacción a transfusión más frecuente. Los anticuerpos del receptor dirigidos contra los leucocitos o plaquetas del donador producen escalofríos y fiebre. Las transfusiones de plaquetas que se administran para una hemorragia masiva pueden tener poca o ninguna efectividad si las plaquetas son contaminadas por leucocitos[17]. Se utilizan antipiréticos para tratar esta reacción. Las reacciones febriles futuras podrían evitarse mediante el empleo de sangre con baja concentración de leucocitos.

Las reacciones alérgicas son causadas por los anticuerpos de una persona contra proteínas del donador, en particular IgG. Se acompañan de urticaria y comezón, y es posible aliviarlas con antihistamínicos. Los individuos susceptibles pueden recibir transfusiones de eritrocitos lavados para prevenir reacciones.

RESUMEN

El tratamiento de transfusión provee los medios para la restitución de eritrocitos y otros componentes de la sangre. Los eritrocitos contienen antígenos superficiales y los anticuerpos recíprocos se hallan en el suero. La presencia o ausencia de 2 antígenos eritrocíticos: A y B, determina 4 tipos sanguíneos ABO principales. El antígeno D determina el tipo

Rhpositivo; la ausencia del antígeno D, el tipo Rh-negativo. Los tipos ABO y Rh deben determinarse en la sangre del receptor y el donador antes de la transfusión para asegurar la compatibilidad.

ANEMIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las manifestaciones de la anemia y sus mecanismos.
- Describir la relación entre insuficiencia de vitamina B_{12} y anemia megaloblástica.
- Comparar las características de los eritrocitos en la pérdida aguda de sangre, la esferocitosis hereditaria, la enfermedad de células falciformes, la anemia por insuficiencia de hierro y la anemia aplásica.

La anemia se define como un número de eritrocitos circulantes o nivel de hemoglobina irregularmente bajos, o ambos, cuyo resultado es disminución de la capacidad transportadora de oxígeno. La anemia suele deberse a pérdida excesiva (hemorragia) o destrucción (hemólisis) o producción insuficiente de eritrocitos por falta de elementos nutricionales o insuficiencia de médula ósea.

La anemia no es una enfermedad, sino una indicación de cierto proceso patológico o alteración en la función corporal. Los efectos de la anemia pueden agruparse en 3 categorías:

1. Manifestaciones de insuficiencia en el transporte de oxígeno y los mecanismos compensatorios resultantes.
2. Reducción de los índices de eritrocitos y las concentraciones de hemoglobina.
3. Signos y síntomas relacionados con el proceso patológico causante de la anemia.

Las manifestaciones de anemia dependen de su gravedad, la rapidez de su desarrollo y la edad y el estado de salud de la persona.

En la anemia, la capacidad portadora de oxígeno de la hemoglobina se reduce, lo que ocasiona hipoxia tisular. La hipoxia tisular puede dar lugar a fatiga, debilidad, disnea y algunas veces angina. La hipoxia del tejido cerebral produce cefalea, debilidad y visión borrosa. La redistribución de la sangre desde los tejidos cutáneos o la falta de hemoglobina causan palidez de piel, membranas mucosas, conjuntiva y lechos ungueales. Taquicardia y palpitaciones son posibles cuando el cuerpo intenta compensar con un incremento del gasto cardíaco. Un soplo cardíaco sistólico de tipo flujo puede ser consecuencia de cambios en la viscosidad sanguínea. Las personas con anemia grave, en particular aquellas con cardiopatía preexistente, pueden presentar hipertrofia ventricular e insuficiencia cardíaca de gasto alto. La eritropoyesis se acelera y es reconocible por dolor óseo difuso e hipersensibilidad esternal. Además de las manifestaciones anémicas comunes, las anemias hemolíticas se acompañan de ictericia secundaria a incremento de las concentraciones de bilirrubina. En la anemia aplásica, petequias y púrpura (es decir, manchas hemorrágicas diminutas y áreas púrpura en la piel causadas por hemorragia de vasos pequeños) son el resultado de la reducción de la función plaquetaria[8].

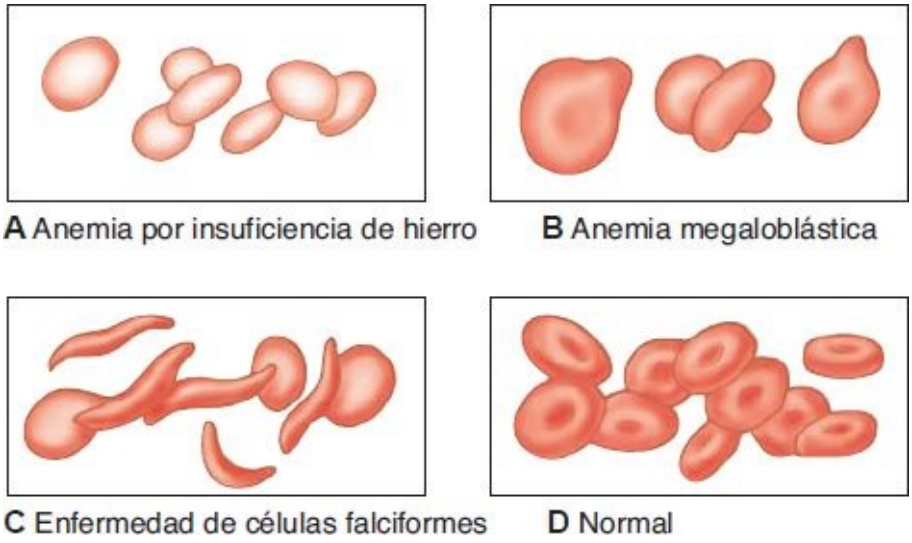


FIGURA 27-7 • Características de los eritrocitos que se observan en diferentes tipos de anemia: (**A**) eritrocitos microcíticos e hipocrómicos, característicos de la anemia por insuficiencia de hierro; (**B**) eritrocitos macrocíticos y deformes, característicos de la anemia megaloblástica; (**C**) eritrocitos de forma anómala vistos en la enfermedad de células falciformes; y (**D**) eritrocitos normocíticos y normocrómicos, para comparación.

Las pruebas de laboratorio son útiles para determinar la gravedad y causa de la anemia. El recuento de eritrocitos y las concentraciones de hemoglobina aportan información de la gravedad de la anemia, mientras que las características eritrocíticas como tamaño (normocítico, microcítico, macrocítico), color (normocrómico, hipocrómico) y forma a menudo proporcionan información de su causa (figura 27-7)[1].

PUNTOS CLAVE

ANEMIA

- La anemia, que es una insuficiencia de eritrocitos o hemoglobina, es resultado de pérdida excesiva (anemia por pérdida de sangre), destrucción incrementada (anemia hemolítica) o menor producción de eritrocitos (insuficiencia de hierro, anemias megaloblástica y aplásica).
- La anemia por pérdida de sangre se caracteriza por pérdida corporal de eritrocitos que contienen hierro; la anemia hemolítica implica destrucción de eritrocitos en la que el hierro es retenido en el cuerpo.

Anemia por pérdida de sangre

Las manifestaciones clínicas y eritrocíticas relacionadas con la anemia por pérdida de sangre dependen de la tasa de hemorragia y de si la pérdida es interna o externa. Con la pérdida rápida de sangre, puede haber *shock* y colapso circulatorio. Con la anemia que se desarrolla más lentamente, la cantidad de masa eritrocítica perdida puede alcanzar el 50% sin que se observen signos y síntomas[1].

Los efectos de la pérdida aguda de sangre se deben sobre todo a la pérdida de volumen intravascular, que puede ocasionar colapso y *shock* cardiovascular. Una disminución del recuento de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina es causada por hemodilución resultante del movimiento de líquido hacia el compartimiento vascular. Al principio, los eritrocitos son de tamaño y color normales (normocíticos, normocrómicos). La hipoxia secundaria a la pérdida sanguínea estimula la proliferación de células madre eritroides comprometidas en la médula ósea. Toma alrededor de 5 días para que la progenie de células madre se diferen cie por completo, un fenómeno

marcado por el aumento de reticulocitos en la sangre. Si la hemorragia se controla y existen reservas de hierro suficientes, la concentración de glóbulos rojos vuelve a lo normal en 3 a 4 semanas. La hemorragia externa produce pérdida de hierro y posible insuficiencia del mismo, lo cual puede retrasar el restablecimiento de los recuentos de eritrocitos.

La pérdida crónica de sangre no afecta el volumen sanguíneo pero origina anemia por insuficiencia de hierro cuando las reservas de éste se agotan. La hemorragia gastrointestinal y los trastornos menstruales a menudo la causan. Como resultado de los mecanismos compensatorios, las personas suelen estar asintomáticas hasta que la concentración de hemoglobina es menor de 8 g/dl. Los glóbulos rojos que se producen tienen muy poca hemoglobina, lo que conduce a anemia hipocrómica microcítica (figura 27-7)[9].

Anemias hemolíticas

La anemia hemolítica se caracteriza por:

- Destrucción prematura de eritrocitos.
- Retención corporal de hierro y otros productos de la destrucción de hemoglobina.
- Incremento de la eritropoyesis.

Casi todos los tipos de anemia hemolítica se distinguen por eritrocitos normocíticos y normocrómicos. Debido al corto lapso de vida del eritrocito, la médula ósea suele ser hiperactiva, con un resultante mayor número de reticulocitos en la sangre circulante. Como con otros tipos de anemias, la persona se fatiga con facilidad, experimenta disnea y otros signos y síntomas de transporte insuficiente de oxígeno.

En la anemia hemolítica, el eritrocito se desintegra dentro o fuera del compartimiento vascular. La *hemólisis intravascular* es menos frecuente y se debe a fijación de complemento en reacciones a transfusión, lesión mecánica y factores tóxicos. Se caracteriza por hemoglobinemia, hemoglobinuria, ictericia y hemosiderinuria. La *hemólisis extravascular* tiene lugar cuando los glóbulos rojos se vuelven menos deformables, lo que dificulta su paso por los sinusoides esplénicos. Los macrófagos secuestran y fagocitan eritrocitos anómalos en el bazo. Las manifestaciones de hemólisis extravascular incluyen anemia e ictericia.

Otra clasificación de la anemia hemolítica se basa en si la causa es

intrínseca o extrínseca. Las causas *intrínsecas* comprenden defectos de la membrana eritrocítica, las distintas hemoglobinopatías y defectos enzimáticos heredados. Dos tipos principales de hemoglobinopatías pueden causar hemólisis de eritrocitos: la sustitución anómala de un aminoácido en la molécula de hemoglobina, como en la enfermedad de células falciformes, y la síntesis defectuosa de una de las cadenas polipeptídicas que forman la porción globina de la hemoglobina, como en las talasemias.

Factores externos al eritrocito, como fármacos, toxinas bacterianas y otras, anticuerpos y traumatismo físico causan las formas *extrínseca o adquirida* de la anemia hemolítica. Aunque todos estos factores pueden ocasionar destrucción prematura o acelerada de eritrocitos, no pueden tratarse de la misma forma. Algunos responden a esplenectomía, otros a tratamiento con hormonas corticoesteroides y otros no desaparecen hasta que el trastorno primario se corrige.

Anemias hemolíticas heredadas

Hay también un grupo de anemias hemolíticas heredadas, como la anemia de células falciformes, la talasemia y la esferocitosis hereditaria. Las personas que heredan una de estas anemias pueden tener manifestaciones clínicas muy diferentes, de acuerdo con su genotipo. De hecho, una persona podría tener enfermedad aguda o pocas o ninguna manifestación clínica.

Esferocitosis hereditaria. La esferocitosis hereditaria se transmite principalmente como un rasgo autosómico dominante y es el trastorno heredado más común de la membrana eritrocítica[1]. El trastorno es causado por anomalías de espectrina, anquirina, proteína 4,2 o proteínas de membrana banda 3 que conducen a pérdida gradual de la superficie de la membrana. La pérdida de membrana con respecto al citoplasma hace que la célula pierda su bicapa lipídica del citoesqueleto eritrocítico. El glóbulo rojo adquiere una forma esférica y no puede atravesar con facilidad el bazo[1]. La mayoría de los eritrocitos pierde gradualmente más de su membrana superficial y muere[1].

Los signos clínicos son variables pero, por lo general, incluyen anemia hemolítica leve, ictericia, esplenomegalia y cálculos de bilirrubina. Una crisis aplásica que pone en riesgo la vida puede presentarse cuando una interrupción repentina de la producción de eritrocitos (a menudo por un parvovirus B19) ocasiona una caída rápida del hematocrito y el nivel de hemoglobina[1]. El trastorno suele tratarse con esplenectomía para disminuir la destrucción de eritrocitos. Es posible que se requieran transfusiones durante una crisis[1].

Enfermedad de células falciformes. La enfermedad de células falciformes es un trastorno hereditario en el que una hemoglobina anómala (hemoglobina S [HbS]) conduce a anemia hemolí tica crónica, dolor e insuficiencia orgánica. El gen *HbS* se transmite por herencia recesiva y puede manifestarse como rasgo de células falciformes (es decir, heterocigoto con un gen *HbS*) o enfermedad de células falciformes (es decir, homocigoto con 2 genes *HbS*). La enfermedad de células falciformes afecta a alrededor de 70 000 a 100 000 estadounidenses[10]. En partes de África, don de el paludismo es endémico, las personas con anemia de células falciformes tienen un ligero efecto protector contra el paludismo por *Plasmodium falciparum*[1].

Etiología y patogénesis. La estructura anómala de HbS es resultado de una mutación puntual en la cadena β de la molécula de hemoglobina, con sustitución anómala de un solo aminoácido, valina, por ácido glutámico (figura 27-8). Existen variaciones en las proporciones y la concentración de HbS que se correlacionan con el riesgo de drepanocitosis. En el homocigoto con enfermedad de células falciformes, la HbS se vuelve falciforme cuando se desoxigena o a una presión de oxígeno baja. La hemoglobina desoxigenada se agrega y polimeriza en el citoplasma, creando un gel semisólido que cambia la forma y capacidad para deformarse de la célula. La célula falciforme puede volver a su forma normal con oxigenación en los pulmones. Sin embargo, después de episodios repetidos de desoxigenación, las células se mantienen permanentemente falciformes. La persona con rasgo drepanocítico que tiene menos HbS muestra poca tendencia a formar células falciformes y está casi asintomática. La HbF inhibe la polimerización de HbS. Por lo tanto, la mayoría de lactantes con enfermedad de células falciformes no comienza a experimentar los efectos de la drepanocitosis hasta después de 8 a 10 semanas de edad, cuando la HbF es reemplazada por HbS[1].

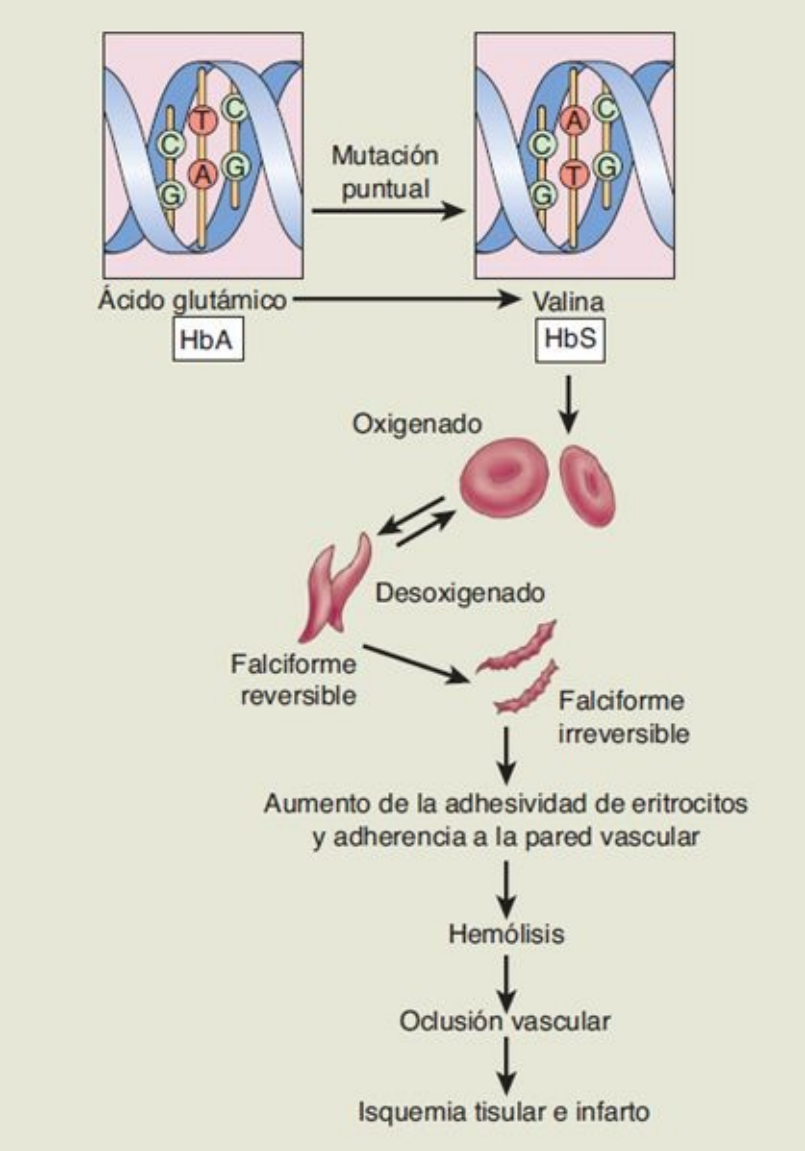


FIGURA 27-8 • Mecanismo de la drepanocitosis y sus consecuencias en la enfermedad de células falciformes.

Hay 2 grandes consecuencias importantes de la drepanocitosis de los glóbulos rojos anemia hemolítica crónica y oclusión de vasos sanguíneos. La destrucción prematura de las células de bido a una membrana rígida, no deformable, tiene lugar en el bazo y causa hemólisis y anemia por disminución de la cantidad de eritrocitos. La oclusión vascular es un proceso complejo que implica interacción entre células falciformes, células endoteliales, leucocitos, plaquetas y otras proteínas plasmáticas. Los factores relacionados con la drepanocitosis y la oclusión vascular incluyen frío, estrés, esfuerzo físico, infección y enfermedad que causa hipoxia, deshidratación o acidosis. La concentración de hemoglobina en la célula afecta la tasa de

polimerización de HbS. La deshidratación incrementa la concentración de hemoglobina y contribuye a la polimerización y drepanocitosis resultante. La acidosis reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y da como resultado más hemoglobina desoxigenada y drepanocitosis creciente.

Manifestaciones clínicas. Los individuos que son homocigotos para el gen *HbS* experimentan anemia hemolítica grave, hiperbilirrubinemia crónica y crisis vasooclusivas. La hiperbilirrubinemia resultante de los productos de descomposición de la hemoglobina a menudo conduce a ictericia y producción de cálculos de pigmento en la vesícula biliar.

La oclusión del vaso sanguíneo causa la mayor parte de complicaciones graves. Un episodio de dolor agudo es consecuencia de oclusión vascular y la hipoxia puede presentarse de modo repentino en casi cualquier parte del cuerpo[11]. Por lo general, la obstrucción por células falciformes tiene lugar en abdomen, tórax, huesos y articulaciones. Muchas áreas pueden afectarse de forma simultánea. Los infartos secundarios al flujo sanguíneo lento pueden causar daño crónico a hígado, bazo, corazón, riñones, retina y otros órganos (figura 27-9). El *síndrome torácico agudo* es una neumonía atípica consecuencia de infarto pulmonar[11]. El síndrome puede ocasionar insuficiencia respiratoria crónica y es una causa principal de muerte en la enfermedad de células falciformes. Es posible que los niños experimenten retardo del crecimiento y susceptibilidad a osteomielitis. Las crisis óseas dolorosas pueden deberse a infartos de la médula de los huesos de manos y pies, que producen hinchazón de esas extremidades. Ataque isquémico transitorio o hemorragia cerebral pueden preceder al accidente cerebrovascular.

El bazo es especialmente susceptible al daño por HbS. Debido al flujo sanguíneo lento del bazo y la tensión de oxígeno baja, la hemoglobina en los eritrocitos que atraviesan el bazo se desoxigena, causando isquemia. La lesión esplénica comienza en la infancia temprana, se caracteriza por congestión intensa y suele ser asintomática. La congestión causa asplenia funcional y predispone a infecciones que ponen en riesgo la vida por microorganismos encapsulados, incluidos *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b y especies de *Klebsiella*. Los neonatos y niños pequeños no han tenido tiempo de crear anticuerpos para estos microorganismos y dependen del bazo para su remoción. En ausencia del anticuerpo específico para los antígenos capsulares polisacáridos de estos microorganismos, la actividad esplénica es esencial para eliminar estos microorganismos cuando entran a la sangre.

Diagnóstico y detección. El diagnóstico neonatal de la enfermedad de células falciformes se establece con base en hallazgos clínicos y resultados de solubilidad de hemoglobina, que se confirman con electroforesis de hemoglobina.

En Estados Unidos, se han puesto en práctica programas de tamizaje para identificar a recién nacidos con enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías. Las muestras de san gre del cordón umbilical o punción del talón se someten a electroforesis para separar la HbF de la pequeña cantidad de HbA y HbS. Otras hemoglobinas pueden detectarse y cuantificarse con una evaluación de laboratorio más a fondo. En muchos estados es obligatoria la detección de todos los recién nacidos, sin importar el origen étnico.

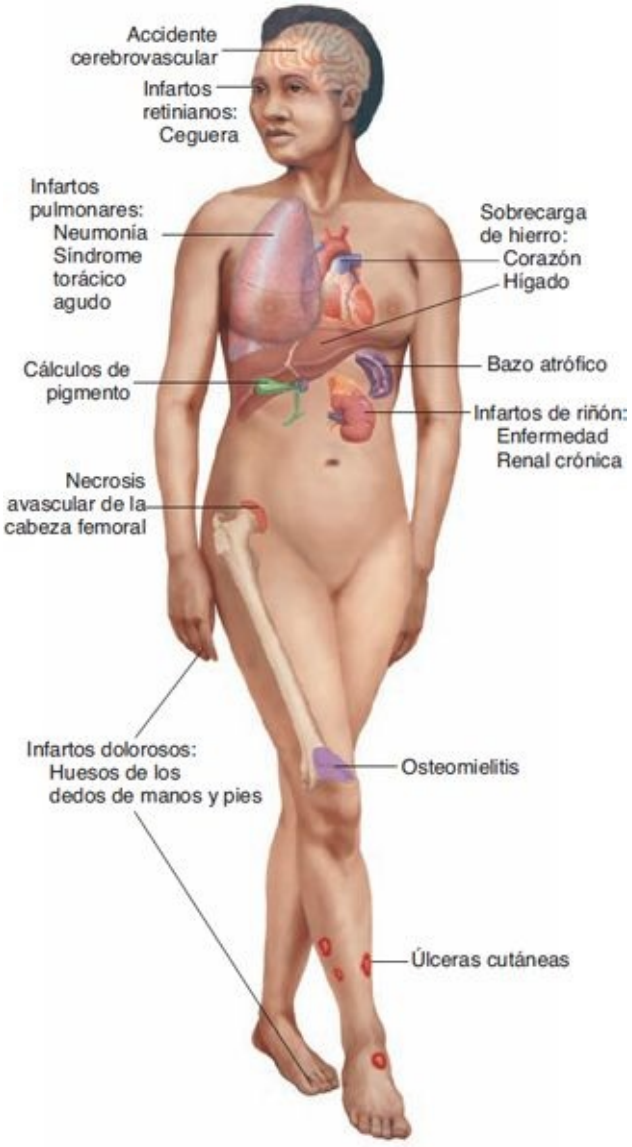


FIGURA 27-9 • Manifestaciones clínicas de la enfermedad de células falciformes.

Tratamiento. No hay cura conocida para la enfermedad de células falciformes. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas se enfocan en la prevención de episodios de drepanocitosis, el control de síntomas y el tratamiento de complicaciones. Se recomienda que la persona evite situaciones que precipitan episodios drepanocíticos, como infecciones, exposición al frío, ejercicio físico intenso, acidosis y deshidratación. Las infecciones se tratan de manera agresiva y podrían requerirse transfusiones sanguíneas en una crisis o administrarse crónicamente en la enfermedad grave.

La mayoría de los niños con enfermedad de células falciformes está en riesgo de septicemia por microorganismos encapsulados durante los primeros 3 años de vida. Se recomienda completar la inmunización, incluida las vacunas contra *H. influenzae* y hepatitis B. Hidroxiurea es un fármaco citotóxico que se utiliza para prevenir las complicaciones de la enfermedad de células falciformes y se recomienda como un estándar de atención para todos los que la tienen[12]. El medicamento posibilita la síntesis de más HbF y menos HbS, y por tanto disminuye la drepanocitosis. Sin embargo, los efectos de largo plazo en relación con daño orgánico, crecimiento y desarrollo, y riesgo de tumores malignos se desconocen. El trasplante de médula ósea o células madre tiene el potencial de aliviar a niños con síntomas pero conlleva múltiples riesgos de complicaciones. En la actualidad muchas personas con enfermedad de células falciformes se tratan con tratamiento de anticoagulación, como heparina y warfarina, para prevenir más trastornos trombóticos y vasooclusivos. Sin embargo, no hay datos para apoyar que eso sea efectivo en la enfermedad de células falciformes[13].

Talasemias. Las talasemias son un grupo de trastornos here-dados de la síntesis de hemoglobina que conducen a disminución de la síntesis de las cadenas α- o -*globina* de HbA. Las β-talasemias son causadas por síntesis insuficiente de la cadena β y las α-talasemias por síntesis insuficiente de la cadena α[1]. El defecto se hereda como un rasgo mendeliano y un individuo puede ser heterocigoto para el rasgo y tener una forma leve de la enfermedad u homocigótico y tener la forma grave de la enfermedad. Como la enfermedad de células falciformes, las talasemias ocurren con un alto grado de frecuencia en ciertas poblaciones. Las *talasemias*, algunas veces llamadas *anemia de Cooley* o *anemia mediterránea*, son las más comunes en las poblaciones mediterráneas del sur de Italia y Grecia, y las α-talasemias son las más frecuentes entre asiáticos. Tanto la β-talasemia como la α-talasemia son

comunes en africanos y estadounidenses de ascendencia africana.

Dos factores contribuyen a la anemia que acompaña a la talasemia: hemoglobina intracelular baja (hipocromia) por reducción de la síntesis de la cadena afectada acoplada con producción continua y acumulación de la cadena de globina no afectada. La síntesis reducida de hemoglobina produce anemia hipocrómica microcítica, mientras que la acumulación de la cadena no afectada interfiere con la maduración normal de los eritrocitos y contribuye a cambios en la membrana que producen hemólisis y anemia.

β-***talasemias***. Las β-talasemias son resultado de mutaciones puntuales múltiples en el gen de β-globina que causan un defecto en la síntesis de la cadena β. En las β-talasemias, las cadenas β excedentes se desnaturalizan para formar precipitados (es decir, cuerpos de Heinz) en los precursores de eritrocitos de la médula ósea. Los cuerpos de Heinz afectan la síntesis de ADN y lesionan la membrana eritrocítica. Los precursores de eritrocitos gravemente afectados se destruyan en la médula ósea. Los que escapan de la muerte intramedular tienen mayor riesgo de morir en el bazo. Además de anemia, las personas con formas moderadas a graves de la enfermedad sufren anomalías de coagulación.

Las manifestaciones clínicas de las β-talasemias dependen de la gravedad de la anemia. El resultado de la presencia de un gen normal en individuos heterocigotos (talasemia menor) suele ser síntesis normal suficiente de hemoglobina para prevenir anemia grave. Los que son homocigotos para el rasgo (talasemia mayor) tienen an emia grave dependiente de transfusión sanguínea que se evidencia a los 6 a 9 meses de edad, cuando la hemoglobina cambia de HbF a HbA. Si el tratamiento de transfusión no se inicia en las primeras etapas de la vida, los niños con el trastorno presentan retardo grave del crecimiento.

En la β-talasemia grave, la anemia marcada producida por hematopoyesis inefectiva y hemólisis origina mayor secreción de eritropoyetina e hiperplasia en la médula ósea y sitios de hematopoyesis extramedulares. La masa de médula eritropoyética creciente invade la corteza ósea, afecta la médula ósea y produce otras anomalías óseas. Hay adelgazamiento del hueso cortical, con nueva formación ósea evidente en los huesos maxilar y frontal de la cara (es decir, cara de ardilla). Los huesos largos, las costillas y vértebras pueden volverse vulnerables a fractura por osteoporosis u osteopenia, lo que contribuye al incremento de la morbididad en las personas mayores. El agrandamiento del bazo (esplenomegalia) y el hígado (hepatomegalia) es consecuencia de hematopoyesis extramedular e incremento de la destrucción de eritrocitos.

La sobrecarga de hierro es una complicación mayor de la β-talasemia. Las reservas excesivas de hierro, que se acumulan por absorción en la dieta incrementada y transfusiones repetidas, se depositan en el miocardio, el hígado y los órganos endocrinos e inducen daño orgánico. Las enfermedades cardíacas, hepáticas y endocrinas son causas frecuentes de morbididad y mortalidad por sobrecarga de hierro.

Las transfusiones regulares de sangre para mantener los niveles de hemoglobina en 9 g/dl a 10 g/dl mejoran el crecimiento y desarrollo, y previenen la mayor parte de las de complicaciones; el tratamiento de quelación del hierro puede reducir la sobrecarga y extender la esperanza de vida[14]. El trasplante de células madre es un posible tratamiento para personas con bajo riesgo, en particular jóvenes sin complicaciones de la enfermedad o su tratamiento, y da excelentes resultados[14]. En el futuro, el reemplazo de genes de células madre podría constituir un tratamiento para muchos con la enfermedad.

α-***talasemias***. Las α-talasemias son causadas por la eliminación de un gen que ocasiona la síntesis defectuosa de la cadena[14]. La síntesis de las cadenas de α-globina de la hemoglobina es controlada por 2 pares o 4 genes. Por consiguiente, la α-talasemia muestra gran variación en su gravedad relacionada con el número de eliminaciones génicas. Los portadores silenciosos con eliminación de un solo gen de α-globina son asintomáticos y aquéllos con eliminación de 2 genes tienen el rasgo de α-talasemia y exhiben anemia hemolítica leve. La eliminación de 3 de los 4 genes de la cadena α origina agregados inestables de cadenas α llamados *hemoglobina H* (HbH). Este trastorno es la forma clínica más importante y es común en asiáticos. Las cadenas β son más solubles que las cadenas α y su acumulación es menos tóxica para los eritrocitos, por lo que se afectan los eritrocitos senescentes y no los precursores. La mayoría de personas con HbH tiene anemia hemolítica crónica moderada y puede requerir transfusiones de sangre en tiempo de fiebre o enfermedad, o con ciertos medicamentos[14]. La forma más grave de la α-talasemia se observa en lactantes en los que los 4 genes de α-globina se eliminaron y se llama síndrome de hidropesía fetal. Tal defecto produce una molécula de hemoglobina (Hb Bart) que se forma exclusivamente de las cadenas de HbF. Hb Bart, que tiene una afinidad en extremo alta por el oxígeno, no puede liberar oxígeno en los tejidos[14]. El síndrome de hidropesía fetal suele causar la muerte en el útero o poco después del nacimiento.

Defectos enzimáticos heredados. El defecto enzimático here-dado más común que produce anemia hemolítica es una deficiencia de deshidrogenasa de

glucosa-6-fosfato (G6PD)[15]. El gen que determina esta enzima se localiza en el cromosoma x y el defecto se expresa sólo en varones y mujeres homocigotas. Hay múltiples variantes genéticas de este trastorno que se encuentra en todas las poblaciones, pero en particular en grupos africanos y mediterráneos[15]. El trastorno hace más vulnerables los eritrocitos a oxidantes y causa oxidación directa de hemoglobina en metahemoglobina, que no puede transportar oxígeno, y desnaturalización de la molécula de hemoglobina para formar cuerpos de Heinz, que se precipitan en el eritrocito. La hemólisis suele presentarse cuando los eritrocitos dañados se mueven por los vasos estrechos del bazo, causando hemoglobinemia, hemoglobinuria e ictericia. La hemólisis es de corta duración y tiene lugar 2 a 3 días después del acontecimiento desencadenante. En las personas de etnia afroamericana, el defecto se expresa de manera leve y no se relaciona con anemia hemolítica crónica a menos que sea activado por fármacos oxidantes, acidosis o infección.

El fármaco antipalúdico primaquina, las sulfonamidas, nitrofurantoína, ácido acetilsalicílico, fenacetina, ciertos quimioterapéuticos y otros fármacos causan hemólisis[15]. Radicales libres generados por fagocitos durante las infecciones también son posibles desencadenantes. El trastorno puede diagnosticarse con un ensayo de G6PD o prueba de detección.

Anemias hemolíticas adquiridas

Varios factores adquiridos exógenos para el eritrocito producen hemólisis por destrucción directa de la membrana o lisis mediada por anticuerpos[1]. Diversos fármacos, sustancias químicas, toxinas, venenos e infecciones como el paludismo destruyen las membranas de los eritrocitos. La hemólisis también puede ser causada por factores mecánicos como válvulas cardíacas prostéticas, vasculitis y quemaduras graves. Obstrucciones en la microcirculación, como en coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica y enfermedad renal, pueden traumatizar los glóbulos rojos mediante la producción de turbulencia y gradientes de presión cambiantes.

Muchas anemias hemolíticas son inmunomediadas, causadas por anticuerpos que destruyen el eritrocito. Puede producirse autoanticuerpos en respuesta a fármacos y enfermedad. Los aloanticuerpos provienen de una fuente exógena y producen reacciones a transfusión y enfermedad hemolítica del recién nacido[1, 16].

Los autoanticuerpos que ocasionan la destrucción de eritrocitos son de 2 tipos: anticuerpos de la inmunoglobulina tipo G (IgG) que reaccionan con el calor, con actividad máxima a 37 °C, y anticuerpos que reaccionan con el frío

del tipo IgM, cuya actividad es óptima a o cerca de 4 °C[1, 16].

Los *anticuerpos que reaccionan con el calor* no producen alteración morfológica o metabólica en el glóbulo rojo. En cambio, reaccionan con antígenos en la membrana eritrocítica y producen cambios destructivos que conducen a esferocitosis, con destrucción fagocítica posterior en el bazo o el sistema reticuloendotelial (SRE). Carecen de especificidad para los antígenos ABO pero pueden reaccionar con los antígenos Rh. Las reacciones tienen un inicio rápido y podrían ser graves y poner en riesgo la vida. La fatiga es una queja frecuente y se manifiestan ictericia y esplenomegalia moderada. Angina o insuficiencia cardíaca congestiva son posibles. Existen diversas causas para esta anemia. Cerca del 50% es idiopática y el 50% inducida por fármacos (p. ej., penicilina) o se relaciona con algún otro trastorno. Por lo común, la hemólisis inducida por fármacos es benigna.

Los *anticuerpos que reaccionan con el frío* activan el complemento. La anemia hemolítica crónica causada por anticuerpos que reaccionan con el frío se observa en trastornos linfoproliferativos y como un trastorno idiopático de causa descono ci da[1]. El proceso hemolítico tiene lugar en partes corporales distales, donde la temperatura puede caer por debajo de 30 °C. La obstrucción vascular por eritrocitos produce palidez, cianosis de las partes del cuerpo expuestas a temperaturas frías y fenómeno de Raynaud. La anemia hemolítica secundaria a anticuerpos que reaccionan con el frío sólo se desarrolla en pocas personas y rara vez es grave.

La prueba de Coombs, o prueba de antiglobulina, se emplea para diagnosticar anemias hemolíticas inmunitarias. Detecta la presencia de anticuerpo o complemento en la superficie eritrocítica. La prueba de antiglobulina directa (PAD) detecta el anticuerpo en los eritrocitos. En esta prueba, los glóbulos rojos lavados y libres de suero se mezclan con reactivo de globulina antihumana[17]. Los eritrocitos se aglutinan si el reactivo se une al an ticuerpo y forma un puente con él o el complemento en eritrocitos adyacentes. El resultado de la PAD es positivo en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal (enfermedad Rh del recién nacido), reacciones a transfusión y he mólisis inducida por fármacos. La prueba de antiglobulina directa detecta el anticuerpo en el suero y el resultado es positivo para anticuerpos específicos. Se utiliza para la detección de anti-cuerpos y prueba cruzada antes de la transfusión.

Anemias por producción insuficiente de eritrocitos

La anemia puede ser resultado de disminución de la producción de eritrocitos por la médula ósea. Es posible que una insuficiencia de nutrientes para la síntesis de hemoglobina (hierro) o ADN (cobalamina o ácido fólico) reduzca la producción de glóbulos rojos por la médula ósea. Una insuficiencia de eritrocitos también se produce cuando la médula en sí falla o es reemplazada por tejido no funcional.

Anemia por insuficiencia de hierro

La insuficiencia de hierro es una causa común a nivel mundial de anemia que afecta a personas de todas las edades. La anemia es consecuencia de insuficiencia en la dieta, pérdida de hierro por hemorragia o demandas incrementadas. Como el hierro es un componente de hem, una insuficiencia da lugar a disminución de la síntesis de hemoglobina y consecuente afectación de la entrega de oxígeno.

Etiología y patogénesis. El hierro corporal se emplea para múltiples mecanismos todos los días. Cuando los glóbulos rojos se tornan senescentes y se descomponen, su hierro se libera y reutiliza en la producción de nuevos eritrocitos. A pesar de esta eficiencia, pequeñas cantidades de hierro se pierden en las heces y necesitan restituirse mediante la ingesta en la dieta. El equilibrio de hierro se mantiene con la absorción de 1 mg a 2 mg diarios para reponer el hierro perdido en las heces[1]. La dieta occidental promedio proporciona cerca de 20 mg[1]. El hierro absorbido es más que suficiente para satisfacer las necesidades de la mayoría de las personas, pero puede ser apenas adecuado en niños que empiezan a caminar, adolescentes y mujeres en edad de procrear. La insuficiencia en la dieta de hierro no es común en países desarrollados, excepto en ciertas poblaciones. La mayor parte del hierro se deriva de la carne y cuando no está disponible, como entre las poblaciones pobres, o no forma parte de la dieta, como entre los vegetarianos, puede haber insuficiencia de hierro.

La razón usual de la insuficiencia de hierro en adultos en el mundo occidental es la pérdida crónica de sangre porque el hierro no puede reciclarse en la mezcla. En varones y mujeres menopáusicas, la sangre puede perderse por hemorragia gastrointestinal secundaria a úlcera péptica, lesiones vasculares, pólipos intestinales, hemorroides o cáncer. Aunque el cese de la menstruación elimina una fuente mayor de pérdida de hierro en las mujeres embarazadas, los requerimientos de hierro aumentan en este momento y la insuficiencia es común[18]. La evidencia demuestra que las mujeres embarazadas con anemia por insuficiencia de hierro que tomaron complementos no

experimentaron más pérdida fetal o problemas congénitos fetales que aquellas que tenían niveles adecuados de hierro y no tomaron complementos[18]. Sin embargo, las embarazadas con anemia por insuficiencia de hierro sin complementación del mismo tuvieron una tasa ligeramente superior de lactantes prematuros y tasas de nacimiento más bajas que las que recibieron complementos[18].



¿Recuerda a la Sra. Cretena del estudio de caso con que inició esta unidad, a quien se le diagnosticó anemia hipocrómica microcítica que resultó ser anemia por insuficiencia de hierro? Su médico de atención primaria la refirió con un nutricionista la semana pasada. En esa visita, ella explicó que era vegetariana y no comía ninguna carne roja. Sus antecedentes en la dieta también revelaron que su dieta diaria no contenía cantidades suficientes de proteína y hierro. La Sra. Cretena acudió hoy a una visita de seguimiento con su médico de atención primaria. Aportó más información en relación con sus menstruaciones intensas en esta segunda visita. Mencionó que estaba saturando casi 16 compresas grandes por día, lo cual estaba por arriba de su cantidad «normal» de alrededor de 10 compresas grandes/día. Al preguntársele cuándo había sido su última visita al ginecólogo, contestó que fue hace casi 10 años (después de que nació su último hijo). Inmediatamente después de esta visita de atención primaria acudió a ver a un ginecólogo.

Con esta información adicional es fácil entender por qué la Sra. Cretena desarrolló anemia por insuficiencia de hierro. Sus niveles de hematocrito, hemoglobina y ferritina fueron bajos. Con una hemoglobina de 10 g/dl, una CHCM = 29 g/dl (31 g/dl 35 g/dl) y un VCM = 76 fl(80 fl-100 fl), el color de su hemoglobina era pálido y el tamaño de sus glóbulos pequeño. En esta visita se obtendrá una segunda muestra de sangre para valorar si la administración de sulfato ferroso está ayudando. Es probable que se observe tamaño celular más grande de los eritrocitos. Por lo tanto, tendrá anisocitosis dado que aún existen glóbulos pequeños. Conforme su dieta mejore, continúe tomando sulfato ferroso y tenga menos pérdida de sangre por sus menstruaciones, su hemoglobina se incrementará y llegará a ser normocítica y normocrómica.

El desarrollo de un niño impone demandas adicionales al cuerpo. El volumen de sangre se incrementa, lo mismo que la necesidad de hierro. Los requerimientos de hierro son proporcionalmente más altos durante la lactancia

(3 a 24 meses) que a cualquier otra edad, aunque también se incrementan en la infancia y la adolescencia. En la lactancia, las 2 principales causas de anemia por insuficiencia de hierro son bajas concentraciones de hierro al nacimiento como resultado de insuficiencia materna y una dieta que consiste principalmente en leche de vaca, la cual es baja en hierro absorbible.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de anemia por insuficiencia de hierro se relacionan con transporte insuficiente de oxígeno y falta de hemoglobina. De acuerdo con la gravedad de la anemia, puede haber fatiga, palpitaciones, disnea, angina y taquicardia. La atrofia epitelial es frecuente y produce cabello y uñas quebradizos, pálidos y cerosos, algunas veces una deformidad en forma de cuchara de las uñas llamada coiloniquia, lengua lisa, irritación en la comisuras de los labios y a veces disfagia y menor secreción de ácido.

Diagnóstico y tratamiento. Hemoglobina y hematocrito bajos, reservas de hierro disminuidas y hierro y ferritina séricos bajos caracterizan la anemia por insuficiencia de hierro. La cantidad de eritrocitos disminuye y son miocíticos e hipocrómicos (figura 27-7). También se observa poiquilocitosis (forma irregular) y anisocitosis (tamaño irregular). Los valores de laboratorio indican CHCM baja y VCM reducido. Los cambios en la membrana pueden predisponer a hemólisis y causar pérdida posterior de eritrocitos.

Prevenir la insuficiencia de hierro es una preocupación primaria en lactantes y niños. Evitar la leche de vaca, dar complementos de hierro a lactantes de 4 a 6 meses de edad y consumir fórmulas y cereales fortificados con hierro son recomendaciones para lactantes menores de un año de edad[19]. En el segundo año, una dieta rica en alimentos que contienen hierro y el consumo de vitaminas fortificadas con hierro ayudarán a prevenir la insuficiencia de hierro. El tratamiento de la anemia por insuficiencia de hierro en niños y adultos se dirige a controlar la pérdida crónica de sangre, incrementar la ingesta en la dieta de hierro y administrar hierro com plementario. El sulfato de hierro, que es el tratamiento de restitución oral usual, reabastece las reservas de hierro en varios meses.

Anemias megaloblásticas

Las anemias megaloblásticas son causadas por síntesis de ADN afectada que produce eritrocitos agrandados (VCM> 100 fl) debido a maduración y división alteradas[1]. Las insuficiencias de vitamina B_{12} y ácido fólico son los padecimientos más frecuentes relacionados con anemias megaloblásticas. Como las anemias megaloblásticas se desarrollan con lentitud, a menudo hay

pocos síntomas hasta que la anemia está muy avanzada[1].

Anemia por insuficiencia de vitamina B_{12}. La vitamina B_{12}, conocida también como *cobalamina*, *sirve como* cofactor para 2 reacciones importantes en humanos. Es esencial para la síntesis de ADN y la maduración nuclear, que a su vez da lugar a la maduración y división eritrocíticas normales[1, 19]. La vitamina B_{12} participa también en una reacción que impide que los ácidos grasos anómalos se incorporen en lípidos neuronales. Esta anomalía puede predisponer a desintegración de mielina y producir algunas de las complicaciones neurológicas de la insuficiencia de vitamina B_{12}[1]. Actualmente, cerca del 5% al 20% de los adultos mayores tiene insuficiencia de vitamina B_{12} por malabsorción, que puede ser impactada por varios factores diferentes como tomar por largo tiempo inhibidores de la bomba de protones y metformina o haberse sometido a operación de derivación gástrica[19]. Sin embargo, personas distintas a los adultos mayores pueden adquirir esta anemia megaloblástica. Un lactante mayor con antecedente de gastrosquisis desarrolló una insuficiencia de B_{12}, por ejemplo.

Etiología y patogénesis. La vitamina B_{12} se encuentra en todos los alimentos de origen animal. La insuficiencia en la dieta es rara y sólo suele observarse en vegetarianos estrictos que evitan tanto los productos lácteos como la carne y el pescado. Las reservas corpo rales normales de 1 000 µg a 5 000 µg satisface el requerimiento diario de 1 µg durante varios años[8]. Por lo tanto, la insuficiencia de vitamina B_{12} se desarrolla lentamente. La vitamina B_{12} se absorbe por medio de un proceso único. Una vez que se libera de la proteína animal, se une al factor intrínseco, una proteína secretada por las células parietales gástricas (figura 27-10). El complejo vitamina B_{12}-factor intrínseco protege la vitamina B_{12} de la digestión por enzimas intestinales. El complejo viaja al íleo, don de se une a receptores de membrana en las células epiteliales. Luego, la vitamina B_{12} se separa del factor intrínseco y es transportada por la membrana hacia la circulación. Ahí se une con su proteína portadora, transcobalamina II, que transporta vitamina B_{12} a sus sitios de reserva y tisulares. Cualquier defecto en esta vía puede ocasionar una insuficiencia.

La *anemia perniciosa* es una forma específica de anemia megaloblástica causada por gastritis atrófica y fallos de producción del factor intrínseco que conduce a insuficiencia para absorber vitamina B_{12}. Se cree que la anemia perniciosa es resultado de destrucción mediada inmunológicamente, tal vez

autoimunitaria, de la mucosa gástrica. La gastritis atrófica crónica resultante está marcada por pérdida de células parietales y producción de anticuerpos que interfieren con la unión de vitamina B_{12} al factor intrínseco. Otras causas de anemia por deficiencia de vitamina B_{12} son gastrectomía, resección ileal, inflamación o neoplasias en íleon terminal y síndromes de malabsorción. El distintivo de la insuficiencia de vitamina B_{12} es la anemia megaloblástica. Cuando hay insuficiencia de vitamina B_{12}, los eritrocitos que se producen son irregularmente grandes por crecimiento citoplásmico y proteínas estructurales excesivos (figura 27-7). Las células tienen núcleos inmaduros y muestran evidencia de destrucción celular. Tienen membranas débiles y son ovaladas en vez de bicóncavas. Estas células de forma extraña tienen una vida corta que puede medirse en semanas en vez de meses.

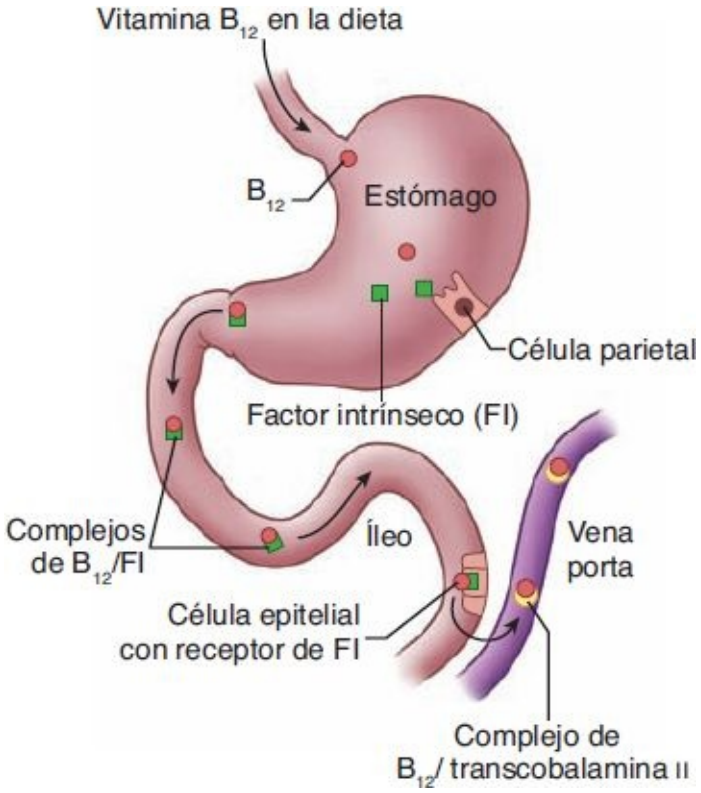


FIGURA 27-10 • Absorción de vitamina B_{12}.

Manifestaciones clínicas. La pérdida de eritrocitos produce una anemia de moderada a grave e ictericia leve. El VCM es elevado porque las células son más grandes de lo normal y la CHCM es normal. Los cambios neurológicos que acompañan al trastorno se deben a metilación por completo trastornada de la proteína mielina. La desmielinación de las columnas dorsal y lateral de la

médula espinal causa parestesias simétricas de los pies y dedos, pérdida del sentido vibratorio y de posición, y por último ataxia espástica. En casos más avanzados, la función cerebral puede alterarse. En algunos casos, confusión y demencia y otros cambios neuropsiquiátricos pueden preceder a los cambios hematológicos.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de insuficiencia de vitamina B_{12} se establece por el hallazgo de un nivel sérico de vitamina B_{12} inusualmente bajo. La prueba de Schilling, que mide la excreción urinaria en 24 h de vitamina B_{12} radiomarcada administrada oralmente, se utilizaba antes para documentar la disminución de la absorción de vitamina B_{12}. En la actualidad, el diagnóstico de la anemia perniciosa suele basarse en la detección de anticuerpos de células parietales y factor intrínseco[19]. El tratamiento de por vida consistente en inyecciones intramusculares o dosis orales altas de vitamina B_{12} revierte la anemia y mejora los cambios neurológicos.

Anemia por insuficiencia de ácido fólico. El ácido fólico también es necesario para la síntesis de ADN y la maduración de roéos los eritrocitos, y su insuficiencia produce el mismo tipo de cambios megaloblásticos en los glóbulos rojos que se observan en la anemia por insuficiencia de vitamina B_{12} (es decir, VCM incrementado y CHCM normal). Los síntomas también son similares, pero sin las manifestaciones neurológicas[21].

El ácido fólico se absorbe con facilidad desde el intestino. Se encuentra en vegetales (en particular los de hoja verde), frutos, cereales y carnes. No obstante, mucha de la vitamina se pierde en el cocimiento. Las causas más frecuentes de insuficiencia de ácido fólico son desnutrición o carencia en la dieta de ácido fólico, sobre todo en adultos mayores o en relación con alcoholismo. Los depósitos corporales totales de ácido fólico suman 2000 µg a 5000 µg, y se requieren 50 µg en la dieta diaria[1]. Una insuficiencia en la dieta podría ocasionar anemia en pocos meses. La malabsorción de ácido fólico puede deberse a síndromes como la enfermedad celíaca y otros trastornos intestinales. Algunos fármacos que se utilizan para tratar la epilepsia (p. ej., primidona, fenitoína, fenobarbital) y triamtereno, un diurético, interfieren con la absorción de ácido fólico. En la enfermedad neoplásica, las células tumorales compiten por el folato y la insuficiencia es frecuente. Metotrexato, un análogo del ácido fólico empleado en el tratamiento del cáncer, también puede afectar la acción del ácido fólico al bloquear su conversión en la forma activa.

Ya que el embarazo incrementa la necesidad de ácido fólico 5 a 10 veces, por lo común se presenta una insuficiencia. Malos hábitos en la dieta, anorexia y náuseas son otras causas de la insuficiencia de ácido fólico durante la gestación. Puesto que es bien sabido que hay una relación entre la insuficiencia de folato y los defectos del tubo neural en el feto en desarrollo, se recomienda que las mujeres en edad de procrear que sean sexualmente activas evalúen su ingesta de ácido fólico para que sea lo suficientemente alta a fin de prevenir insuficiencia del tubo neural en su descendencia.

Anemia aplásica

Anemia aplásica describe un trastorno de las células madre pluripotenciales de la médula ósea cuyo resultado es una reducción de las 3 líneas celulares hematopoyéticas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas[22]. La aplasia pura de glóbulos rojos, en la que sólo éstos se afectan, es rara. La anemia se debe al fallo de la médula ósea para reemplazar los eritrocitos senescentes que son destruidos y salen de la circulación, aunque los glóbulos que permanecen son de tamaño y color normal. Al mismo tiempo, como los leucocitos, en particular los neutrófilos, y los trombocitos tienen una vida corta, una insuficiencia de estas células suele evidenciarse antes que la anemia se agrave[1].

Etiología y patogénesis. Entre las causas de la anemia aplásica están la exposición a dosis altas de radiación, sustancias químicas y toxinas que suprimen la hematopoyesis de modo directo o por mecanismos inmunitarios. La quimioterapia y la irradiación por lo común producen depresión de la médula ósea, lo cual causa pancitopenia (anemia, trombocitopenia y neutropenia). Los fármacos tóxicos identificados incluyen benceno, el antibiótico cloranfenicol y los fármacos alquilantes y antimetabolitos que se utilizan en el tratamiento del cáncer. La anemia aplásica causada por exposición a químicos puede ser una reacción idiosincrática ya que sólo afecta a personas susceptibles. Por lo general, aparece semanas después de haber empezado a tomar un fármaco, pero puede presentarse antes. Tales reacciones a menudo son graves y algunas veces irreversibles y fatales. La anemia aplásica puede desarrollarse en el curso de muchas infecciones y se ha informado con mucha frecuencia como una complicación de hepatitis viral, mononucleosis y otras enfermedades virales, incluido el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La causa se desconoce en dos tercios de los casos, a los que se les denomina *anemia aplásica idiopática*. Los mecanismos subyacentes de la patogénesis de la anemia aplásica se desconocen. Se sugiere que la exposición a sustancias químicas, elementos

infecciosos y otras agresiones genera una respuesta celular inmunitaria cuyo resultado es producción de citocinas por células T activadas. Estas citocinas (p. ej., interferón, factor de necrosis tumoral [FNT]) suprimen el crecimiento y desarrollo normal de células madre[22].

Manifestaciones clínicas. Es posible que el inicio de la anemia aplásica sea insidioso o que ésta ataque con rapidez y suma gravedad. Es importante tener en cuenta que puede ocurrir a cualquier edad. Los síntomas que se presentan al inicio también pueden incluir debilidad, fatiga y palidez por anemia. Petequias (es decir, pequeñas hemorragias cutáneas punteadas) y equimosis (es decir, hematomas) a menudo se desarrollan en la piel, y puede haber hemorragia nasal, de encías, vagina o tubo digestivo por descenso de las concentraciones plaquetarias. La disminución del número de neutrófilos incrementa la susceptibilidad a las infecciones.

Diagnóstico y tratamiento. En la anemia aplásica el inicio es gradual con cierta fatiga o tal vez algo de hemorragia gingival, o bien es posible que la persona se queje de que tiene dificultad con la coagulación. Cuando la persona se presenta al médico, la anemia aplásica puede poner en riesgo la vida. No hay hallazgos físicos específicos como hepatoesplenomegalia o linfadenopatía. El hemograma completo muestra pancitopenia, que significa disminución de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. El recuento de reticulocitos es cero porque la médula no está produciendo glóbulos rojos. Los índices eritrocíticos indican anemia normocrómi ca y normocítica[8].

Quizá uno de los hallazgos más útiles para determinar la causa de la pancitopenia se identifica en el interrogatorio que se le realiza al pacien te. Porque es muy probable que haya tomado algún fármaco o adquirido algún virus, y esto sea lo que causa la anemia aplásica.

El tratamiento para la anemia aplásica en jóvenes y personas gravemente afectadas incluye el reemplazo de células madre por trasplante de médula ósea, por sangre periférica o por el tratamiento inmunosupresor[22]. Los donadores histocompatibles aportan las células madre para reemplazar las células medulares destruidas. La enfermedad de injerto contra huésped, el rechazo e infección son los riesgos principales del procedimiento[23]. Para quienes no son candidatos para trasplante, el tratamiento inmunosupresor con inmunoglobulina linfocítica previene la supresión de las células madre proliferativas y produce remisión, pero no suele ser tan duradera como la del trasplante de médula ósea[23]. Las personas con anemia aplásica deben evitar los factores lesivos y tratarse la infección con antibióticos.

Anemias por enfermedad crónica

La anemia a menudo es una complicación de infecciones crónicas, inflamación y cáncer. Las causas comunes de las anemias por insuficiencia renal crónica (IRC) son infecciones agudas y crónicas, incluidos sida y osteomielitis; cánceres; trastornos autoin munitarios como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad inflamatoria intestinal; e insuficiencia renal crónica[1]. Además, la anemia de la insuficiencia renal crónica puede causar hipertrofia ventricular izquierda[24]. La evidencia sugiere que la hepcidina podría volverse un blanco para tratar la anemia de insuficiencia renal crónica en el futuro[24]. Se supone que el corto lapso de vida del eritrocito, su producción insuficiente, una respuesta disminuida a eritropoyetina y la baja concentración de hierro sérico son causados por acciones de las citocinas y células del SRE. Los microorganismos, las células tumorales y la desregulación autoinmunitaria conducen a la activación de las células T y producción de citocinas (p. ej., interleucina-1, interferón y FNT) que suprimen la respuesta a eritropoyetina. Además, los macrófagos toman hierro y lo almacenan, lo cual reduce su disponibilidad para la eritropoyesis. La anemia leve es normocítica y normocrómica con recuentos de reticulocitos bajos.

La insuficiencia renal crónica casi siempre produce anemia, principalmente por insuficiencia de eritropoyetina. Las toxinas urémicas no identificadas y el nitrógeno retenido también interfieren con las acciones de la eritropoyetina y con la producción y supervivencia de los eritrocitos[1]. Asimismo la hemólisis y la pérdida de sangre relacionadas con la hemodiálisis y las tendencias hemorrágicas contribuyen a la anemia o insuficiencia renal. El tratamiento para estas anemias incluyen el tratamiento de la enfermedad subyacente, el tratamiento de eritropoyetina de corto plazo, la complementación con hierro y las transfusiones de sangre. Sin embargo, es cuestionable si la eritropoyetina también podría causar efectos adversos como enfermedad cardiovascular[25, 26]. «La anemia de enfermedad crítica» es muy frecuente en la unidad de cuidados intensivos, con más del 90% de las personas con niveles bajos de hemoglobina secundarios a sus comorbilidades. En las personas gravemente enfermas, las bajas concentraciones de eritropoyetina y la anemia parecen deberse también a citocinas inflamatorias. En esta población, se sugiere restringir las transfusiones de eritrocitos para reducir el riesgo de transmitir infecciones y modulación inmunitaria.

RESUMEN

La anemia es un padecimiento de número de eritrocitos circulantes o nivel de hemoglobina insuficiente bajos, o ambos. No es una enfermedad, sino una manifestación de un proceso patológico o alteración de la función corporal. Las manifestaciones de la anemia son las relacionadas con deterioro del transporte de oxígeno; alteraciones en el número de eritrocitos, el contenido de hemoglobina y la estructura celular; y los signos y síntomas del proceso subyacente causante de la anemia.

La anemia puede ser el resultado de la pérdida excesiva de sangre, destrucción de eritrocitos por hemólisis o producción insuficiente de hemoglobina o glóbulos rojos. La anemia por pérdida de sangre puede ser aguda o crónica. Con la hemorragia, el hierro y

otros componentes del eritrocito se pierden del cuerpo. La anemia hemolítica se caracteriza por la destrucción prematura de glóbulos rojos, con retención corporal de hierro y otros productos de la destrucción de eritrocitos. La anemia hemolítica puede ser ocasionada por defectos en la membrana del eritrocito, hemoglobinopatías (enfermedad de células falciformes o talasemia) o defectos enzimáticos heredados (insuficiencia de G6PD). Las formas adquiridas de anemia hemolítica se deben a factores extrínsecos al eritrocito, como algunos fármacos, toxinas bacterianas y otras, anticuerpos y traumatismo físico. La anemia por insuficiencia de hierro, que se caracteriza por la síntesis reducida de la hemoglobina, puede ser consecuencia de insuficiencia en la dieta, pérdida de hierro por hemorragia o demandas incrementadas para la producción eritrocítica. Las insuficiencia de

vitamina B_{12} y ácido fólico deterioran la producción de glóbulos rojos al interferir con la síntesis de ADN. La anemia aplásica es causada por supresión de médula ósea y por lo general da lugar a una reducción de leucocitos y plaquetas, así como de eritrocitos. Las enfermedades crónicas como trastornos inflamatorios (artritis reumatoide), cánceres e insuficiencia crónica causan anemia a través de la producción de citocinas inflamatorias que interfieren con la producción o la respuesta de la eritropoyetina.

La policitemia es una masa total de eritrocitos irregularmente alta con un hematocrito mayor del 54% en varones y del 47% en mujeres[1]. Un hematocrito mayor del 50% causa disfunción cardíaca y obstrucción vascular, mientras que un hematocrito que excede el 60% puede ocasionar hipoxia[1]. La policitemia se clasifica como *relativa* o *absoluta*. En la policitemia *relativa*, llamada también síndrome de Gaisbock, el hematocrito aumenta como resultado de pérdida del volumen plasmático sin disminución correspondiente de glóbulos rojos[1]. Puede ocurrir con privación de agua, consumo excesivo de diuréticos o pérdidas gastrointestinales. La policitemia relativa se corrige aumentando el volumen de líquido vascular. La policitemia *absoluta* es un aumento de hematocrito debido a incremento de la masa total de eritocitos y se clasifica como primaria o secundaria.

POLICITEMIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *policitemia*.
- Comparar las causas de policitemia verdadera y policitemia secundaria.
- Describir las manifestaciones de policitemia.

Policitemia absoluta primaria

La policitemia primaria, o *policitemia verdadera*, es una enfermedad neoplásica de las células pluripotenciales de la médula ósea caracterizada por incremento absoluto de la masa total de eritrocitos acompañado por recuentos de leucocitos y plaquetas altos. Las manifestaciones clínicas de la policitemia verdadera son variables y se relacionan con incremento del recuento de eritrocitos, el nivel de hemoglobina y el hematocrito con aumento de volumen sanguíneo y viscosidad. La viscosidad se incrementa de modo exponencial con el hematocrito y puede interferir con el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo. La hipertensión es común y podría haber quejas de cefalea, mareo, incapacidad para concentrarse y cierta dificultad con la audición y la visión como resultado de la disminución del flujo sanguíneo[2, 27]. La estasis venosa produce apariencia pletórica o enrojecimiento oscuro, cianosis uniforme, en particular de labios, uñas de los dedos y membranas mucosas. Debido a la concentración incrementada de eritrocitos, la persona puede experimentar comezón y dolor en los dedos de manos o pies, y el hipermetabolismo puede inducir transpiración nocturna y pérdida de peso. El tromboembolismo y la hemorragia, secundarios a anomalías plaquetarias, son complicaciones frecuentes que pueden evitarse mediante flebotomía. El objetivo del tratamiento de la policitemia primaria es reducir la viscosidad sanguínea. Extraer sangre por flebotomía periódica para reducir el volumen de eritrocitos puede lograrlo.

Policitemia absoluta secundaria

La policitemia secundaria es resultado de un incremento fisiológico del nivel

de eritropoyetina, casi siempre como una respuesta compensatoria a la hipoxia. Los factores que causan hipoxia incluyen vivir en grandes altitudes, enfermedad cardíaca y pulmonar crónica, y tabaquismo. Los nativos que viven en grandes altitudes de 14 000 a 17 000 pies desarrollan policitemia secundaria o policitemia fisiológica en la que su recuento eritrocítico suele ser 6 millones/mm^3 a 7 millones/mm^3. Esto les permite realizar todo tipo de labores pesadas a grandes altitudes[2]. La liberación resultante de eritropoyetina por los riñones causa el incremento de formación de eritrocitos en la médula ósea. Las neoplasias que secretan eritropoyetina también pueden causar policitemia secundaria. Enfermedad renal como hidronefrosis o quistes renales pueden obstruir el flujo sanguíneo, causar hipoxia y conducir a un aumento de eritropoyetina. El tratamiento de la policitemia secundaria se centra en aliviar la hipoxia. Por ejemplo, es posible emplear el tratamiento continuo con bajo flujo de oxígeno para corregir la hipoxia grave que experimentan algunas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se cree que esta forma de tratamiento alivia la hipertensión pulmonar y la policitemia, y retarda el inicio de cardiopatía pulmonar.

RESUMEN

Policitemia describe una afección en la que la masa eritrocítica se incrementa. Puede presentarse como relativa o absoluta. La policitemia relativa es consecuencia de pérdida de líquido vascular y se corrige restituyéndolo. La policitemia absoluta se clasifica además como trastorno primario o secundario. La policitemia primaria absoluta, o policitemia verdadera, es

una enfermedad proliferativa de la médula ósea con incremento absoluto de la masa total de eritrocitos acompañado de recuentos altos de leucocitos y plaquetas. La policitemia secundaria absoluta es resultado de aumento de los niveles de eritropoyetina causado por padecimientos hipóxicos como enfermedad cardíaca y pulmonar crónica. Muchas de las manifestaciones de policitemia se relacionan con aumento del volumen y la viscosidad sanguíneos que originan hipertensión y estancamiento del flujo sanguíneo.

CAMBIOS ERITROCÍTICOS RELACIONADOS CON LA EDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la función de la hemoglobina F en el neonato y los cambios en los eritrocitos que tienen lugar durante el período neonatal temprano.
- Citar los factores que predisponen a hiperbilirrubinemia en la lactancia.
- Describir la patogénesis de la enfermedad hemolítica del recién nacido.
- Comparar bilirrubinas conjugada y no conjugada en términos de producción de encefalopatía en el neonato.
- Explicar la acción de la fototerapia en el tratamiento de la

hiperbilirrubinemia neonatal.

- Enunciar los cambios eritrocíticos relacionados con el envejecimiento.

Cambios eritrocíticos en el neonato

Al nacimiento, los cambios en el eritrocito reflejan la transición a la vida extrauterina y la necesidad de transportar oxígeno desde los pulmones (tabla 27-4). Las concentraciones de hemoglobina al nacimiento son altas, lo que refleja la intensa actividad sintética uterina para la entrega adecuada de oxígeno. Hacia el final de la primera semana posnatal, la concentración de hemoglobina comienza a disminuir, gradualmente hasta un valor mínimo alrededor de los 2 meses de edad. El recuento de eritrocitos y el hematocrito descienden del mismo modo. Los factores responsables de la disminución son la baja producción de glóbulos rojos y la dilución plasmática causada por el mayor volumen de sangre con el crecimiento. Los eritrocitos neonatales tienen también un lapso de vida más corto de 50 a 70 días y se cree que son más frágiles que los de los adultos mayores. Durante el período neonatal temprano, también hay un cambio de HbF a HbA. El cambio a HbA proporciona mayor liberación de oxígeno para los tejidos porque HbA tiene una menor afinidad por el mismo en comparación con HbF. Los lactantes que son pequeños para la edad gestacional o que nacen de madres diabéticas o fumadoras, o que experimentan hipoxia en el útero tienen niveles de hemoglobina total más altos, concentraciones de HbF más altas y un retraso en el cambio a HbA.

Una anemia fisiológica del recién nacido se desarrolla alrededor de los 2 meses de edad. Pocas veces produce síntomas y no puede alterarse mediante complementos nutricionales. Se cree que la anemia de prematuridad, una respuesta fisiológica exagerada en lactantes con bajo peso al nacer, es resultado de una respuesta insuficiente a eritropoyetina. Un factor contribuyente es el muestreo sanguíneo frecuente que a menudo se requiere en estos lactantes. El nivel de hemoglobina disminuye con rapidez después del nacimiento hasta un valor bajo de 7 g/dl a 10 g/dl cerca de las 6 semanas de edad. Los signos y síntomas incluyen apnea, ganancia de peso insuficiente, palidez, disminución de actividad y taquicardia. Las características clínicas son más evidentes en lactantes nacidos antes de las 33 semanas de gestación o en los que tienen concentraciones de hematocrito menores del 33%.

La anemia al nacimiento, caracterizada por palidez, insuficiencia cardíaca congestiva o *shock*, suele deberse a enferme dad hemolítica del recién nacido.

Hemorragia del cordón umbili cal, hemorragia interna, enfermedad hemolítica congénita y muestreo de sangre frecuente son otras posibles causas de anemia. La gravedad de los síntomas y la presencia de enfermedad coexistente podrían justificar la transfusión de eritrocitos.

Hiperbilirrubinemia en el neonato

La hiperbilirrubinemia, un nivel incrementado de bilirrubina sérica, es una causa común de ictericia en el neonato. Es una afección benigna autolimitada, relacionada con mucha frecuen cia con el estado del desarrollo del neonato. Rara vez los casos de hiperbilirrubinemia son patológicos y pueden conducir a encefalopatía bilirrubínica (kernícterus) y daño cerebral grave.

La ictericia fisiológica aparece en lactantes de término en el segundo o tercer día de vida. Ordinariamente, la bilirrubina indirecta en la sangre del cordón umbilical es 1 mg/dl a 3 mg/dl y se incrementa en no más de 5 mg/dl en 24 h, lo que da lugar a ictericia. El incremento de bilirrubina se relaciona con mayor descomposición de glóbulos rojos e incapacidad del hígado inmaduro para conjugar bilirrubina. Los lactantes prematuros exhiben un incremento más lento y una duración más prolongada de los niveles de bilirrubina sérica, quizá como resultado de mala captación hepática y menor cantidad de albúmina que se une a bilirrubina. Los niveles máximos de bilirrubina de 8 mg/dl a 12 mg/dl aparecen en el día 5 a 7. La ictericia neonatal desaparece de manera espontánea en 1 semana y no se trata.

TABLA 27-4 VALORES DE ERITROCITOS PARA NIÑOS

PRUEBA	ESPÉCIMEN	RANGO DE REFERENCIA
Recuento de eritrocitos	Sangre del cordón umbilical	3,9–5,5 millones de células/mm^3
	1-3 días (capilar)	4–6,6 millones de células/mm^3
	1 semana	3,9–6,3 millones de células/mm^3
	2 semanas	3,6–6,2 millones de células/mm^3
	1 mes	3–5,4 millones de células/mm^3
	2 meses	2,7–4,9 millones de células/mm^3
	3-6 meses	3,1–4,5 millones de células/mm^3
	0,5–2 años	3,7–5,3 millones de células/mm^3
	2–6 años	3,9–5,3 millones de células/mm^3
	6–12 años	4–5,2 millones de células/mm^3
	12–18 años	4,3–5,2 millones de células/mm^3
Hematocrito	1 día (capilar)	48%–69% PE
	2 días	48%–75% PE
	3 días	44%–72% PE
	2 meses	28%–42% PE
	6–12 años	35%–45% PE
	1–18 años	36%–48% PE
Hemoglobina	1–3 días (capilar)	14,5 g/dl-22,2 g/dl
	2 meses	9 g/ dl-14 g/dl
	6–12 años	11,5 g/dl-15,5 g/dl
	12–18 años	12,5 g/dl-16 g/dl

De Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª. ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, Appendix F Reference Ranges for Laboratory Tests, p. 1663.

La causa de la ictericia se determina con base en los antecedentes y hallazgos clínicos y de laboratorio. Muchos factores producen concentraciones altas de bilirrubina en el neonato, incluidas lactancia materna, enfermedad hemolítica del recién nacido, hipoxia, infecciones y acidosis. La obstrucción intes tinal o biliar y la enfermedad hepática son causas menos frecuentes. Los factores de riesgo relacionados incluyen prematuridad, ascendencia asiática y diabetes materna. Estos neonatos acumulan niveles significativos de bilirrubina no conjugada 7 días después del nacimiento, con niveles máximos de 10 mg/dl a 30 mg/dl en la tercera semana de vida. Se piensa que la leche materna contiene ácidos grasos que inhiben la conjugación de bilirrubina en el hígado neonatal. Se cree también que un factor en la leche materna incrementa la absorción de bilirrubina en el duodeno. Este tipo de ictericia desaparece si el amamantamiento se descontinúa. La lactancia puede reasumirse en 3 a 4 días sin ninguna hiperbilirrubinemia subsiguiente.

La hiperbilirrubinemia pone al neonato en riesgo de desarrollar un síndrome neurológico llamado *kernícterus*. Este pade cimiento es ocasionado por acumulación de bilirrubina no conjugada en las células del cerebro. La bilirrubina no conjugada es liposoluble, cruza la barrera hematocefálica permeable del neonato y se deposita en las células de los núcleos basales, lo

cual causa daño cerebral. Asfixia e hiperosmolalidad también pueden contribuir al dañar la barrera hematocefálica y permitir que la bilirrubina cruce y entre a las células. El nivel de bilirrubina no conjugada y la duración de la exposición que será tóxica para el lactante se desconocen. Los síntomas pueden aparecer 2 a 5 días después del nacimiento en lactantes de término o el día 7 en lactantes prematuros. Es posible que los lactantes levemente afectados muestren letargo, alimentación insuficiente y cambios conductuales de corto plazo. Las manifestaciones graves comprenden rigidez, temblores, ataxia y pérdida auditiva. Los casos extremos causan convulsiones y muerte. Casi todos los supervivientes sufren daños graves y a los 3 años de edad presentan espasmo muscular involuntario, convulsiones, retraso mental y sordera.

La hiperbilirrubinemia en el neonato se trata con fototerapia o transfusión de intercambio. La fototerapia se emplea más a menudo para tratar a lactantes con ictericia y para reducir el riesgo de kernícterus. La exposición a luz fluorescente en el rango azul del espectro visible (420 nm a 470 nm) de longitud de onda reduce los niveles de bilirrubina. La bilirrubina en la piel absorbe la energía luminosa y se convierte en un isómero estructural que es más hidrosoluble y puede excretarse en las heces y la orina. El tratamiento efectivo depende del área de la piel expuesta y la capacidad del lactante para metabolizar y excretar bilirrubina. La vigilancia frecuente de los niveles de bilirrubina, la temperatura corporal y la hidratación es fundamental para el cuidado del lactante. La transfusión de intercambio se considera cuando los signos de kernícterus son evidentes o la hiperbilirrubinemia es sostenida o va en aumento y no responde a la fototerapia.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

La eritroblastosis fetal, o enfermedad hemolítica del recién nacido, se presenta en lactantes Rh-positivo de madres Rhnegativo que se han sensibilizado[1]. La madre puede producir anticuerpos anti-Rh de embarazos en los que los lactantes son Rh-positivo o mediante transfusiones de sangre Rh-positivo. La madre Rh-negativo suele sensibilizarse durante los primeros días después del parto, cuando los eritrocitos fetales Rh-positivo del sitio placentario se liberan hacia la circulación materna. Como los anticuerpos tardan varias semanas en desarrollarse, el lactante Rh-positivo de una madre Rh-negativo por lo general no se afecta. Los lactantes con sangre Rh-negativo no tienen antígenos en sus eritrocitos que reaccionen con los anticuerpos maternos y no son afectados.

Después de que una madre Rh-positivo se ha sensibilizado, los anticuerpos Rh de su sangre se transfieren a lactantes subsecuentes a través de la circulación placentaria. Estos anticuerpos reaccionan con los antígenos

eritrocíticos del lactante Rh-positivo y producen aglutinación y hemólisis. Esto conduce a anemia grave con hiperplasia compensatoria y agrandamiento de los órganos formadores de sangre, incluidos bazo e hígado, en el feto. La función hepática podría deteriorarse, con producción reducida de albúmina que causa edema masivo, llamado *hidropesía fetal*. Si las concentraciones sanguíneas de bilirrubina no conjugada son irregularmente altos por hemólisis de eritrocitos, existe el riesgo de que el lactante desarrolle kernícterus, cuyo resultado es daño cerebral grave o muerte.

Diversos avances han ayudado mucho a disminuir la amenaza para lactantes de madres Rh-negativo: prevención de la sensibilización, identificación prenatal del feto en riesgo y transfusión intrauterina al feto afectado. La inyección de inmunoglobulina Rh (es decir, gammaglobulina que contiene anticuerpo de Rh) previene la sensibilización en madres Rh-negativo que han dado a luz a lactantes Rh-positivo si se administra en la semana 28 de gestación y dentro de las 72 h que siguen al parto, aborto, amniocentesis genética o hemorragia fetalmaterna. Una vez que la sensibilización se desarrolla, la inmunoglobulina ya no tiene ningún valor. Desde 1968, el año en que la inmunoglobulina Rh se introdujo, la incidencia de la sensibilización de mujeres Rh-negativo ha disminuido de forma notable. La atención pre na tal temprana y la detección de la sangre materna aún son impor tantes para reducir la inmunización. Los esfuerzos por mejorar el tratamiento se dirigen a la producción de anti-D monoclonal, el anticuerpo de Rh.

Las transfusiones de intercambio se administran después del nacimiento mediante la extracción y el reemplazo del volumen sanguíneo del lactante con sangre tipo O Rh-negativo. La transfusión de intercambio retira la mayor parte de los eritrocitos hemolizados y algo de la bilirrubina total, lo que trata la anemia y la hiperbilirrubinemia.

Cambios eritrocíticos con el envejecimiento

La anemia es un problema de salud cada vez más común entre los adultos mayores[28]. Se sabe que su prevalencia aumenta con la edad, con la prevalencia más alta en varones de 85 y más años. La anemia no diagnosticada y no tratada puede tener complicaciones graves y se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad.

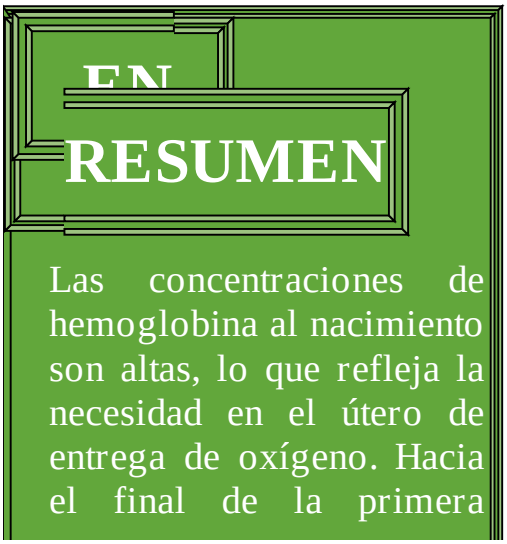
Los niveles de hemoglobina declinan después de la edad adulta. En estudios de varones mayores de 60 años, los niveles promedio de hemoglobina varían de 15,3 g/dl a 12,4 g/dl, con los niveles mínimos entre los

más viejos. La disminución es menor en mujeres. En la mayoría de adultos asintomáticos, los niveles de hemoglobina más bajos son resultado de insuficiencia de hierro y anemia de enfermedad crónica causada por enfermedad inflamatoria, tumores malignos o IRC[29].

Como en otros sistemas corporales, la capacidad para producir glóbulos rojos cambia con la edad. La ubicación de las células óseas que intervienen en la producción de eritrocitos se desvía hacia el esqueleto axial y el número de células progenitoras disminuye. A pesar de estos cambios, los adultos mayores pueden mantener los niveles de hemoglobina y hematocrito dentro de un rango similar al de los adultos jóvenes[29]. Sin embargo, durante una situación de estrés como una hemorragia, los eritrocitos de adultos mayores no se reemplazan tan rápido como los de sus contrapartes más jóvenes. Esta incapacidad para reemplazar los eritrocitos se correlaciona de forma estrecha con la mayor prevalencia de anemia en adultos mayores.

Las citocinas inflamatorias, que aumentan con la edad, podrían mediar esta menor sensibilidad a eritropoyetina.

El diagnóstico de anemia en adultos mayores requiere una exploración física completa, un hemograma y estudios para descartar afecciones comórbidas como tumores malignos, padecimientos gastrointestinales que causan hemorragia y anemia perniciosa. El hemograma debe incluir frotis de sangre periférica y recuento e índice de reticulocitos. El tratamiento de la anemia en adultos mayores debe centrarse en la causa subyacente y en corregir el déficit de glóbulos rojos. Aunque la eritropoyetina es el tratamiento de elección para anemias relacionadas con cáncer y enfermedad renal, aún no se establecen sus posibles complicaciones, en particular con respecto a enfermedad cardiovascular.



semana posnatal, estos niveles comienzan a disminuir, cayendo poco a poco hasta un valor mínimo alrededor de los 2 meses de edad. Durante el período neonatal temprano hay un cambio de HbF a HbA. Muchos lactantes tienen ictericia fisiológica secundaria a hiperbilirrubinemia durante la primera semana de vida, que tal vez se relacione con incremento de la descomposición de eritrocitos e incapacidad del hígado del lactante para conjugar bilirrubina. El término *kernícterus* describe niveles altos de bilirrubina liposoluble no conjugada, que pueden ser tóxicos para las células del cerebro. De acuerdo con la gravedad, el kernícterus se trata con fototerapia o transfusiones de intercambio (o ambas). La enfermedad hemolítica del recién nacido se presenta en lactantes Rh-positivo de madres Rh-negativo que se han sensibilizado. Implica hemólisis de los eritrocitos del lactante en respuesta a anticuerpos Rh maternos que cruzaron la placenta. La administración de

inmunoglobulina Rh a la madre dentro de las 72 h que siguen al parto de un lactante Rhpositivo, aborto o amniocentesis previene la sensibilización.

La anemia es un problema de salud común que va en aumento entre adultos mayores. Con la cantidad creciente de adultos mayores, llegará a ser algo más que un reto del cuidado de la salud. Como con muchas otras células tisulares, la capacidad para el reemplazo de eritrocitos disminuye con la edad. Aunque la mayoría de adultos mayores puede mantener sus niveles de hemoglobina y hematocrito dentro de un rango normal, no pueden reemplazar sus eritrocitos tan rápido como sus contrapartes jóvenes durante una situación de estrés como una hemorragia. Esta incapacidad para reemplazar eritrocitos se correlaciona de manera estrecha con la prevalencia más alta de anemia en adultos mayores, que suele ser resultado de hemorragia, infección,

tumor maligno o enfermedad crónica.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Cuarenta alumnos de una clase de hematología realizaron un ejercicio de laboratorio que requirió determinar su tipo de sangre. En un debate de posterior, descubrieron que 16 compañeros tenían sangre tipo A, 20 tenían sangre tipo O, 3 tenían sangre tipo B_{12} y sólo uno tenía sangre tipo AB.
   A. ¿Qué tipos de antígenos y anticuerpos sanguíneos tendrían los alumnos con sangre tipo A, tipo O y tipo AB?
   B. ¿Cuáles podrían ser los posibles tipos sanguíneos de los padres de los alumnos con sangre tipo B, tipo O y tipo AB?
   C. Si estos alumnos necesitaran una transfusión sanguínea, ¿qué tipo de sangre podrían recibir quienes tienen sangre tipo A, O y AB? (Supóngase que la sangre es del mismo tipo Rh.)
2. Una mujer de 29 años de edad se queja de fatiga generalizada. Su exploración física revela frecuencia cardíaca de 115 lpm, presión arterial 115/75 y frecuencia respiratoria de 28 respiraciones/min. Su piel y lechos ungueales están pálidos. Sus resultados de laboratorio incluyen recuento de eritrocitos 3,0 × 10^6/µl, hematocrito 30%, hemoglobina 9 g/dl y disminución de los niveles de ferritina sérica.
   A. ¿Qué trastorno sospecha que tiene esta mujer?
   B. ¿Qué datos adicionales serían útiles para determinar la causa de su padecimiento?
   C. ¿Cuáles de sus signos reflejan el intento del cuerpo para compensar el trastorno?D. ¿Cuál es la importancia del bajo nivel de ferritina y cómo podría emplearse para tomar decisiones en relación con su tratamiento?
3. Una mujer de 65 años de edad es atendida en la clínica por entumecimiento de extremidades inferiores y pies, y dificultad para caminar. No tiene ninguna otra dolencia. Toma a diario una pastilla para la presión arterial, 2 píldoras de calcio y una píldora multivitamínica. Sus resultados de laboratorio incluyen recuento de eritrocitos 3.0 × 10^6/µl, hematocrito 20%, hemoglobina 9 g/dl y

VCM notablemente elevado.

A. ¿Qué tipo de anemia tiene?

B. ¿Cuál es la razón de sus síntomas neurológicos?

C. ¿Qué tipo de tratamiento sería apropiado?

4. Un niño de 12 años con enfermedad de células falciformes se presenta en el departamento de urgencias con dolor torácico grave. Su madre informa que estaba bien hasta que cayó con una infección de las vías respiratorias. Afirma también que él insistió en jugar baloncesto con otros muchachos del vecindario aunque no se estaba sintiendo bien.

A. ¿Cuál es la causa más probable del dolor en este niño?

B. Las infecciones y el ejercicio tipo aeróbico que incrementa los niveles de hemoglobina desoxigenada producen drepanocitosis en personas que son homocigotas para el gen de células falciformes y tienen enfermedad de células falciformes, pero no en las que son heterocigotas y tienen rasgo de células falciformes. Explique.

C. Las personas con enfermedad de células falciformes experimentan anemia pero no insuficiencia de hierro. Explique.

Referencias

1. Valdez R., Zutter M., Florea A. D., et al. (2012). Hematopathology. In Rubin E., Gorstein F., Rubin R., et al. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed., pp. 947–1036). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 451–461). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed., pp. 286–289). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 448–466). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
5. Collins T. A. (2011). Packed RBC transfusions in critically ill patients. *Critical Care Nurse* 31(1), 25–33.
6. Drouillard D. (2008). Transfusion therapy for autoimmune hemolytic anemia patient: A laboratory perspective. *Clinical Laboratory Science* 21(1), 7–11.
7. Eisenberg S. (2010). Refractory response to platelet transfusion treatment. *Journal of Infusion Nursing* 33(2), 89–97.
8. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed., pp. 623–657). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Sickle cell disease. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html. Accessed May 15, 2011.
11. Mabien A., Johnson H. (2009). A primary care provider's guide to preventive and acute care

management of adults and children with sickle cell disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 21, 250–257.
12. McGann P. T., Ware R. E. (2011). Hydroxyurea for sickle cell anemia: What have we learned and what questions still remain? *Current Opinion in Hematology* 18(3), 158–165.
13. Charneski L., Congdon H. B. (2010). The effects of antiplatelet and anticoagulant medications on the vasoocclusive and thrombotic complications of SCD: A review of literature. *American Journal of Health-System Pharmacy* 67(11), 895–900.
14. Galanello R., Cao A. (2011). Alpha-thalassemia. *Genetics in Medicine* 13(2), 83–88.
15. Chisholm-Burns M. A., Patanwala A. E., Spivey C. A. (2010). Aseptic meningitis, hemolytic anemia, hepatitis, and orthostatic hypotension in a patient treated with trimethoprim–sulfamethoxazole. *American Journal of Health—System Pharmacy* 67, 123–127.
16. Thabah R., Lyndoh N. M., Yunus M., et al. (2010). A case of life threatening hemolytic anemia due to cold antibodies and its effect in management of the patient in the ICU. *Internet Journal of Emergency & Intensive Care Medicine* 12(1), 7 pages.
17. Lin J. S., Hao T. C., Lyou J. Y., et al. (2009). Clinical application of a flow cytometric direct antiglobulin test. *Transfusion* 49(7), 1335–1346.
18. Banhidy F., Acs N., Puho E. H., et al. (2011). Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* 27(1), 65–72.
19. Bryan R. H. (2010). Are we missing vitamin B_{12} deficiency in the primary care setting? *Journal for Nurse Practitioners* 6(7), 519–523.
20. Marsch A. F., Shashidhar H., D'Orazio J. A. (2011). B_{12} efficient megaloblastic anemia in a toddler with a history of gastroschisis. *Journal of Pediatrics* 158(3), 512, epub.
21. Lash A. A., Coyer S. M. (2008). Anemia in older adults. *MED-SURG Nursing* 17(5), 298–304.
22. Afable M. G., Lyon D. E. (2008). Severe fatigue: Could it be aplastic anemia? *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(4), 569–573.
23. Bacigalupo A., Passweg J. (2009). Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 23(2), 159–170.
24. Salba W., Antonios S., Abdallah J. (2010). Treatment issues in anemia of chronic kidney disease. *Journal of Clinical Outcomes Management* 17(9), 415–421.
25. Singh A. K. (2010). What is causing the mortality in treating the anemia of CKD: Erythropoietin dose or hemoglobin level? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 19(5), 420–424.
26. Werner D. E., Miskulen D. C. (2010). Anemia management in CKD: Bursting the hemoglobin bubble. *Annals of Internal Medicine* 153(1), 53–55.
27. Maserati S. M. (2011). Migraine attacks, aura, and polycythemia: A vasculoneural pathogenesis? *Journal of Neural Transmission* 118(4), 545–547.
28. Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de los glóbulos blancos y tejidos linfoides

28

Sheila Grossman

TEJIDOS HEMATOPOYÉTICO Y LINFOIDE
Leucocitos (glóbulos blancos)
Médula ósea y hematopoyesis
Factores de crecimiento hematopoyético
Etapas del desarrollo de los leucocitos
Tejidos linfoides
TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DE LOS GLÓBULOS BLANCOS
Neutropenia (agranulocitosis)
Neutropenia congénita
Neutropenia adquirida
Curso clínico
Mononucleosis infecciosa
Patogénesis
Curso clínico
TRASTORNOS NEOPLÁSICOS DE ORIGEN LINFOIDE Y HEMATOPOYÉTICO
Linfomas malignos
Linfomas no hodgkinianos
Linfoma de Hodgkin

Leucemias
Clasificación
Causas y biología molecular
Leucemias agudas
Leucemias crónicas
Discrasias de células plasmáticas
Mieloma múltiple

Los glóbulos blancos y los tejidos linfoides en donde estos elementos se originan y maduran tienen la función de proteger al cuerpo contra la invasión de factores extraños. Entre los trastornos de los glóbulos blancos se encuentran la leucopenia, en la que hay deficiencia de leucocitos, y las afecciones proliferativas, en las que se presenta una expansión de leucocitos. El trastorno proliferativo puede ser reactivo, como sucede en las infecciones, o neoplásico, como sucede en linfomas malignos y leucemia. Este capítulo se centra en leucopenia, mononucleosis infecciosa, linfomas malignos, leucemias y discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple).

TEJIDOS HEMATOPOYÉTICO Y LINFOIDE

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los diferentes tipos de glóbulos blancos y estructuras del sistema linfoide donde circulan y maduran.
- Seguir el desarrollo de los diferentes tipos de leucocitos, desde su origen en la célula madre pluripotencial de la médula ósea hasta su circulación en el torrente sanguíneo.

El sistema hematopoyético comprende todos los elementos formes de la sangre y sus precursores. Incluye el tejido mieloide o de la médula ósea, en el que los leucocitos se forman y los tejidos linfoides de los ganglios linfáticos, timo y bazo, donde los leucocitos circulan, maduran y funcionan. El desarrollo de los diferentes elementos formes de la sangre requiere interacciones entre células precursoras de la médula ósea y una variedad de factores de crecimiento, citocinas (mensajeros químicos) y productos de genes como factores de transcripción.

Leucocitos (glóbulos blancos)

Los glóbulos blancos incluyen los granulocitos (es decir, neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos/macrófagos y linfocitos. Los granulocitos y los monocitos/macrófagos agranulares provienen de la célula madre mieloide en la médula ósea y circulan por la sangre (figura 28-1). Los linfocitos T (células T) y los linfocitos B (células B) se originan a partir de las células linfoides de la médula ósea y migran entre la sangre y el sistema linfático. Los linfocitos T maduran en el timo y los linfocitos B en la médula ósea, el equivalente en los mamíferos de la bolsa de Fabricio. Los linfocitos T se diferencian para formar células T cooperadoras $CD4^+$, las que organizan la respuesta inmunitaria, y las células T citotóxicas $CD8^+$, que proporcionan respuestas inmunitarias mediadas por células. Los linfocitos B se diferencian para formar células plasmáticas que producen inmunoglobulinas. Otra población de linfocitos comprende los linfocitos grandes granulares, o células citolíticas naturales, las que no comparten la especificidad o características de los linfocitos T o de los B_{12}, pero son capaces de lisar células diana[1].

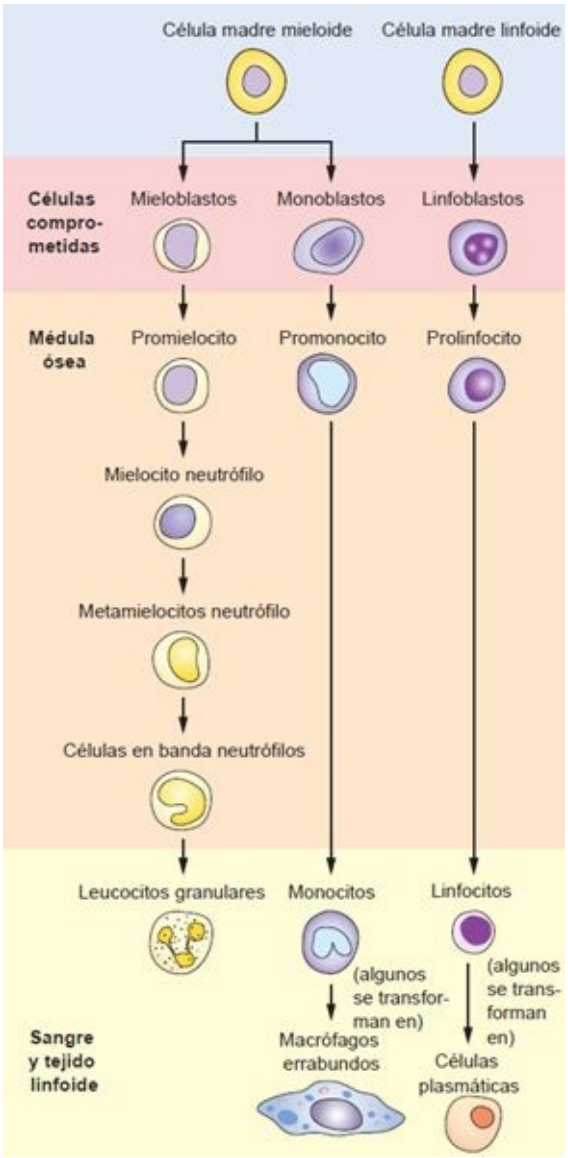


FIGURA 28-1 • Los leucocitos se originan a partir de células madre multipotenciales en la médula ósea. Los leucocitos granulares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) tienen su origen en las células madre mieloides y se desarrollan a través de una secuencia en la que intervienen mieloblastos. Los monocitos, al igual que los granulocitos, son proge nie de la línea de células madre mieloides, pero se desarrollan a lo largo de una vía que incluye monoblastos. Sólo los linfocitos se originan a partir de la línea de células madre linfoides; se desarrollan según una secuencia en la que hay linfoblastos y son liberados desde la médula ósea como prolinfocitos, los cuales experimentan más diferenciación en los órganos linfoides.

Médula ósea y hematopoyesis

El sistema hematopoyético completo, con toda su complejidad, proviene de una pequeña cantidad de células madre que se di ferencian para dar origen a elementos formes de la sangre y reabastecer a la médula ósea mediante un

proceso de autorrenovación. Todos los precursores hematopoyéticos, incluidas las series eritroides (glóbulos rojos), mielocitos (granulocitos y mono citos), linfocitos (células T y células B) y megacariocitos (plaquetas), provienen de una pequeña población de células llamadas *células madre pluripotenciales* (figura 28-2). Estas células son capaces de proporcionar *células progenitoras* para la mielopoyesis y linfopoyesis, procesos mediante los que se obtienen las células mieloides y linfoides de la sangre. Varios niveles de diferenciación llevan al desarrollo de *células unipotenciales*, progenitoras de cada uno de los diferentes tipos de elementos formes de la sangre.

Factores de crecimiento hematopoyético

Al igual que en la eritripoyesis, la leucopoyesis o producción de glóbulos blancos es controlada por *factores de crecimiento hematopoyético*. Éstos son una familia de glucoproteínas que apoyan la formación de colonias hematopoyéticas; se pueden clasificar en 3 grupos: factores de crecimiento que tienen relación con el desarrollo de un linaje celular específico; los que afectan a las células progenitoras multipotenciales tempranas y los que inducen la expresión de genes de factor de crecimiento en otras células[2]. Las citocinas o mensajeros químicos, como interleucina (IL)-1, IL-4, IL-6 e interferón, actúan en forma sinérgica para apoyar las funciones de los factores de crecimiento.

Existen varios factores de crecimiento de un linaje específico: eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) y factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos (M-CSF, por sus siglas en inglés). Aunque los factores de crecimiento hematopoyético actúan en distintos puntos de la trayectoria de la proliferación y diferenciación, sus funciones se traslapan. Por ejemplo, GM-CSF estimula el crecimiento y la función de las células progenitoras de granulocitos, macrófagos y eosinófilos, e induce la expresión del gen IL-1 en neutrófilos y leucocitos periféricos mononucleares. Las citocinas, como la IL-3, actúan en las células progenitoras más inmaduras de la médula ósea, promoviendo así el desarrollo de células que se diferencian en una cantidad de tipos de células. La identificación y caracterización de los diferentes factores de crecimiento y citocinas ha hecho que se usen para tratar una gran variedad de enfermedades, como insuficiencia de médula ósea, neoplasias hematopoyéticas, enfermedades infecciosas y trastornos congénitos y mieloproliferativos.

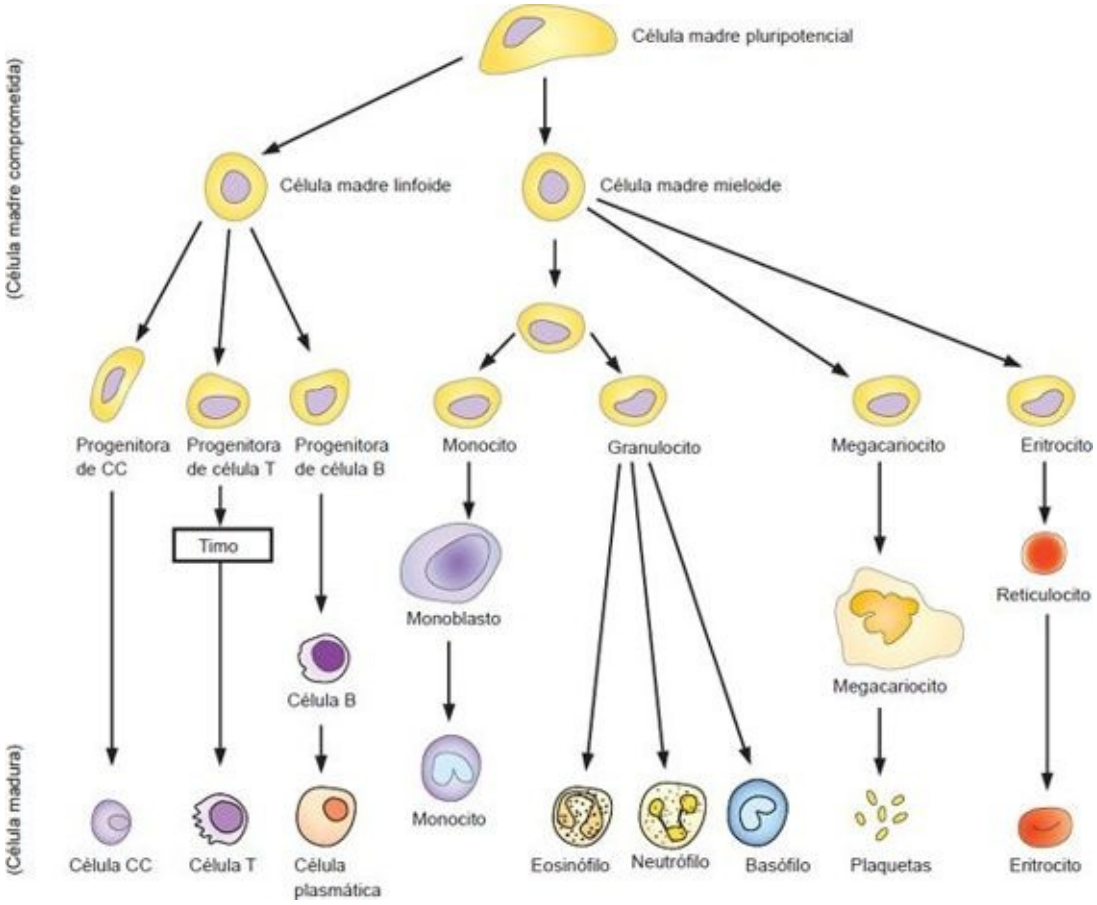


FIGURA 28-2 • Principales etapas del desarrollo de los elementos de la sangre (CC, células citolíticas naturales) (tomado de Porth C.M. (2011). *Essentials of pathophysiology* (3ª ed., p. 244). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etapas del desarrollo de los leucocitos

El desarrollo de los leucocitos comienza con las células madre mieloides y linfoides en la médula ósea. Las líneas de las células de granulocitos y monocitos provienen de las células madre mieloides y los linfocitos de las células madre linfoides (figura 28-1). Las células precursoras inmaduras para cada una de las líneas de células se denominan *células blásticas* o *blasto*. Los *mieloblastos*, que son las células precursoras de los granulocitos, poseen núcleo redondo u ovalado, cromatina delicada y citoplasma de azul a gris. Durante la siguiente etapa de desarrollo, los mieloblastos se transforman en *promielocitos* con núcleos similares, pero con un citoplasma que contiene muchos gránulos primarios. En la siguiente etapa de *metamielocito*, los núcleos se deforman y toman una apariencia como de arco, lo que produce la etapa de desarrollo en banda. Para que haya maduración desde metamielocito a neutrófilo maduro debe haber condensación progresiva de la cromatina del

núcleo, aumento de lobulación nuclear y la apariencia de gránulos secundarios (específicos). Los eosinófilos y los basófilos pasan por etapas similares de desarrollo, pero manifiestan gránulos secundarios diferentes. Al igual que los granulocitos, los monocitos se forman de la célula progenitora granulocito-monocito y pasan por una etapa de monoblasto y promonocito. En cambio, los linfocitos se derivan de las células madre linfoides y pasan por las etapas de linfoblasto y prolinfocito. Los prolinfocitos abandonan la médula ósea y viajan hasta los tejidos linfoides, donde tiene lugar otra diferenciación en linfocitos T y B. A menudo, los nombres de las etapas de desarrollo de los leucocitos se usan para describir los cambios de los elementos formes de la sangre que se presentan en los trastornos hematopoyéticos (p. ej., leucemia linfoblástica aguda [LLA] o leucemia promielocítica aguda).

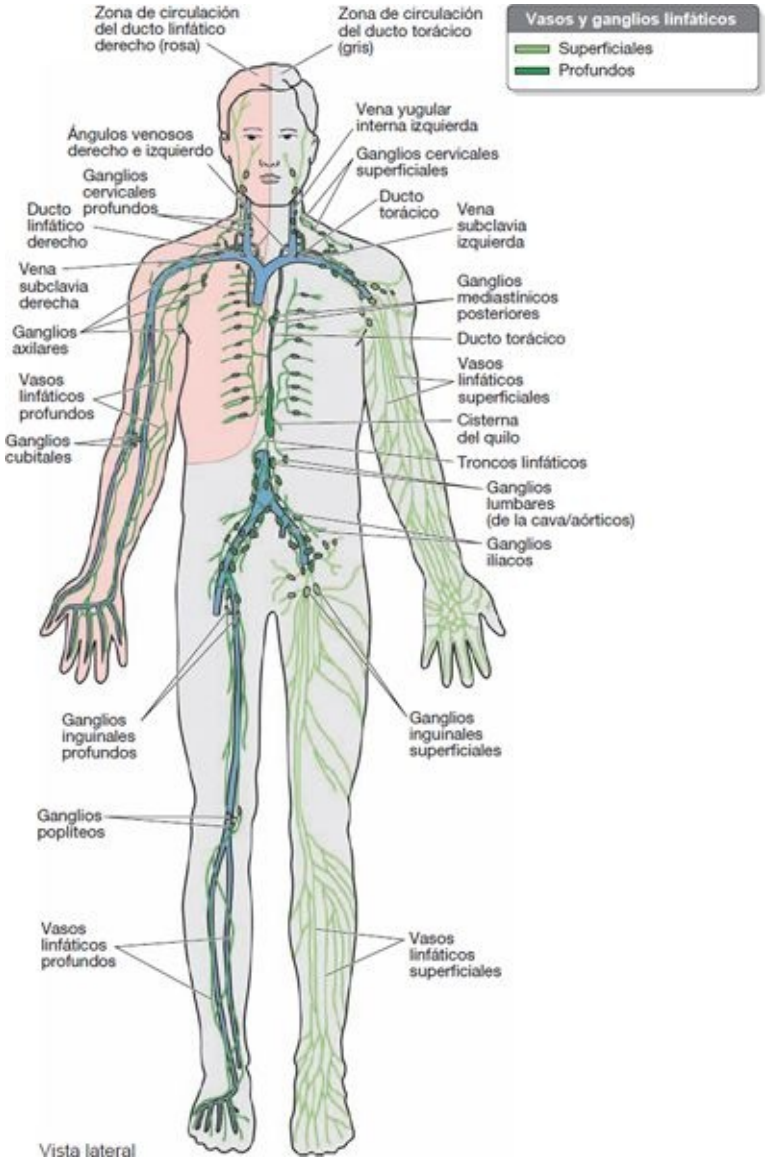


FIGURA 28-3 • Tejido linfático. Los ganglios linfáticos, bazo y timo son parte del sistema linfático (tomado de K.L., Agur A.M. & Dalley A.F. (2011). *Essential clinical anatomy* (4ª ed. p. 29, figura. 1-17A). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

HEMATOPOYESIS

- Los glóbulos blancos se forman a partir de células madre hematopoyéticas que se diferencian en células progenitoras comprometidas, que a su vez se desarrollan en linajes mielocíticos y linfocíticos, necesarios para la formación de los distintos tipos de glóbulos blancos
- La vida de los glóbulos blancos es relativamente corta, por lo que es necesaria la renovación constante para conservar los niveles normales en la sangre. Cualquier condición que reduzca la disponibilidad de células madre o de los factores de crecimiento hematopoyéticos causa un decremento de glóbulos blancos

Tejidos linfoides

El sistema linfático del cuerpo consta de vasos linfáticos, tejido linfoide y ganglios linfáticos, timo y bazo (figura 28-3). Los linfocitos B y T precursores inician su desarrollo en la médula ósea, y luego migran a las estructuras periféricas linfoides para terminar el proceso de diferenciación. Los linfocitos B abandonan la médula ósea, se diferencian en células plasmáticas y después migran a los ganglios linfáticos, donde continúan con la proliferación y producción de anticuerpos. Los linfocitos T dejan la médula ósea como linfocitos T precursores, viajan al timo, donde se diferencian en células T cooperadoras $CD4^+$ y células citotóxicas T $CD8^+$, después de lo cual muchos de ellos se desplazan a los ganglios linfáticos, en donde proliferan.

Los ganglios linfáticos, donde se originan varios linfomas, son acumulaciones organizadas de tejido linfoide situadas a lo largo de los vasos linfáticos[3, 4]. En general, son de color blanco grisáceo y tienen forma ovoide. Su tamaño varía entre 1 mm y 1 cm o 2 cm de diámetro. Una cápsula fibrosa y una trabécula radiante proporcionan la estructura de sostén; una red delicada contribuye al soporte interno (figura 28-4). El parénquima del ganglio

linfático se divide en corteza externa o superficial y una médula interna. La primera contiene dominios muy bien definidos de células T y B. La corteza dependiente de células B consta de 2 tipos de folículos: folículos inactivos inmunológicamente, llamados *folículos primarios* y folículos activos con centros germinales, llamados *folículos secundarios.* En los centros germinales existen linfocitos grandes (centroblastos) y linfocitos pequeños con núcleos partidos (centrocitos). La zona de la envoltura es la capa pequeña de células B que rodean los centros germinales. La porción de la corteza entre la médula y la corteza superficial se denomina *paracorteza*. En los ganglios linfáticos esta región contiene la mayor parte de las células T.

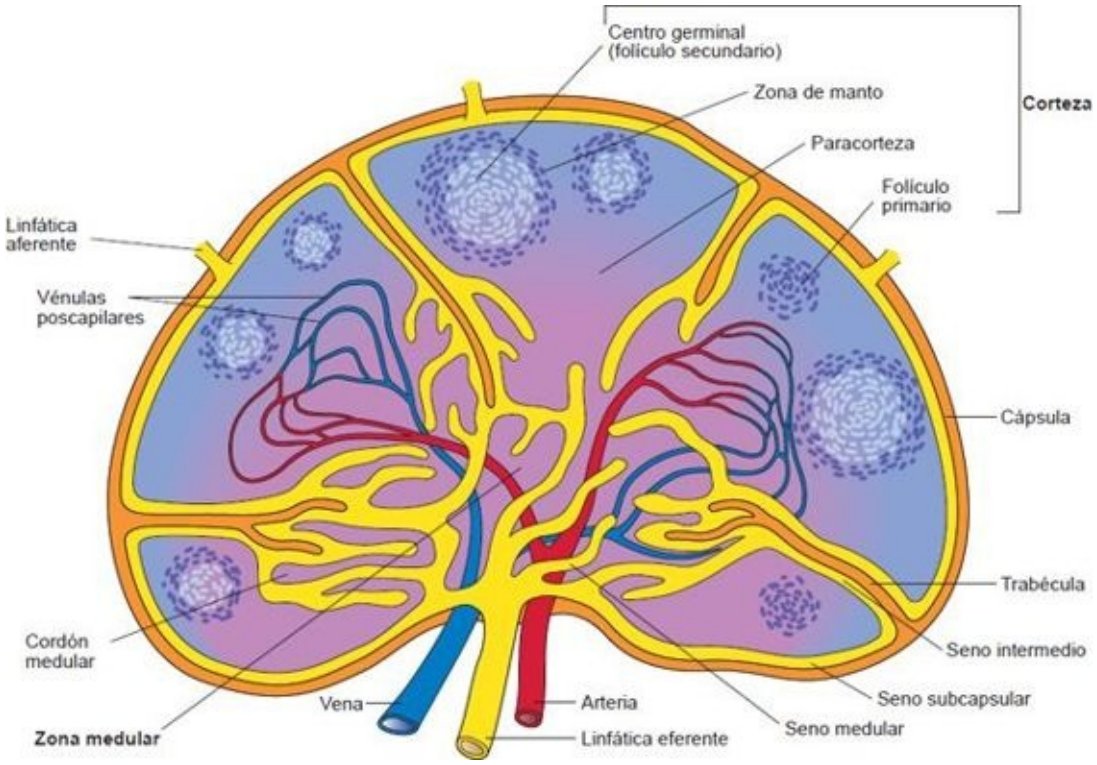


FIGURA 28-4 • Estructuras del ganglio linfático normal (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 998). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

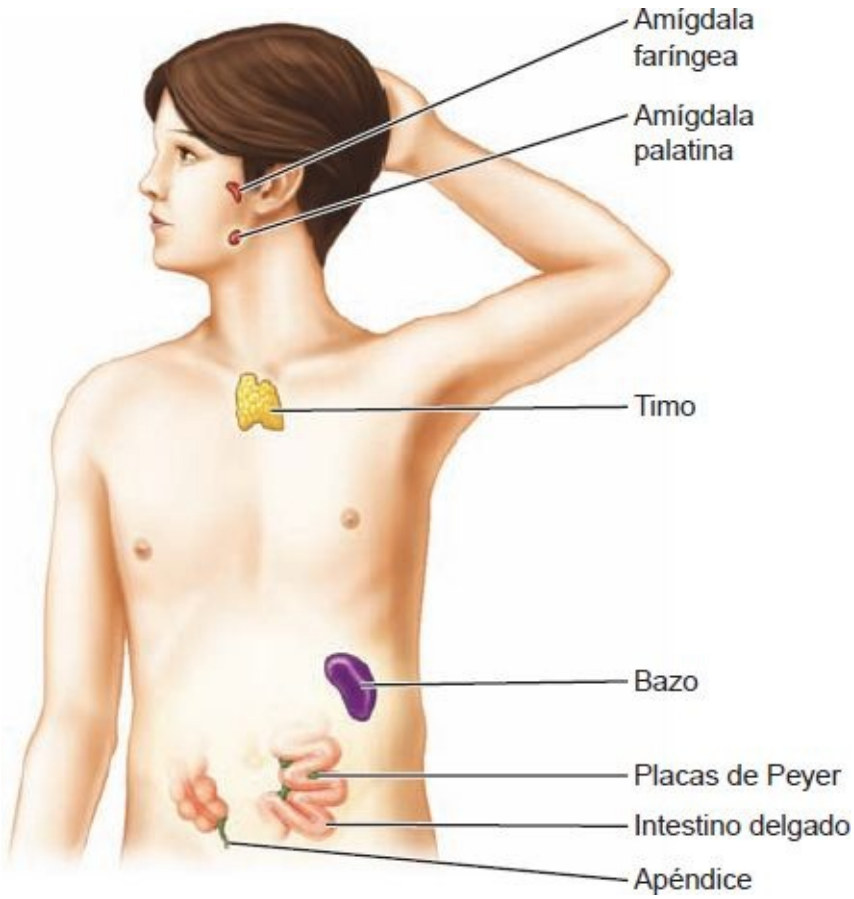


FIGURA 28-5 • Tejido linfoide difuso asociado a mucosas (MALT). Este tipo de tejido linfoide protege los puntos de entrada al cuerpo (tomado de McConnell T.H., & Hull K.L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 473, figura 12-8). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Algunos linfocitos entran a los ganglios linfáticos a través de los canales linfáticos aferentes, pero la mayoría penetra la pared de vénulas poscapilares que están en la corteza profunda. Estos vasos, revestidos con células endoteliales especializadas que poseen receptores para los linfocitos sensibilizados para antígeno, indican a los linfocitos que dejen la circulación y se desplacen por los ganglios linfáticos. Tanto las células B como T abandonan el torrente sanguíneo a través de estos canales[3]. Las células T permanecen en la paracorteza y las B migran al área folicular de la corteza. La mayoría de los linfocitos dejan el ganglio linfático al entrar a los senos linfáticos, desde donde ingresan al vaso linfático eferente.

El tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital están protegidos por acumulaciones de tejido linfoide no encapsulado. Esta forma de tejido se denomina *tejido linfoi de difuso asociado a mucosas* (MALT, por sus siglas en inglés), dado que está unido a membranas mucosas (figura 28-

5)[3]. Los linfocitos se encuentran en el subepitelio de estos tejidos. Los linfomas surgen del MALT y del tejido del ganglio linfático.

RESUMEN

El desarrollo del leucocito o glóbulo blanco comienza con las células madre mieloides y linfoides en la médula ósea. Las líneas celulares del granulocito y del monocito provienen de las células madre mieloides, y los linfocitos de las células madre linfoides. Las células precursoras inmaduras para cada una de las líneas celulares se llaman *células blásticas*, y pasan por etapas de maduración posterior antes de transformarse en granulocitos, monocitos o linfocitos maduros. Con frecuencia, los nombres de estas etapas de desarrollo se usan para describir los cambios de los elementos formes de la sangre que tienen lugar en los trastornos hematopoyéticos.

El sistema linfático consiste de una red de

vasos linfáticos, ganglios y tejidos en donde los linfocitos B y T logran su diferenciación total. Los ganglios linfáticos, donde se originan muchos linfomas, poseen una corteza externa o superficial y una médula interna[4]. La corteza contiene los dominios muy bien definidos de células B y células T. La corteza dependiente de células B consta de 2 tipos de folículos, a saber, *folículos primarios* y folículos activos que contienen centros germinales, llamados *folículos secundarios*. La mayoría de las células T está en la paracorteza, la zona entre las cortezas medular y superficial.



TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DE LOS GLÓBULOS BLANCOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos *leucopenia, neutropenia, granulocitopenia* y *anemia aplásica*.
- Describir el mecanismo de la producción de síntomas en la neutropenia.

En la circulación periférica, la cantidad de leucocitos o glóbulos blancos normalmente varía entre 5 000 y 10 000 células/µl (que también se expresa como 5 a 10 × 10^3 células/µl, o bien, 5000 a 10 000 células/mm^3 de sangre)[1]. Entre los trastornos no neoplásicos de los glóbulos blancos se encuentran una deficiencia de leucocitos (leucopenia) y alteraciones proliferativas en las que se presenta un aumento de leucocitos.

Neutropenia (agranulocitosis)

El término *leucopenia* describe una disminución en la cantidad absoluta de leucocitos en la sangre. A veces, la leucopenia afecta a cualquiera de los tipos específicos de glóbulos blancos, pero lo más común es que afecte a los neutrófilos. Éstos constituyen la mayoría de los leucocitos de la sangre y desempeñan una función determinante en el mecanismo de defensa del hospedero contra la infección. Migran a los lugares donde está la infección y fagocitan, digieren y destruyen los microorganismos. Por consiguiente, una reducción en la cantidad de neutrófilos (neutropenia) pone a la persona en riesgo de padecer una infección. El riesgo de infección secundaria a neutropenia y la gravedad de la infección son directamente proporcionales a la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) y la duración de la neutropenia[3]. La CAN se determina con base en la siguiente fórmula[5]:

$$\frac{\text{segundos} + \text{bandos} \times \text{ChB}}{100} = \text{CAN}$$

En teoría, la CAN es 1000/µl; si es menor de 500 células/mm^3, el hospital debe tomar precauciones para proteger del ambiente a la persona[6].

La *neutropenia* se refiere de manera específica a una cantidad inusualmente baja de neutrófilos; casi siempre se define como una cuenta de neutrófilos circulantes menor de 1 000/µl. La *agranulocitosis denota una ausencia virtual de neutrófilos.* En la *anemia aplásica* el paciente tiene agotadas todas las células madre mieloides; como resultado de lo anterior hay anemia, trombocitopenia y agranulocitosis. Existe pancitopenia cuando las concentraciones de todos los glóbulos rojos, los glóbu los blancos y las plaquetas son consideradas muy bajas.

La neutropenia es resultado de una producción reducida de neutrófilos, la utilización o destrucción aceleradas, o migración desde la sangre a los compartimentos tisulares. Esto puede estar presente desde el nacimiento (congénita) o surgir a partir de una diversidad de factores que se presentan

posteriormente y carecen de un componente hereditario (adquirida).

Neutropenia congénita

Los trastornos hereditarios de proliferación y maduración de las líneas de células madre mieloides son un tanto raros. Dos de los más graves tipos hereditarios de neutropenia congénita son la neutropenia cíclica y la neutropenia congénita grave. Asimismo, hay varios trastornos congénitos de inmunodeficiencia que están acompañados de neutropenia grave, incluso las inmunodeficiencias combinadas graves y la inmunodeficiencia variable común. Además de las formas hereditarias de neutropenia que surgen en la infancia, una neutropenia neonatal aloinmunitaria surge debido a la transferencia transplacentaria de anticuerpos ma ternos.

La *neutropenia neonatal aloinmunitaria* ocurre después de la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos dirigidos a los neutrófilos de un lactante, análoga a la enfermedad hemolítica Rh. En el transtorno suele presentarse destrucción fagocítica de neutrófilos revestidos con anticuerpo por parte de macrófagos del bazo. A veces, los lactantes afectados manifiestan retraso en la separación del cordón umbilical, infección leve en la piel, fiebre y neumonía en las primeras 2 semanas de vida.

La *neutropenia periódica* o *cíclica* es una afección auto-sómica dominante rara con expresión variable, que inicia en la infancia y persiste durante décadas. El trastorno surge a partir de una anomalía reguladora que afecta a los precursores hematopoyéticos tempranos y se relaciona con el gen de la elastasa (una proteasa que degrada factores virulentos en las bacterias) de los neutrófilos[7]. Se caracteriza por oscilaciones regulares y periódicas de neutrófilos periféricos, que van desde valores normales hasta neutropénicos cada 18 a 24 días[7]. Durante los períodos neutropénicos, la mayoría de los pacientes presenta fiebre, estomatitis y faringitis, rara vez asociadas con agrandamiento de los ganglios linfáticos. En ocasiones aparecen infecciones graves. Los ciclos suelen volverse menos notables en los adultos mayores y el trastorno empieza a parecerse a la neutropenia crónica.

La neutropenia congénita grave, o *síndrome de Kostmann*, se caracteriza porque se detiene la maduración mieloide en la etapa promielocítica del desarrollo que se hereda como un rasgo autosómico dominante o autosómico recesivo[10]. Por lo regular, la enfermedad autosómica dominante se relaciona con mutaciones en el gen de la elastasa de los neutrófilos, lo que a su vez causa apoptosis de las células mieloides de la médula ósea. La neutropenia congénita grave, recesiva y autosómica, o síndrome de Kostmann, se debe a las

mutaciones en el gen HAX-1, lo que provoca pérdida de potencial de mitocondrias[10]. La enfermedad se caracteriza por graves infecciones bacterianas. Antes de que GM-CSF estuviera disponible para consumo clínico, dos terceras partes de niños morían a causa de infecciones fatales antes de la adolescencia. Alrededor del 20% de personas con la enfermedad llega a presentar leucemia mielógena aguda (LMA)[10].

Neutropenia adquirida

Esta enfermedad abarca una amplia variedad de procesos causantes, entre los que están neutropenia autoinmunitaria primaria y secundaria, neutropenia relacionada con infección y neutropenia inducida por fármacos (recuadro 28-1). En algunos casos es cau sada por una cantidad de trastornos de la médula ósea, cánceres hematopoyéticos y radioterapia.

RECUADRO 28-1 CAUSAS PRINCIPALES DE NEUTROPENIA

Congénita

- Neutropenia neonatal aloinmunitaria (transferencia de anticuerpos maternos).
- Neutropenia cíclica.
- Síndrome de Kostmann (neutropenia congénita grave).

Adquirida

Autoinmunitaria.

- Primaria (rara, por lo general se presenta en niños y tiene un curso benigno).
- Secundaria.
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Síndrome de Felty en personas con artritis reumatoide (AR).
- Secundaria a infección.
- Muchos tipos de elementos infecciosos; por lo común, virus.
- Entre los mecanismos están el aumento del consumo de neutrófilos, producción de autoanticuerpos, infiltración directa de células hematopoyéticas, supresión de médula ósea.

Relacionadas con fármacos.

- Reacciones inmunomediadas en las que los fármacos actúan como

haptenos (p. ej., penicilina, propiltiouracilo, aminopirina).
- Apoptosis acelerada (clozapina [fármaco antipsicótico]).
- Fármacos quimioterapéuticos contra cáncer (depresión de médula ósea).

Radioterapia en médula ósea.
Tumores cancerosos hematológicos.

Neutropenia autoinmunitaria. Este tipo de neutropenia es resultado de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana de la célula de los neutrófilos o las progenitoras de la médula ósea. Las formas autoinmunitarias de neutropenia se pueden clasificar como primarias (es decir, las que no se relacionan con otros procesos patológicos detectables) o secundarias (es decir, las vinculadas con otras enfermedades)[11].

La neutropenia autoinmunitaria primaria es un trastorno raro de la primera infancia durante la cual se detecta neutropenia de moderada a grave. Por lo regular, la enfermedad es benigna, con infección de leve a moderada en los niños. La afección es rara en adultos. Como este trastorno remite solo, el tratamiento se limita al consumo de antimicrobianos en el caso de personas con infecciones recurrentes.

A menudo la neutropenia autoinmunitaria secundaria se relaciona con trastornos autoinmunitarios sistémicos, sobre todo artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES)[11]. El síndrome de Felty, una variante de AR, es una tríada de esplenomegalia, infecciones pulmonares recurrentes y neutropenia[11]. La neutropenia es resultado de anticuerpos antineutrófilos y altas concentraciones de complejos inmunitarios circulantes, los que inducen apoptosis en los neutrófilos. Junto con las manifestaciones en los órganos afectados por AR, la mayoría de las personas con síndrome de Felty son susceptibles de presentar infección bacteriana grave, que a veces causa septicemia y pobres resultados clínicos.

Se cree que varios mecanismos mediados por anticuerpos son los causantes de la neutropenia observada en personas con LES. Entre éstos se incluye el desarrollo de anticuerpos antineutrófilos, junto con aumento en la apoptosis de neutrófilos y una menor producción de los mismos en la médula ósea. Al igual que en el síndrome de Felty, el tratamiento continuo de LES para controlar los síntomas es el método preferido de tratamiento.

Neutropenia secundaria a infecciones. Muchos tipos diferentes de enfermedades infecciosas, como las virales, bacterianas, rickettsiasis y

parásitos, podrían causar neutropenia, pero la más común es la de origen viral. Las infecciones generan neutropenia de múltiples maneras, como la producción reducida de neutrófilos, pérdida de neutrófilos por toxinas o problemas que derivan en el secuestro de neutrófilos en el bazo. La neutropenia es también una manifestación común del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en el que una supresión inducida por el virus de la proliferación de las células de la médula a menudo se agrava por consumo de neutrófilos y por antivirales[4].

Neutropenia relacionada con fármacos. La incidencia de neutropenia inducida por fármaco se ha incrementado de manera significativa en las últimas décadas. Lo anterior se atribuye sobre todo al amplio consumo de fármacos en general y, más específicamente, fármacos quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. Las personas con cualquier tumor canceroso que experimentan quimioterapia con radioterapia o sin ella, y también bioterapia, están en riesgo de presentar neutropenia inducida por quimioterapia[12]. El riesgo de padecer neutropenia inducida por quimioterapia está influido por enfermedad relacionada con el paciente, enfermedad relacionada con el tratamiento, enfermedad oncológica y otras comorbilidades. Uno de los factores más importantes vinculados con el paciente es la edad. Los adultos mayores corren un riesgo más alto que los jóvenes debido a los cambios celulares relacionados con la edad en los neutrófilos[13]. Los pacientes con enfermedad renal, otras comorbilidades e hidratación y nutrición deficientes, también presentan gran riesgo de neutropenia. Entre los factores relacionados con la enfermedad están la afectación neoplásica del hueso, tipo de cáncer y antecedentes de anemia o neutropenia con regímenes anteriores de quimioterapia. Los factores vinculados con el tratamiento incluyen radioterapia a la médula ósea, quimioterapia extensa previa y régimen del tratamiento.

El término *idiosincrácico* se usa para describir las reacciones que producen los fármacos, que son diferentes a las que manifiesta la mayoría de las personas y que no pueden explicarse como alérgicas. Se cree que varios casos idiosincrácicos de neutropenia inducida por fármacos son causados por mecanismos inmunitarios, en los que el fármaco o sus metabolitos actúan como antígenos (p. ej., haptenos) para incitar la producción de anticuerpos que reaccionan contra los neutrófilos[14]. En el caso de la formación de haptenos, al suspender el fármaco por lo general se resuelve la neutropenia en una semana o 2. Se ha demostrado que algunos medicamentos, como el antipsicótico clozapina, generan apoptosis acelerada de neutrófilos. También, que la

clozapina causa agranulocitosis en una cantidad pequeña pero significativa de personas[15]. La reacción es reversible al dejar de administrarse el fármaco. Debido al riesgo de agranulocitosis, quienes toman clozapina deben realizarse un hemograma semanal durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Otros fármacos, como los antibióticos b-lactama (p. ej., cefalosporinas), en particular cuando se administran en altas dosis, y algunos anticonvulsivos (p. ej., carbamacepina) a veces inhiben las unidades formadoras de colonias de granulocitos y monocitos-macrófagos en la médula ósea. La supresión de precursores mieloides en la médula ósea también se ha observado cuando se administra ticlopidina (un fármaco antiplaquetario), sulfasalacina y clorpromacina (un medicamento atipsicótico)[14].

Curso clínico

Por lo general, las características clínicas de la neutropenia de penden de la gravedad y de la causa del trastorno[16]. La neutropenia por cualquier causa aumenta el riesgo de infección por bacterias grampositivas y gramnegativas, y hongos.

Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra microorganismos que viven en la piel y en el tubo digestivo. Por consiguiente, los primeros signos de infección por neutropenia, en particular los relacionados con un decremento de leve a moderado de neutrófilos, son lesiones leves de la piel, estomatitis, faringitis y diarrea. Entre los síntomas y signos de neutropenia más graves se incluyen malestar general, escalofrío y fiebre, y luego marcada debilidad y fatiga. Las infecciones que no se atienden se vuelven rápidamente fatales, sobre todo si la CAN llega a ser inferior a 250/µl[17,18]. Cuando la neutropenia es grave, puede ser que los signos usuales de infección no se noten debido a que la cantidad de neutrófilos es suficiente para producir una respuesta inflamatoria.

Se utilizan los antimicrobianos para tratar infecciones en aquellas situaciones en que no se puede controlar la destrucción de neutrófilos o no se puede recobrar la función neutropoyética de la médula ósea[6]. Factores de crecimiento hematopoyético como el granulocito recombinante humano ([CSF] filgrastim, pegfilgrastim) podrían utilizarse para estimular la maduración y la diferenciación del linaje de la célula del granulocito[7]. En el caso de pacientes que experimentan quimioterapia debido a tumores, linfomas y LMA, estas sustancias reducen la duración de neutropenia grave, disminuyen la incidencia de neutropenia febril y facilitan la administración a tiempo de las dosis programadas de quimioterapia.

Mononucleosis infecciosa

Es un trastorno linfoproliferativo que remite solo. El 85% de las veces ha sido causado por el virus de Epstein-Barr (VEB), un miembro de la familia de herpesvirus[19]. A menudo se usa el término *mononucleosis infecciosa asociada a* VEB para designar la mononucleosis infecciosa causada por VEB para diferenciarla de los síndromes clínicos de mononucleosis infecciosa que no tienen relación con VEB y que se produce por otros factores, como citomegalovirus, hepatitis A, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y rubéola[20, 21]. La mononucleosis infecciosa puede aparecer en cualquier edad, pero se presenta sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes de países en desarrollo. En las zonas del mundo donde los niños viven en condiciones de hacinamiento, la infección asintomática con VEB surge en la infancia y la mononucleosis infecciosa no se detecta.

El VEB se contagia de persona a persona, en espacial a través del contacto con secreciones orales infectadas. La transmisión requiere contacto estrecho con estas personas. Así el virus se propaga con rapidez entre niños pequeños que viven hacinados, donde existe un considerable intercambio de secreciones orales.

Patogénesis

Al inicio, el VEB penetra las células nasofaríngeas, orofaríngeas y del epitelio salival. Luego se propaga al tejido linfoide orofaríngeo subyacente y, en específico, a los linfocitos B; todos poseen receptores para VEB. La infección de las células B podría tomar 1 de 2 formas, a saber, podría matar a la célula B infectada el virus podría incorporarse al genoma de la célula. Las células B que acogen el genoma de VEB proliferan en la circulación y producen los anticuerpos *heterófilos* bien conocidos que se usan para diagnosticar la mononucleosis infecciosa[21]. Un anticuerpo heterófilo es una inmunoglobulina que reacciona con los antígenos de otras especies, en este caso glóbulos rojos de oveja.

La respuesta inmunitaria normal es importante para controlar la proliferación de las células B infectadas con VEB y virus libres. Las células T citotóxicas CD8+ y las células citolíticas naturales juegan un papel clave en este proceso. Estas células T específicas para el virus aparecen como linfocitos grandes atípicos, característicos de la infección (figura 28-6). En las personas saludables, en cambio, las respuestas inmunitarias humorales y celulares sirven para regular la propagación viral, restringiendo la cantidad de células B infectadas en lugar de eliminarlas.

Aunque las células B infectadas y los viriones libres desaparecen de la sangre tras la recuperación de la enfermedad, el virus permanece en unas cuantas células B transformadas en la región de la orofaringe y se elimina en la saliva. Después de ser infectadas, las personas permanecen asintomáticamente infectadas de por vida y sólo pocas de ellas eliminan VEB en forma intermitente. Los individuos inmunodeprimidos eliminan el virus con más frecuencia. Se cree que la diseminación asintomática de VEB por parte de personas saludables es la causante de la mayor parte de la propagación de mononucleosis infecciosa, pese a no ser una enfermedad muy contagiosa.

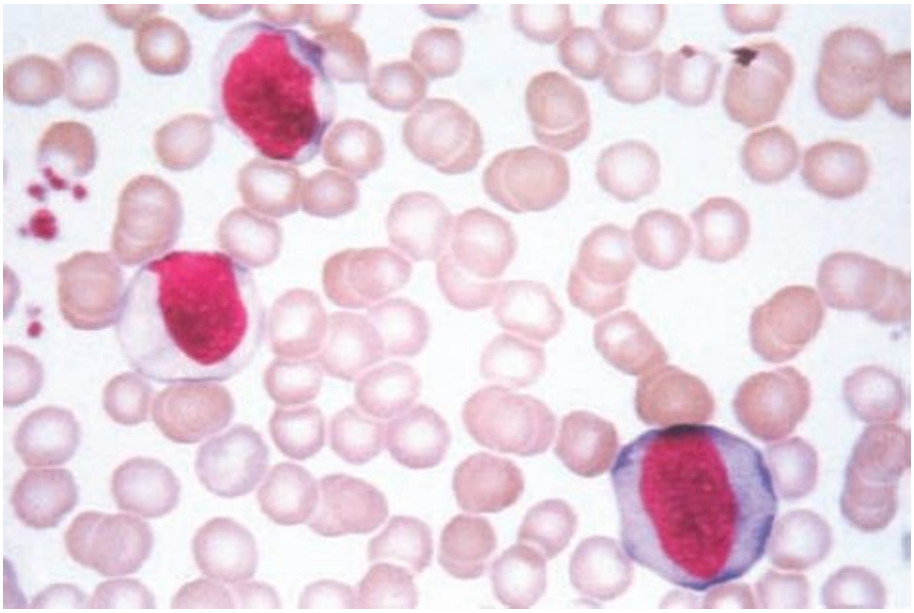


FIGURA 28-6 • Mononucleosis infecciosa. Son característicos los linfocitos atípicos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1002). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Curso clínico

En general, el inicio de la mononucleosis infecciosa es insidioso. El período de incubación dura de 4 a 8 semanas[21]. Sigue un período prodrómico, que dura varios días y se caracteriza por malestar general, anorexia y escalofríos. Éste precede al inicio de fiebre, faringitis y linfadenopatía. En ocasiones el trastorno aparece abruptamente con una fiebre alta. La mayoría de los enfermos busca atención médica por faringitis grave, que por lo general es más grave en los días 5 a 7, y persiste de 7 a 14 días. Es característico el crecimiento de los ganglios linfáticos en todo el cuerpo, en especial en las zonas cervical, axilar e inguinal. Hepatitis y esplenomegalia son

manifestaciones comunes de la enfermedad y se piensa que son inmunomediadas. La hepatitis se caracteriza por hepatomegalia, náuseas, anorexia e ictericia. Si bien causa molestias, por lo regular es un trastorno benigno que se resuelve sin que haya daño permanente al hígado. El bazo podría aumentar 2 o 3 veces sus dimensiones normales; la rotura de éste es una complicación poco frecuente. En menos del 1% de los casos, sobre todo adultos, surgen complicaciones del sistema nervioso central (SNC). Las complicaciones pueden incluir parálisis de pares craneales, encefalitis, meningitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré.

Es común detectar en la sangre periférica un aumento en la cantidad de leucocitos: 10 000 células/µl, el 30% de las cuales son linfocitos[22]. Este incremento comienza durante la primera semana, continúa durante la segunda semana de la infección y luego, alrededor de la cuarta semana, retorna a los valores normales. Aunque la leucocitosis es frecuente, puede observarse leucopenia en algunas personas durante los primeros 3 días de la enfermedad. Son comunes los linfocitos atípicos; constituyen más del 20% de la cuenta total de linfocitos. Por lo común, los anticuerpos heterófilos aparecen durante la segunda o tercera semanas y disminuyen después de que ha amainado la enfermedad aguda. No obstante, se les podría detectar hasta los 12 meses después del inicio de la enfermedad[22].

La mayoría de las personas con mononucleosis infecciosa se recupera sin incidentes. En general, la fase aguda de la enfermedad dura de 2 a 3 semanas; después la recuperación es rápida. Podría persistir un cierto grado de debilidad y letargo durante 2 o 3 meses. El tratamiento es de apoyo y ataca sobre todo los síntomas.

En personas con inmunodeficiencias que ocasionan defectos en la inmunidad celular (p. ej., infección por VIH, receptores de órganos tratados con inmunosupresores o con trasplante de médula ósea), la infección con VEB podría contribuir al desarrollo de trastornos linfoproliferativos (p. ej., linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano)[22]. Estas personas tienen daño en la inmunidad de las células T y son incapaces de controlar la proliferación de las células B infectadas con VEB.



La neutropenia, que representa una notable reducción en la cantidad absoluta de neutrófilos, es uno de los principales trastornos relacionados con los glóbulos blancos; puede ser congénita o adquirida. La primera consiste sobre todo en neutropenia cíclica, se caracteriza por oscilaciones cíclicas (18 a 24 días) de neutrófilos periféricos y neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann, que se relaciona con infecciones bacterianas graves. Las neutropenias adquiridas abarcan una amplia variedad de procesos causales, como supresión de médula ósea mediada inmunológicamente o lesión y destrucción de los neutrófilos; mecanismos mediados por infección, como aumento en la utilización periférica; y mecanismos mediados por fármacos, en particular los relacionados con el empleo de quimioterapéuticos contra cáncer. La neutropenia también podría ser causada por diversas afecciones de médula ósea,

tumores hematopoyéticos y radioterapia. Puesto que los neutrófilos son esenciales en la defensa del hospedero contra las infecciones bacterianas o micóticas, las infecciones graves o que ponen en peligro la vida son comunes en personas con neutropenia.

La mononucleosis infecciosa es un trastorno linfoproliferativo que remite solo, causado por el VEB linfotrópico B_{12}, un miembro de la familia de herpesvirus. La incidencia más alta de mononucleosis infecciosa se detecta en adolescentes y adultos jóvenes, y se encuentra con más frecuencia en las clases socioeconómicas superiores de los países en desarrollo. Por lo general, el virus se transmite en la saliva., sobre todo, sintomático y de apoyo. se caracteriza por fiebre, linfadenopatía generalizada, dolor de garganta y la aparición de linfocitos atípicos y de varios anticuerpos en la sangre, incluso los anticuerpos heterófilos bien conocidos que sirven para diagnosticar la

mononucleosis infecciosa. La mayoría de las personas que presentan mononucleosis infecciosa se recupera sin incidentes. El tratamiento es de apoyo y se centra en gran medida en los síntomas.



TRASTORNOS NEOPLÁSICOS DE ORIGEN LINFOIDE Y HEMATOPOYÉTICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Usar los conceptos que se relacionan con los tejidos linfoides central y periférico para describir el lugar de origen de los linfomas malignos y las leucemias.
- Explicar cómo los cambios en la estructura de los cromosomas y en la función del gen contribuyen al desarrollo de linfomas malignos y leucemias.

Los trastornos neoplásicos de origen linfoide son los más importantes de los trastornos relacionados con los glóbulos blancos. La neoplasia de origen linfoide puede surgir tanto de células B como T así como de; así como de tumores que representan varias etapas del desarrollo de los linfocitos[10]. Entre las principales categorías están los linfomas no hodgkinianos (LNH), linfoma de Hodgkin (LH), leucemias linfoides y discrasias de células plasmáticas. Las características clínicas de estas neoplasias las determina en gran medida su célula de origen, la célula progenitora a partir de la cual se generaron, y los fenómenos moleculares que tuvieron lugar para que se transformaran en una neoplasia maligna. Como los elementos formes de la sangre circulan por todo el organismo, con frecuencia estas neoplasias se diseminan a partir de su origen.

Linfomas malignos

Los linfomas son un grupo diverso de tumores sólidos compuestos de células linfoides neoplásicas que varían con respecto a características moleculares, genética, presentación clínica y tratamiento. En 2011 alrededor de 8 830 nuevos enfermos de LH se diagnosticaron en Estados Unidos; de éstos, 1 300 murieron. La incidencia de LNH aumentó con 66 360 nuevos casos y 19 320 decesos en 2012 en Estados Unidos[23]. A partir de los años 70 del siglo pasado, la incidencia de LNH casi se ha duplicado.

Los niños tienen menos probabilidades de ser diagnosticados con LNH. Sin embargo, hubo cerca de 500 niños enfermos de LNH de hasta 14 años y 800 casos nuevos de LH en niños de hasta 19 años de edad[24].

Linfomas no hodgkinianos

Los LNH representan un grupo de células B_{12}, células T o células CN de origen clínicamente diverso. Constituyen alrededor del 4% de todos los casos nuevos de cáncer diagnosticados en Estados Unidos[25].

Como sucede con la mayoría de los tumores, se desconoce la causa de los LNH, pero el deterioro del sistema inmunitario y los agentes infecciosos tiene relación con ésta. Existe evidencia de infección por el VEB en prácticamente todos los pacientes con linfoma de Burkitt, que es endémico de algunas partes de África[4]. Un segundo virus, el virus linfotrópico humano de las células T (HTLV-1), endémico de las islas del suroeste de Japón, se ha relacionado con leucemia/linfoma de células T en el adulto[4]. Los LNH también se detectan en personas con VIH, en quienes han recibido tratamiento inmunodepresora crónica después de un trasplante de órganos y en personas con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas[26]. Asimismo, se reporta que existe una relación entre infección por *Helicobacter pylori* y linfoma de MALT de bajo grado en el estómago[23,27].

Los LNH se pueden originar en cualquiera de los tejidos linfoides, pero la mayoría de ellos surge por lo común en los ganglios linfáticos. Al igual que los linfocitos normales, las células T y B transformadas tienden a alojarse en sitios particulares de los ganglios linfáticos, lo que da lugar a patrones característicos de afectación. Por ejemplo, los linfomas de las células B tienden a proliferar en las zonas de células B del ganglio linfático, mientras que los linfomas de las células T crecen casi siempre en las áreas paracorticales de células T[4]. Todos tienen el potencial de propagarse a varios tejidos linfoides de todo el cuerpo, sobre todo de hígado, bazo y médula ósea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó la clasificación de los LNH para incluir neoplasias de células B_{12}, entre las que se encuentran

mielomas y leucemias que se originan a partir de las células B_{12}, neoplasias de células T y neoplasias de las células CN[4, 28]. En realidad, los LNH son un grupo complejo, de acuerdo con el aspecto de las células del linfoma, la presencia de marcadores de superficie (p. ej., antígenos, marcadores CD) y características genéticas[4]. Entre las neoplasias de células B inmaduras están leucemias/linfomas linfoblásticas (es decir, leucemia linfocítica aguda, [LLA]). Además, los tipos específicos de linfomas a veces se agrupan en categorías de bajo grado, agresivos y muy agresivos.

Linfomas de células B maduras. Los linfomas de células B maduras (periféricas) son el tipo más común de linfoma en el mundo occidental. Los más frecuentes son el linfoma folicular (22%) y el linfoma difuso de células grandes B (31%). El linfoma linfocítico pequeño, el linfoma de células de manto, el linfoma de células T periféricas y el linfoma MALT llegan, juntos, al 28% de LNH[4].

Los *linfomas foliculares* se derivan de las células B del centro germinal y constan de una mezcla de centroblastos y centrocitos (figura 28-7). Los linfomas foliculares son una neoplasia particularmente común en Estados Unidos, donde constituyen alrededor de la tercera parte de todos los LNH en adultos, con una incidencia máxima a los 60 años de edad. De manera predominante, el linfoma afecta los ganglios linfáticos, además del bazo, médula ósea, sangre periférica, región de cabeza y cuello, tubo digestivo y piel. Al pasar el tiempo, alrededor de uno de cada 3 linfomas foliculares se transforma en linfoma difuso de células grandes B de rápido crecimiento[26].

Los *linfomas difusos de células grandes B* son un grupo heterogéneo de neoplasias agresivas del centro germinal y posgerminal. La enfermedad surge en todos los grupos de edad, pero es más común entre los 60 y 70 años de edad. La causa del linfoma difuso de células grandes B se desconoce, pero podría estar relacionada con infecciones por VEB o VIH. Es un tumor que evoluciona con rapidez, multifocal, ganglionar o extraganglionar. Las manifestaciones se ven por lo general en el momento de la presentación. Como grupo, los linfomas difusos de células grandes B son mortales si no reciben tratamiento.

El *linfoma de Burkitt*, uno de los tumores de los LNH que crecen muy rápido, también es un trastorno de las células B del centro germinal; es el cáncer más común en la infancia (edad máxima de 3 a 7 años) en el centro de África, y a menudo inicia en los maxilares[4](figura 28-8). Se detecta en las regiones de este continente donde son frecuentes tanto el VEB como la

infección de paludismo. De hecho, el 100% de las personas con linfoma de Burkitt africano tiene evidencias de infección anterior por VEB.

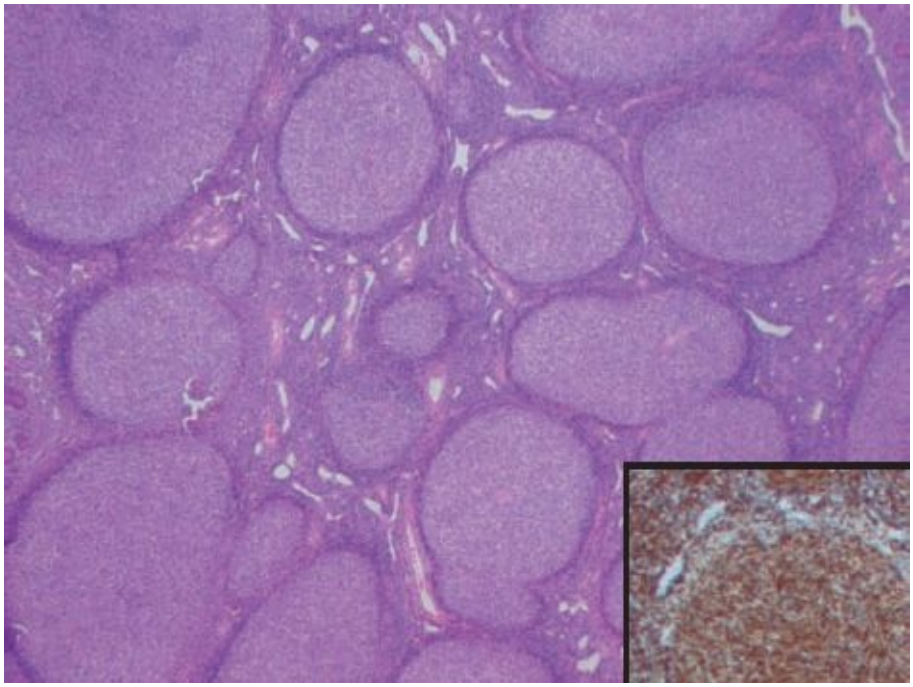


FIGURA 28-7 • Linfoma folicular. El acomodo del ganglio linfático normal es reemplazado por folículos linfoides malignos que siguen un patrón de espalda con espalda. El recuadro ilustra los centros germinales de folículos linfoides malignos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1013). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los *linfomas de las células de manto* constituyen menos del 10% de LNH y se originan en la célula B indiferenciada. Después de la etapa de precursoras, las células B pasan por reacomo dos del gen de inmunoglobulina (Ig) y desarrollan en la superficie células indiferenciadas B de IgM-positiva e IgD-positiva. Estas células dan origen al linfoma de células de manto, que no se presenta en niños, pero afecta a la población mayor (edad media: 60 años). Tiene un índice de crecimiento rápido y la mitad de los enfermos no sobrevive más de 3 años.

Los *linfomas de zona marginal* afectan las células B de memoria de etapa tardía que residen en la zona marginal o compartimentos externos del folículo del ganglio linfático. Entre las variantes del linfoma del ganglio marginal están el linfoma de la zona marginal del bazo y linfomas de MALT del estómago y otras superficies mucosas. Los *linfomas de MALT* constituyen entre el 5% y el 10% de todos los LNH de células B. Casi todos los linfomas de MALT afectan el estómago u otros lugares con mucosa, como el sistema

respiratorio. Estos linfomas tienden a permanecer en un lugar durante períodos prolongados y seguir un curso poco activo. Los linfomas de células B marginales y extraganglionares del tipo de MALT son curables mediante radiación o intervención quirúrgica cuando están localizados. Los linfomas de MALT que surgen en el estómago secundarios a una infección por *H. pylori* con frecuencia son sensibles a tratamiento con anti-microbianos apropiados.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de los LNH dependen del tipo de linfoma (es decir, si es poco activo o agresivo) y de la etapa de la enfermedad. Los pacientes con linfomas de lento crecimiento o poco activos por lo común presentan linfadenopatía indolora, la que puede ser aislada o estar diseminada. Los ganglios linfáticos afectados podrían estar presentes en retroperitoneo, mesenterio y pelvis. Por lo general, en el momento del diagnóstico los linfomas poco activos ya están diseminados, y es frecuente que la médula ósea esté afectada. Con tratamiento o sin él, el curso natural de la enfermedad podría fluctuar entre 5 y 10 años o más. Con el paso del tiempo, muchos linfomas de bajo grado devienen en formas más agresivas de linfoma/leucemia.

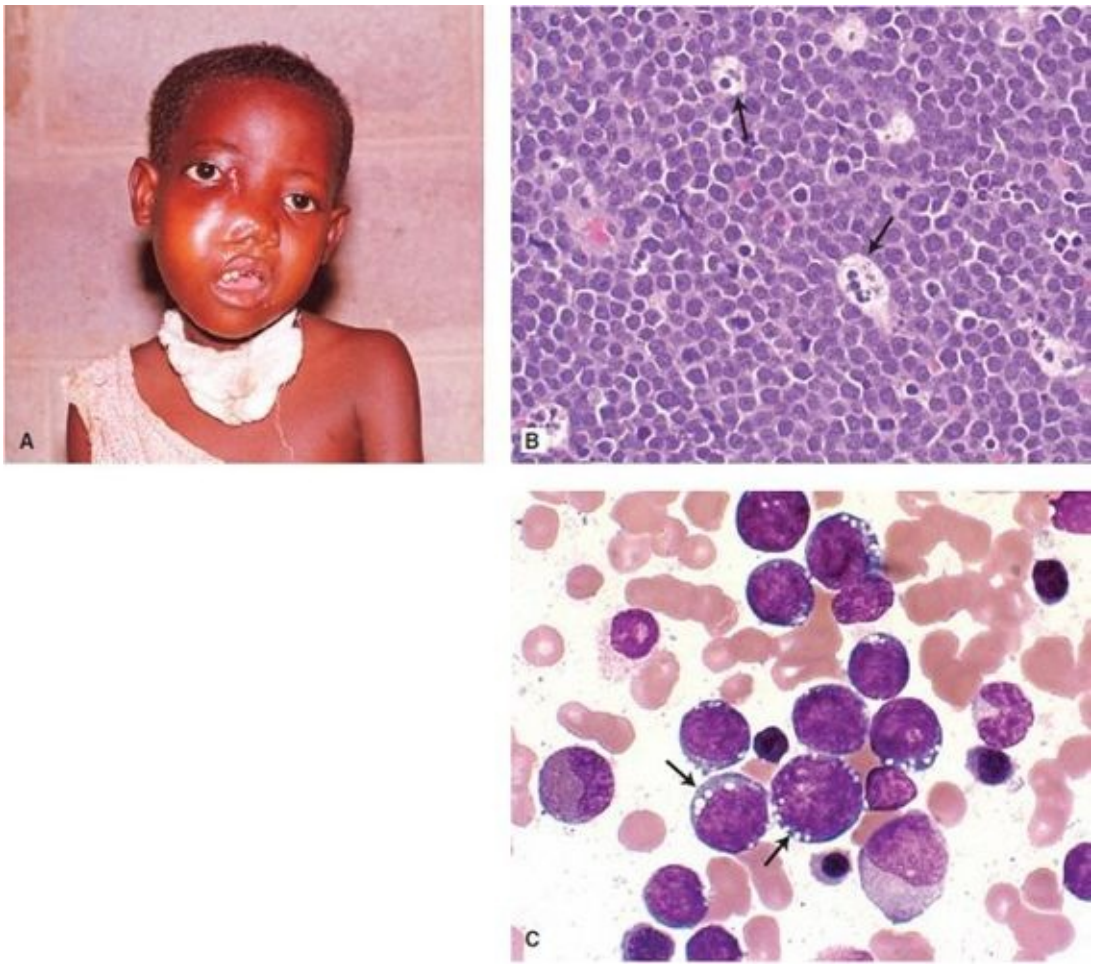


FIGURA 28-8 • Linfoma de Burkitt. (**A**) Un tumor del maxilar distorsiona la cara del niño. (**B**) El ganglio linfático es afectado por linfocitos neoplásicos con macrófagos (ver flechas). (**C**) La aspiración de médula ósea ilustra las características citológicas representativas del linfoma de Burkitt (las flechas indican las vacuolas de lípidos y el citoplasma basófilo) (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1012). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.)

En general, las personas con formas intermedias o más agresivas de linfoma presentan síntomas constitucionales que las acompañan, como fiebre, sudores nocturnos copiosos o adelgazamiento. Con frecuencia aumenta la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, virales y micóticas relacionadas con hipogammaglobulinemia y una respuesta humoral deficiente de los anticuerpos, en vez de la inmunidad celular deteriorada que se ve en LH. Debido a su crecimiento alto, estos linfomas tienden a ser sensibles a la radiación y quimioterapia.

Diagnóstico y tratamiento. Se recurre a una biopsia de ganglio linfático para confirmar el diagnóstico de LNH y a inmunofenotipos para determinar el

linaje y la susceptibilidad a la clonación. La etapa de la enfermedad es importante para elegir un tratamiento para personas con LNH. El tratamiento de LNH depende del tipo histológico, etapa de la enfermedad y estado clínico del individuo. Cuando la enfermedad se encuentra en las primeras etapas que afecta un solo ganglio o cuando la afectación es limitada se podría aplicar radiación local como una modalidad sencilla de tratamiento. No obstante, como la mayor parte de las personas que padecen un linfoma poco activo tienen diseminada la enfermedad en el momento del diagnóstico, se recomienda la combinación de quimioterapia, bioterapia y radioterapia coadyuvante.

PUNTOS CLAVE

LINFOMAS MALIGNOS

- Los linfomas representan tumores que surgen en los tejidos linfoides periféricos.
- Los LNH son un grupo de cánceres linfocíticos heterogéneos que se originan en varios lugares y se diseminan a varios tejidos en todo el cuerpo, incluso a la médula ósea.
- Los LH son un grupo de cánceres que se caracterizan por células de Reed-Sternberg; comienzan como un tumor en un solo ganglio linfático, que luego se extiende a los ganglios linfáticos adyacentes.

Linfoma de Hodgkin

Es una forma especializada de linfoma que se caracteriza por la presencia de una célula anómala denominada *célula de Reed-Sternberg*[4]. Debido a que hay mejores tratamientos, los índices de mortalidad han disminuido más del 60% desde principios de 1970. La distribución de la enfermedad es bimodal. Con frecuencia se presenta en 2 grupos de edad separados: el primero en la edad adulta temprana (15 a 40 años) y el segundo en los adultos mayores (55 años de edad o más)[27]. Sólo del 10% al 15% de los casos de LH se manifiestan en niños o adolescentes.

Los LH difieren de los LNH en varios aspectos. Primero, los LH por lo común se originan en un solo ganglio o cadena de ganglios, en tanto que los LNH surgen a menudo en lugares fuera de los ganglios y se diseminan a los ganglios anatómicamente contiguos[4]. Segundo, los LH se caracterizan por la

presencia de grandes células tumorales, atípicas, mononucleares, llamadas *células de Reed-Sternberg* (figura 28-9). Estas células, que constituyen casi siempre menos del 1% de la población celular total, son básicas para diagnosticar la enfermedad.

Causas y patogénesis. Como en el caso de los LNH, se desconoce la causa de los LH. Aunque la exposición a carcinógenos y virus, así como los mecanismos genéticos e inmunitarios han sido propuestos como causa, no se ha demostrado que estén relacionados con la patogénesis de la enfermedad.

El origen de la célula de Reed-Sternberg de LH ha sido difícil de estudiar, en gran medida porque estas células no expresan muchos de los marcadores encontrados en los linfocitos. Sólo de manera reciente se han ideado métodos que permiten el microanálisis de estas células y sus variantes. Mediante estos estudios se demostró que las células de Reed-Sternberg de la mayoría de los casos individuales albergan genes de inmunoglobulinas idénticos que muestran evidencias de mutación, lo que establece que la célula de origen es una célula B del centro germinal o del centro posgerminal.

Clasificación. La clasificación de la OMS propone dividir los LH en 2 categorías principales: LH nodular con predominio de linfocitos, y LH clásico[4,28]. Los LH nodulares con predominio de linfocitos representan sólo una porción muy pequeña de todos los casos de LH y es una forma exclusiva que por lo general muestra un patrón de crecimiento nodular, con áreas difusas o sin ellas y con raras células de Reed-Sternberg llamadas «en palomitas de maíz» o «L y H» (linfohistiocíticas). Con frecuencia se localizan en un solo lugar y no están diseminadas en el momento del diagnóstico, muestran un curso lento y tienen una tasa de sobrevivencia mayor del 80%[4].

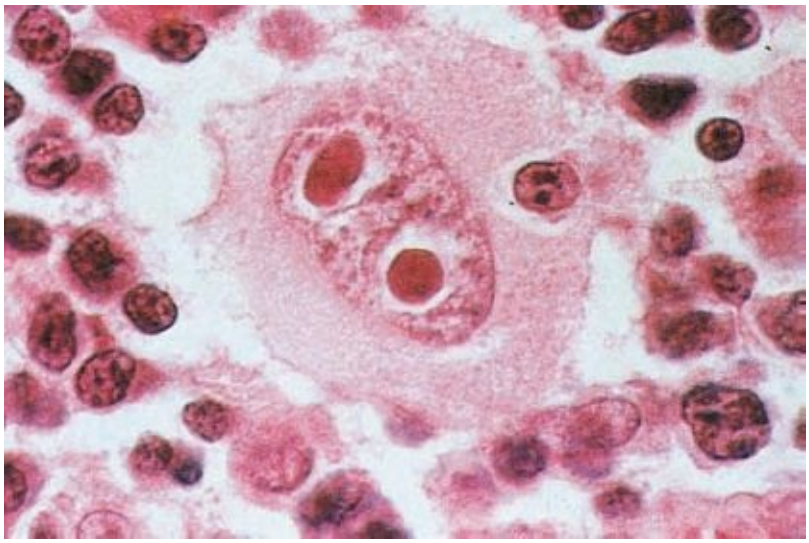


FIGURA 28-9 • Célula clásica de Reed-Sternberg. Los núcleos de imagen especular contienen grandes nucléolos eosinófilos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (Eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1024). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El LH clásico se caracteriza por proliferación clonal de células de Hodgkin mononucleares características y células de Reed-Sternberg con expresión invariable de CD30. Se han descrito 4 variantes del LH clásico: esclerosis nodular, celularidad combinada, ricos en linfocitos y con linfocitos consumidos. El tipo esclerótico nodular es el más común y a menudo se detecta en mujeres adolescentes y en adultas jóvenes de 15 a 35 años de edad[4]. El LH rico en linfocitos es una entidad recientemente definida y el LH con linfocitos consumidos se encuentra raras veces.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de las personas con LH muestran un crecimiento indoloro de un solo ganglio o grupo de ganglios. El ganglio linfático inicialmente afectado casi siempre está por arriba del nivel del diafragma (es decir, en el cuello, zona supraclavicular o axila). Las masas mediastínicas son frecuentes y a veces se descubren en una radiografía por otras causas. Podría haber molestias en el pecho, con tos y disnea. En el momento de la presentación, la afectación de los ganglios linfáticos subdiafragmáticos es rara y es más común en varones mayores. Entre los síntomas que hacen pensar en LH están fiebres, escalofríos, sudores nocturnos y adelgazamiento. Prurito y fiebre intermitente asociados con sudores nocturnos son síntomas clásicos de LH.

Otros síntomas como cansancio y anemia son indicios de diseminación de la enfermedad. En las etapas avanzadas de LH, el hígado, bazo, pulmones, tubo

digestivo y en ocasiones el SNC podrían estar afectados (figura 28-10). Cuando la enfermedad avanza, la proliferación rápida de linfocitos anómalos causa defecto inmunitario, en particular en las respuestas mediadas por células, lo que vuelve al paciente más susceptible a infecciones virales, micóticas y por protozoarios. Anergia o en el fallo en el desarrollo de una respuesta positiva a las pruebas de piel, como la prueba de la tuberculina, son pronto comunes en el curso de la enfermedad.



FIGURA 28-10 • Un LH que afecta al bazo. Masas tumorales multinodulares reemplazan el tejido normal esplénico (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1027). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento. Un diagnóstico definitivo de LH requiere que la célula de Reed-Sternberg esté presente en una muestra de tejido del ganglio linfático para biopsia. Los múltiples tipos de estudios mediante imágenes, incluida una linfangiografía de ambos miembros inferiores, podrían detectar cambios estructurales en los ganglios linfáticos demasiado pequeños para verlos en la tomografía por computadora (TC). Por lo común, se realiza una biopsia bilateral de médula ósea en personas con alta probabilidad de tener diseminada la enfermedad.

Los pacientes con LH se clasifican según la cantidad de ganglios linfáticos afectados, si los ganglios linfáticos están en un lado o en ambos lados del diafragma y si la enfermedad está diseminada y afecta la médula ósea, hígado, pulmón o piel. La clasificación del LH es de gran importancia clínica, porque la elección del tratamiento y el pronóstico están relacionados en última instancia con la distribución de la enfermedad.

La radiación y la quimioterapia se utilizan para tratar la enfermedad. La

mayoría de las personas con enfermedad localizada se trata con radioterapia. Un enfoque combinado de radiación, bioterapia y quimioterapia se aplica en pacientes con enfermedad avanzada. Como la exactitud de las técnicas de clasificación, administración de radiación y efectividad curativa de la combinación de los regímenes de quimioterapia han mejorado, así también ha mejorado la sobrevivencia de los enfermos con LH.

Leucemias

Las leucemias son neoplasias malignas de células originalmente derivadas de células precursoras hematopoyéticas. Se caracterizan por un reemplazo difuso de médula ósea con células neoplásicas que no son reguladas, que proliferan y son inmaduras. En la mayoría de los casos, las células leucémicas se vierten a la sangre, donde se observan en grandes cantidades. El término *leucemia* (es decir, «sangre blanca») lo utilizó por primera vez Virchow para describir la inversión de la relación habitual de glóbulos rojos a glóbulos blancos. Las células leucémicas también podrían infiltrar el hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros tejidos de todo el cuerpo, lo que ocasiona el crecimiento de estos órganos.

Alrededor de 44 600 nuevos casos de leucemia se diagnosticaron en Estados Unidos en 2011, y casi 21 780 personas murieron por la enfermedad[29]. La leucemia es la causa más común de cáncer en niños y adolescentes, lo que significa casi uno de 3 cánceres en niños. Aunque se suele pensar que es una enfermedad de niños, la leucemia se diagnostica 10 veces más en adultos que en éstos.

Clasificación

Por lo común, las leucemias se clasifican según su tipo celular predominante (es decir, linfocítica o mielocítica) y en aguda o crónica. Las leucemias bifenotípicas manifiestan características de ambos linajes linfoides y mieloides. Un sistema de clasificación rudimentario, la clasificación del French-American-British (FAB) Cooperative Group, todavía se utiliza y divide la leucemia en 4 tipos: leucemia linfocítica (linfoblástica) aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia (mieloblástica) mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC)[39]. No obstante, ahora se usan nuevos sistemas clínicos de clasificación con múltiples subtipos que diferencian muchas características y emplean perfiles de la expresión génica para diagnosticar y para el tratamiento. Las *leucemias linfocíticas* afectan a

linfocitos inmaduros y a sus progenitores que se originan en la médula ósea pero infiltran bazo, ganglios linfáticos, SNC y otros tejidos. La *leucemias mielógenas* afectan las células madre mieloides pluripotenciales en médula ósea e interfieren con la maduración de todos los elementos formes de la sangre, incluso granulocitos, eritrocitos y trombocitos.

Causas y biología molecular

Se desconocen las causas de la leucemia. La incidencia de ésta es inusualmente alta entre personas que han estado expuestas a altos niveles de radiación. Su aumento también se relaciona con exposición a benceno, muchas toxinas desconocidas, fármacos, productos químicos y gases. La leucemia puede surgir como un segundo cáncer luego de la aplicación de fuertes dosis de quimioterapia para otros cánceres, como el LH. El incremento en los casos de leucemia en personas con trastornos congénitos, como síndrome de Down, neurofibromatosis y anemia de Fanconi sugiere la existencia de una predisposición genética para padecer leucemia aguda. Asimismo, numerosos informes refieren la existencia de varios casos de leucemia en una misma familia.

La aplicación de la biología molecular en la leucemia hace pensar que el fenómeno o fenómenos que causan los trastornos ejercen sus efectos a través de la alteración en la regulación de genes que de manera normal regulan el desarrollo de los elementos formes de la sangre y la homeostasis[4]. Los estudios citogenéticos han mostrado que los cambios recurrentes en los cromosomas tienen lugar en más de la mitad de todos los ca sos de leucemia. Los más frecuentes son los cambios estructurales clasificados como translocaciones, que se escriben t (8;21), en que una parte de un cromosoma (p. ej., 8) está en otro cromosoma (p. ej., 21) y viceversa; las inversiones, que se escriben inv (16), en que una porción de un cromosoma (p. ej., 16) está in vertido (la parte superior está abajo) y ahora en orden inverso, pero sigue unido al cromosoma original; y las delecciones, que se escriben del (7), o bien, –7, en las que parte de un cromosoma (p. ej., 7) ha desaparecido. Éstos son los trastornos o alteraciones de genes específicos y productos de genes que ocurren en el lugar de estas aberraciones cromosómicas que contribuyen a que se desarrolle leucemia[29]. En muchos ejemplos se muestra que estos genes y sus productos están directa o indirectamente relacionados con el desarrollo o mantenimiento normal del sistema hematopoyético. Por consiguiente, se podría pensar que, por lo menos en parte, la leucemia resulta de una alteración en la actividad de genes que por de manera normal regulan el desarrollo de los

elementos formes de la sangre. En la figura 28-11 se compara un frotis de sangre normal y uno de leucemia. Los adelantos en la biología molecular relacionados con la leucemia están empezando a hacer que se entienda mejor la complejidad molecular de la leucemia para los objetivos de diagnóstico, clasificación, tratamiento y vigilancia de los resultados clínicos.

Una de las translocaciones más estudiadas es el cromosoma Filadelfia, la primera anomalía cromosómica identificada en el cáncer. La translocación del cromosoma Filadelfia, t (9;22) representa una translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 22 y el brazo largo del cromosoma 9[4]. Durante la translocación, una gran parte de 22q se pasa a 9q, y una pieza menor de 9q se mueve a 22q (figura 28-12). La porción de 9q que cambia de lugar contiene *ABL*, un protooncogén que es el homólogo celular del virus de la leucemia murina de Abelson. El gen *ABL* es recibido en un lugar específico en 22q, llamado región de rotura de conglomerados (BCR por sus siglas en inglés). El gen resultante de la fusión BCR-ABL codifica para una nueva proteína que se diferencia de la del gen normal *ABL* en que posee actividad de tirosincinasa (actividad característica de los genes que se transforman)[4]. La presencia de la tirosincinasa generada por la fusión de genes permite que células afectadas evadan las señales de regulación que controlan el crecimiento normal de la célula, así como la diferenciación, y en lugar de eso experimentan una transformación maligna para convertirse en células leucémicas. La translocación del cromosoma Filadelfia se encuentra en más del 90% de quienes presentan LMC y en algunas personas con leucemia aguda. El perfeccionamiento de inhibidores de la tirosincinasa ha contribuido a un enfoque específico para tratar leucemias que presentan la translocación del cromosoma Filadelfia.

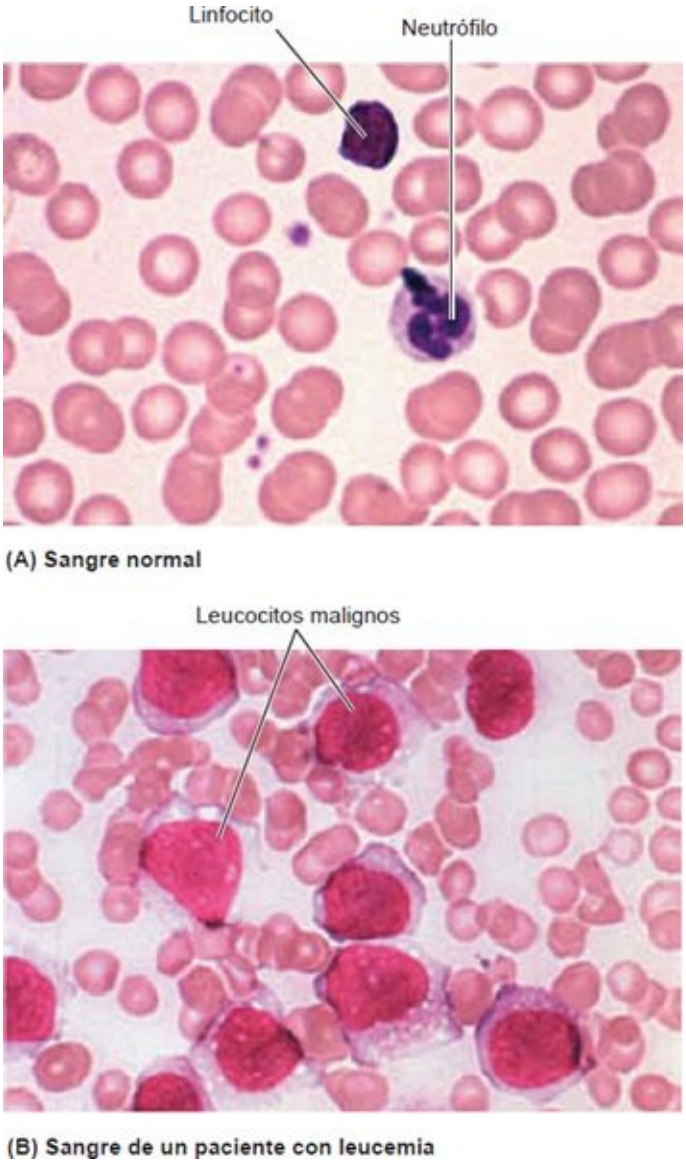


FIGURA 28-11 • Leucemia. (**A**) Sangre normal con neutrófilos y linfocitos normales. (**B**) Sangre de un paciente con leucemia en donde pueden verse los numerosos leucocitos anómalos (tomado de McConnell T.H., Hull K.L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 386). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Leucemias agudas

Son cánceres de las células progenitoras hematopoyéticas[4]. Por lo general son de inicio repentino, con signos y síntomas relacionados con función de médula ósea deprimida (tabla 28-1). Existen 2 tipos de leucemia aguda: LLA y LMA. La primera surge a menudo en niños, en 3 de cada 4 casos de leucemia infantil. No obstante, alrededor de una tercera parte de casos de LLA se detecta en adultos, y la mayor parte de decesos por la enfermedad se presentan en los adultos (casi 4 de cada 5 pacientes). Para 2012 se pronosticaron en Estados

Unidos más de 6 000 nuevos casos de LLA en niños y adultos[31], y más de 1 400 casos de LLA se traducirían en decesos. La LMA es sobre todo una enfermedad de adultos mayores, pero también se detecta en niños y adultos jóvenes[29, 32, 33]. En niños y adolescentes, la LMA aparece en uno de cada 4 casos de leucemia. La American Cancer Society pronosticó que habría 12 950 nuevos enfermos de LMA en 2011 y cerca de 9 050 decesos al año[29].

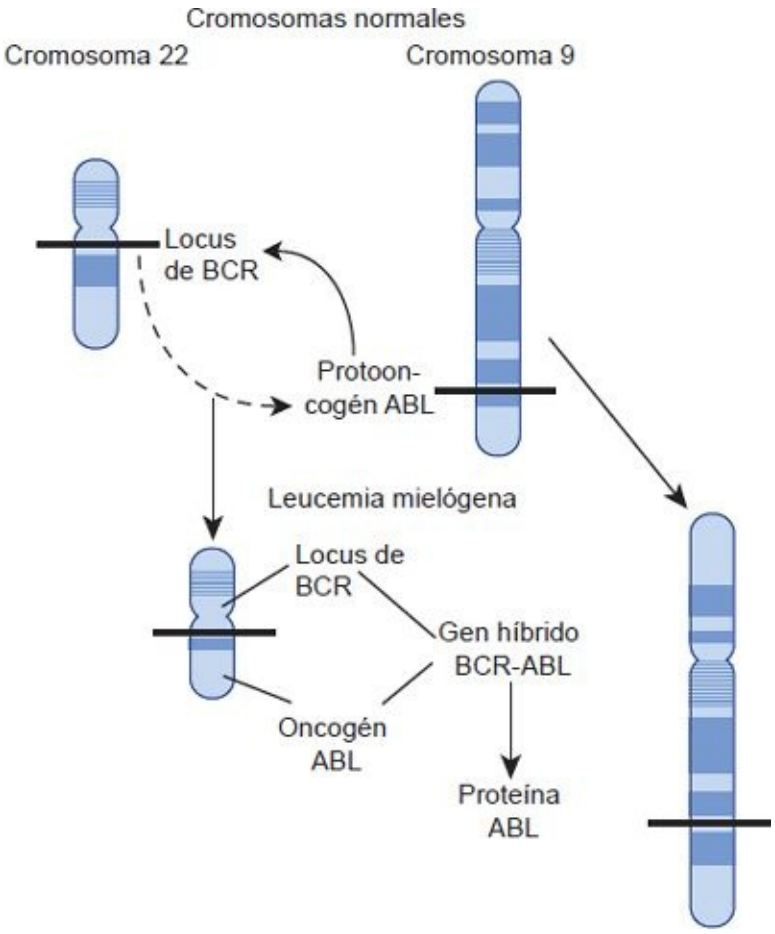


FIGURA 28-12 • El cromosoma Filadelfia (Ph) está formado por interrupciones en los extremos de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, lo que propicia que el protooncogén ABL sobre el cromosoma 9 se coloque en la región de rotura de conglomerados (BCR) en el cromosoma 22. El resultado es un nuevo gen de fusión que codifica la proteína BCR-ABL, la que, se cree, tiene que ver en la patogénesis de LMC.

La LLA abarca un grupo de neoplasias compuestas de linfocitos precursores B (pre-B) o T (pre-T), conocidos como *linfoblastos* (figura 28-13). Alrededor del 90% de personas con LLA manifiestan cambios numéricos y estructurales en los cromosomas de sus células leucémicas; entre ellos, hiperploidia (es decir, más de 50 cromosomas), poliploidia (es decir, 3 o más

conjuntos de cromosomas) y translocaciones y delecciones cromosómicas. Muchas de estas aberraciones cromosómicas sirven para alterar la regulación, la expresión y función de los factores de transcripción requeridos para que las células hematopoyéticas se desarrollen de manera normal.

Las LMA son un grupo diverso de neoplasias que afectan las células precursoras mieloides en la médula ósea[4]. La mayoría se relaciona con alteraciones genéticas adquiridas que inhiben la diferenciación terminal mieloide. Como resultado, los elementos normales de la médula son reemplazados por una acumulación de blastos relativamente sin diferenciar, lo que deriva en la supresión de las células progenitoras restantes y, por último, en anemia, neutropenia y trombocitopenia. Anomalías cromosómicas específicas, como translocaciones, se detectan en una gran cantidad de LMA. Un subtipo de LMA, la leucemia promielocítica aguda, que se encuentra en un 10% de adultos con LMA, se asocia con una translocación cromosómica t (15;17)[34]. Esta translocación produce un gen de fusión que codifica una porción del factor de transcripción, receptor-a del ácido retinoico (RARa), fusionada a una porción de otra proteína, PML. Este cambio en el receptor del ácido retinoico impide la diferenciación, lo que se supera con dosis farmacológicas de ácido retinoico.

TABLA 28-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LEUCEMIA Y SU FUNDAMENTO PATOLÓGICO*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FUNDAMENTO PATOLÓGICO
Depresión en la médula ósea	
Malestar general, cansancio	Anemia
Fiebre	Infección o aumento en el metabolismo por las células neoplásicas
Hemorragias	Decremento de trombocitos
Petequias	
Equimosis	
Hemorragia de las encías	
Epistaxis	
Dolor en huesos y dolor con la palpación	Infiltración ósea subperióstica, expansión de la médula ósea y resorción ósea
Cefaleas, náuseas, vómito, papiledema, parálisis de pares craneales, convulsiones, coma	Infiltración leucémica del SNC
Molestias abdominales	Linfadenopatía generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia debido a la infiltración de células leucémicas
Más vulnerabilidad ante infecciones	Glóbulos blancos inmaduros y función inmunitaria ineficaz
Anomalías hematológicas	Invasión física y metabólica de células leucémicas en los glóbulos rojos y precursores de trombocitos
Anemia	
Trombocitopenia	
Hiperuricemia y otros trastornos metabólicos	Proliferación y metabolismo anómalo de las células leucémicas

*Las manifestaciones varían según el tipo de leucemia.

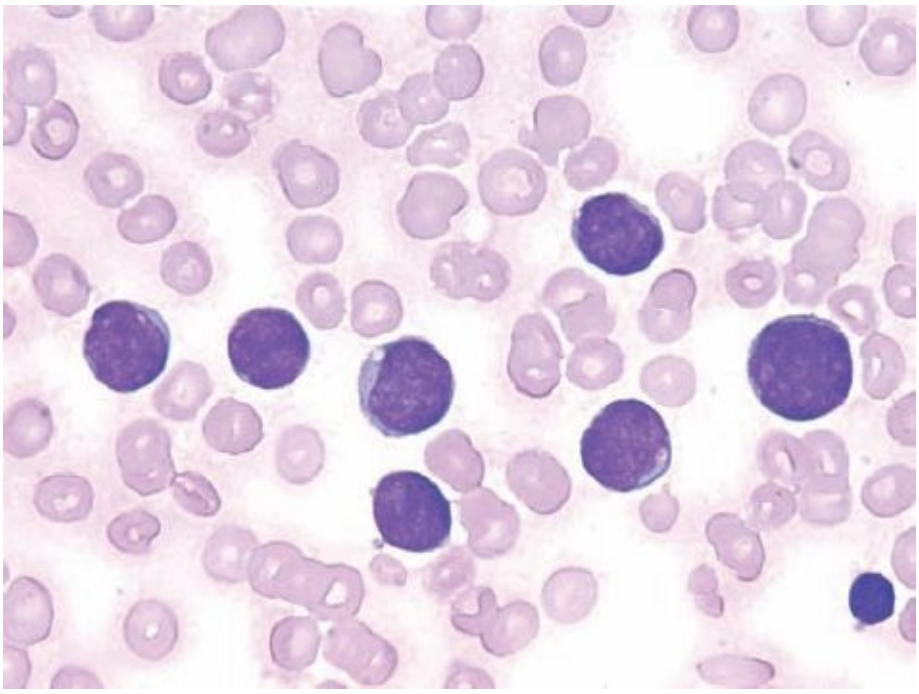


FIGURA 28-13 • Leucemia linfoblástica aguda. En este frotis de sangre hay núcleos irregulares en los linfoblastos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1007). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. La LLA y LMA son trastornos distintos, pero casi siempre se presentan con características clínicas similares. Ambas se caracterizan por inicio abrupto de los síntomas, incluso cansancio resultante de la anemia, fiebre baja, sudores nocturnos y adelgazamiento debido a la rápida proliferación e hipermetabolismo de las células leucémicas; hemorragia a causa del bajo conteo de plaquetas; dolor óseo y dolor referido con la palpación debido a la expansión de la médula ósea[32]. La infección es resultado de la neutropenia, y se corre el riesgo de que la infección aumente en forma abrupta cuando los neutrófilos caen por abajo de 500 células/µl. Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia causadas por la infiltración de las células leucémicas se presentan en todas las leucemias agudas, pero son más comunes en LLA.

Además de las manifestaciones frecuentes en la leucemia aguda (es decir, cansancio, adelgazamiento, fiebre, hematomas fáciles), la infiltración de células malignas a la piel, encías y otros tejidos lisos es en particular común en la forma monocítica de LMA. Las células leucémicas también podrían atravesar la barrera hematoencefálica y establecerse en una zona resguardada en el sistema nervioso central. La afectación del SNC es más común en LLA que en LMA y es más frecuente en niños que en adultos. Entre los signos y

síntomas de la afectación del SNC están parálisis de pares craneales, cefaleas, náuseas, vómito, papiledema y, en ocasiones, convulsiones y coma.

La *leucoestasis* es un trastorno en el que los blastos circulantes están elevados de manera notable (100 000 células/µl). La gran cantidad de blastos leucémicos circulantes aumenta la viscosidad de la sangre y predispone a la formación de émbolos leucoblásticos y la obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en las circulaciones pulmonar y cerebral. La oclusión de los vasos pulmonares causa la rotura de éstos e infiltración del tejido de los pulmones; el resultado es disnea repentina y progresi va. La leucoestasis cerebral genera cefalea difusa y letargo, lo que puede avanzar a confusión y coma. Una vez identificado, este tras tor no requiere tratamiento inmediato y efectivo para reducir la cantidad de blastos en forma rápida. En el tratamiento inicial se aplica aféresis para eliminar el exceso de blastos, seguida de quimioterapia para detener la producción de células leucémicas en la médula ósea[32].

Se presenta *hiperuricemia* como resultado del aumento en la proliferación o incremento en el desdoblamiento de nucleótidos de purina (es decir, uno de los componentes de los ácidos nucleicos), secundario a la muerte de las células leucémicas derivada de la quimioterapia. Esto se podría incrementar antes y durante el tratamiento. El tratamiento profiláctico con rasburicasa (Elitek), una versión recombinante de una enzima de oxidasa de urato, se administra en general para evitar complicaciones renales secundarias a la cristalización del ácido úrico en el filtrado de orina[35,36].

Diagnóstico. Un diagnóstico definitivo de leucemia aguda se basa en estudios de sangre y de médula ósea. Se requiere la demostración de células leucémicas en la sangre periférica, médula ósea o tejido extramedular. Los hallazgos de laboratorio revelan la presencia de glóbulos blancos inmaduros (blastos) en la circulación y en médula ósea, donde podrían constituir del 60% al 100% de las células. Cuando estas células proliferan y empiezan a abarrotar la médula ósea, se suprime el desarrollo de otras líneas de elementos formes de la sangre en el médula. Por consiguiente, hay un déficit de células mieloides maduras, como eritrocitos, granulocitos y plaquetas. La anemia casi siempre está presente, y disminuyen las plaquetas. Se realiza un inmunofenotipo para establecer el subtipo de linaje de la leucemia[32].

Se podría practicar una biopsia de médula ósea para determinar las características moleculares de la leucemia, el grado de afectación de la médula y la morfología e histología de la enfermedad. Los estudios citogenéticos, utilizados para determinar las anomalías cromosómicas, constituyen uno de los indicadores cromosómicos más potentes en caso de leucemia aguda.

Algunas anomalías cromosómicas son más sensibles a ciertos tipos de tratamiento y tienen mejor pronóstico que otras.

En LMA, al determinar la etapa de la enfermedad se realiza una punción lumbar para valorar la afectación del SNC. La tomografía con computadora del tórax, abdomen y pelvis son algunos de los estudios con imágenes a que se podría recurrir para identificar otros lugares de la enfermedad.

Tratamiento. El tratamiento para LLA y LMA consta de varias fases e incluye, entre otras, *tratamiento de inducción*, diseñada para provocar una remisión; *tratamiento de intensificación*, que se utiliza para producir una mayor reducción de células leucémicas después de que se logró una remisión, y *tratamiento de mantenimiento*, que sirve para conservar la remisión. El objetivo del tratamiento de inducción es producir una respuesta más intensa de la médula ósea, con destrucción de células progenitoras leucémicas, seguida de la recuperación de la médula ósea. La probabilidad de lograr la remisión depende de una cantidad de factores, como edad, tipo de leucemia y etapa de la enfermedad en el momento en que se presenta. De estos factores, la edad es quizá la variable más significativa para proporcionar un pronóstico.

Durante la fase inicial de la quimioterapia hay necrosis masiva de células malignas. Este fenómeno, conocido como *síndrome de lisis del tumor*, produce trastornos metabólicos que ponen en peligro la vida, como hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia y acidosis, con el potencial para causar insuficiencia renal aguda. A fin de contrarrestar estos efectos se recurre a una hidratación profiláctica abundante con soluciones alcalinas y administración de rasburicasa (Elitek) para reducir las concentraciones de ácido úrico.

Al igual que con LLA, el tratamiento contra LMA consiste de varias fases. Por lo general, el tratamiento incluye tratamiento de inducción y luego tratamiento de consolidación intensiva. El tratamiento de inducción consiste en quimioterapia intensiva para efectuar la aplasia de la médula ósea. Durante este período a menudo se requiere transfusión de apoyo y tratamiento con anti-microbianos.

El trasplante de médula ósea o de células madre se considera para personas con LLA y LMA que son insensibles a otras formas de tratamiento[32]. Dado el riesgo de complicaciones, habitualmente el trasplante de médula ósea no se recomienda a personas mayores de entre 50 y 55 años de edad[32].

PUNTOS CLAVE

LEUCEMIAS

- Las leucemias son neoplasias malignas que surgen por la transformación de una sola línea de elementos formes de la sangre derivada de células madre hematopoyéticas.
- Puesto que las células leucémicas son inmaduras y poco diferenciadas, proliferan con rapidez y tienen una vida prolongada; no funcionan con normalidad, interfieren con la maduración de los elementos formes normales de la sangre y circulan en el torrente sanguíneo; cruzan la barrera hematoencefálica e infiltran muchos órganos del cuerpo.

Leucemias crónicas

En contraste con las leucemias agudas, las leucemias crónicas son enfermedades en las que proliferan más células mieloides y linfoides completamente diferenciadas. Al igual que con la leucemia aguda, hay 2 tipos principales de leucemia crónica: LLC y LMC. En 2011 la primera representó alrededor de 14 570 nuevos casos y 4 380 decesos en Estados Unidos[37]. Es sobre todo una enfermedad de los adultos mayores. En el momento del diagnóstico el promedio de edad es de aproximadamente 72 años. Rara vez se detecta en personas menores de 40 años y es en extremo rara en niños[37]. La LMC representó 5 150 nuevos diagnósticos y 270 decesos en 2011 en Estados Unidos[38]. Al igual que con LLC es un trastorno detectado de manera predominante en adultos mayores, con promedio de edad de cerca de 67 años en el momento del diagnóstico[38].

Leucemia linfocítica crónica. La LLC, una enfermedad clonal de los linfocitos B_{12}, es la forma más común de leucemia en adultos en el mundo occidental. En el pasado, la LLC se consideraba como una enfermedad homogénea de células B mínimamente autorrenovadas, inmaduras, no inmunocompetentes, las que se acumulan debido al fallo de los mecanismos apoptóticos. Algunas personas con LLC sobreviven muchos años sin tratamiento y con el paso del tiempo sucumben a enfermedades sin relación, en tanto que otras tienen una enfermedad rápidamente mortal a pesar del potente tratamiento. Se cree que su heterogeneidad refleja diferencias en mutaciones del gen v de la inmunoglobulina, expresión de marcadores CD de la superficie celular (p. ej., CD38) y presencia de la proteína asociada con ZAP-70. La ZAP-70 es una

proteína intracelular que propaga las señales de activación enviadas a las células T y a las células citolíticas naturales por sus receptores superficiales para antígenos. Rara vez se detecta en células B normales, pero sí en personas con LLC. Los individuos con células leucémicas que presentan pocas o ninguna mutación del gen V, o con muchas células de $CD38^+$ o $ZAP\text{-}70^+$, a menudo experimentan un curso agresivo, en tanto que los que tienen mutaciones del gen V pero pocas células de $CD38^+$ o $ZAP\text{-}70^+$ por lo general siguen un curso indolente[39].

Los signos y síntomas clínicos de LLC se relacionan en gran medida con la infiltración progresiva de la médula ósea y tejidos linfoides por linfocitos neoplásicos y con defectos inmunitarios secundarios. En general, los enfermos con la forma poco activa de LLC son asintomáticos en el momento del diagnóstico, y la linfocitosis se detecta en un hemograma completo obtenido a causa de otro trastorno sin relación. A medida que la enfermedad avanza, los ganglios linfáticos aumentan de tamaño poco a poco y otros ganglios son afectados, a veces en zonas poco comunes, como el cuero cabelludo, órbitas, faringe, pleura, tubo digestivo, hígado, próstata y gónadas. Las personas con la forma agresiva de LLC sufren una secuencia más rápida de deterioro clínico, caracterizada por aumento de linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, fiebre, dolor abdominal, adelgazamiento, anemia progresiva y trombocitopenia, además de rápido aumento de linfocitos.

La hipogammaglobulinemia es común en LLC, en especial en personas con enfermedad avanzada. El incremento en la susceptibilidad a infecciones refleja la incapacidad para producir anticuerpos específicos y activación anómala del complemento. Los microorganismos infecciosos más frecuentes son aquellos que requieren opsonización para poder eliminarlos, como *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

El factor diagnóstico distintivo de LLC es la linfocitosis aislada. Por lo general, el conteo de glóbulos blancos es de más de 20 000/µl, pero podría llegar a varios cientos de miles. Casi siempre, del 75% al 98% son linfocitos. El hematocrito y las plaquetas son normales cuando se presenta la enfermedad. Las pruebas para determinar la presencia de formas mutadas del gen de la inmunoglobulina (que en la actualidad se detecta sólo en laboratorios de investigación) y la expresión del antígeno de superficie de C38 y la proteína ZAP-70 se podrían usar para establecer si la leucemia es de tipo poco activo o del agresivo. Los estudios citogenéticos también podrían proporcionar información para el pronóstico. El descubrimiento de delección del cromosoma 17p u 11q es un indicador de mal pronóstico[39].

El tratamiento para LLC casi siempre depende de la presencia de indicadores pronósticos[39]. Las personas con la forma de bajo riesgo o poco activa de LLC no requieren tratamiento específico durante muchos años después del diagnóstico y, con el tiempo, mueren por causas aparentemente sin ninguna relación. Es importante transmitir a pacientes con esta enfermedad la tranquilidad de que pueden llevar una vida normal durante muchos años. Un número considerable de personas con enfermedad de riesgo intermedio podrían permanecer estables también durante muchos años, en tanto que otras podrían padecer complicaciones y necesitar tratamiento en unos cuantos meses. La mayoría de quienes presentan LLC de alto riesgo requieren tratamiento incluso en el momento del diagnóstico. Complicaciones como anemia hemolítica autoinmunitaria o trombocitopenia podrían necesitar tratamiento con corticoesteroides o esplenectomía.

En personas más jóvenes con enfermedad del tipo agresivo, un tratamiento optativo es el trasplante de células madre depresor (destrucción de células de médula ósea por radiación o quimioterapia) o no mielodepresor. En el tipo de trasplante que no es mielodepresor, el objetivo es deprimir la médula, destruir las células leucémicas mediante los linfocitos del donador, lo que se conoce como efecto «trasplante contra leucemia», y la recuperación de la médula con las células del donador.

Leucemia mielógena crónica. Es un trastorno de las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales. Se caracteriza por una proliferación excesiva de granulocitos, precursores eritroides y megacariocitos de la médula. Las células de LMC presentan una anomalía citógena distintiva, el ya descrito *cromosoma Filadelfia*[4]. Se cree que la LMC surge cuando una célula madre hematopoyética pluripotencial adquiere un cromosoma Filadelfia. Aunque la LMC se origina en las células madre pluripotenciales, los precursores de los granulocitos siguen siendo el tipo celular leucémico dominante.

En general, el curso clínico de LLC se divide en 3 fases:

1. Fase crónica de duración variable.
2. Una fase corta acelerada.
3. Una fase terminal de crisis de blastos.

El inicio de la fase crónica casi siempre es lento, con síntomas inespecíficos, como debilidad o adelgazamiento. El hallazgo de laboratorio más característico es leucocitosis con tipos de células de granulocitos

inmaduros en la sangre periférica. Hay anemia y, finalmente, trombocitopenia. La anemia causa astenia, cansancio y disnea por esfuerzo. A menudo la esplenomegalia está presente en el momento del diagnóstico; la hepatomegalia es menos común y la linfadenopatía es relativamente rara.

La fase acelerada de la LMC se caracteriza por crecimiento del bazo y síntomas progresivos. A menudo, la esplenomegalia causa una sensación de plenitud abdominal y molestias. Confirman la transformación a la fase acelerada un aumento en la cantidad de basófilos y más células inmaduras en la sangre o médula ósea. En esta fase aparecen los síntomas constitucionales, como fiebre baja, sudores nocturnos, dolor de huesos y adelgazamiento, debido a la rápida proliferación e hipermetabolismo de las células leucémicas. Las hemorragias y los hematomas fáciles podrían surgir a causa de las plaquetas disfuncionales. Por lo general, la fase acelerada es corta: de 6 a 12 meses.

La fase terminal de crisis de blastos de LMC representa la evolución a leucemia aguda; se caracteriza por un aumento de precursores mieloides en la sangre, sobre todo blastocitos. Los síntomas constitucionales se vuelven más intensos durante este período y la esplenomegalia podría aumentar de manera notable. Los infiltrados aislados de células leucémicas son capaces de afectar piel, ganglios linfáticos, huesos y SNC. Puede haber síntomas de leucostasis con cantidades muy altas de blastos (>100 000 células/µl).

Una característica diagnóstica de LMC es una cantidad elevada de glóbulos blancos (una cantidad media de 150 000/µl en el momento del diagnóstico), aunque en algunos casos sólo hay un moderado incremento. El signo distintivo de la enfermedad es la presencia del producto del gen BCR-ABL, que se detecta en la sangre periférica[40]. Lo anterior se logra mejor mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), la que ha reemplazado a la citogenética para identificar el cromosoma Filadelfia. El examen de médula ósea no es necesario para el diagnóstico, pero es útil para el pronóstico y para detectar otras anomalías cromosómicas.

Entre los objetivos del tratamiento de LMC están la respuesta hematológica caracterizada por hematograma normalizado; una respuesta citogenética demostrada por la reducción o eliminación del cromosoma Filadelfia en la médula ósea, y una respuesta molecular confirmada por la eliminación de la proteína de fusión BCR-ABL[40]. El único tratamiento curativo disponible para LMC es el trasplante alogénico de médula ósea o de células madre. Los trasplantes mielodepresores están disponibles para niños, y adultos menores de 60 años de edad que tienen un donador que sea hermano

compatible con HLA o un donador compatible molecular que no sea de la familia. Los trasplantes no mielodepresores o «minitrasplantes» se sugieren a personas menores de 70 años de edad que tienen hermanos compatibles con HLS o donadores compatibles con HLA que no son familiares.

Discrasias de células plasmáticas

Se caracterizan por expansión de un solo clon de células plasmáticas productoras de inmunoglobulina y un aumento resultante en las concentraciones de suero de una sola inmunoglobulina monoclonal o sus fragmentos. Entre las discrasias de células plasmáticas están el mieloma múltiple, plasmacitoma localizado (mieloma solitario), linfoma linfoplasmacítico, amiloidosis primaria o inmunocítica debida a la producción excesiva de cadenas ligeras, y gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI).

La *gammapatía monoclonal de significado indeterminado* se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina monoclonal en el suero, sin otros hallazgos de mieloma múltiple. Se considera que GMSI es una condición premaligna[41]. Por año, cerca del 2% de personas con GMSI padecerán discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple, linfoma linfoplasmacítico o amiloidosis). La fuerte relación entre GMSI y mieloma múltiple hace pensar que un primer fenómeno oncogénico produce GMSI y un segundo fenómeno origina mieloma múltiple[4].

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tumor de células B de células plasmáticas diferenciadas terminales. Alrededor de 21 700 nuevos diagnósticos de mieloma múltiple se establecieron en Estados Unidos en 2012 y casi 10 710 personas con mieloma múltiple fallecieron ese año[42]. Se detecta con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años de edad, y el promedio de edad de las personas con esta enfermedad es de 71 años.

Se desconoce la causa del mieloma múltiple. Los supuestos factores de riesgo incluirían estimulación crónica inmunitaria, trastornos autoinmunitarios, exposición a radiación ionizante y exposición laboral a plaguicidas o herbicidas (p. ej., dioxina)[43]. El mieloma se ha relacionado con la exposición al «agente naranja» durante la guerra de Vietnam. Una variedad de virus se ha relacionado con la patogénesis de esta enfermedad.

Patogénesis. El mieloma múltiple se caracteriza por proliferación de células plasmáticas malignas en la médula ósea y lesiones óseas osteolíticas en todo el sistema esquelético (figura 28-14). De manera similar a los tumores hematopoyéticos, ahora se reconoce que el mieloma múltiple se relaciona con anomalías cromosómicas, como delecciones de 13q y translocaciones que tienen que ver con el locus de IgG en el cromosoma 14[32]. Una pareja de fusión es un gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos en el cromosoma 4, el que está truncado para producir un receptor activo constitutivamente. Los cambios también se observan en el microambiente de la médula ósea, incluso la inducción de angiogénesis, la supresión de la inmunidad mediada por células y el desarrollo de ciclos de señalización paracrina que requieren citocinas como IL-6 y factor de crecimiento vascular endotelial. Otros factores de crecimiento que se relacionan con el mieloma múltiple son el factor estimu lante de colonias de granulocitos, interferón a e IL-10, entre otros. Se cree que en el mieloma múltiple las lesiones en hueso tienen que ver con aumento en la expresión por parte de los osteoblastos del activador del receptor del ligando del factor kB nuclear (NFkB) (RANKL)[32].

Una de las características resultantes de los osteoclastos proliferantes en el mieloma múltiple es la producción sin regulación de un anticuerpo monoclonal conocido como *proteína M*, porque en la electroforesis de proteínas se detecta como un pico de M. La mayoría de las veces, la proteína M es IgG (60%) o IgA (20% al 25%)[41]. En el restante 15% al 20% de los casos, las células plasmáticas producen sólo proteínas anómalas, denominadas *proteínas de Bence Jones*, que constan de cadenas ligeras de la molécula de inmunoglobulina. Debido a su bajo peso molecular, las proteínas de Bence Jones son rápidamente excretadas en la

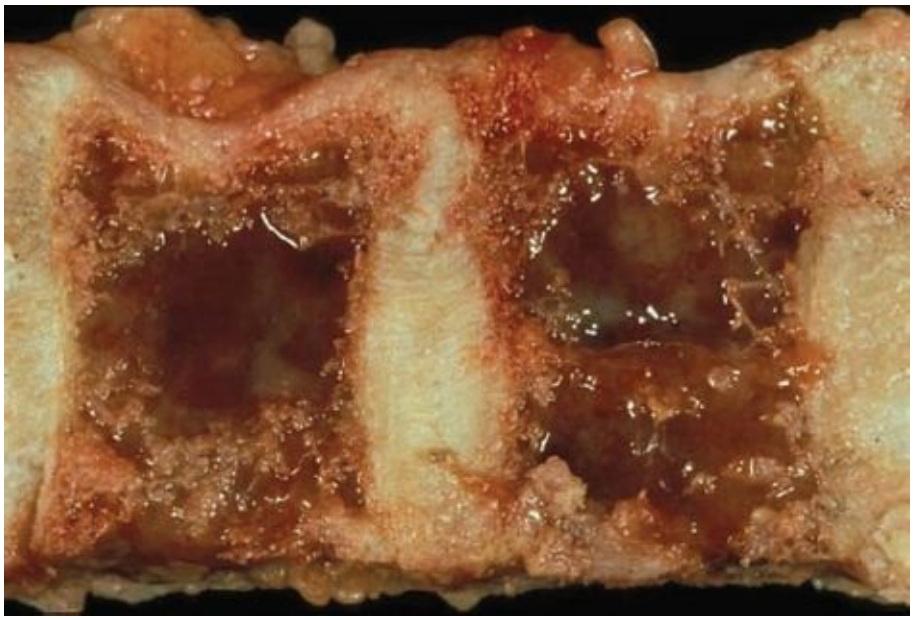


FIGURA 28-14 • Mieloma de células plasmáticas. En la vértebra se ilustran varias lesiones óseas líticas (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. En el mieloma múltiple los principales lugares afectados son huesos y médula ósea. Además de la proliferación anómala de células plasmáticas de la médula, existe proliferación y activación de osteoclastos, lo que ocasiona resorción y destrucción óseas (figura 28-15). Este aumento en la resorción ósea predispone a la persona a fracturas patológicas e hipercalcemia. Las paraproteínas secretadas por las células plasmáticas a veces aumentan la viscosidad de los líquidos corporales y se podrían descomponer en amiloides, una sustancia proteinácea que se deposita entre las células, causando insuficiencia cardíaca y nefropatía. Aunque el mieloma múltiple se caracteriza por la excesiva producción de inmunoglobulina monoclonal, por lo general están deprimidas las concentraciones de inmunoglobulinas normales. Esto contribuye a una susceptibilidad general a infecciones bacterianas recurrentes.

Además, las células plasmáticas malignas forman plasmacitomas (tumores de células plasmáticas) en hueso y lugares de tejido liso. El sitio más común de plasmacitomas de tejido liso es el tubo digestivo. La formación de plasmacitomas en hueso se relaciona con destrucción ósea y dolores locales. Las lesiones osteolíticas y las fracturas pueden observarse en huesos axiales del esqueleto y huesos largos proximales. De manera esporádica, las lesiones afectan la columna vertebral, lo que ocasiona colapso de las vértebras y compresión de la médula espinal.

El dolor óseo es uno de los primeros síntomas que se manifiestan en cerca de 3 cuartas partes de todos los individuos diagnosticados con mieloma múltiple. La destrucción ósea también daña la producción de eritrocitos y leucocitos, y predispone al paciente a anemia e infecciones recurrentes. Muchas personas experimentan adelgazamiento y debilidad. Se presenta insuficiencia renal en casi la mitad de los pacientes con mieloma múltiple, además de manifestaciones neurológicas causadas por neuropatía o compresión de la médula espinal.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de mieloma múltiple se basa en manifestaciones clínicas, pruebas de sangre y examen de la médula ósea[41]. La tríada clásica de plasmacitosis de médula ósea (más del 10% de células plasmáticas), lesiones líticas en hueso y el pico de la proteína M en suero o la presencia de las proteínas de Bence Jones en la orina es definitiva para el diagnóstico de mieloma múltiple. Las radiografías óseas son importantes para establecer la presencia de las lesiones óseas. La anemia es casi universal. Otros hallazgos de laboratorio son hipercalcemia y velocidad de sedimentación de eritrocitos elevada, así como signos de insuficiencia renal.

El tratamiento de mieloma múltiple está cambiando con rapidez[41,42]. Durante varias décadas, melfalán (un fármaco alquilante) y prednisona han permanecido como piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad. La exposición acumulativa a melfalán se relaciona con un aumento en el riesgo de toxicidad de médula, como mielodisplasia, leucemia aguda y producción deteriorada de células madre. Ésta es una consideración importante en personas que son candidatas a trasplante de células madre autólogo. La adición de antraciclinas, otros fármacos alquilantes, e interferón ha mejorado muy poco los resultados del tratamiento. La incorporación de nuevas clases de medicamentos ha implicado un cambio en los regímenes de tratamiento anteriores, sin que se hayan excluido los enfoques tradicionales.

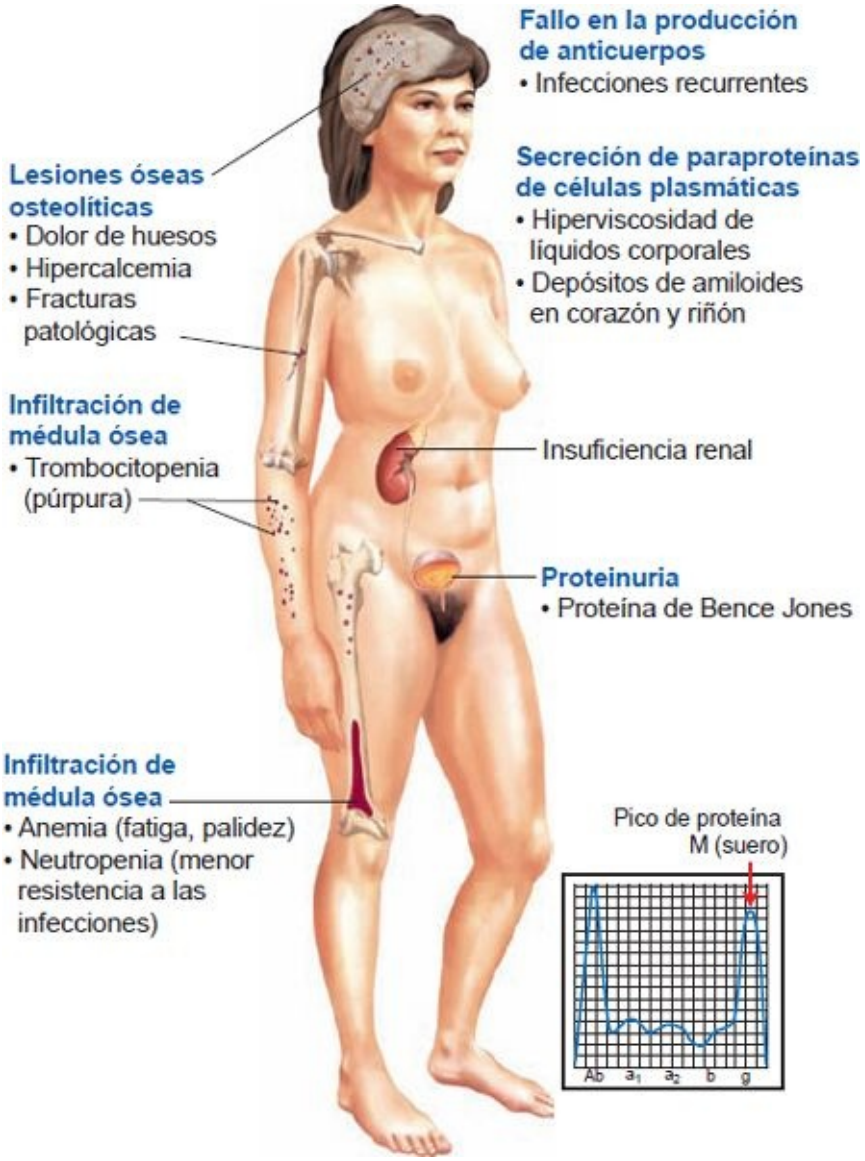


FIGURA 28-15 • Características clínicas del mieloma múltiple.

En trasplante autólogo de células madre las dosis altas de quimioterapia constituyen el tratamiento apropiado de primera línea en el caso de personas menores de 70 años de edad con diagnóstico reciente de mieloma múltiple. El trasplante alogénico proporciona períodos prolongados sin enfermedad y cura potencial, pero a un alto costo de mortalidad relacionado con el tratamiento. Debido a esto, se podrían realizar «minitrasplantes» usando quimioterapia no mielodepresora para conseguir inmunodepresión suficiente para permitir el injerto del donador y evitar el efecto injerto-contra tumor.

RESUMEN

Los linfomas (LNH y LH) son neoplasias malignas de células nativas de tejido linfoide que se origina en las estructuras linfoides secundarias, como los ganglios linfáticos y MALT. Los LNH son un grupo de trastornos neoplásicos que se originan en los tejidos linfoides, por lo general en los ganglios linfáticos. Son multicéntricos en su origen y se diseminan de manera precoz a varios tejidos linfoides de todo el organismo, en especial del hígado, bazo y médula ósea. El LH se caracteriza por crecimiento indoloro y progresivo de un solo ganglio o grupo de ganglios. Se cree que se originan en una zona del sistema linfático y, si no se trata, se propaga en toda la red linfática.

Las leucemias son neoplasias malignas de las células precursoras hematopoyéticas que se originan en la médula ósea.

Se clasifican según el tipo celular (es decir, linfocíticas o mielocíticas) y en agudas o crónicas. Las leucemias linfocíticas se relacionan con linfocitos inmaduros, y sus progenitores que se originan en la médula ósea pero que se infiltran en bazo, ganglios linfáticos, SNC y otros tejidos. Las leucemias mielógenas se vinculan con las células madre mieloides pluripotenciales en médula ósea y obstaculizan la maduración de todos los elementos formes de la sangre, incluso granulocitos, eritrocitos y trombocitos.

Las leucemias agudas (es decir, LLA, la que afecta sobre todo a niños, y LMA, que se presenta sobre todo en adultos) inician de manera abrupta con síntomas de función deprimida de médula ósea (anemia, cansancio, hemorragias e infecciones); dolor de huesos y linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia. Las leucemias crónicas, que afectan sobre todo a

adultos, tienen un inicio más insidioso. La LLC a menudo tiene el curso clínico más favorable, por lo que muchas personas viven tiempo suficiente para morir por otras causas sin relación. El curso de la LMC es lento y progresivo, y se transforma a un curso parecido al de LMA.

El mieloma múltiple es una discrasia de células plasmáticas que se caracteriza por expansión de un solo clon de células plasmáticas que producen inmunoglobulina, por lo que hay un aumento en las concentraciones séricas de una sola inmunoglobulina monoclonal o de sus fragmentos. Los principales lugares afectados con mieloma múltiple son hueso y médula ósea. Además de la proliferación anómala de células plasmáticas de la médula hay proliferación y activación de osteoclastos que causan resorción y destrucción óseas, y que a la vez predisponen a un aumento en el riesgo de fracturas patológicas y surgimiento de hipercalcemia. La

paraproteínas secretadas por las células plasmáticas podrían causar un aumento en la viscosidad de los líquidos corporales y desdoblarse en amiloides, una sustancia proteinácea que se deposita entre las células, lo que puede provocar insuficiencia cardíaca y neuropatía. La afectación de la médula ósea incrementa el riesgo de contraer infecciones, debido a la inmunidad humoral y mediada por células deprimidas, y anemia, dada la producción deficiente de glóbulos rojos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una madre lleva a su pequeño hijo de 4 años de edad a la clínica pediátrica porque manifiesta irritabilidad, pérdida de apetito, fiebre baja y palidez; también dice que le duelen las piernas. Las pruebas de sangre revelan anemia, trombocitopenia y aumento de leucocitos con linfocitos atípicos. Se confirma un diagnóstico de LLA.

   A. ¿Cuál es el origen de la anemia, trombocitopenia, aumento de leucocitos y linfocitos atípicos que se detectan en el niño?

   B. Explique la causa de la fiebre, palidez, hemorragias y dolor en los huesos del niño.

   C. Se informa a los padres que el tratamiento preferido para LLA es quimioterapia con altas dosis, a fin de lograr una remisión. Explique el argumento para usar quimioterapia contra la leucemia.

   D. Se dice a los padres que el niño requiere quimioterapia intratecal

administrada mediante una punción lumbar. ¿Por qué es necesario este tratamiento?

2. Un varón de 36 años se presenta en la clínica del cuidado de la salud con fiebre, sudores nocturnos, adelgazamiento y sensación de plenitud en el estómago. Una biopsia de ganglios linfáticos revela un diagnóstico de LNH.

   A. Si bien los linfomas se originan en cualquiera de los tejidos linfoides del organismo, la mayoría se origina en los ganglios linfáticos, y la mayor parte (80% al 85%) en células B. Plantee una hipótesis de por qué en general las células B son más afectadas que las células T.

   B. Los anticuerpos monoclonales se están aplicando en el tratamiento contra LNH. Explique cómo ejercen su efecto estos fármacos y por qué son específicos para los linfomas de células B.

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. McCullough J., Kahn J., Adamson J., et al. (2008). Hematopoietic growth factors—use in normal blood and stem cell donors: Clinical and ethical issues. *Transfusion* 48(9), 2008–2025.
3. Ross M. H., Pawline W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Polovich M., Whitford J. M., Olsen M. (Eds.) (2009). *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (3rd ed.). Pittsburgh, PA: ONS Publishing Division.
6. Freifield A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A., et al. (2011). Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer: 2010 update by the IDS of A. *Infectious Diseases Society of America*. [Online]. Available: http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/FN.pdf#search=%22neutropenia%22. Retrieved December 20, 2011.
7. Kurnikova M., Maschan M., Dinova E., et al. (2011). Four novel ELANE mutations in patients with congenital neutropenia. *Pediatric Blood & Cancer* 57(2), 332–335.
8. Skokowa J., Germeshausen M., Zeidler C., et al. (2007). Severe congenital neutropenia: Inheritance and pathophysiology. *Current Opinion in Hematology* 14(1), 22–28.
9. Walkovich K., Boxer L. A. (2011). Congenital neutropenia in a newborn. *Journal of Perinatology* 31(Suppl): S22–S23.
10. Andreoli T. E., Benjamin I. J., Griggs R. C., et al. (2010). *Andreoli and Carpenter's essentials of medicine* (8th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
11. Capsoni F., Sarzi-Puttini P., Zanella A. (2005). Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Research and Therapy* 7, 208–214.
12. Wilkes G. M., Barton-Burke M. (2011). *2010 oncology drug handbook*. Sudbury, MA: Jones & Bartlett.
13. Mauk K. (Ed.). (2009). *Geriatric nursing care* (2nd ed.). St. Louis, MO: Elsevier.

14. Schwartzberg L. S. (2006). Neutropenia: Etiology and pathogenesis. *Clinical Cornerstone* 8(Suppl 5), S5–S11.
15. Lehne R. A. (2010). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
16. Schouten H. C. (2006). Neutropenia management. *Annals of Oncology* 17(Suppl 10), x85–x89.
17. Gabay M., Tanzi M. (2010). Guidelines for the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology News* 13(1), 115–122.
18. Marrs J. H. (2006). Care of patients with neutropenia. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 10(2), 164–166.
19. Luzuriage K., Sullivan J. L. (2010). Infectious mononucleosis. *New England Journal of Medicine* 362(21), 1993–2000.
20. King J. (2009). Infectious mononucleosis. *Nurse Practitioner* 34(11), 42–45.
21. Ebell M. H. (2004). Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *American Family Physician* 70, 1279–1287, 1289–1290.
22. Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing*. Philadelphia, PA: FA Davis.
23. American Cancer Society. (2011). Non-Hodgkin lymphoma. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/Non-HodgkinLymphoma/OverviewGuide/non-hodgkin-lymphoma-overview-what-causes. Retrieved December 20, 2011.
24. American Cancer Society. (2011). Non-Hodgkin lymphoma in children. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/Non-HodgkinLymphomainChildren/OverviewGuide/non-hodgkin-lymphoma-in-children-overview-w. Retrieved December 20, 2012.
25. National Cancer Institute. (2011). Most common cancers. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/commoncancers. Retrieved December 20, 2012.
26. Armitage J. O. (2005). Staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Radiologic Clinics of North America* 45, 69–83.
27. American Cancer Society. (2011). Hodgkin disease. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/HodgkinDisease/OverviewGuide/hodgkin-disease-overview-key-statistics. Retrieved December 20, 2011.
28. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L., et al. (2011). The 2008 WHP classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood* 117, 5019–5032.
29. American Cancer Society. (2011). AML. [Online]. Available: http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acutelymphocyticallinadults/index. Retrieved December 20, 2011.
30. Cortes J., Hochhaus A., Hughes T., et al. (2011). Front line and salvage therapies with tyrosine kinase inhibitors and other treatments in chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 29(5), 524–531.
31. American Cancer Society. (2011). ALL. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-AcuteLymphocyticALLinAdults/DetailedGuide/leukemia-acute-lymphocytic-key-statistics. Retrieved December 20, 2011.
32. Yarbro C. H., Wujcik D., Gobel B. H. (Eds.). (2011). *Cancer nursing: Principles and practice* (7th ed.). Sudbury, MA: Jones & Bartlett.
33. Steensma D. P. (2011). Oddballs: Acute leukemias of mixed phenotype and ambiguous origin. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 25(6), 1235–1253.
34. Sanz M. A. (2006). Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology (American Society of Hematology Education Program)* 2006, 147–155.
35. Seiter K. P., Sarlis N. J., Kim E. S. (2011). Management of hyperuricemia in adults with or at risk of tumor lysis syndrome. *Community Oncology* 8(4), 163–170.
36. Bose P., Qubalah O. (2011). A review of tumor lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 36(3), 299–326.
37. American Cancer Society. (2011). CLL. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-ChronicLymphocyticCLL/DetailedGuide/leukemia-chronic-lymphocytic-key-statistics. Retrieved

December 20, 2011.
38. American Cancer Society. (2011). CML. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-ChronicMyeloidCML/DetailedGuide/leukemia-chronic-myeloid-myelogenous-key-statistics. Retrieved December 20, 2011.
39. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2010). Chronic lymphocytic leukemia treatment. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional/page2. Retrieved December 22, 2012.
40. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2010). Chronic myelogenic leukemia treatment. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/HealthProfessional. Retrieved December 22, 2012.
41. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2010). Plasma cell neoplasms. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional. Retrieved December 22, 2012.
42. American Cancer Society. (2012). Multiple myeloma. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/MultipleMyeloma/DetailedGuide/multiple-myeloma-key-statistics. Retrieved March 21, 2012.
43. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2011). Studying the natural course of precursor conditions to multiple myeloma. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/092011/page7. Retrieved December 22, 2012.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 8

Trastornos de la función cardiovascular

El Sr. Brown, un hombre de 65 an os de edad, acude debido a su preocupacion por la presion arterial alta. En fecha reciente se midio la presion arterial en una tienda y la lectura sugirio que debia consultar al medico. Hace cerca de 8 anos, se le prescribio un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para reducir su presion arterial, que estaba en cifras de «hipertension limitrofe». En aquel momento rechazo un diuretico porque tenia el efecto colateral de miccion frecuente. Completo la prescripcion de 30 dias, penso que estaba curado y nunca surtio de nuevo su prescripcion ni acudio a seguimiento con el medico.

Su padre murio a los 70 anos por «un ataque cardiaco», se le habia diagnosticado hipertension y un aneurisma aortico abdominal entre los 50 y los 60 anos de edad. El Sr. Brown dejo de fumar antes de los 30 anos de edad y toma una copa de vino ocasional. Refiere disnea con el esfuerzo y niega dolor toracico. Sus signos vitales son los siguientes: presion arterial, 160/90 mm Hg; pulso, 90 lpm; frecuencia respiratoria, 16/min; temperatura 37 °C; talla 170 cm; peso 8,2 kg; e indice de masa corporal (IMC), 28,9 (clasificado como sobrepeso). La exploracion fisica revela distension venosa yugular (DVY); un intenso soplo sistolico de eyeccion sin fremito audible (abreviado como SSE III/VI); y edema bilateral ligero en las 2 extremidades inferiores. Una electrocardiografia (ECG) revela multiples incidencias de contracciones auriculares prematuras (CAP). El ECG tambien muestra hipertrofia ventricular izquierda y crecimiento auricular, con fraccion de eyeccion (FE) del 40%. Su perfil de lipoproteinas en ayuno es el siguiente: colesterol total, 260; colesterol LBD, 150; colesterol LAD, 35; y trigliceridos, 150 (todos en mg/dl). Al Sr. Brown se le diagnostica hipertension, hipercolesterolemia e insuficiencia

cardiaca. Segun el sistema de clasificacion de la New York Heart Association, su insuficiencia cardiaca se clasifica como clase II (NYHA II), lo que significa que sus sintomas son leves. Se le prescribe una estatina, un bloqueador del receptor β-adrenergico, un diuretico y un inhibidor de la ECA, y se programa para cateterismo cardiaco. Tambien se instruye al Sr. Brown sobre la importancia de la atencion de seguimiento y se le proporciona un plan en la dieta bajo en sodio y en colesterol, asi como un regimen de ejercicio (para despues del cateterismo cardiaco). La fisiopatologia de la hipertension, hipercolesterolemia e insuficiencia cardiaca del Sr. Brown se trata en los capitulos 29 a 34.

Estructura y función del sistema cardiovascular

29

Jaclyn Conelius

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCULATORIO
- Circulaciones pulmonar y sistémica
- Distribución de volumen y de presión

PRINCIPIOS DEL FLUJO SANGUÍNEO
- Relaciones entre flujo sanguíneo, presión y resistencia
  - *Resistencia al flujo*
  - *Velocidad y superficie transversal*
  - *Flujo laminar frente a flujo turbulento*
- Tensión de la pared, radio y presión
- Distensibilidad y adaptabilidad

FUNCIÓN DEL CORAZÓN COMO BOMBA
- Anatomía funcional del corazón
  - *Pericardio*
  - *Miocardio*
  - *Endocardio*
  - *Válvulas cardíacas y esqueleto fibroso*
- Ciclo cardíaco
  - *Sístole y diástole ventricular*
  - *Llenado y contracción auricular*

Regulación del funcionamiento cardíaco
Precarga
Poscarga
Contractilidad cardíaca
Frecuencia cardíaca
CIRCULACIÓN SISTÉMICA Y CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO
Vasos sanguíneos
Músculo liso vascular
Sistema arterial
Pulsaciones de la presión arterial
Sistema venoso
Control local y humoral del flujo sanguíneo
Autorregulación de corto plazo
Regulación de largo plazo del flujo sanguíneo
Control humoral de la función vascular
MICROCIRCULACIÓN Y SISTEMA LINFÁTICO
Estructura y función de la microcirculación
Estructura y función de los capilares
Control del flujo sanguíneo en la microcirculación
Intercambio entre capilar y líquido intersticial
Fuerzas hidrostáticas
Fuerzas osmóticas
Balance de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas
Sistema linfático
CONTROL NEURAL DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA
Regulación del sistema nervioso autónomo
Regulación autonómica de la función cardíaca
Regulación autonómica de la función vascular
Neurotransmisores autonómicos
Respuestas del sistema nervioso central

La principal función del *sistema circulatorio*, que consiste en el corazón y los vasos sanguíneos, es el transporte. El sistema circulatorio lleva el oxígeno y los nutrimentos necesarios para los procesos metabólicos a los tejidos. Transporta productos de desecho del metabolismo celular a los riñones y otros órganos excretores para su eliminación. También hace circular los electrolitos y hormonas necesarias para regular la función corporal. Además, el sistema

regulatorio tiene un papel importante en la regulación de la temperatura corporal porque traslada el calor central a la periferia, de donde se disipa al ambiente externo.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la función y distribución del flujo sanguíneo y la presión arterial en las circulaciones sistémica y pulmonar.
- Explicar la relación entre el volumen sanguíneo y la presión arterial en las arterias, venas y capilares del sistema circulatorio.

Circulaciones pulmonar y sistémica

El sistema circulatorio puede dividirse en 2 partes:

- La *circulación pulmonar*, que desplaza sangre por los pulmones y crea un vínculo con la función de intercambio gaseoso del sistema respiratorio.
- La *circulación sistémica*, que suministra a todos los demás tejidos del cuerpo (figura 29-1).

La circulación pulmonar consiste en las cámaras derechas del corazón, la arteria pulmonar, capilares pulmonares y venas pulmonares. Los grandes vasos pulmonares son peculiares, ya que la arteria pulmonar es la única arteria que transporta sangre venosa y las venas pulmonares son las únicas venas que transportan sangre arterial. La circulación pulmonar se considera de baja presión y baja resistencia, ya que es un sistema corto que sólo incluye la sangre que llega y sale de los pulmones. La baja presión de la circulación pulmonar permite que la sangre se desplace por los pulmones con más lentitud, lo que es importante para el intercambio gaseoso. La circulación sistémica consiste en las cámaras izquierdas del corazón; la aorta y sus ramificaciones; los capilares que irrigan el cerebro y los tejidos periféricos; y el sistema venoso sistémico y la vena cava. Las venas de la parte inferior del cuerpo se fusionan para formar la vena cava inferior y las de la cabeza y las extremidades superiores se fusionan para formar la vena cava superior; las 2 venas cavas drenan en el lado derecho del corazón. Esta circulación es más

compleja y tiene presiones más altas, ya que incluye un árbol vascular complejo que presenta una resistencia sustancial al flujo de sangre por los efectos de la gravedad.

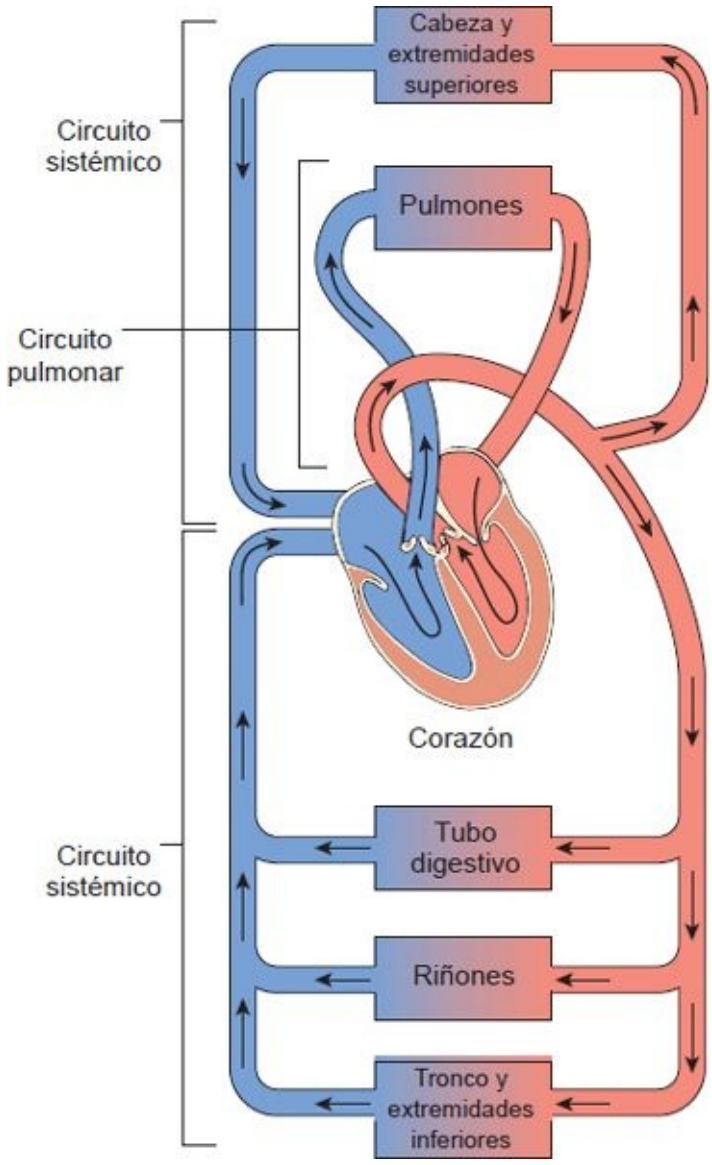


FIGURA 29-1 • Circulaciones sistémica y pulmonar. El lado derecho del corazón bombea sangre a los pulmones; el izquierdo la bombea a la circulación sistémica.

El corazón, que impulsa la sangre por el sistema circulatorio, consiste en 2 bombas. El corazón derecho impulsa la sangre por los vasos donde se intercambian los gases en los pulmones, y el corazón izquierdo impulsa la sangre por los vasos que irrigan a todos los demás tejidos del cuerpo. Además, cada lado del corazón se divide en 2 cámaras, una *aurícula* y un *ventrículo*. Las aurículas funcionan como reservorios para la sangre que regresa al corazón

desde el cuerpo y los pulmones, y como bombas auxiliares que ayudan al llenado de los ventrículos. Los ventrículos son las principales cámaras de bombeo del corazón. El ventrículo derecho bombea la sangre por la arteria pulmonar a los pulmones y el izquierdo la bombea por la aorta hacia la circulación sistémica. Las cámaras ventriculares del lado derecho e izquierdo del corazón tienen válvulas unidireccionales de entrada y salida que actúan de manera recíproca (es decir, un grupo de válvulas se abre mientras el otro se cierra) para controlar la dirección del flujo sanguíneo por las cámaras cardíacas.

Como es un sistema cerrado, la función efectiva del sistema circulatorio requiere que ambos lados del corazón bombeen la misma cantidad de sangre en un tiempo determinado. Si el gasto del corazón izquierdo fuera menor al del corazón derecho, la sangre se acumularía en la circulación pulmonar. De igual forma, si el corazón derecho bombeara con menos efectividad que el izquierdo, la sangre se acumularía en la circulación sistémica. Sin embargo, ambos lados del corazón pocas veces eyectan exactamente la misma cantidad de sangre en cada latido. Esto se debe a que la cantidad sangre que regresa al corazón se modifica por las actividades cotidianas, como una respiración profunda o el ponerse de pie después de estar sentado. Estas variaciones latido por latido en el gasto cardíaco se adaptan por la gran capacidad de almacenamiento del sistema venoso que permite los cambios transitorios en el volumen sanguíneo. La acumulación de la sangre ocurre sólo cuando se rebasa la capacidad de almacenamiento del sistema venoso.

PUNTOS CLAVE

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA CIRCULATORIO

- El sistema circulatorio consiste en el corazón, que bombea la sangre; el sistema arterial, que distribuye la sangre oxigenada en los tejidos; el sistema venoso, que reúne la sangre desoxigenada de los tejidos y la regresa al corazón; y los capilares, donde se lleva a cabo el intercambio de gases, nutrimentos y desechos.
- El circulatorio es un sistema cerrado dividido en 2 partes: la circulación pulmonar de baja presión, que vincula la circulación con el intercambio gaseoso en los pulmones, y la circulación sistémica de alta presión que suministra oxígeno y nutrimentos a los tejidos.

Distribución de volumen y de presión

El flujo sanguíneo en el sistema circulatorio depende de un volumen de sangre suficiente para llenar los vasos sanguíneos y una diferencia de presión en el sistema que aporte la fuerza necesaria para mover la sangre en sentido anterógrado. El volumen total de sangre está en función de la edad y el peso corporal, varía desde 85 ml/kg a 90 ml/kg en el recién nacido, hasta 70 ml/kg a 75 ml/kg en el adulto. Como se muestra en la figura 29-2, en un momento determinado cerca del 4% de la sangre se encuentra en el corazón izquierdo; el 16% está en las arterias y arteriolas; el 4% está en los capilares, el 64% está en las vénulas y venas; y el 4% está en el corazón derecho. Las arterias y arteriolas tienen paredes gruesas y elásticas, funcionan como sistema de distribución para llevar la sangre que sale del corazón y tienen la presión más alta. Las arteriolas imponen la mayor parte de la resistencia al flujo circulatorio, por lo que se llaman vasos de resistencia. Son capaces de resistir, ya que sus paredes contienen fibras de músculo liso en toda la periferia. Los capilares son vasos pequeños de paredes delgadas que unen las partes arterial y venosa de la circulación, y permiten el intercambio de oxígeno y metabolitos generados en los diversos tejidos. Por su pequeño tamaño y extensa superficie, los capilares contienen la menor cantidad de sangre. Las vénulas y venas, que contienen el mayor porcentaje de la sangre, son vasos distensibles de paredes delgadas que funcionan como reservorio para recolectar sangre de los capilares y regresarla al corazón derecho.

La sangre se desplaza del lado arterial al venoso de la circulación en favor de un gradiente de presión, se mueve de una región de mayor presión a otra de presión más baja. La distribución de la presión en las distintas partes de la circulación casi siempre es inversa a la distribución de volumen (figura 29-2). La presión en el lado arterial de la circulación, que sólo contiene alrededor de un sexto del volumen sanguíneo, es mucho más alta que la presión en el lado venoso de la circulación, que contiene casi 2 tercios de la sangre. Esta distribución de presión y volumen se debe en gran medida a la estructura y elasticidad relativa de las arterias y venas. Es la diferencia de presión entre los lados arterial y venoso de la circulación (alrededor de 84 mm Hg) lo que aporta la fuerza impulsora al flujo de sangre en la circulación sistémica. La circulación pulmonar tiene una diferencia similar entre presión arterial y venosa, aunque de menor magnitud. Como las circulaciones pulmonar y sistémica están conectadas y funcionan como un sistema cerrado, la sangre puede desplazarse de una circu lación a la otra. En la circulación pulmonar, el volumen sanguíneo (cercano a 450 ml en el adulto) varía desde sólo el 50%

de lo normal hasta el 200% de lo normal. Un aumento en la presión intratorácica, que impide el retorno venoso al lado derecho del corazón, puede producir un desplazamiento transitorio de hasta 250 ml de sangre de la circulación pulmonar a la sistémica. La posición corporal también influye en la distribución de la sangre. En la posición horizontal, cerca del 25% al 30% del volumen sanguíneo total se encuentra en la circulación central. Cuando el sujeto se pone de pie, esta sangre se desplaza a la parte inferior del cuerpo por la fuerza de gravedad. Un desplazamiento de sangre de un sistema al otro tiene un efecto mucho mayor en la circu lación pulmonar que en la sistémica.

RESUMEN

El sistema circulatorio funciona como el sistema de transporte de los nutrimentos y otros materiales hacia los tejidos, también elimina los productos de desecho. El sistema circulatorio puede dividirse en 2 partes: la circulación pulmonar y la circulación sistémica. El corazón bombea sangre por todo el sistema y los vasos sanguíneos sirven como tubos por los que fluye la sangre. El sistema arterial lleva sangre del corazón a los tejidos y las venas la conducen de regreso al corazón. El sistema cardiovascular es un sistema cerrado con un corazón derecho y uno

izquierdo, conectados en serie. La circulación sistémica (que incluye al corazón izquierdo) suministra sangre a todos los tejidos. El corazón derecho produce el flujo sanguíneo para la circulación pulmonar. La sangre se mueve por la circulación en favor de un gradiente de presión y se desplaza del sistema arterial de presión alta al sistema venoso de presión baja. En el sistema circulatorio, la presión mantiene una relación inversa al volumen. La presión del lado arterial de la circulación, que contiene sólo alrededor de un sexto del volumen sanguíneo, es mucho mayor que la presión en el lado venoso de la circulación, que contiene casi 2 tercios de la sangre.

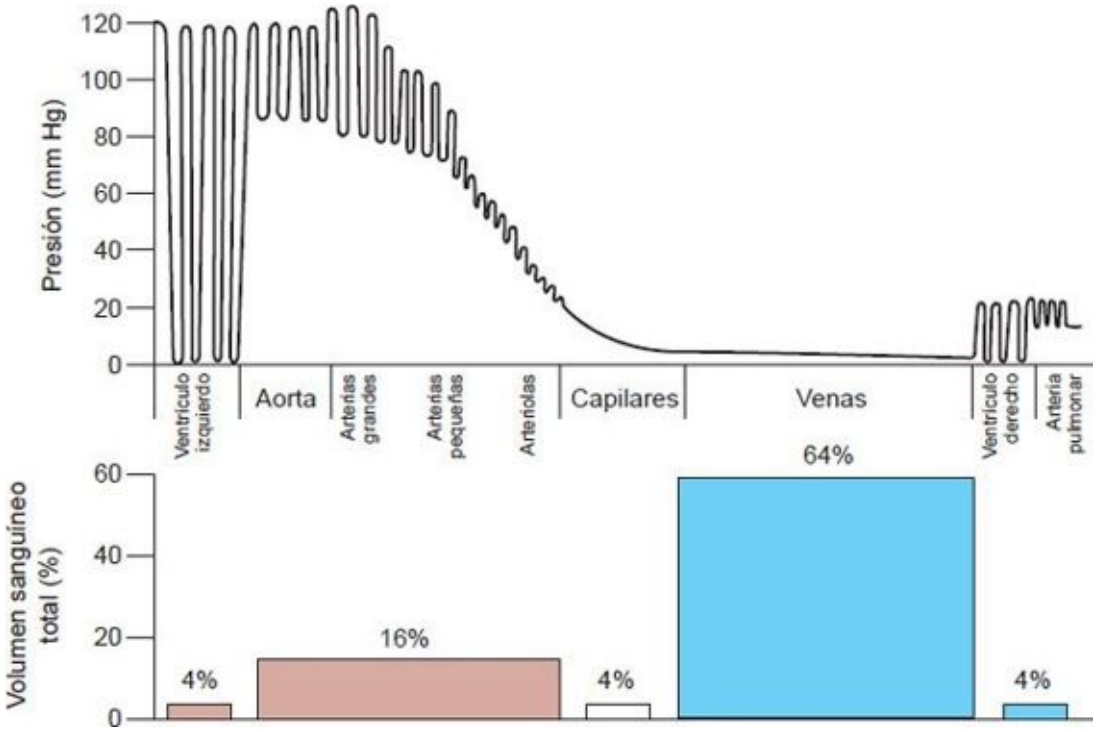


FIGURA 29-2 • Distribución de la presión y el volumen en la circulación sistémica. Las gráficas muestran la relación inversa entre la presión interna y el volumen en distintas partes del sistema circulatorio (de Smith J.J., Kampine J.P. (1990). *Circulatory physiology: The essentials* (3ª ed.). Baltimore: Williams & Wilkins).

PRINCIPIOS DEL FLUJO SANGUÍNEO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *hemodinámica* y describir los efectos de la presión arterial, radio vascular, longitud vascular, área transversal vascular y viscosidad sanguínea en el flujo sanguíneo.
- Utilizar la ley de Laplace para explicar el efecto del tamaño del radio en la presión y la tensión de la pared en un vaso.
- Utilizar el término *distensibilidad* para describir las características de los vasos sanguíneos arteriales y venosos.

El término *hemodinámica* se refiere a los principios que gobiernan el flujo sanguíneo en el sistema circulatorio. Estos principios básicos de la física, llamados ley de Ohm, son los mismos que se aplican al desplazamiento de los

fluidos en general. Los conceptos de flujo, presión, resistencia y capacitancia que se aplican al flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular se emplearán en los capítulos siguientes para describir los cambios hemodinámicos que ocurren en los trastornos del sistema cardiovascular.

Relaciones entre flujo sanguíneo, presión y resistencia

Los factores más importantes que controlan el flujo de la sangre en el sistema circulatorio son la *presión*, la *resistencia* y el *flujo*. La ley de Ohm señala que la corriente (I) equivale a la diferencia de voltaje (ΔV) dividida entre la resistencia (R). Cuando esto se vincula con el flujo sanguíneo, la diferencia de voltaje es la diferencia de presión o el gradiente de presión (ΔP), la resistencia es la resistencia al flujo (R) y la corriente es el flujo sanguíneo (F)[1]. El flujo sanguíneo (F) por un vaso o una serie de vasos sanguíneos depende de la diferencia de presión (P1 − P2) entre los 2 extremos del vaso y la resistencia (R) que debe vencer la sangre al desplazarse por el vaso (F = ΔP/R). En el sistema cardiovascular, el flujo sanguíneo está representado por el gasto cardíaco. La resistencia es la oposición al flujo causada por la fricción entre la sangre en movimiento y la pared vascular estacionaria. En la circulación periférica, la resistencia colectiva de todos los vasos en esa parte de la circulación se conoce como *resistencia vascular periférica* (RVP) o, a veces, *resistencia vascular sistémica*. Las relaciones del flujo, presión y resistencia también pueden aplicarse a menor escala para determinar el flujo sanguíneo y la resistencia al flujo de un solo órgano, como el riñón. La presión en la arteria renal, la presión de la vena renal y la resistencia vascular renal determinan el flujo sanguíneo en el riñón.

Resistencia al flujo

Los vasos sanguíneos y la sangre misma imponen resistencia al flujo. El médico francés Poiseuille derivó una ecuación que ayuda a comprender la relación entre la resistencia, el diámetro (radio) vascular y la viscosidad sanguínea que influyen en el flujo sanguíneo. La ecuación F = ΔP (presión) × π × r (radio)^4/8 × L (longitud) × h (viscosidad) se amplía a partir de la ecuación previa, F = ΔP/R, al relacionar el flujo con varios determinantes de la resistencia: el radio del vaso y la viscosidad sanguínea. La longitud de los vasos no suele cambiar y 8 es una constante. Como el flujo tiene una relación directa con el radio elevado a la cuarta potencia, los cambios pequeños en el

radio vascular producen grandes cambios en el flujo a un órgano o tejido. Por ejemplo, si la presión permanece constante, la velocidad del flujo es 16 veces mayor en un vaso con radio de 2 mm (2 × 2 × 2 × 2) que en uno con 1 mm de radio. La resistencia total que ofrecen los vasos sanguíneos también depende de que estén dispuestos en serie, de manera que la sangre fluya de manera secuencial de uno a otro, o que se encuentren en paralelo, en cuyo caso el flujo sanguíneo total se distribuye al mismo tiempo entre los vasos paralelos. Esta última disposición permite que cada tejido regule su propio flujo sanguíneo, por lo que la resistencia es baja.

La viscosidad es la resistencia al flujo causada por la fricción de las moléculas en un líquido. La viscosidad de un líquido depende mucho de su densidad. Mientras más partículas haya en una solución, mayores son las fuerzas de fricción que se desarrollan entre las moléculas. A diferencia del agua, la sangre es un líquido no homogéneo que contiene células, plaquetas, glóbulos de grasa y proteínas plasmáticas que aumentan su viscosidad. Los eritrocitos, que constituyen del 40% al 45% de los elementos formes de la sangre, determinan la viscosidad de la misma. El hematócrito se mide para conocer la proporción de eritrocitos en la sangre. Por ejemplo, si una persona tiene un hematócrito de 38, significa que el 38% del volumen sanguíneo está representado por los eritrocitos. Si el hematócrito se eleva, la viscosidad se incrementa y viceversa. Además, en condiciones especiales, la temperatura modifica la viscosidad; ésta aumenta en un 2% por cada 1 °C de descenso en la temperatura corporal. Este hecho ayuda a explicar el flujo sanguíneo lento que se observa en las personas con hipotermia.

Velocidad y superficie transversal

La *velocidad* es una medición de distancia. Se refiere al ritmo de desplazamiento de una partícula de líquido con respecto al tiempo (centímetros por segundo). El *flujo* es una medición de volumen. Se refiere al desplazamiento de un volumen del líquido con respecto al tiempo (mililitros por segundo). Está determinado por el área transversal de un vaso y la velocidad del líquido. El mismo volumen de flujo sanguíneo debe pasar por cada segmento del sistema circulatorio cada minuto, lo que permite un flujo continuo; la velocidad es inversamente proporcional al área transversal del vaso ($v = F/A)^2$. Por ejemplo, mientras más pequeña sea la superficie transversa, es mayor la velocidad del flujo. Este fenómeno puede compararse con los automóviles que avanzan de un segmento de autopista de 2 carriles a uno con un solo carril. Para mantener el movimiento al ritmo original, los automóviles deberían duplicar su velocidad en la sección de un carril de la

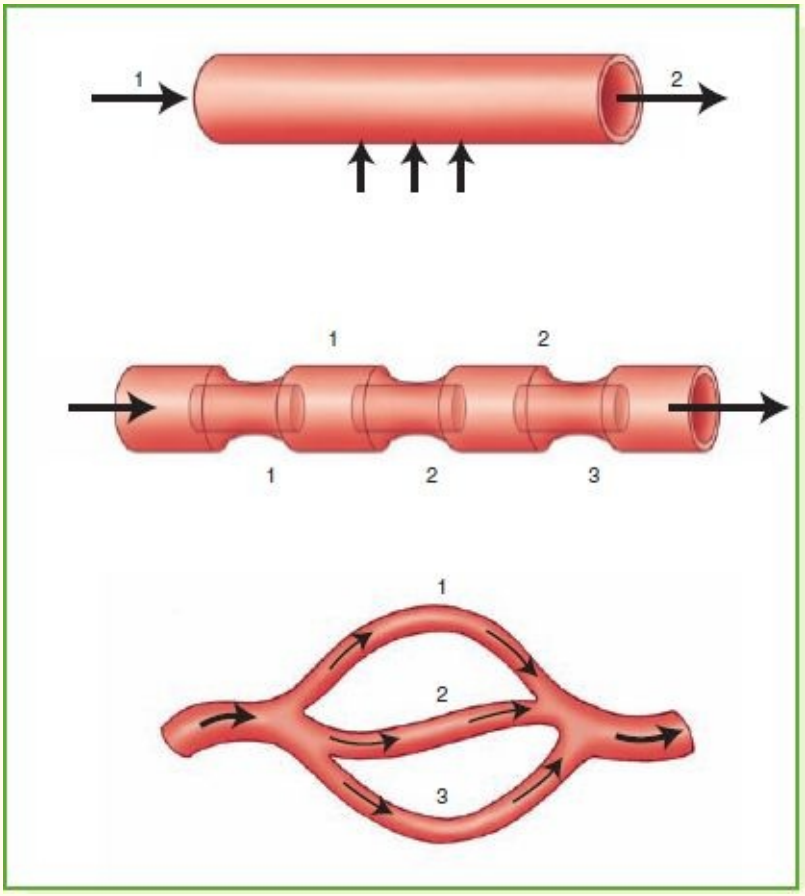
autopista. Lo mismo ocurre con el flujo sanguíneo en el sistema circulatorio.

Comprensión

Hemodinámica del flujo sanguíneo

El término *hemodinámica* se emplea para describir factores como (1) presión y resistencia; (2) radio vascular; (3) área transversal y velocidad de flujo; y (4) flujo laminar frente a flujo turbulento que afectan el flujo sanguíneo por todos los vasos sanguíneos del cuerpo.

Presión resistencia y flujo

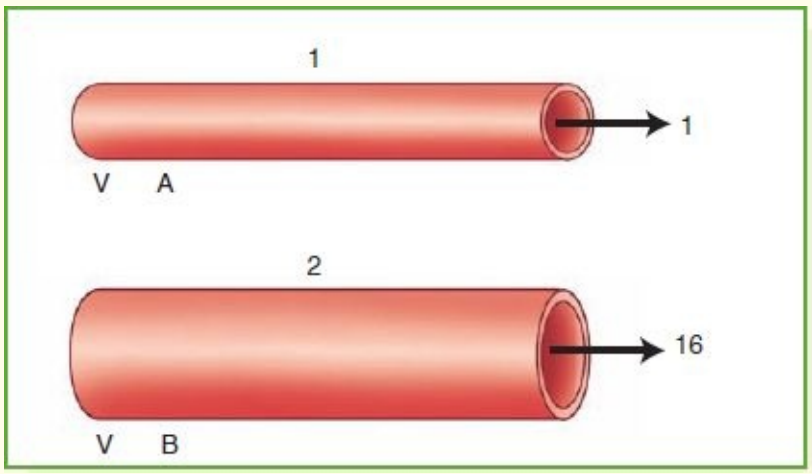


El flujo (F) de líquido por un tubo, como el de la sangre por un vaso sanguíneo, tiene una relación directa con la diferencia de presión ($P_1 - P_2$) entre 2 extremos del tubo y mantiene una proporción inversa con la resistencia (R) que enfrenta el líquido a su paso por el tubo.

La resistencia al flujo, en unidades de resistencia periférica (URP), depende de la viscosidad sanguínea, el radio vascular y de que los vasos estén dispuestos en serie o en paralelo. En los vasos alineados en serie, la sangre se desplaza en forma secuencial de un vaso al otro, de manera que la resistencia se vuelve aditiva (p.ej., 2 + 2 + 2 = 6 URP). En los vasos dispuestos en paralelo, como los capilares, la sangre no se limita a un solo conducto, sino que puede avanzar por varios conductos paralelos, por lo que la resistencia se vuelve el recíproco de la resistencia total (o sea, 1/R). Como resultado, no se pierde presión y la resistencia total (p. ej., ½ + ½ + ½ = 3/2 URP) es menor que la resistencia en cualquiera de los conductos por separado.

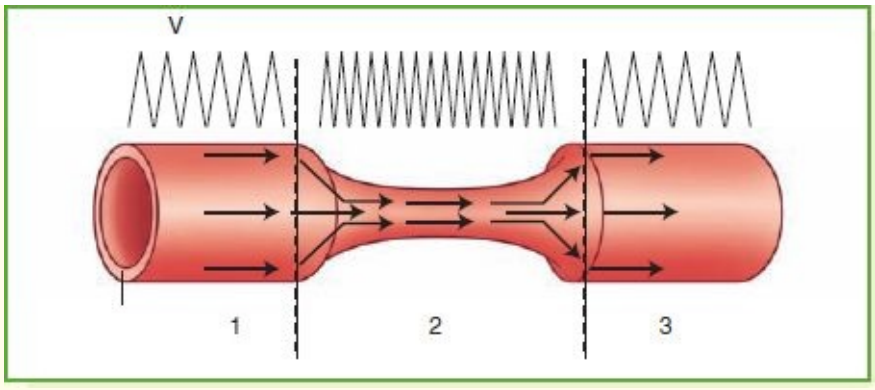
Radio vascular

Además de la presión y la resistencia, la velocidad del flujo sanguíneo por el vaso se modifica por el radio a la cuarta potencial (el radio multiplicado por sí mismo 4 veces). Por tanto, el flujo sanguíneo en el vaso B con un radio de 2 mm es 16 veces mayor que en el vaso A, con un diámetro de 1 mm.



Área transversal y velocidad de flujo

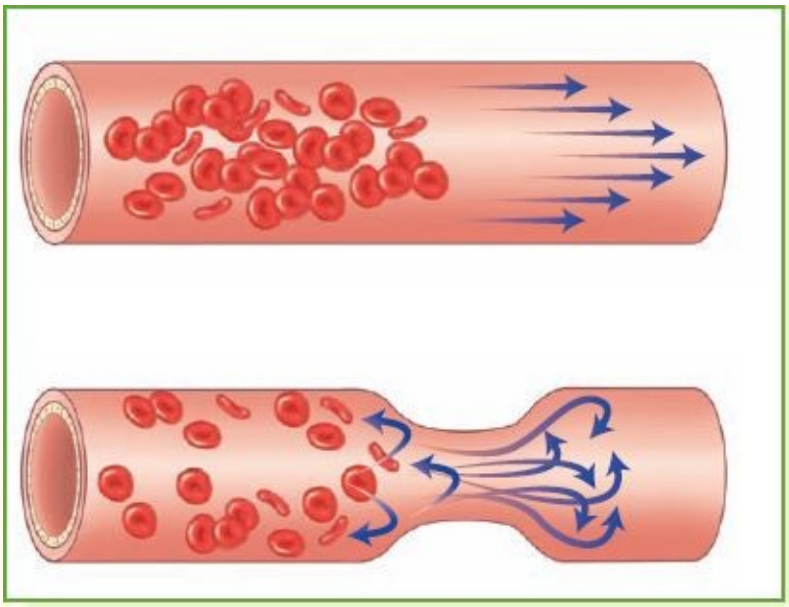
La velocidad del avance del flujo sanguíneo se modifica por el área transversal de un vaso sanguíneo. Conforme aumenta el área transversal de un vaso (secciones 1 y 3), la sangre debe fluir en sentido lateral, además de anterógrado, para llenar el área más grande. Como resultado, la velocidad anterógrada media disminuye. En contraste, cuando el área transversal disminuye (sección 2), el flujo lateral disminuye y la velocidad media de avance aumenta.



Flujo laminar y flujo turbulento

En condiciones normales, el flujo sanguíneo es laminar, las plaquetas y las células sanguíneas permanecen en el centro del eje de la corriente sanguínea. El flujo sanguíneo laminar puede describirse como el flujo por capas en el que una capa delgada se adhiere a la pared vascular, mientras que las capas internas de células sanguíneas y plaquetas rozan contra esta capa inmóvil. Esto permite que cada capa se mueva un poco más rápido y la velocidad más alta se alcanza en la parte central de la corriente sanguínea.

El flujo sanguíneo turbulento es en el que los elementos sanguíneos no permanecen confinados a una lámina o capa definida, sino que forman vórtices (o sea, un efecto de remolino) que empuja a las células sanguíneas y las plaquetas contra la pared del vaso. Se requiere más presión para impulsar un flujo determinado de sangre por el mismo vaso (o válvula cardíaca) cuando el flujo es turbulento que cuando es laminar. La turbulencia puede ser resultado del aumento en la velocidad del flujo, disminución del diámetro vascular o de la viscosidad sanguínea baja. La turbulencia casi siempre se acompaña de vibraciones en el líquido y las estructuras circundantes. Algunas de estas vibraciones en el sistema cardiovascular están en el intervalo de frecuencia audible y se perciben como soplos.



La velocidad lineal del flujo sanguíneo en el sistema circulatorio varía mucho, desde 30 cm/s a 35 cm/s en la aorta hasta 0,2 mm/s a 0,3 mm/s en los capilares. Esto se debe a que, aunque un capilar individual es muy pequeño, el área transversa total de todos los capilares sistémicos rebasa el área transversal de otras partes de la circulación. Como resultado de esta gran superficie, el movimiento más lento de la sangre proporciona tiempo para el intercambio de nutrimentos, gases y metabolitos entre los tejidos y la sangre.

Flujo laminar frente a flujo turbulento

Lo ideal es que el flujo sanguínea sea *laminar* o *hidrodinámico*. Esto significa que los componentes sanguíneos están dispuestos en capas, de manera que el plasma queda adyacente a la superficie endotelial lisa y resbaladiza del vaso sanguíneo, y los elementos sanguíneos, incluidas las plaquetas, están en el centro o *eje* de la corriente sanguínea. Esto también se conoce como perfil de velocidad parabólico de flujo laminar. Las moléculas que tocan la pared vascular se desplazan con más lentitud por la adherencia a la pared[3]. Esta disposición reduce la fricción al permitir que las capas sanguíneas se deslicen con suavidad una sobre otra. Las capas medias se mueven con más rapidez, tienen el flujo más rápido.

En ciertas condiciones, el flujo sanguíneo cambia de laminar a turbulento (o desordenado). En el flujo turbulento, la corriente laminar se interrumpe y las partículas del líquido se mezclan en sentido radial (transversal) y axial (longitudinal). Como se desperdicia energía en la propulsión de la sangre en

sentido radial y axial, se requiere más energía (presión) para impulsar el flujo turbulento que el laminar. El flujo turbulento tiene varias causas, como la velocidad elevada del flujo, el cambio en el diámetro vascular, obstrucción en un vaso y baja viscosidad sanguínea. La tendencia a la creación de turbulencia aumenta en proporción directa a la velocidad de flujo. La viscosidad baja permite que la sangre se mueva con mayor rapidez y explica la presencia transitoria de soplos cardíacos en algunas personas con anemia grave (es decir, descenso del hematócrito). La turbulencia a menudo se acompaña de vibraciones de la sangre y las estructuras circundantes. Algunas de estas vibraciones están en el intervalo audible y pueden percibirse con un estetoscopio. Por ejemplo, un soplo cardíaco se genera por el flujo turbulento a través de una válvula cardíaca anómala que es demasiado estrecha, demasiado rígida o demasiado laxa. Este flujo turbulento causa una vibración llamada soplo.

Tensión de la pared, radio y presión

En un vaso sanguíneo, la *tensión de la pared* es la fuerza de la pared vascular que se opone a la presión de distensión dentro del vaso. El astrónomo y matemático francés Pierre de Laplace describió la relación entre la tensión de la pared, la presión y el radio de un vaso o esfera. Esta relación, que se conoce como *Ley de Laplace*, puede expresarse por la ecuación $P = T/r$, en la que T es la tensión de la pared, P es la presión intraluminal y r es el radio del vaso. Por consiguiente, la presión interna expande el vaso hasta que queda equilibrada con la tensión de la pared vascular. Mientras menor es el radio, es mayor la presión necesaria para equilibrar la tensión de la pared. La ley de Laplace también puede emplearse para expresar el efecto del radio del vaso en la tensión de la pared ($T = P \times r$). Esta correlación puede compararse con un globo parcialmente inflado. Como la presión es la misma en todo el globo, la tensión en la parte del globo con menor radio es menor que la tensión en la sección con mayor radio. Lo mismo se aplica para un aneurisma arterial, en el que la tensión y el riesgo de ruptura aumentan conforme crece el aneurisma.

Más tarde, la ley de Laplace se amplió para incluir el grosor de la pared ($T = P \times$ radio/grosor de la pared). La tensión de la pared mantiene una relación inversa con el grosor de la pared, de forma que mientras más gruesa es la pared del vaso, es menor la tensión y viceversa. En la hipertensión, las paredes de los vasos sanguíneos se hipertrofian y se vuelven más gruesas, lo que reduce la tensión y minimiza la tirantez de la pared.



Recuerde al Sr. Brown del caso de estudio. Su padre tenía hipertensión y un aneurisma aórtico abdominal. Los aneurismas se forman cuando la tensión de la pared rebasa la capacidad estructural de la pared arterial. El engrosamiento de la pared arterial inducido por la hipertensión ayuda a proteger contra los aneurismas al mantener baja la tensión de la pared. Sin embargo, como se discute en el capítulo 30, la hipertensión también se relaciona con ateroesclerosis, una enfermedad arterial que debilita la capacidad estructural de la pared arterial. En general, el Sr. Brown es menos vulnerable al desarrollo de aneurismas si corrige su hipertensión.

La ley de Laplace también puede aplicarse a la presión necesaria para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños. Siempre que el grosor de la pared de un vaso permanezca constante, se requiere más presión para rebasar la tensión de la pared y mantener el vaso abierto conforme disminuye su radio. La *presión crítica de cierre* se refiere al punto en el que los vasos se colapsan, por lo que la sangre ya no puede fluir por ellos. Por ejemplo, en el *shock* circulatorio existe disminución del volumen sanguíneo y del radio vascular, además de caída de la presión arterial. Como resultado, muchos de los vasos pequeños se colapsan cuando la presión arterial disminuye al punto en que ya no puede rebasar la tensión de la pared. El colapso de las venas periféricas a menudo dificulta insertar los catéteres venosos necesarios para reponer el líquido y la sangre.

Distensibilidad y adaptabilidad

La *distensibilidad* se refiere a la cantidad total de sangre que puede almacenarse en una porción determinada de la circulación por cada milímetro de mercurio (mm Hg) de aumento en la presión. La distensibilidad es el aumento de volumen dividido entre el aumento en la presión. En otras palabras, la capacidad de un vaso para distenderse y aumentar el volumen con el incremento en la presión se cuantifica como distensibilidad. Los más distensibles de todos los vasos son las venas, que pueden aumentar su volumen con sólo ligeros cambios en la presión. Esto permite que las venas funcionen como reservorio para almacenar grandes cantidades de sangre que pueden devolverse a la circulación cuando sea necesario. La distensibilidad de una vena es casi 24 veces mayor que la de la arteria correspondiente, ya que es 8 veces más distensible y su volumen es 3 veces mayor.

EN RESUMEN

El flujo sanguíneo depende de la diferencia de presión entre los 2 extremos de un vaso, su longitud, su radio y su área transversal; de la viscosidad sanguínea y la tensión de la pared vascular. La velocidad del flujo está en relación directa con la diferencia de presión entre los 2 extremos del vaso y el radio vascular, y mantiene una relación inversa con la longitud del vaso y la viscosidad sanguínea. El área transversal del vaso influye en la velocidad de flujo. Conforme disminuye el área transversal, aumenta la velocidad y viceversa. El flujo sanguíneo laminar es en el que los componentes sanguíneos se disponen en capas en el centro de la corriente sanguínea, lo que reduce la fricción. En contraste con el flujo laminar, el flujo turbulento es desordenado, y en él la sangre se mueve en sentido longitudinal y transversal

dentro de los vasos. La ley de Laplace describe la relación entre la tensión de la pared, la presión transmural y el radio. Esta ley señala que la presión necesaria para vencer la tensión de la pared aumenta conforme disminuye el radio. La tensión de la pared también se modifica por su grosor; aumenta conforme la pared se adelgaza y disminuye cuando la pared se engruesa. La adaptabilidad, que refleja la distensibilidad de los vasos sanguíneos, se refiere a la cantidad total de sangre que puede almacenarse en una parte determinada del sistema circulatorio por cada milímetro de mercurio de cambio en la presión.



FUNCIÓN DEL CORAZÓN COMO BOMBA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los componentes estructurales y la función del pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardíacas y el esqueleto fibroso.
- Definir los términos *precarga* y *poscarga*.
- Señalar la fórmula para calcular el gasto cardíaco y explicar los efectos que tienen el retorno venoso, la contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca en el gasto cardíaco.

El corazón es una bomba muscular de 4 cámaras con tamaño aproximado al del puño de un hombre. Late en promedio 70 veces por minuto las 24 h del día, los 365 días de cada año durante toda la vida. En un día, esta bomba desplaza más de 6 800 l de sangre por todo el cuerpo.

Anatomía funcional del corazón

El corazón se localiza entre los pulmones, en el espacio mediastínico de la cavidad torácica dentro de un saco laxo llamado *pericardio.* Está suspendido por los grandes vasos, con el lado más ancho (es decir, la base) hacia arriba y el vértice es decir, dirigido hacia abajo, al frente y a la izquierda. El corazón está en posición oblicua, de manera que el lado derecho está casi frente al lado izquierdo del corazón y sólo una pequeña porción de la cara lateral del ventrículo izquierdo está en el plano frontal del corazón (figura 29-3). Cuando se coloca la mano sobre el tórax, el impacto principal de la contracción cardíaca se percibe contra la pared torácica en un punto entre la quinta y sexta costillas, un poco debajo del pezón y unos 7,5 cm a la izquierda de la línea media. Este se llama *punto de impulso máximo (PIM)*.

La pared del corazón está compuesta por el epicardio externo, que recubre la cavidad pericárdica; el miocardio o capa muscular; y el endocardio suave, que recubre las cámaras cardíacas (figura 29-4). Un esqueleto fibroso sostiene las estructuras vasculares del corazón. Los tabiques interauricular e interventricular dividen al corazón en una bomba derecha y una izquierda, cada una formada por 2 cámaras musculares: una aurícula de paredes delgadas que sirve como reservorio para la sangre que llega al corazón y un ventrículo de paredes gruesas que bombea la sangre fuera del corazón. El mayor grosor de la pared ventricular izquierda se debe al trabajo adicional que debe realizar este ventrículo para desplazar la sangre oxigenada a las extremidades.



Refiérase de nuevo al caso para estudio al principio de la unidad. El Sr. Brown tiene presión arterial alta (hipertensión) de larga evolución no tratada. Su ecocardiografía reveló engrosamiento de la pared ventricular izquierda, un cambio conocido como hipertrofia ventricular izquierda. Esto indica que el ventrículo izquierdo del Sr. Brown ha trabajado demasiado para eyectar la sangre oxigenada del corazón al resto del cuerpo, un hallazgo frecuente en pacientes hipertensos.

Pericardio

El pericardio forma una cubierta fibrosa alrededor del corazón, lo mantiene en una posición fija en el tórax y brinda protección física, además de ser una barrera a la infección. El pericardio consiste en una fuerte capa fibrosa externa y una delgada capa serosa interna. La capa fibrosa externa está unida con los grandes vasos que entran y salen del corazón, con el esternón y el diafragma. El pericardio fibroso es muy resistente a la distensión; impide la dilatación aguda de las cámaras cardíacas y ejerce un efecto restrictivo sobre el ventrículo izquierdo. La capa serosa interna consiste en un manto visceral y uno parietal. La capa visceral, también conocida como *epicardio*, cubre todo el corazón y los grandes vasos, luego se pliega para formar la capa parietal que recubre el pericardio fibroso (figura 29-4). Entre las capas visceral y parietal está la *cavidad pericárdica*, un espacio potencial que contiene 30 ml a 50 ml de líquido seroso. Este líquido actúa como lubricante para minimizar la fricción con las estructuras circundantes cuando el corazón se contrae y se relaja.

Miocardio

El miocardio, o porción muscular del corazón, forma las paredes de las aurículas y los ventrículos. Al igual que el músculo esquelético, las células musculares cardíacas son estriadas y están formadas por *sarcómeras* que contienen filamentos de actina y miosina. Son más pequeñas y compactas que las células del músculo esquelético y contienen muchas mitocondrias grandes, reflejo de sus necesidades continuas de energía.

Las propiedades contráctiles del músculo cardíaco son similares a las del músculo esquelético, excepto que las contracciones son involuntarias y la duración de la contracción es mucho más prolongada. A diferencia de la disposición ordenada longitudinal de las fibras musculares esqueléticas, las células del músculo cardíaco están dispuestas como un enrejado interconectado en el que las fibras se dividen, se recombinan y luego se dividen de nuevo (figura 29-5A). Las fibras están separadas de las células musculares vecinas por estructuras densas llamadas *discos intercalados*. Estos discos, únicos del músculo cardíaco, contienen uniones comunicantes que sirven como vías de baja resistencia para el paso de iones e impulsos eléctricos de una célula cardíaca a otra (figura 29-5B). Por tanto, el miocardio se comporta como una unidad, o *sincitio*, en lugar de un grupo de unidades aisladas, como el músculo esquelético. Cuando se estimula una célula miocárdica, el impulso viaja con rapidez, de manera que el corazón puede latir como unidad. El músculo cardíaco tiene 2 sincitios: el auricular y el

ventricular. El sincitio auricular constituye las paredes de las aurículas y el sincitio ventricular, las paredes de los ventrículos. Estos 2 tipos de sincitio permiten que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos, lo cual es importante para el bombeo cardíaco.

Como en el músculo esquelético, la contracción miocárdica se basa en los filamentos de actina y miosina, que interactúan y se deslizan entre sí durante la contracción. Varias proteínas importantes regulan la unión entre actina y miosina, e incluyen la tropomiosina y el complejo de la troponina. El complejo de troponina tiene 3 subunidades (troponina T, troponina I y troponina C) que regulan la contracción mediada por calcio en el músculo estriado. En la práctica clínica, la medición de la concentración sérica de las formas cardíacas de troponina T y troponina I se utiliza en el diagnóstico del infarto de miocardio.

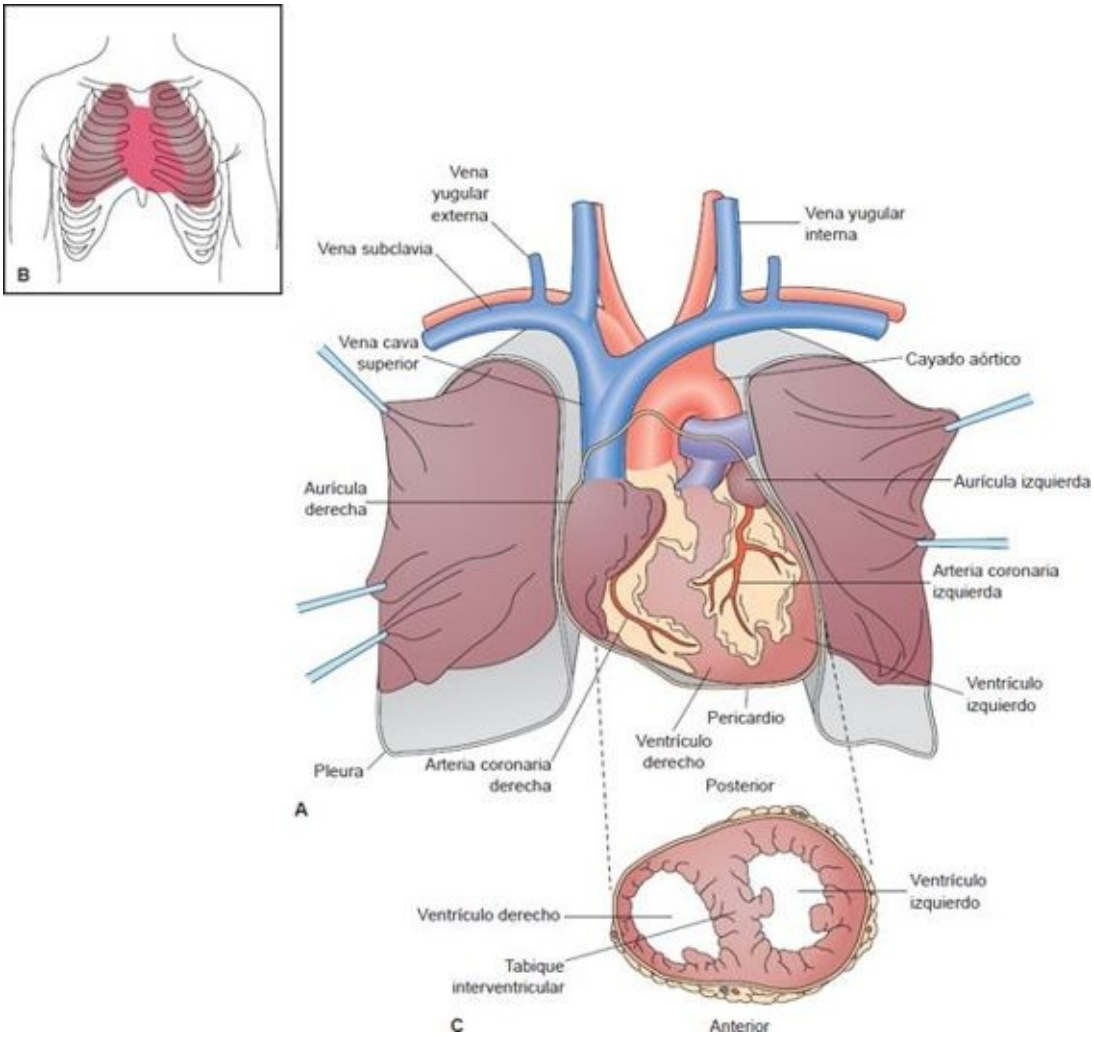


FIGURA 29-3 • Vista anterior del corazón y grandes vasos (nótese que se tiró hacia atrás de los

pulmones, ya que en condiciones normales cubren la cara anterior del corazón). (**B**) El corazón en relación con el esternón, costillas y pulmones. (**C**) Corte transversal del corazón que muestra el mayor grosor del ventrículo izquierdo en comparación con el derecho.

Aunque las células del músculo cardíaco requieren calcio para contraerse, tienen un retículo sarcoplásmico menos definido para almacenar calcio que las células del músculo esquelético. Por tanto, el miocardio depende más de la entrada de iones calcio extracelular para contraerse que el músculo esquelético. Los glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina) son fármacos inotrópicos que aumentan la contractilidad cardíaca mediante el aumento de la concentración de calcio intracelular libre en la proximidad de los filamentos de actina y miosina.

Endocardio

El endocardio es una membrana delgada de 3 capas que recubre el corazón y las válvulas. La capa más interna consiste en células endoteliales lisas sostenidas por una capa delgada de tejido conectivo. El recubrimiento endotelial del endocardio se continúa con el recubrimiento de los vasos sanguíneos que entran y salen del corazón. La capa intermedia consiste en tejido conectivo denso con fibras elásticas. La capa externa, que está formada por células de tejido conectivo dispuestas en forma irregular, contiene vasos sanguíneos y ramificaciones del sistema de conducción, y se continúa con el miocardio.

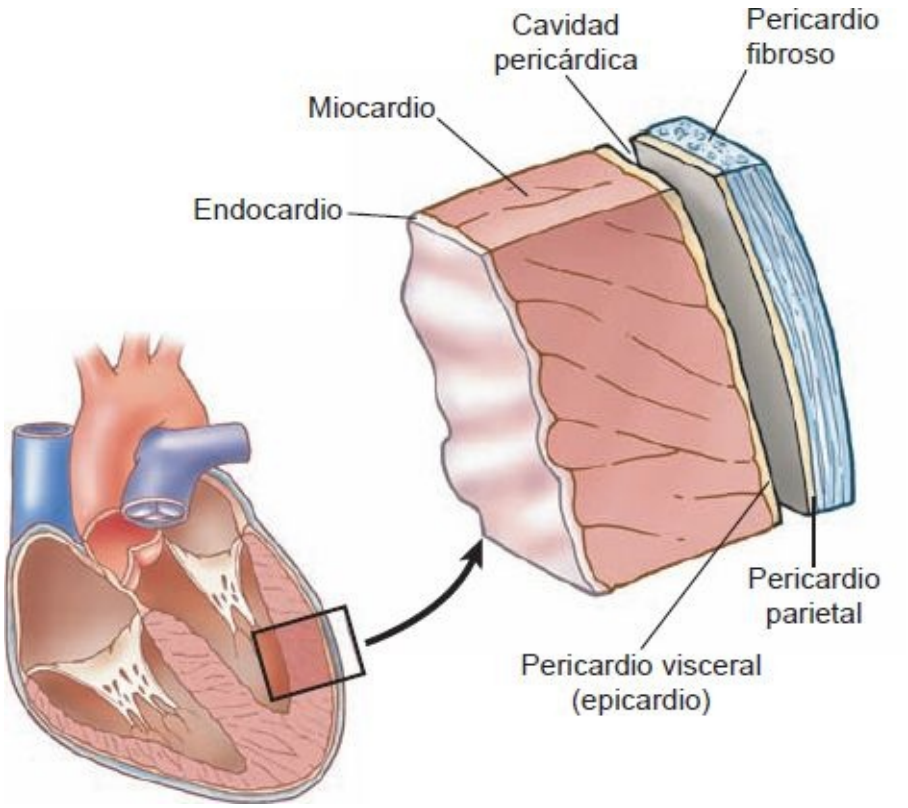


FIGURA 29-4 • Capas del corazón, se muestra el pericardio visceral, la cavidad pericárdica, el pericardio parietal, pericardio fibroso, miocardio y endocardio.

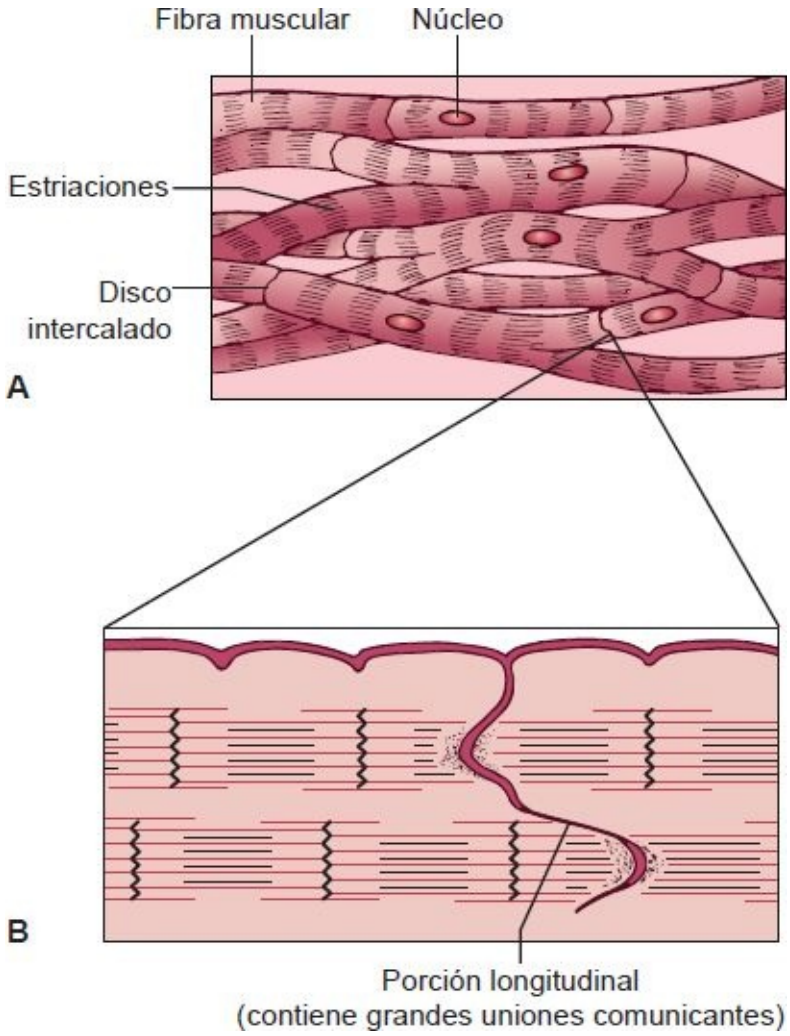


FIGURA 29-5 • (**A**) Fibras de músculo cardíaco que muestran su estructura ramificada. (**B**) Área indicada en la que las uniones intercelulares se encuentran en los discos intercalados.

Válvulas cardíacas y esqueleto fibroso

Una característica estructural importante del corazón es su esqueleto fibroso, que consiste en 4 anillos valvulares interconectados y el tejido conectivo que los rodea. Separa las aurículas de los ventrículos y forma un soporte rígido para la unión de las válvulas y la inserción del músculo cardíaco (figura 29-6). Las partes superiores de los anillos valvulares se unen con el tejido muscular de las aurículas, troncos pulmonares y aorta. Las partes inferiores se unen con las paredes ventriculares. Para que el funcionamiento del corazón sea efectivo, la sangre debe fluir sólo en una dirección, con desplazamiento anterógrado por las cámaras derechas a los pulmones y luego por las cámaras izquierda a la circulación sistémica (figura 29-7). Este flujo unidireccional se obtiene con el par de válvulas auriculoventriculares (es decir, tricúspide y mitral) y 2

válvulas semilunares (es decir, pulmonar y aórtica).

Cuando se cierran, las válvulas AV impiden el reflujo de sangre de los ventrículos a las aurículas durante la sístole. Los bordes delgados de las válvulas AV forman cúspides, 2 del lado izquierdo del corazón (es decir, *válvula bicúspide* o *mitral*) y 3 del lado derecho (es decir, *válvula tricúspide*). La válvula bicúspide también se llama *válvula mitral*. Las válvulas AV están sostenidas por los *músculos papilares*, que se proyectan de la pared ventricular, y por las *cuerdas tendinosas*, que se unen con la válvula (figura 29-8). La contracción de los músculos papilares al inicio de la sístole asegura el cierre al ejercer tensión sobre las valvas de las válvulas AV, antes de la fuerza completa de la contracción ventricular las presione. Las cuerdas tendinosas son estructuras parecidas a cordones que sostienen las válvulas AV e impiden que se eviertan hacia las aurículas durante la sístole.

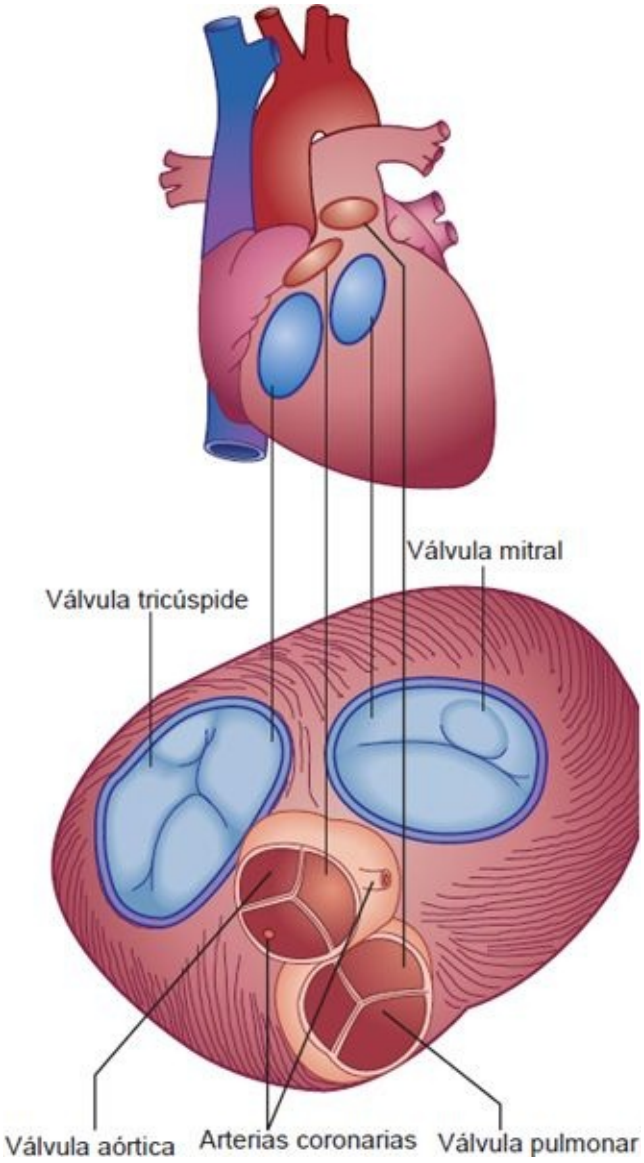


FIGURA 29-6 • Esqueleto fibroso del corazón, que forma 4 anillos valvulares interconectados y brindan soporte para la unión de las válvulas y la inserción del miocardio.

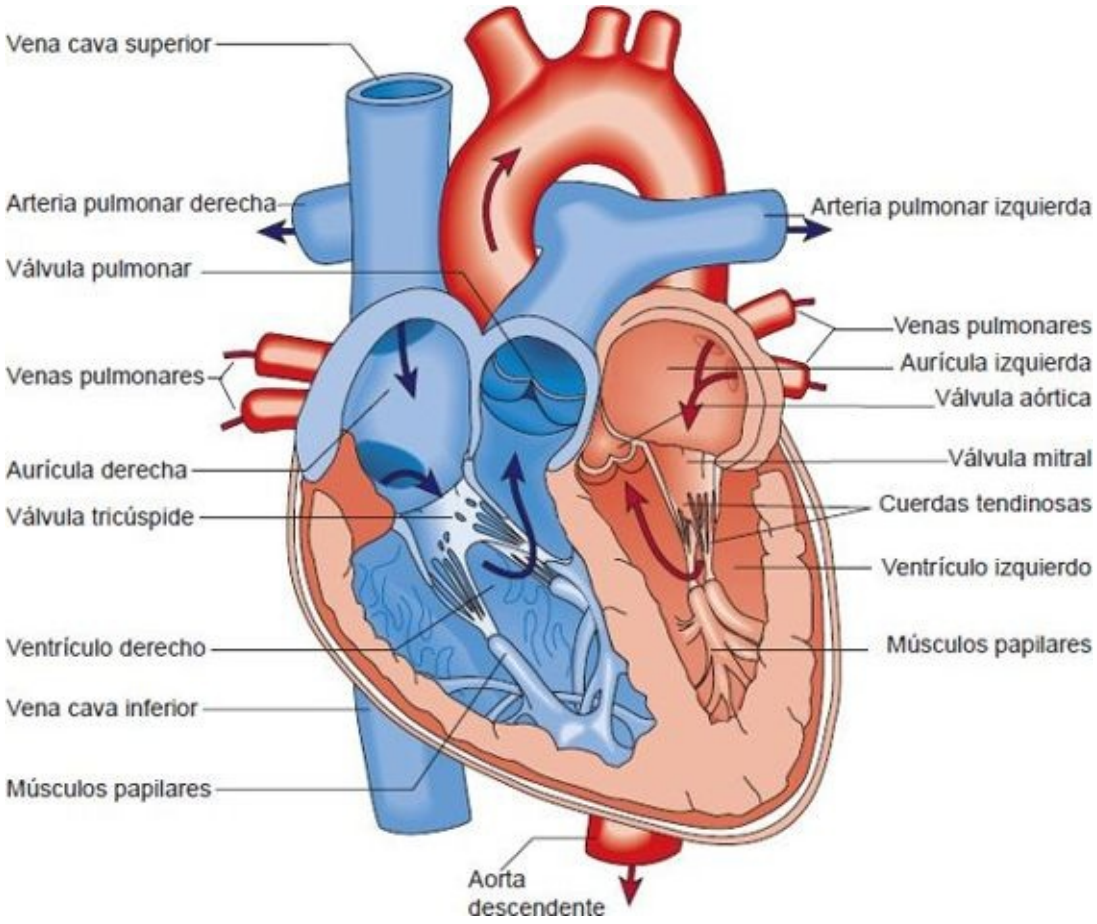


FIGURA 29-7 • Estructuras valvulares del corazón. Las *flechas* muestran el trayecto del flujo sanguíneo por las cámaras cardíacas. Las válvulas AV están en posición abierta, las semilunares están cerradas. No hay válvulas que controlen el flujo de sangre en los conductos de entrada (es decir, venas cava y venas pulmonares) al corazón (modificada de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J., y cols. (2010). *Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 685). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

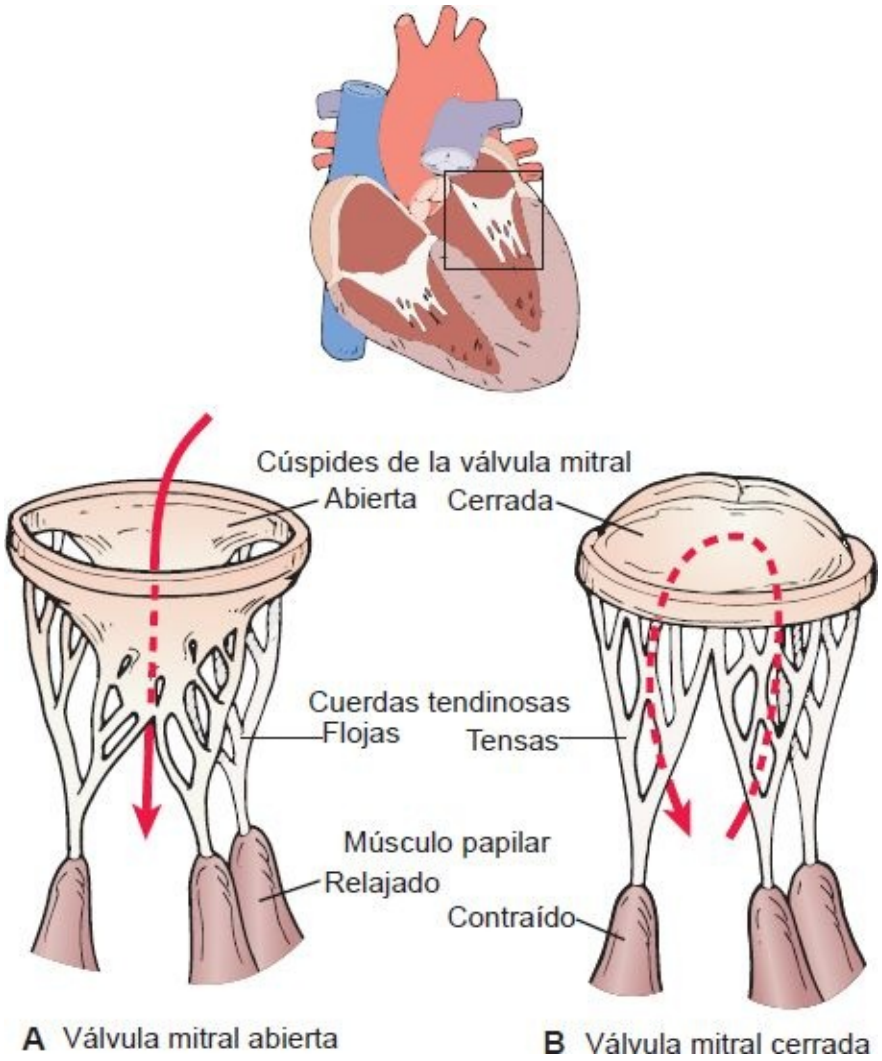


FIGURA 29-8 • La válvula mitral (AV) que muestra los músculos papilares y las cuerdas tendinosas. (**A**) La válvula mitral abierta con músculos papilares relajados y cuerdas tendinosas flojas. (**B**) La válvula mitral cerrada con los músculos papilares contraídos y las cuerdas tendinosas tensas que impiden que las cúspides valvulares se eviertan hacia la aurícula.

Las *válvulas aórtica* y *pulmonar* previenen el reflujo de la aorta y la arteria pulmonar a los ventrículos durante la diástole. La válvula pulmonar, que se localiza entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, controla el flujo sanguíneo hacia la circulación pulmonar, y la válvula aórtica, situada entra el ventrículo izquierdo y la aorta, controla el flujo de sangre hacia la circulación sistémica. Como sus valvas tienen forma de media luna, a menudo se conocen como *válvulas semilunares*. Estas válvulas tienen 3 cúspides unidas a los anillos valvulares (figura 29-9B). Estas estructuras semejantes a copas reciben el flujo *retrógrado* de la sangre que ocurre al final de la sístole, lo que favorece el cierre. Para que se forme un sello perfecto en los 3 bordes de las

válvulas semilunares, cada cúspide valvular debe tener una forma triangular, lo que se facilita con un engrosamiento nodular en el vértice de cada valva (figura 29-9A). Detrás de las válvulas semilunares están los *senos de Valsalva*. En estos espacios se forman corrientes de remolino que tienden a mantener las cúspides valvulares alejadas de las paredes del vaso. Las aberturas de las arterias coronarias se localizan detrás de las cúspides derecha e izquierda de la válvula aórtica. De no ser por la presencia de los senos de Valsalva y las corrientes de remolino, las aberturas de las arterias coronarias se bloquearían por las cúspides valvulares.

No existen válvulas en los sitios de las aurículas (es decir, venas cavas y venas pulmonares) por donde entra la sangre al corazón. Esto significa que el exceso de sangre se empuja de regreso a las venas cuando las arterias se distienden. Por ejemplo, las venas yugulares casi siempre se vuelven prominentes en la insuficiencia cardíaca derecha grave, pero en condiciones normales se encuentran planas o colapsadas. De igual manera, el sistema venoso pulmonar se congestiona cuando se impide el flujo de salida de la aurícula izquierda.

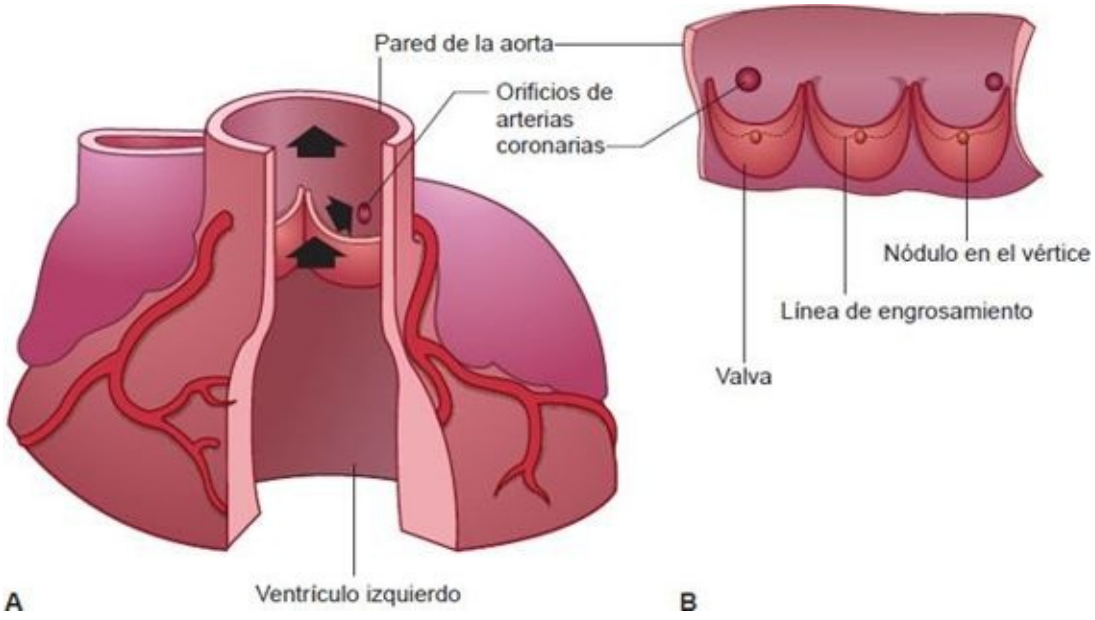


FIGURA 29-9 • Diagrama de la válvula aórtica. (A) Se indica la posición de la aorta en la base de la aorta ascendente. (B) Apariencia de las 3 valvas de la válvula aórtica cuando la aorta se corta y se extiende aplanada (de Cormack D.H. (1987). *Ham's histology* (9a ed.). Philadelphia: J.B. Lippincott).

PUNTOS CLAVE

CORAZÓN

- El corazón es una bomba de 4 cámaras consistente en 2 aurículas (la aurícula derecha, que recibe la sangre que regresa al corazón desde la circulación sistémica, y la aurícula izquierda, que recibe sangre oxigenada de los pulmones) y 2 ventrículos (un ventrículo derecho que bombea sangre a los pulmones y un ventrículo izquierdo que bombea sangre a la circulación sistémica). Las válvulas cardíacas controlan la dirección del flujo sanguíneo de las aurículas a los ventrículos (las válvulas AV), del lado derecho del corazón a los pulmones (válvula pulmonar) y del lado izquierdo del corazón a la circulación sistémica (válvula aórtica).

Ciclo cardíaco

El término *ciclo cardíaco* se emplea para describir la acción rítmica de bombeo del corazón. El ciclo cardíaco se divide en 2 partes:

- *Sístole*, el período en el que los ventrículos se contraen.
- *Diástole*, el período en el que los ventrículos se relajan y se llenan con sangre.

Durante el ciclo cardíaco, existen cambios simultáneos en la presión auricular izquierda, presión ventricular izquierda, volumen ventricular, ECG y los ruidos cardíacos (figura 29-19):

La actividad eléctrica, registrada en la ECG, precede a los sucesos mecánicos del ciclo cardíaco. La pequeña onda P redondeada de la ECG representa la despolarización del nodo senoauricular (es decir, el marcapaso del corazón), el tejido de conducción auricular y la masa muscular auricular. El complejo QRS registra la despolarización del sistema de conducción ventricular y la masa muscular ventricular. La onda T de la ECG se produce durante la última mitad de la sístole y representa la repolarización de los ventrículos.

Sístole y diástole ventriculares

La sístole ventricular se divide en 2 períodos: el período de contracción isovolumétrica y el de eyección. El *período de contracción isovolumétrica*, que comienza con el cierre de las válvulas AV y con la presencia del primer ruido cardíaco, anuncia el inicio de la sístole. Justo después del cierre de las válvulas

AV, hay un intervalo adicional de 0,02 s a 0,03 s en el que las válvulas semilunares de salida (pulmonar y aórtica) permanecen cerradas. Durante este período (figura 29-10), las presiones ventriculares se elevan en forma súbita porque tanto las válvulas AV como las semilunares están cerradas y la sangre no sale de los ventrículos. Los ventrículos continúan la contracción hasta que la presión ventricular izquierda es un poco más alta que la presión aórtica y la presión ventricular derecha es mayor que la presión en la arteria pulmonar. En ese momento, las válvulas semilunares se abren, con lo que inicia el *período de eyección*. Casi el 60% del volumen por latido se eyecta durante el primer cuarto de la sístole, el 40% restante se eyecta durante los siguientes 2 cuartos de la sístole. Poca sangre sale del corazón durante el último cuarto de la sístole, aunque los ventrículos permanecen contraídos. Al final de la sístole, los ventrículos se relajan, lo que produce una caída precipitada de la presión intraventricular. Cuando esto ocurre, la sangre de las grandes arterias regresa hacia los ventrículos, lo que hace que las válvulas aórtica y pulmonar se cierren, un fenómeno marcado por el segundo ruido cardíaco.

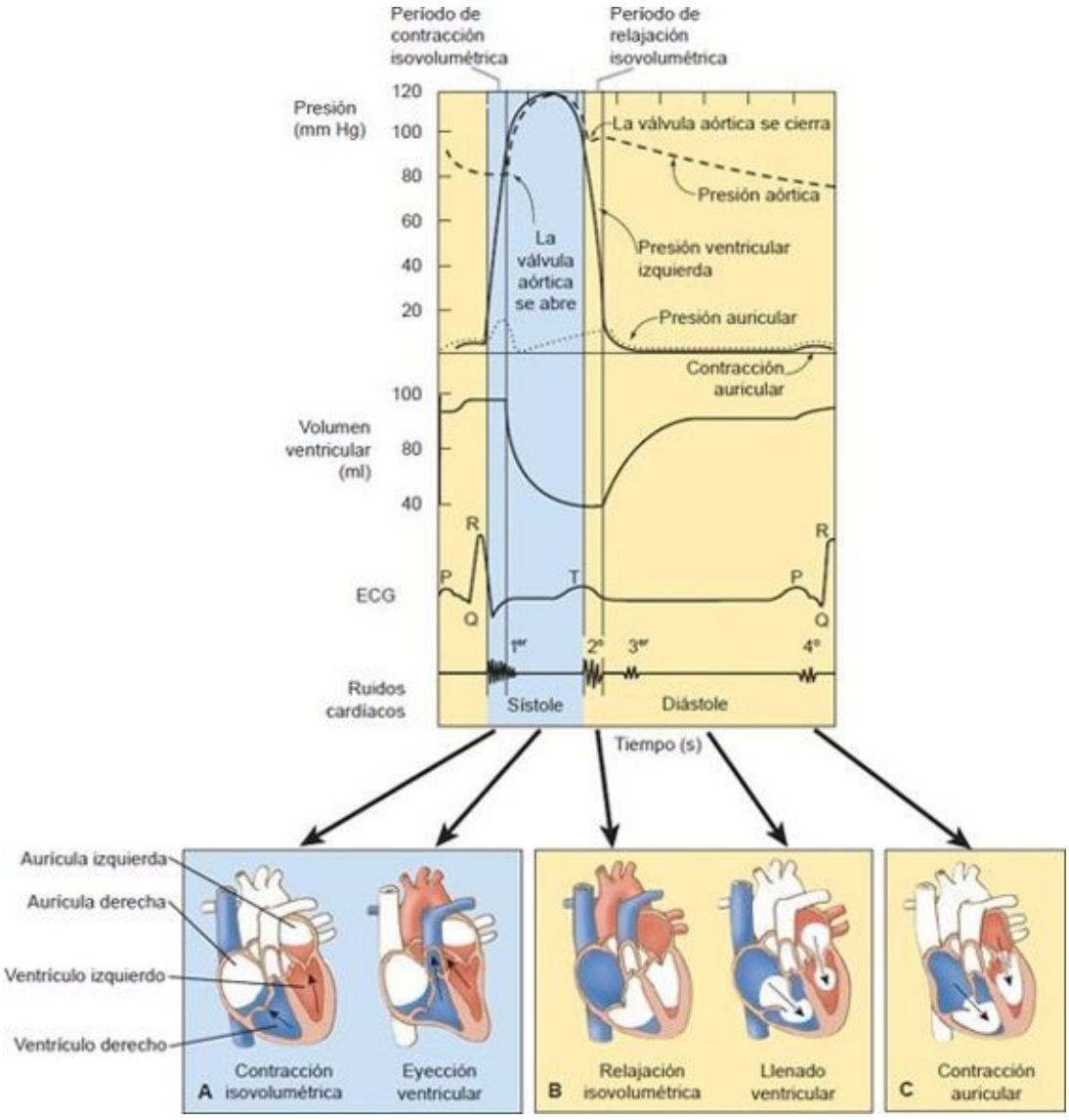


FIGURA 29-10 • (**Arriba**) Fenómenos en el lado izquierdo del corazón que muestran los cambios en la presión aórtica, presión ventricular izquierda, presión auricular, volumen ventricular izquierdo, la electrocardiografía (ECG) y los ruidos del corazón durante el ciclo cardíaco. (**Abajo**) Posición de las válvulas AV durante (**A**) la contracción isovolumétrica y la fase de eyección de la sístole ventricular; (**B**) la relajación isovolumétrica y la fase de llenado ventricular durante la diástole temprana; y (**C**) la contracción auricular.

La presión aórtica refleja cambios en la eyección de sangre por el ventrículo izquierdo. Se produce un aumento en la presión y estiramiento de las fibras elásticas de la aorta cuando la sangre se eyecta a esta arteria al principio de la sístole. La presión aórtica continúa en ascenso y luego empieza a disminuir durante el último cuarto de la sístole, conforme la sangre fluye de la aorta hacia los vasos periféricos. La *incisura* o muesca en el trazo de la presión aórtica representa el cierre de la válvula aórtica. Esto se debe a un

corto período de reflujo sanguíneo justo antes del cierre valvular. La aorta es muy elástica y, por tanto, se estira durante la sístole para recibir la sangre que se eyecta del lado izquierdo del corazón durante la sístole. En la diástole, la recuperación de las fibras elásticas en la aorta sirve para mantener la presión aórtica.

La diástole está marcada por la relajación y llenado de los ventrículos. Después del cierre de las válvulas semilunares, los ventrículos continúan relajados durante 0,03 s a 0,06 s más (denominado *período de relajación isovolumétrica*). Durante este intervalo, las válvulas semilunares y AV permanecen cerradas, y el volumen ventricular permanece igual, mientras la presión ventricular desciende hasta ser menor que la presión auricular (figura 29-10). Cuando esto ocurre, las válvulas AV se abren y la sangre que se había acumulado en las aurículas durante la sístole fluye hacia los ventrículos. La mayor parte del llenado ventricular ocurre en el primer tercio de la diástole, llamado *período de llenado rápido*. Durante el tercio medio de la diástole, la entrada a los ventrículos es mínima. El último tercio de la diástole está marcado por la contracción auricular, lo que da un impulso adicional al llenado ventricular y representa cerca del 20% del llenado de los ventrículos[3]. Cuando es audible, el tercer ruido cardíaco se escucha durante el período de llenado rápido de la diástole, mientras la sangre fluye hacia un ventrículo distendido o no distensible. El cuarto ruido cardíaco se produce en el último tercio de la diástole, cuando las aurículas se contraen.

Durante la diástole, los ventrículos aumentan su volumen hasta cerca de 120 ml (*el volumen al final de la diástole*). Al final de la sístole, cerca de 40 ml a 50 ml de sangre (*el volumen al final de la sístole*) permanecen en los ventrículos (figura 29-10). La diferencia entre los volúmenes al final de la diástole y al final de la sístole (cerca de 70 ml) se llama *volumen por latido*. La *fracción de eyección*, que es el volumen por latido dividido entre el volumen al final de la diástole, representa la fracción o porcentaje del volumen al final de la diástole que se eyecta del corazón durante la sístole. La fracción de eyección ventricular izquierda (el valor normal del 55% al 75% cuando se determina por ecocardiografía o angiocardiografía) se emplea a menudo para evaluar el pronóstico de las personas con diversas enfermedades cardíacas.



Refiérase de nuevo al Sr. Brown, cuya fracción de eyección medida fue del 40%. Esto es menor de lo normal (lo normal es del 55% al 75%) e indica un mal pronóstico. En realidad, su fracción de eyección baja es resultado de las complicaciones de la hipertensión prolongada, y ya tiene

diagnóstico de insuficiencia cardíaca clase II de la New York Heart Association.

Llenado y contracción auriculares

Existen 3 ondas de presión auricular principales durante el ciclo cardíaco: las ondas a, c y v. La *onda a* se produce durante la última parte de la diástole y se produce por la contracción auricular. La *onda c* ocurre cuando los ventrículos empiezan a contraerse y su presión elevada hace que las válvulas AV se abulten hacia las aurículas. La *onda v* ocurre hacia el final de la sístole, cuando las válvulas AV todavía están cerradas, se produce por la acumulación lenta de sangre en las aurículas. Las ondas de presión auricular derecha se transmiten a las venas yugulares internas como pulsaciones. Estas pulsaciones pueden valorarse en forma visual y emplearse para evaluar la función cardíaca. Por ejemplo, las ondas a se exageran cuando aumenta el volumen de la aurícula derecha por alteración del vaciamiento del ventrículo derecho.

Como no hay válvulas en las uniones de las venas centrales (es decir, venas cavas y venas pulmonares) con las aurículas, el llenado auricular ocurre durante la sístole y la diástole. Con la respiración normal y tranquila, la presión auricular derecha casi siempre varía entre −2 y +2 mm Hg. Es esta presión auricular baja la que mantiene el desplazamiento de sangre desde las venas sistémicas a la aurícula derecha y de las venas pulmonares a la aurícula izquierda.

La presión auricular derecha está regulada por el balance entre la capacidad del corazón para desplazar la sangre de las cámaras derechas y por el lado izquierdo del corazón hacia la circulación sistémica, y por la tendencia de la sangre a fluir de la circulación periférica a la aurícula derecha. Cuando el corazón bombea con fuerza, la presión auricular derecha disminuye y el llenado auricular se incrementa. La presión auricular derecha también se modifica por lo cambios en la presión intratorácica. Disminuye durante la inspiración, cuando la presión intratorácica se vuelve más negativa, y aumenta durante la tos o espiración forzada, cuando la presión intratorácica se hace más positiva. El retorno venoso es un reflejo de la cantidad de sangre en la circulación sistémica que está disponible para el retorno al corazón derecho y de la fuerza que impulsa la sangre de nuevo al lado derecho del corazón. El retorno venoso aumenta cuando el volumen sanguíneo aumenta o cuando la presión auricular cae; se reduce en el *shock* hipovolémico o cuando la presión auricular se eleva.

Aunque la función principal de las aurículas es almacenar sangre a su

entrada al corazón, estas cámaras también actúan como bombas que ayudan al llenado ventricular. La contracción auricular ocurre durante el último tercio de la diástole. La contracción auricular se vuelve más importante durante períodos con aumento de actividad, cuando el tiempo de llenado auricular se reduce por el aumento de la frecuencia cardíaca o cuando alguna enfermedad del corazón afecta el llenado ventricular. En estas 2 situaciones, el gasto cardíaco disminuiría en forma drástica si no fuera por la acción de las aurículas. Se calcula que la contracción auricular puede contribuir hasta con un 20% a la reserva cardíaca en períodos con aumento en la necesidad, pero tiene poco o ningún efecto en el *shock* cardíaco durante el reposo.

Regulación del funcionamiento cardíaco

La eficiencia y trabajo del corazón como bomba a menudo se mide en términos de *gasto cardíaco* o la cantidad de sangre que el corazón bombea por minuto. El gasto cardíaco (GC) es el producto del *volumen por latido* (VL) y la *frecuencia cardíaca* (FC), y puede expresarse por la ecuación GC = VL × FC. El gasto cardíaco varía según el tamaño del cuerpo y las necesidades metabólicas de los tejidos. Aumenta con la actividad física y disminuye durante el reposo y el sueño. El GC promedio en reposo en los adultos normales varía entre 4 lpm y 6 lpm. En el atleta de élite que realiza un ejercicio extremo, quizá sea necesario que el corazón bombee de 4 a 6 veces esa cantidad.

La *reserva cardíaca* se refiere al porcentaje máximo de aumento en el gasto cardíaco que puede sobre el nivel normal de reposo. El adulto joven sano tiene una reserva cardíaca aproximada del 300% al 400%. El funcionamiento del corazón está influenciado por las demandas de trabajo y la capacidad de la circulación coronaria para cubrir sus necesidades metabólicas.

La capacidad del corazón para aumentar su gasto de acuerdo con las necesidades del cuerpo depende sobre todo de 4 factores:

- *Precarga* o llenado ventricular.
- *Poscarga* o resistencia a la eyección cardíaca de sangre.
- *Contractilidad cardíaca.*
- *Frecuencia cardíaca.*

La frecuencia y la contractilidad cardíacas son factores cardíacos estrictos, lo que significa que se originan en el corazón, aunque están controladas por varios mecanismos neurales y humorales. Por otra parte, la precarga y la poscarga dependen mutuamente de la actividad del corazón y la vasculatura.

No sólo determinan el gasto cardíaco: ellas mismas están determinadas por el gasto cardíaco y por ciertas características vasculares.

Precarga

La precarga es el trabajo volumétrico del corazón. Casi siempre se considera la presión al final de la diástole cuando el ventrícu lo está lleno[2]. Se llama *precarga* porque es el trabajo o carga impuestos al corazón antes del comienzo de la la contracción. Es la cantidad de sangre que el corazón debe bombear con cada latido. Depende sobre todo del retorno venoso al corazón y el estiramiento concurrente de las fibras miocárdicas.

El aumento en la fuerza de contracción que acompaña a un aumento en el volumen ventricular al final de la diástole se denomina *mecanismo de Frank-Starling* o ley de Starling del corazón (figura 29-11)[1]. La disposición anatómica de los filamentos de actina y miosina en las fibras miocárdicas es tal, que la tensión o fuerza de contracción depende del grado de estiramiento de las fibras musculares justo antes que los ventrículos empiecen a contraerse. La fuerza de contracción y el gasto cardíaco máximos se alcanzan cuando el retorno venoso produce un aumento en el llenado ventricular al final de la diástole (es decir, la precarga), de manera que las fibras musculares se estiren 2,5 veces su longitud de reposo normal. Cuando las fibras musculares se estiran en esta medida, se produce la superposición óptima de los filamentos de actina y miosina para la contracción máxima.

El mecanismo de Frank-Starling permite que el corazón ajuste su capacidad de bombeo para aceptar el retorno venoso de varias magnitudes. Cuando una mayor cantidad de sangre fluye a los ventrículos, el músculo cardíaco se estira más. El gasto cardíaco es menor cuando el llenado insuficiente produce una superposición excesiva de los filamentos de actina y miosina, o cuando el llenado excesivo hace que los filamentos se separen demasiado.

Poscarga

La poscarga es la presión en la que el músculo ejerce su fuerza contráctil para desplazar la sangre hacia la aorta. Se llama *poscarga* porque es el trabajo que se impone al corazón después del inicio de la contracción. La presión arterial sistémica es la principal fuente de poscarga para el corazón izquierdo y la presión arterial pulmonar lo es para el corazón derecho. El trabajo de poscarga del ventrículo izquierdo también aumenta con el estrechamiento (es decir, estenosis) de la válvula aórtica. Por ejemplo, en las etapas tardías de la

estenosis aórtica, es posible que el ventrículo izquierdo necesite generar presiones sistólicas de hasta 300 mm Hg para impulsar la sangre a través de la válvula alterada[2, 4].

Contractilidad cardíaca

La contractilidad cardíaca se refiere a la capacidad del corazón para cambiar su fuerza de contracción sin modificar su longitud de reposo (es decir, diastólica). El estado contráctil del miocardio depende de las propiedades bioquímicas y biofísicas que regulan las interacciones de la actina y la miosina en las células miocárdicas. Depende mucho de la cantidad de iones calcio que estén disponibles para participar en el proceso contráctil.

Una influencia *inotrópica* es la que modifica el estado contráctil del miocardio de manera independiente al mecanismo de Frank-Starling (figura 29-11, curva superior). Por ejemplo, la estimulación simpática tiene un efecto inotrópico positivo porque aumenta el calcio disponible para la interacción entre los filamentos de actina y miosina. La hipoxia ejerce un efecto inotrópico negativo porque interfiere con la generación de trifosfato de adenosina (ATP), necesario para la contracción muscular.

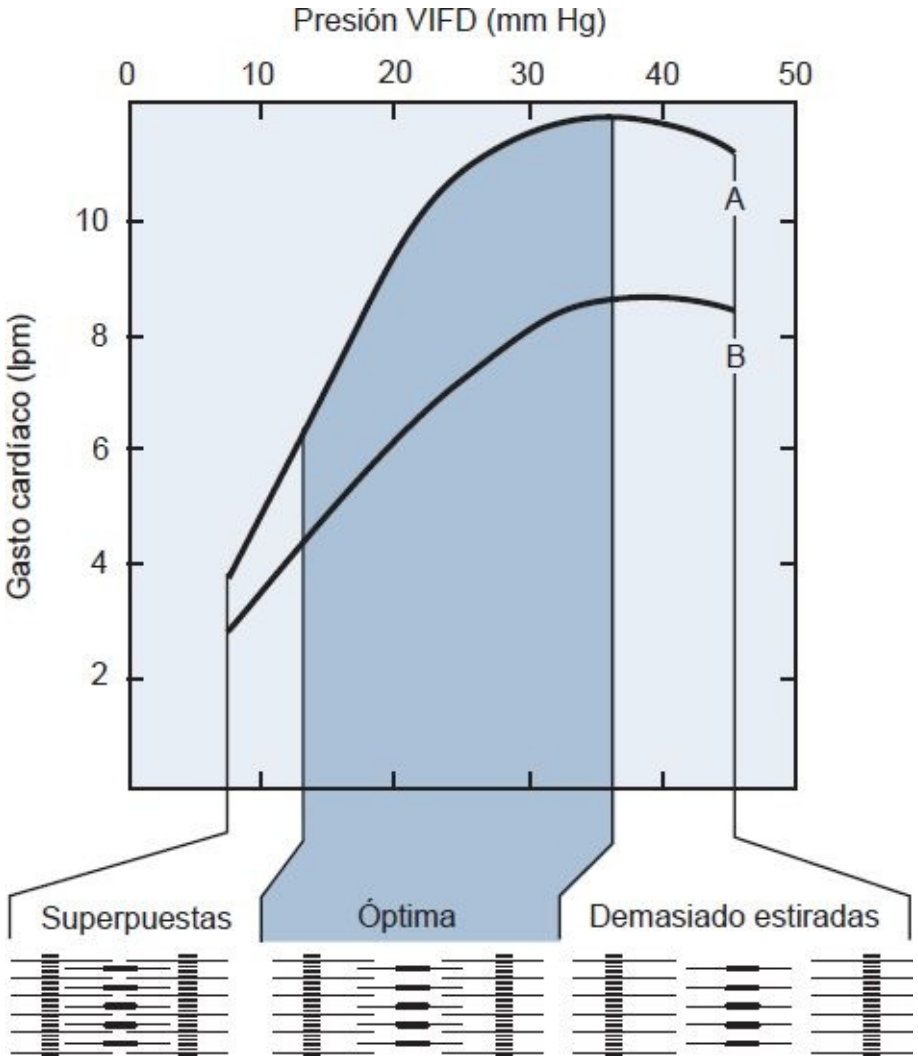


FIGURA 29-11 • La curva de función ventricular de Frank-Starling en un corazón normal. (**Arriba**) El aumento en la presión ventricular izquierda al final de la diástole (VIFD) produce un incremento en el gasto cardíaco (*curva B*) mediante el mecanismo de Frank-Starling. La fuerza de contracción máxima y el aumento del volumen por latido se alcanzan cuando el llenado diastólico hace que las fibras musculares se estiren casi 2,5 veces su longitud en reposo. En la *curva A*, el aumento en la contractilidad cardíaca eleva el gasto cardíaco sin cambios en el volumen ni en la presión VIFD. (**Abajo**) Estiramiento de los filamentos de actina y miosina con distintas presiones de llenado VIFD.

Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca determina la periodicidad con la que la sangre se eyecta del corazón. Por lo tanto, conforme aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco tiende a aumentar. Con el aumento de la frecuencia cardíaca se reduce el tiempo disponible para la diástole y los ventrículos tienen menos tiempo para llenarse. A una frecuencia cardíaca de 75 lpm, un ciclo cardíaco dura 0,8 s, de los cuales cerca de 0,3 s se dedican a la sístole y quedan alrededor de 0,5 s para la diástole. Conforme la frecuencia cardíaca aumenta, el tiempo de la

sístole permanece casi igual y el de la diástole se reduce. Esto disminuye el volumen por latido y, con frecuencias cardíacas elevadas, el gasto cardíaco es menor. Uno de los peligros de la taquicardia ventricular es la reducción del gasto cardíaco porque el corazón no tiene tiempo para llenarse de manera adecuada.

EN RESUMEN

El corazón es una bomba muscular de 4 cámaras que se encuentra en el saco pericárdico, dentro del espacio mediastínico de la cavidad torácica. La pared del corazón está compuesta por el epicardio externo, que recubre la cavidad pericárdica; un esqueleto fibroso; el miocardio o capa muscular; y el endocardio suave, que recubre las cámaras del corazón. Las 4 válvulas cardíacas controlan la dirección del flujo sanguíneo.

El ciclo cardíaco describe la acción de bombeo del corazón. Se divide en 2 partes: sístole, durante la cual los ventrículos se contraen y la sangre es eyectada del corazón, y la diástole, en la que los ventrículos se

relajan y el corazón se llena de sangre. El volumen por latido (cercano a 70 ml) representa la diferencia entre el volumen al final de la diástole (cercano a 120 ml) y el volumen al final de la sístole (cercano de 40 ml a 50 ml). La actividad eléctrica del corazón, reflejada en la ECG, precede a los fenómenos mecánicos del ciclo cardíaco. Los ruidos cardíacos señalan el cierre de las válvulas durante el ciclo cardíaco. La contracción auricular ocurre durante el último tercio de la diástole. Aunque la función principal de las aurículas es almacenar sangre a su entrada al corazón, la contracción auricular aumenta el gasto cardíaco durante períodos de actividad intensa cuando el tiempo de llenado se acorta o en enfermedades en las que se altera el llenado ven tricular.

La capacidad del corazón para aumentar su gasto según las necesidades del cuerpo depende de la precarga, o llenado de los ventrículos (el volumen

diastólico final); la poscarga, o resistencia a la eyección de sangre del corazón; la contractilidad cardíaca, que determina la fuerza de contracción; y la frecuencia cardíaca, que determina la periodicidad con la que la sangre se eyecta del corazón. La fuerza máxima de la contracción cardíaca se alcanza cuando un aumento en la precarga estira las fibras musculares del corazón hasta casi 2,5 veces su longitud en reposo (mecanismo de Frank-Starling).



Refiérase de nuevo al Sr. Brown, que tiene aumento en la poscarga debido a la presión arterial elevada. Su ventrículo izquierdo ha trabajo con más intensidad de la normal para vencer la resistencia elevada y eyectar sangre a la aorta. Este aumento en la poscarga es timuló el crecimiento muscular, lo que causó hipertro fia ventricu lar izquierda. La pared ventricular engrosada no se estira con facilidad durante el llenado diastólico, por lo que la sangre se acumula en la aurícula izquierda, lo que produce crecimiento auricular izquierdo, lo que aumenta el riesgo de arritmias del Sr. Brown.



CIRCULACIÓN SISTÉMICA Y CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la estructura y función de las arterias y venas.

- Utilizar la ecuación presión arterial =gasto cardíaco × resistencia vascular periférica para explicar la regulación de la presión arterial arterial.
- Definir la autorregulación y caracterizar los mecanismos causantes de la regulación del flujo sanguíneo en el corto y largo plazo.

El sistema vascular suministra oxígeno y nutrimentos a los tejidos, y retira los productos de desecho de los mismos. Consiste en arterias y arteriolas, capilares, vénulas y venas. Aunque los vasos sanguíneos del sistema vascular a menudo se comparan con un sistema rígido de tuberías y conductos, esta analogía sólo sirve como punto de partida. Los vasos sanguíneos son estructuras dinámicas que se constriñen y relajan para ajustar la presión y flujo sanguíneos a fin de cumplir las necesidades variables de muchos tipos distintos de tejidos y sistemas orgánicos. Las estructuras como el corazón, cerebro, hígado y riñones requieren un flujo abundante y continuo para realizar sus funciones vitales. En otros tejidos como la piel y el músculo esquelético, la necesidad de flujo sanguíneo cambia con la intensidad de la función. Por ejemplo, se requiere mayor flujo sanguíneo en la piel durante la fiebre y en el músculo esquelético durante el ejercicio.

Vasos sanguíneos

Todos los vasos sanguíneos, salvo los capilares, tienen paredes formadas por 3 capas, o estratos, llamados *túnicas* (figura 29-12). La capa más externa de un vaso, llamada *túnica externa* o *túnica adventicia*, está compuesta sobre todo por fibras de colágeno entretejidas en forma laxa que protegen al vaso sanguíneo y lo fijan a las estructuras circundantes. La capa intermedia, o *túnica media*, está formada sobre todo por músculo liso que se contrae para regular el diámetro del vaso. Las arterias grandes tienen una lámina elástica externa que separa la túnica media de la externa. La capa más interior, la *túnica íntima*, consiste en una sola capa de células endoteliales aplanadas con una cantidad mínima de tejido conectivo subendotelial subyacente. La capa endotelial brinda una superficie lisa y resbaladiza al vaso. Siempre que este recubrimiento liso permanezca intacto, impide la adhesión plaquetaria y la coagulación sanguínea.

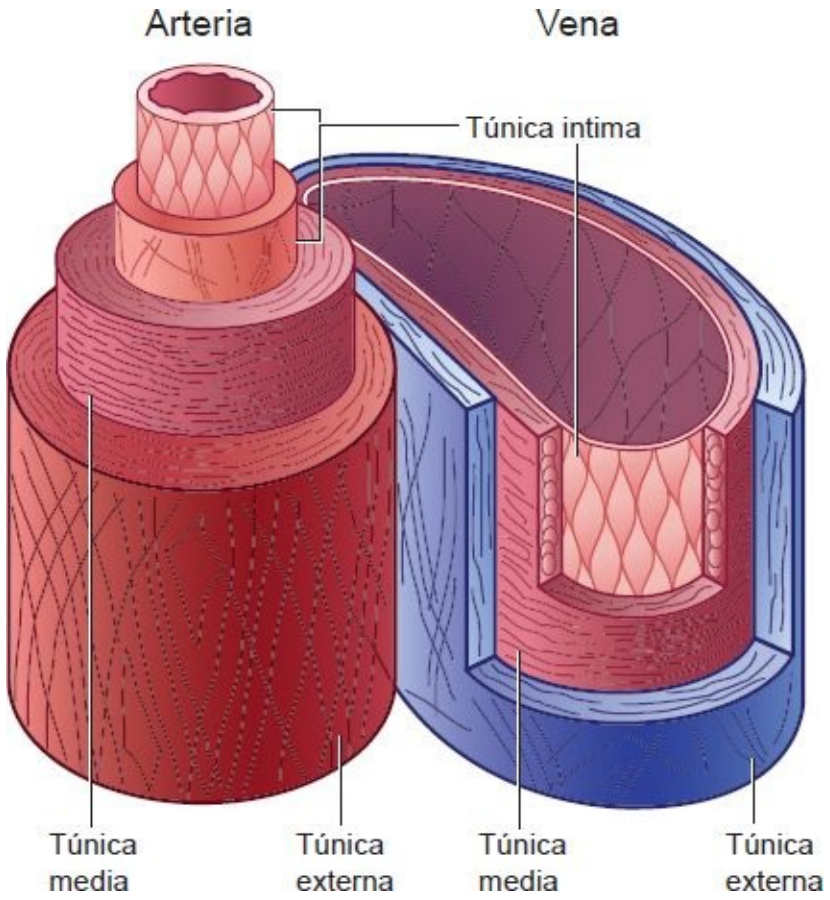


FIGURA 29-12 • Arteria y vena medianas, se muestra el grosor relativo de las 3 capas.

Las capas de los distintos tipos de vasos sanguíneos varían según la función vascular. Las paredes de las arteriolas, que controlan la presión arterial, tienen gran cantidad de músculo liso. Las venas son vasos distensibles y colapsables con paredes delgadas. Los capilares son vasos con paredes de una sola célula de espesor, diseñados para el intercambio de gases, nutrimentos y materiales de desecho.

Músculo liso vascular

Las células de músculo liso vascular, que forman la capa celular predominante de la túnica media, producen constricción o dilatación de los vasos sanguíneos. El músculo liso se contrae despacio y genera fuerzas elevadas por períodos prolongados con bajos requerimientos energéticos; utiliza sólo 1/10 a 1/300 de la energía que utiliza el músculo esquelético. Estas características son importantes en estructuras como los vasos sanguíneos, que deben mantener su tono todo el tiempo.

En comparación con el músculo esquelético y el cardíaco, el músculo liso

tiene retículo sarcoplásmico menos desarrollado para almacenar calcio intracelular, y tiene muy pocos conductos rápidos de sodio. La despolarización del músculo liso depende sobre todo del calcio extracelular, que entra por los conductos del calcio en la membrana muscular. El control del tono del músculo liso vascular mediante el sistema nervioso simpático se produce mediante la abertura y cierre de los conductos del calcio activados por receptores. En general, los receptores α-adrenérgicos son excitatorios, ya que hacen que los conductos se abran y produzcan vasoconstricción; los receptores β-adrenérgicos son inhibitorios, hacen que los conductos se cierren y el resultado es la vasodilatación. Los fármacos bloqueadores de conductos del calcio causan vasodilatación porque impiden la entrada de calcio por los conductos específicos.

La contracción y relajación del músculo liso también ocurren como respuesta a factores tisulares locales, como la falta de oxígeno, aumento en las concentraciones del ion hidrógeno y exceso de dióxido de carbono. El óxido nítrico (antes conocido como *factor de relajación endotelial*) tiene efecto local para inducir relajación del músculo liso y regular el flujo sanguíneo. Estos factores se describen con más detalle en la sección «Control local y humoral del flujo sanguíneo».

PUNTOS CLAVE

SISTEMA VASCULAR Y CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO

- El sistema vascular, que consiste en un sistema arterial (un sistema de alta presión que lleva sangre a los tejidos), el sistema venoso (un sistema de baja presión que reúne la sangre de los capilares) y los capilares, transporta oxígeno y nutrimentos, también retira desechos de los tejidos.
- El control local del flujo sanguíneo se mantiene mediante mecanismos que equiparan el flujo sanguíneo con las necesidades metabólicas del tejido. En el corto plazo, los tejidos regulan su propio flujo sanguíneo mediante la síntesis de vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del tejido, músculo liso o células endoteliales; en el largo plazo, el flujo sanguíneo se regula mediante el desarrollo de circulación colateral.

Sistema arterial

El sistema arterial consiste en las arterias grandes, arterias medianas y arteriolas. Las arterias son vasos de paredes gruesas con abundantes fibras elásticas. La elasticidad de estos vasos les permite estirarse durante la sístole cardíaca, cuando el corazón se contrae y la sangre se eyecta hacia la circulación, y recuperarse durante la diástole, cuando el corazón se relaja. Las arteriolas, formadas sobre todo por músculo liso, sirven como vasos de resistencia para el sistema circulatorio. Actúan como válvulas de control por las que se libera la sangre conforme se desplaza hacia los capilares. Los cambios en la actividad de las fibras simpáticas que inervan estos vasos hacen que se constriñan o relajen según se requiera para mantener la presión arterial.

Pulsaciones de la presión arterial

El suministro de sangre a los tejidos del cuerpo depende de las pulsaciones u olas de presión que se generan por la eyección intermitente de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta distensible y las arterias grandes del sistema arterial. El pulso de la presión arterial representa la energía que se transmite de una molécula a otra a lo largo del vaso (figura 29-13). En la aorta, este pulso de presión se transmite a una velocidad de 4 m/s a 6 m/s, velocidad casi 20 veces mayor que la del flujo de sangre. Por lo tanto, el pulso de presión no tiene relación directa con el flujo sanguíneo y podría existir aunque no hubiera flujo alguno. Cuando se valora el pulso, lo que se siente son los pulsos de presión y éstos los que producen los sonidos de Korotkoff que se escuchan durante la medición de la presión arterial. La punta o desviación máxima de la pulsación de la presión coincide con la presión arterial sistólica, el punto mínimo de la deflexión coincide con la presión diastólica. La presión del pulso es la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica. Si todos los demás factores permanecen constantes, la magnitud de la presión del pulso refleja el volumen de sangre eyección del ventrículo izquierdo en un solo latido.

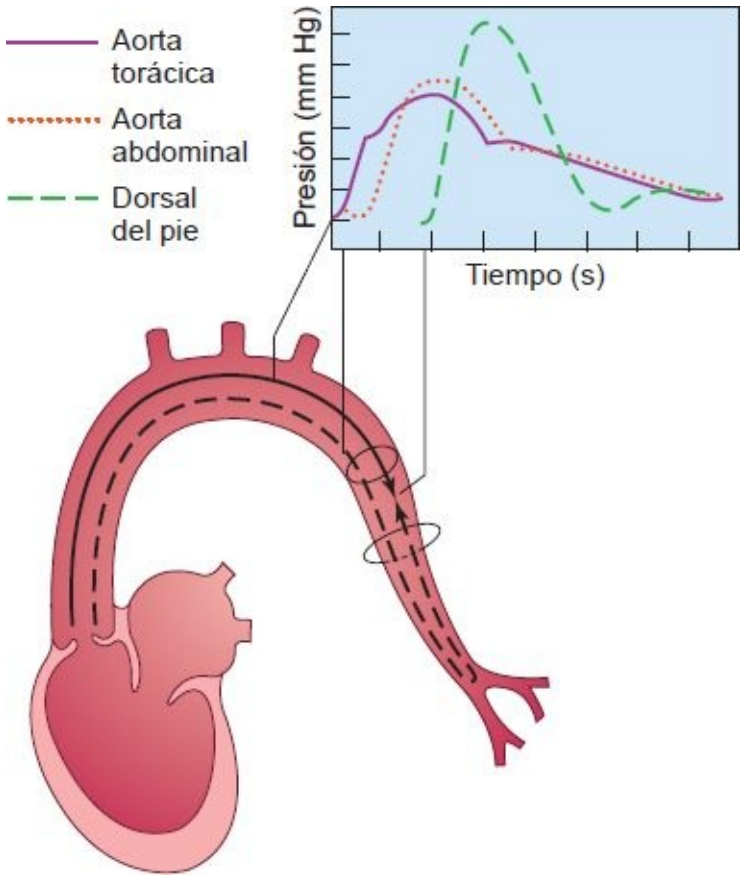


FIGURA 29-13 • Amplificación de la onda de presión arterial conforme avanza por las arterias periféricas. Esta amplificación se produce cuando una onda de presión que se desplaza en sentido anterógrado se fusiona con una onda de presión reflejada que va en sentido retrógrado. (**Inserto**) La amplitud del pulso de la presión aumenta en la aorta torácica, aorta abdominal y dorsal del pie.

Ambos valores de presión y la conformación de la onda de presión cambian conforme avanzan por las arterias periféricas, de manera que las pulsaciones en las arterias grandes son aún mayores que las de la aorta (figura 29-13). Por consiguiente, las presiones sistólica y del pulso son más altas en las arterias grandes que en la aorta. El aumento en la presión del pulso en las arterias «distales» se debe a que, justo después de la eyección del ventrículo izquierdo, la onda de presión viaja a mayor velocidad que la sangre misma y aumenta la presión «corriente abajo». Además, en los puntos donde se ramifican las arterias los puntos de presión se reflejan hacia atrás, lo que también tiende a aumentar la presión en esos sitios. En la enfermedad arterial periférica existe un retraso en la transmisión de la onda reflejada, por lo que la amplitud del pulso disminuye, en lugar de aumentar.

Después de su amplificación inicial, el pulso de la presión se vuelve más pequeño cada vez conforme avanza a arterias más pequeñas y arteriolas, hasta que desaparece casi por completo en los capilares. Este decremento del pulso

de la presión se debe a la resistencia y distensibilidad características de estos vasos. La resistencia elevada de estos vasos pequeños impide la transmisión de las ondas de presión, mientras que su distensibilidad es lo bastante grande para que cualquier cambio ligero en el flujo no cause un cambio en la presión. Aunque los pulsos de la presión casi no se transmiten a los capilares, hay situaciones en las que esto ocurre. Por ejemplo, la lesión en un dedo u otra región del cuerpo a menudo produce una sensación pulsátil. En este caso, la dilatación extrema de los pequeños vasos de la zona lesionada disminuye la amortiguación del pulso de presión. También existen pulsaciones capilares en situaciones que producen exageración de los pulsos de presión aórticos, como en la insuficiencia aórtica o la persistencia del conducto arterioso.

Sistema venoso

El sistema venoso es un sistema de baja presión que regresa la sangre al corazón. Las vénulas reúnen la sangre de los capilares y las venas transportan la sangre de nuevo al corazón derecho. La sangre de las venas sistémicas fluye hacia la aurícula derecha, por lo tanto, la presión auricular derecha se conoce como *presión venosa central*. La presión auricular derecha está regulada por la capacidad del ventrículo derecho para bombear sangre hacia la circulación pulmonar y por la tendencia de la sangre a fluir desde las venas periféricas a la aurícula derecha. La presión auricular derecha normal es cercana a 0 mm Hg, que es igual a la presión atmosférica. Puede aumentar a 20 mm Hg o 30 mm Hg en trastornos como la insuficiencia cardíaca derecha o la infusión de sangre, a un ritmo que aumente el volumen sanguíneo total y haga que una cantidad excesiva de sangre intente fluir al corazón desde las venas sistémicas.

Las venas y vénulas son vasos de paredes delgadas, distensibles y colapsables. Las venas son capaces de dilatarse y almacenar grandes cantidades de sangre, que luego pueden volcarse a la circulación cuando sea necesario. Aunque las venas tienen paredes delgadas, tienen músculo. Esto les permite contraerse o dilatarse para aceptar diversas cantidades de sangre. Las venas están inervadas por el sistema nervioso simpático. Cuando se pierde sangre de la circulación, las venas se constriñen como forma para mantener el volumen intravascular.

Las válvulas en las venas de las extremidades previenen el flujo retrógrado (figura 29-14). Así, con la ayuda de los músculos esqueléticos que rodean y comprimen en forma intermitente a las venas de la pierna a manera de ordeña, la sangre se desplaza hacia el corazón. Esta acción de bombeo se

conoce como *bomba venosa* o *muscular*. Facilita el flujo sanguíneo de retorno a una baja presión hasta el corazón en contra de la gravedad. Las venas abdominales y torácicas no tienen válvulas, por lo que la presión en la cavidad abdominal y torácica influye mucho en el flujo sanguíneo de estas venas.

Como el sistema venoso es de baja presión. El flujo sanguíneo debe oponerse a los efectos de la gravedad. En una persona de pie, el peso de la sangre en la columna vascular produce un aumento de 1 mm Hg en la presión por cada 13,6 mm de distancia por debajo del nivel del corazón. De no ser por las válvulas en las venas y la acción de los músculos esqueléticos, la presión venosa en los pies sería cercana a +90 mm Hg en el adulto que está de pie. La gravedad no tiene efecto en la presión venosa de una persona acostada porque la sangre de las venas está al nivel del corazón.

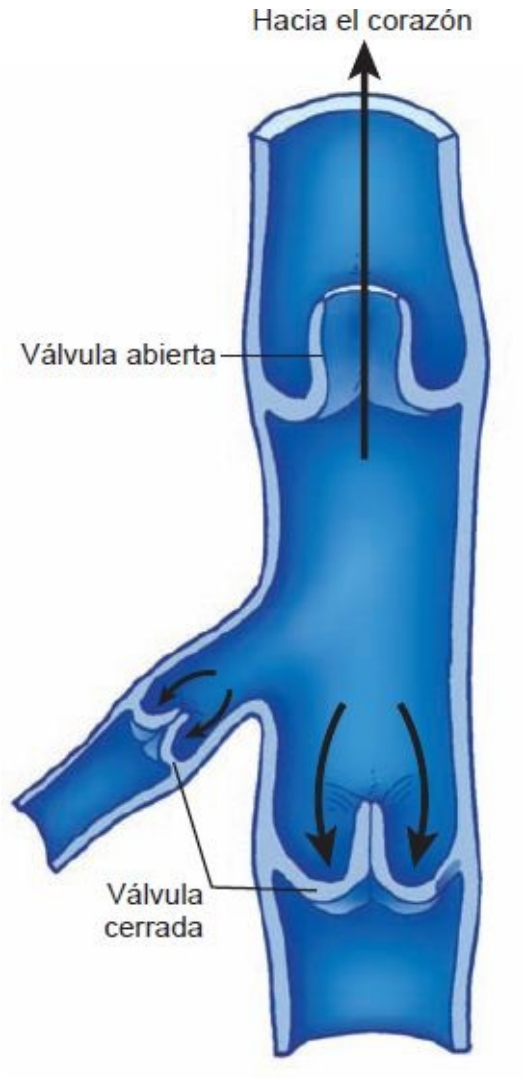


FIGURA 29-14. • Porción de una vena femoral abierta para mostrar las válvulas. La dirección del flujo

es ascendente. El flujo retrógrado cierra la válvula.

Control local y humoral del flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo tisular está regulado minuto a minuto con base en las necesidades tisulares y en el largo plazo mediante el desarrollo de circulación colateral. Los mecanismos neurales regulan el gasto cardíaco y la presión arterial necesarios para sostener estos mecanismos locales.

Autorregulación de corto plazo

El control local del flujo sanguíneo depende en gran medida de las necesidades nutricionales del tejido. Por ejemplo, el flujo sanguíneo a órganos como el corazón, cerebro y riñones permanece relativamente constante, aunque la presión arterial varíe en un intervalo de 60 mm Hg a 180 mm Hg. La capacidad de los tejidos para regular su propio flujo sanguíneo dentro de un intervalo amplio de presiones se llama *autorregulación*. La autorregulación del flujo sanguíneo está mediada por cambios en el tono vascular debido a cambios en el flujo por el vaso o por factores tisulares locales, como la falta de oxígeno o la acumulación de metabolitos tisulares (es decir, potasio, ácido láctico o adenosina, que es un producto de la degradación del ATP). Por ejemplo, un cambio en la presión arterial sistémica (p. ej., como la hipotensión en el *shock* circulatorio) da lugar a la autorregulación en los órganos para asegurar el flujo sanguíneo y suministro de oxígeno suficientes.

Hiperemia reactiva. El aumento en el flujo sanguíneo local después de un breve período de isquemia se llama *hiperemia reactiva*. La capacidad de los tejidos para aumentar el flujo sanguíneo en situaciones con aumento de actividad, como el ejercicio, se llama *hiperemia funcional*. Cuando el suministro sanguíneo en una zona se ocluye y luego se restaura, el flujo sanguíneo en los tejidos aumenta en segundos para restaurar el balance metabólico de los tejidos. El enrojecimiento transitorio que se observa en un brazo después de recargarse sobre una superficie dura es un ejemplo de hiperemia reactiva. Los mecanismos de control local dependen del flujo continuo por las arterias principales, por lo tanto, la hiperemia no puede ocurrir cuando se estrechan las arterias que irrigan los lechos capilares. Por ejemplo, si una arteria coronaria principal se ocluye, la abertura de los vasos irrigados por ésta no puede restaurar el flujo sanguíneo.

Control endotelial de la función vascular. Una de las funciones importantes

de las células endoteliales que recubren las arteriolas y las pequeñas arterias es la síntesis y liberación de factores que controlan la dilatación vascular. El endotelio intacto produce un factor que induce relajación del músculo liso vascular. En un principio, este compuesto se llamó *factor relajante derivado del endotelio* y ahora se conoce como óxido nítrico. El endotelio normal mantiene la liberación continua de óxido nítrico, que se forma a partir de L-arginina mediante la acción de una enzima llamada *sintasa de óxido nítrico* (figura 29-15). La síntesis de óxido nítrico puede estimularse con diversos *agonistas* endoteliales, como acetilcolina, bradicinina, histamina y trombina. Las *fuerzas en cizalla* sobre el endotelio causadas por el aumento en el flujo sanguíneo o la presión arterial también estimulan la síntesis de óxido nítrico y la relajación vascular. Además, el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria y la secreción del contenido de las plaquetas, muchos de los cuales causan vasoconstricción. El óxido nítrico se libera hacia el lumen vascular (para desactivar a las plaquetas) y lejos del lumen (para relajar el músculo liso), y brinda protección contra la trombosis y la vasoconstricción. La nitroglicerina, que se consume en el tratamiento de la angina, actúa mediante la liberación de óxido nítrico en el músculo liso vascular de los tejidos afectados.

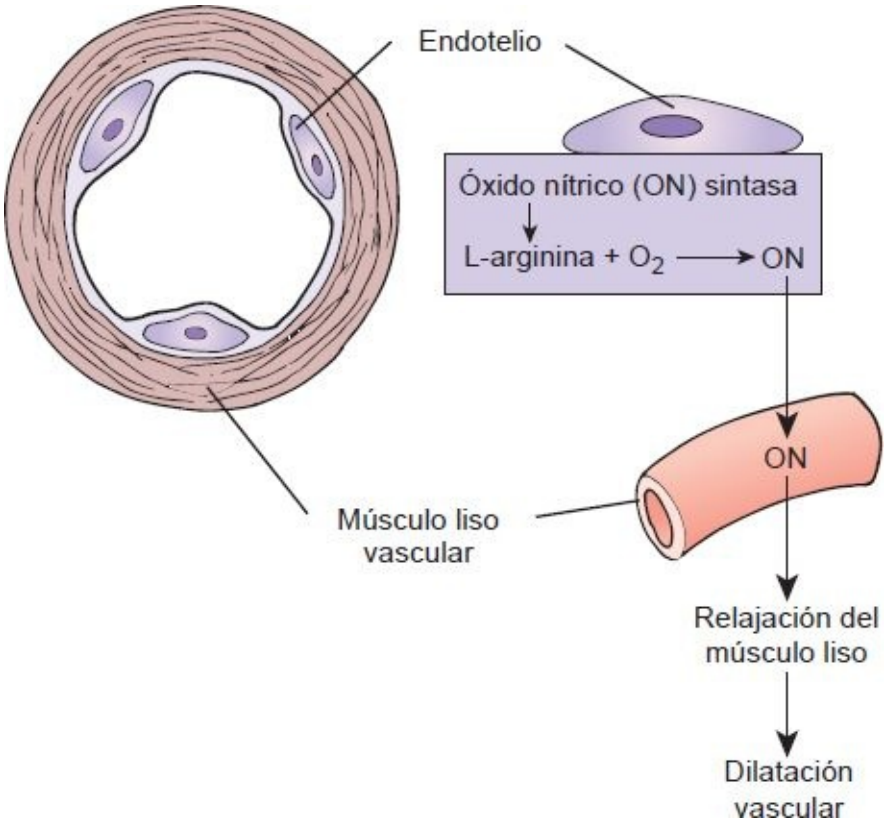


FIGURA 29-15 • Células endoteliales y uniones intercelulares en un corte de capilar.

El endotelio también produce varias sustancias vasoconstrictoras, incluidos *angiotensina II*, prostaglandinas vasoconstrictoras y *endotelina-1*. La endotelina-1, un péptido de 21 aminoácidos, se encuentra en todas las células endoteliales y requiere cantidades muy pequeñas para inducir vasoconstricción. Por ejemplo, después del daño a un vaso sanguíneo, se libera endotelina local para constreñir el vaso y prevenir la hemorragia abundante[1].

Regulación de largo plazo del flujo sanguíneo

La regulación de largo plazo permite el control más completo del flujo sanguíneo que la regulación de corto plazo. Una manera de regular el flujo sanguíneo es cambiar la cantidad de vascularidad durante un período prolongado. Este proceso se llama *angiogénesis*. Si el metabolismo del tejido aumenta por un período prolongado, la vascularidad aumenta y viceversa. Existe una reconstrucción física real de la vasculatura tisular para cubrir la necesidad metabólica del tejido. Esta regeneración es mucho mejor en el tejido joven que en el tejido más viejo. Además, se han aislado el *factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos* y *la angiotensina* en los tejidos con suministro sanguíneo insuficiente. Estos factores de crecimiento inducen la formación de nuevos vasos. Los vasos anguíneos también pueden desaparecer por efecto de otras sustancias, como la *angioestatina* y la *endostatina*, cuyo mecanismo fisiológico exacto se desconoce. El oxígeno también participa en la regulación de largo plazo del flujo sanguíneo[1, 2]. Por ejemplo, si el oxígeno atmosférico es bajo, la vascularidad aumenta para compensarlo. Esto se observa en animales que viven a grandes alturas, donde la concentración de oxígeno es baja.

Además, la circulación colateral es un mecanismo para la regulación de largo plazo del flujo sanguíneo local. En el corazón y otras estructuras vitales, existen conductos anastomóticos entre algunas de las arterias más pequeñas. Estos conductos permiten la perfusión de una zona a través de más de una arteria. Cuando una arteria se ocluye, el tamaño de estos conductos aumenta, lo que permite que la sangre de la arteria permeable irrigue el área que había cubierto el vaso ocluido. Por ejemplo, a veces las personas con obstrucción grave de una arteria coronaria dependen de la circulación colateral para cubrir las necesidades de oxígeno del tejido miocárdico que estaba irrigado por el vaso afectado. Como sucede con otros mecanismos compensatorios de largo plazo, la activación de la circulación colateral es más eficiente cuando la obstrucción al flujo es gradual y no súbita.

Control humoral de la función vascular

El control humoral del flujo sanguíneo incluye el efecto de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras presentes en la sangre. Algunas de estas sustancias se forman en glándulas especiales y se transportan en la sangre por todo el sistema circulatorio. Otras se sintetizan de manera local en los tejidos y ejercen un control local del flujo sanguíneo. Entre los factores humorales más importantes están la noradrenalina y adrenalina, angiotensina II, histamina, serotonina, bradicinina y las prostaglandinas.

Noradrenalina y adrenalina. La noradrenalina es una hormona vasoconstrictora muy potente. La adrenalina lo es menos y en algunos tejidos (p. ej., músculo esquelético) incluso causa vasodilatación leve. La estimulación del sistema nervioso simpático durante el estrés o el ejercicio produce constricción local de venas y arteriolas porque las terminaciones nerviosas simpáticas liberan noradrenalina. Además, la estimulación simpática hace que la médula suprarrenal secrete noradrenalina y adrenalina a la sangre. Estas hormonas circulan y ejercen estimulación simpática directa en los vasos sanguíneos de todo el cuerpo.

Angiotensina II. La angiotensina II es otro vasoconstrictor potente; se produce como parte del sistema renina-angiotensinaaldosterona y en condiciones normales actúa en muchas de las arteriolas al mismo tiempo para aumentar la resistencia vascular periférica, lo que incrementa la presión arterial arterial.

Histamina. La histamina tiene un potente efecto vasodilatador en las arteriolas y tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad capilar, lo que permite el escape de líquido y proteínas plasmáticas hacia los tejidos. La mayor parte de la histamina proviene de los mastocitos de tejidos lesionados y los basófilos circulantes. En ciertos tejidos, como el músculo esquelético, la actividad de los mastocitos está mediada por el sistema nervioso simpático. Cuando se retira el control simpático, los mastocitos liberan histamina.

Serotonina. La serotonina proviene de las plaquetas agregadas durante el proceso de coagulación; produce vasoconstricción y tiene un papel importante en el control de la hemorragia. La serotonina se encuentra en el cerebro y tejidos pulmonares, y existe cierta especulación de que pudiera participar en el espasmo vascular presente en algunas reacciones alérgicas pulmonares y cefaleas migrañosas.

Bradicinina. Las cininas (calidinas y bradicinina) se liberan a partir de la

globulina cininógeno, que se encuentra en los líquidos corporales. La bradicinina produce vasodilatación intensa de las arteriolas, aumenta la permeabilidad capilar y constriñe las vénulas. Se cree que las cininas tienen funciones especiales en la regulación del flujo sanguíneo y la fuga capilar en tejidos inflamados. También se piensa que ayuda a regular el flujo sanguíneo en la piel, en las glándulas salivales y en las glándulas digestivas.

Prostaglandinas. Las prostaglandinas se sintetizan a partir de constituyentes de la membrana celular (es decir, del ácido graso de cadena larga ácido araquidónico). La lesión tisular induce la liberación de ácido araquidónico de la membrana celular, lo que inicia la síntesis de prostaglandina. Existen varias prostaglandinas (p. ej., E2, F2, D2) que se agrupan según su solubilidad; algunas producen vasoconstricción y otras vasodilatación. Como regla práctica, las del grupo E son vasodilatadoras y las del grupo F son vasoconstrictoras. Las hormonas corticoesteroides inducen una respuesta antiinflamatoria mediante el bloqueo de la liberación de ácido araquidónico, lo que previene la síntesis de prostaglandinas.

EN RESUMEN

Salvo por los capilares, las paredes de todos los vasos sanguíneos están formadas por 3 capas: túnica externa, túnica media y túnica interna. Las capas del vaso varían según su función. Las arterias son vasos de paredes gruesas con grandes cantidades de fibras elásticas. Las paredes de las arteriolas, que controlan la presión arterial, tienen grandes cantidades de músculo liso.

Las venas son vasos de paredes delgadas, distensibles y colapsables. El flujo venoso está diseñado para regresar la sangre al corazón. Es un sistema de baja presión y depende de las válvulas venosas y la acción de las bombas musculares para contrarrestar los efectos de la gravedad.

El suministro de sangre a los tejidos del cuerpo depende de los pulsos de presión que se generan por la eyección intermitente de sangre del ventrículo izquierdo hacia la aorta distensible y las grandes arterias del sistema arterial. La combinación de la distensibilidad de las arterias y su resistencia al flujo reduce las pulsaciones de presión, por lo que el flujo sanguíneo se vuelve constante para cuando llega a los capilares.

Los mecanismos que controlan el flujo sanguíneo local están diseñados para asegurar el suministro adecuado de sangre a los capilares en la microcirculación mientras se produce el intercambio

celular de nutrimentos y desechos. El control local se regula sobre todo según las necesidades de los tejidos y está controlado por factores como la falta de oxígeno y la acumulación de metabolitos. La hiperemia reactiva es el aumento local en el flujo sanguíneo que se produce después de una oclusión temporal del mismo. Es un mecanismo compensatorio que disminuye la deuda de oxígeno de los tejidos que experimentan la privación. La regulación del flujo sanguíneo en el largo plazo incluye la angiogénesis, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos y angiotensina, que aumentan las vascularidad del tejido; la angiostatina y la endostatina disuelven los vasos sanguíneos. La circulación colateral mejora el flujo sanguíneo local mediante el desarrollo de vasos colaterales[1, 2]. El factor relajante endotelial (óxido nítrico) y los factores humorales como la noradrenalina, adrenalina,

angiotensina II, histamina, serotonina, bradicinina y las prostaglandinas contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo.

MICROCIRCULACIÓN Y SISTEMA LINFÁTICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *microcirculación*.
- Describir la estructura y función de los capilares.
- Explicar las fuerzas que controlan el intercambio de líquido entre los capilares y el espacio intersticial.

El término *microcirculación* se refiere a las funciones de los vasos sanguíneos más pequeños, los capilares y los vasos linfáticos vecinos, que transportan nutrimentos a los tejidos y retiran los desechos de las células.

Estructura y función de la microcirculación

Las estructuras de la microcirculación incluyen las arteriolas, capilares y vénulas. La sangre entra a la microcirculación por una arteriola, pasa por los capilares y sale por una pequeña vénula. Las metaarteriolas sirven como vías de paso que vinculas las arteriolas y los capilares (figura 29-16). Los esfínteres precapilares son pequeños cilindros de músculo liso situados en el extremo arterial del capilar. El tono del músculo liso de las arteriolas, vénulas y esfínteres precapilares controla el flujo sanguíneo en el lecho capilar. Según la presión venosa, la sangre fluye por los capilares cuando los esfínteres precapilares están abiertos.

Estructura y función de los capilares

Los capilares son vasos microscópicos que conectan los segmentos arterial y venoso de la circulación. En cada persona existen cerca de 10 000 millones de capilares, con una superficie total de 500 m^2 a 700 m^2. La pared capilar está compuesta por una sola capa de células endoteliales y su membrana basal

(figura 29-17). Las células endoteliales forman un tubo apenas lo bastante grande para permitir el paso de un eritrocito a la vez.

Las uniones llenas con agua, llamadas *poros capilares*, unen las células endoteliales capilares y establecen un trayecto para el paso de sustancias a través de la pared capilar. El tamaño de los poros capilares varía según la función capilar. En el cerebro, las células endoteliales se acoplan mediante uniones herméticas que forman la barrera hematoencefálica. Esto impide que las sustancias que alteran la excitabilidad neural salgan del capilar. En órganos que procesan el contenido de la sangre, como el hígado, los capilares tienen grandes poros, por lo que las sustancias pasan con facilidad por la pared capilar. Los capilares glomerulares de los riñones tienen pequeñas aberturas llamadas *fenestraciones* que pasan directamente por la mitad de las células endoteliales. Esto permite la filtración de grandes cantidades de pequeñas moléculas e iones por los glomérulos sin tener que pasar por las hendiduras entre las células endoteliales.

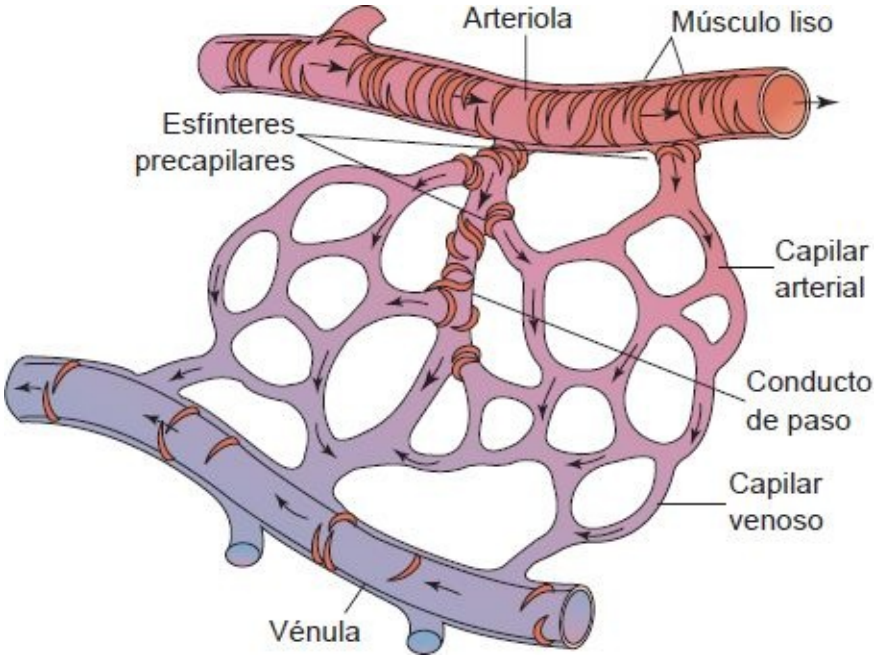


FIGURA 29-16 • Lecho capilar. Los esfínteres precapilares controlan el flujo sanguíneo por la red capilar. Los conductos de paso (cortocircuitos arteriovenosos) permiten que la sangre se desvíe en forma directa de la arteriola a la vénula sin pasar por los conductos nutrientes del capilar.

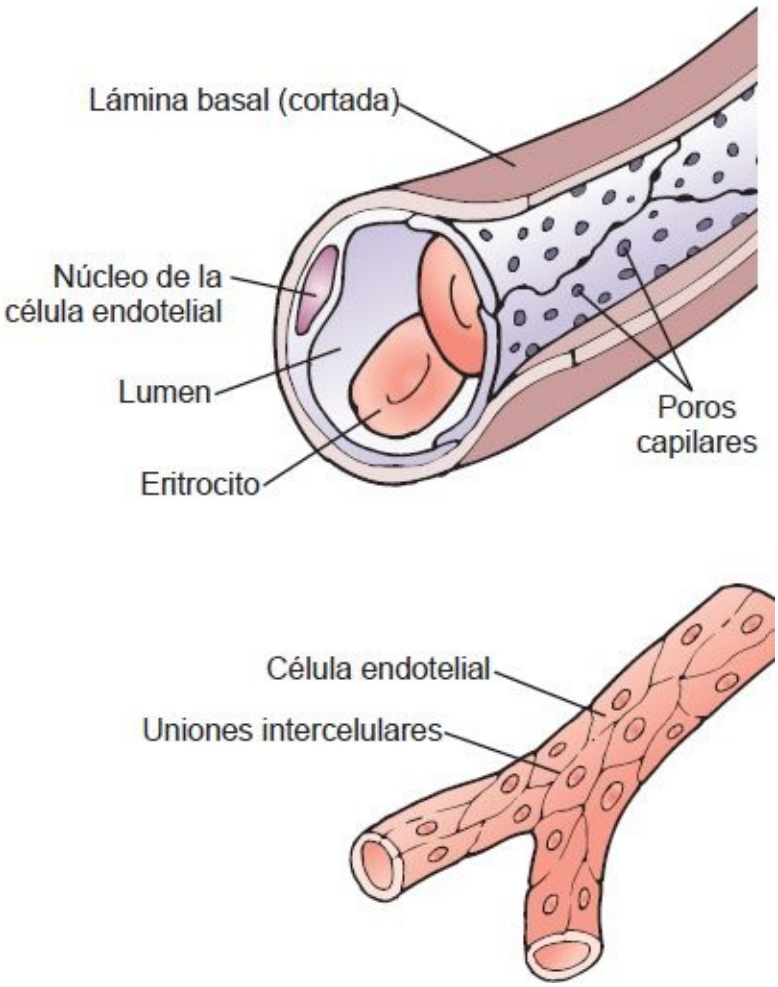


FIGURA 29-17 • Células endoteliales y uniones intercelulares en un corte de capilar.

Por sus paredes delgadas y estrecha proximidad con las células de los tejidos con actividad metabólica, los capilares están bien capacitados para el intercambio de gases y metabolitos entre las células y la corriente sanguínea. Este intercambio de sustancias ocurre a través de los espacios entre las células de los tejidos, el *intersticio*. El intersticio está sostenido por fibras de *colágeno* y *elastina*, y está lleno con moléculas de *proteoglucano* (azúcar-proteína) que se combinan con agua para formar un gel tisular. Éste actúa como una esponja que atrapa el líquido intersticial y permite la distribución del líquido, incluso a las células más distantes del capilar.

Los líquidos, electrolitos, gases y sustancias de peso molecular bajo y alto se desplazan a través del endotelio capilar por difusión, filtración y pinocitosis. El intercambio de gases y líquidos a través de la pared capilar ocurre por difusión simple. Las sustancias liposolubles, como el oxígeno y el dióxido de carbono, cruzan con facilidad las células endoteliales por difusión.

El agua fluye por las membranas de las células endoteliales capilares a través de conductos selectivos para el agua llamados *acuaporinas*. El agua y las sustancias hidrosolubles, como los electrolitos, glucosa y aminoácidos, también difunden entre las células endoteliales por los poros capilares. La pinocitosis permite el movimiento de leucocitos y grandes moléculas de proteína.

Control del flujo sanguíneo en la microcirculación

El flujo sanguíneo a través de los conductos capilares, diseñados para el intercambio de nutrimentos y metabolitos, se llama *flujo nutritivo*. En algunas partes de la microcirculación, el flujo sanguíneo no pasa por el lecho capilar, sino por una conexión llamada *cortocircuito arteriovenoso*, que conecta de manera directa una arteriola y una vénula. Este tipo de flujo sanguíneo se conoce como *flujo no nutritivo* porque no permite el intercambio de nutrimentos. Los conductos no nutritivos son abundantes en la piel y son importantes para el intercambio de calor y la regulación de la temperatura.

Intercambio entre capilar y líquido intersticial

Las presiones hidrostática y osmótica de los líquidos capilar e intersticial, junto con la permeabilidad de la pared capilar, controlan el sentido y magnitud del desplazamiento de líquido a través de la pared capilar. La dirección del movimiento del líquido puede ser hacia o desde el capilar. Cuando el movimiento neto de líquido es hacia fuera del capilar hacia los espacios intersticiales, se llama *filtración*. Cuando el desplazamiento neto es del intersticio al capilar, se denomina *absorción* (figura 29-18).

La presión hidrostática capilar representa la presión del líquido que tiende a empujar el agua y las sustancias disueltas en ella por los poros capilares hacia el intersticio. La presión osmótica generada por las proteínas plasmáticas de la sangre tiende a atraer el líquido de los espacios intersticiales hacia el capilar. Se le llama *presión coloidosmótica* para diferenciar el efecto osmótico de las proteínas plasmáticas, que son coloides suspendidos, del efecto osmótico de las sustancias como el sodio y la glucosa, que son cristaloides disueltos. La permeabilidad capilar controla el desplazamiento hacia el espacio intersticial del agua y sustancias como las proteínas plasmáticas, que influyen en la presión osmótica. Para este mecanismo de intercambio también es importante el sistema linfático, que elimina el exceso de líquido y las proteínas con actividad osmótica y las partículas grandes de

los espacios intersticiales para devolverlos a la circulación.

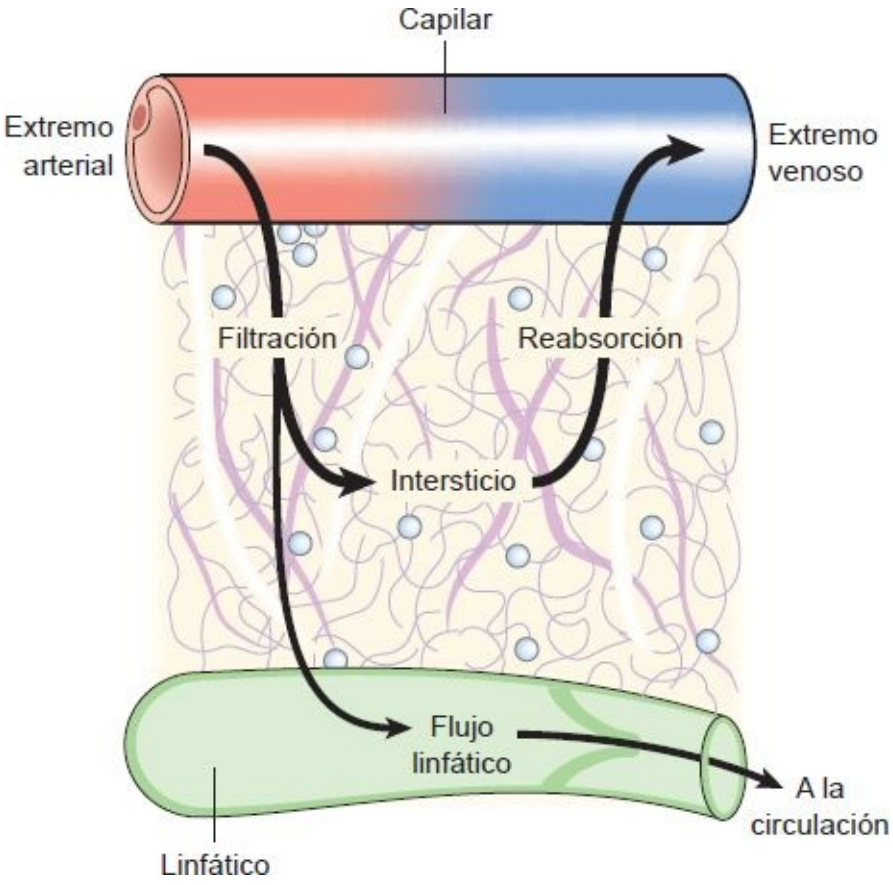


FIGURA 29-18 • Filtración capilar y flujo linfático. El líquido se filtra fuera del capilar y hacia el intersticio en el extremo arterial del capilar. La mayor parte del líquido se reabsorbe en el extremo venoso del capilar, el resto del líquido entra a los linfáticos terminales para regresar a la circulación.

Fuerzas hidrostáticas

La presión hidrostática capilar es la principal fuerza para la filtración capilar. Tanto la presión arterial como la venosa (los capilares están entre las arterias y venas) determinan la presión hidrostática (presión arterial) dentro de los capilares. Un incremento en la presión arterial y la presión de las arterias pequeñas eleva la presión hidrostática, y un descenso en esas presiones tiene el efecto contrario. Un cambio en la presión venosa tiene un mayor efecto en la presión hidrostática capilar que el mismo cambio en la presión arterial. Cerca del 80% del incremento en la presión venosa, como el causado por una trombosis venosa o la insuficiencia cardíaca congestiva, se transmite de regreso al capilar. Los efectos descritos antes de la gravedad sobre la presión venosa también influyen en la presión hidrostática capilar. Cuando una persona se pone de pie, la presión hidrostática es mayor en las piernas y menor en la

cabeza.

La presión hidrostática intersticial es la presión ejercida por el líquido intersticial fuera del capilar. Puede ser positiva o negativa. Una presión del líquido intersticial positiva se opone a la filtración capilar, una presión negativa del líquido intersticial aumenta el desplazamiento de líquido del capilar al intersticio. En el estado normal no edematoso, la presión hidrostática intersticial es cercana a cero o un poco negativa (−1 mm Hg a −4 mm Hg) y tiene muy poco efecto en la filtración capilar o salida de líquido.

Fuerzas osmóticas

El factor clave que limita la pérdida de líquido de los capilares es la presión coloidosmótica (cercana a 28 mm Hg) que generan las proteínas plasmáticas. Éstas son moléculas grandes que se dispersan en la sangre y a veces escapan a los espacios tisulares. Como la membrana capilar es casi impermeable a las proteínas plasmáticas, estas moléculas ejercen una fuerza osmótica que atrae líquido al capilar y contrarresta la fuerza que impulsa la presión de filtración capilar. El plasma contiene una mezcla de proteínas plasmáticas que incluye albúmina, globulinas y fibrinógeno. La albúmina, que es la más pequeña y más abundante de las proteínas plasmáticas, genera cerca del 70% de la presión osmótica total. Es el número de partículas en solución, no su tamaño, lo que controla la presión osmótica. Un gramo de albúmina (peso molecular de 69 000) contiene casi 6 veces más moléculas que 1 g de fibrinógeno (peso molecular de 400 000) (valores normales de proteínas plasmáticas: albúmina, 4,5 g/dl; globulinas, 2,5 g/dl y fibrinógeno, 0,3 g/dl).

Aunque el tamaño de los poros capilares previene la salida de la mayoría de las proteínas plasmáticas del capilar, pequeñas cantidades escapan al espacio intersticial y ejercen una fuerza osmótica que tiende a atraer líquido del capilar al intersticio. Esta cantidad aumenta en situaciones como la inflamación, en la que el aumento en la permeabilidad capilar permite que las proteínas plasmáticas escapen al intersticio. El sistema linfático retira las proteínas del intersticio. A falta de un sistema linfático funcional, la presión coloidosmótica intersticial aumenta, lo que provoca la acumulación de líquido. En condiciones normales, pocos leucocitos, proteínas plasmáticas y otras moléculas grandes entran a los espacios intersticiales. Estas células y moléculas, demasiado grandes para reingresar al capilar, dependen de la pared con estructura laxa de los vasos linfáticos para regresar al compartimiento vascular.

Balance de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas

En condiciones normales, el desplazamiento de líquido entre el lecho capilar y

los espacios intersticiales es continuo. Como señaló Earnest H. Starling, existe un estado de equilibrio mientras las mismas cantidades de líquido entren y salgan de los espacios intersticiales. Esto se conoce como «fuerzas de Starling» y se ilustra en la figura 29-19. En el diagrama, la presión hidrostática en el extremo arterial del capilar es más alta que en el extremo venoso[5, 6]. La fuerza impulsora de la presión hidrostática capilar en el extremo arterial del capilar, junto con los efectos de atracción de la presión coloidosmótica intersticial, contribuye al desplazamiento neto de líquido hacia fuera. La presión coloidosmótica y la presión osmótica intersticial opositora determinan la reabsorción de líquido en el extremo venoso del capilar. Un ligero desequilibrio en las fuerzas favorece que la filtración de líquido a los espacios intersticiales sea un poco mayor que la absorción de regreso al capilar. Este es el líquido que regresa a la circulación por el sistema linfático.

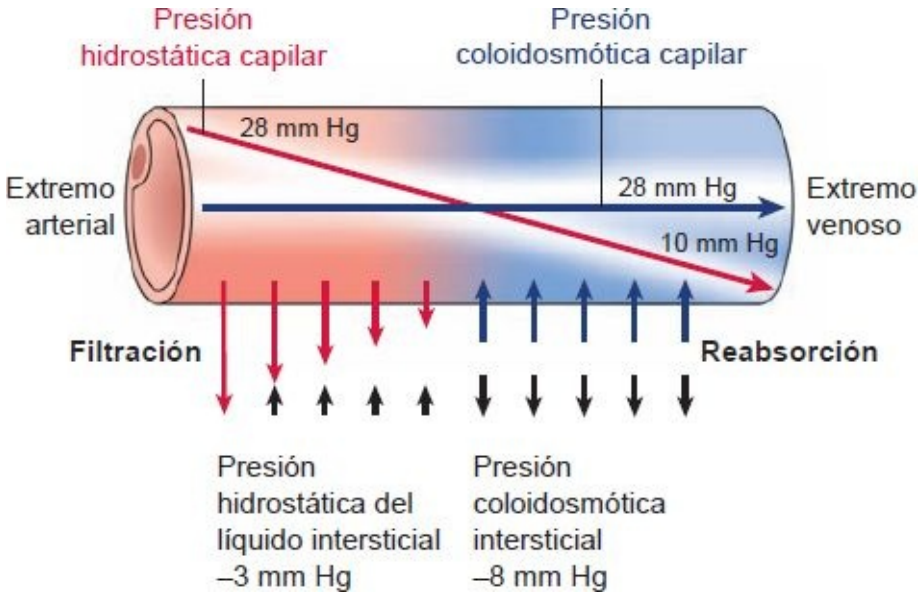


FIGURA 29-19 • Equilibrio del intercambio de líquido entre capilar e intersticio. En condiciones normales, las fuerzas (presión hidrostática capilar, presión coloidosmótica intersticial y la presión hidrostática epositora del intersticio) que controlan la salida de líquido del capilar (filtración) están casi equilibradas con las fuerzas (presión coloidosmótica capilar y presión coloidosmética intersticial) que atraen de regreso el líquido al capilar (reabsorción).

Sistema linfático

El sistema linfático es una vía accesoria por la que el líquido puede fluir de los espacios intersticiales a la sangre[1]. Este sistema, a menudo llamado los *linfáticos*, se encuentra en casi todos los tejidos, excepto el cartílago, hueso, tejido epitelial y tejidos del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo,

incluso la mayoría de estos tejidos tiene conductos prelinfáticos que al final llegan a zonas drenadas por los linfáticos. La linfa proviene del líquido intersticial que fluye por los conductos linfáticos. Contiene proteínas plasmáticas y otras partículas con actividad osmótica que dependen de los linfáticos para regresar al sistema circulatorio. El sistema linfático también es la vía principal de absorción de nutrimentos, en especial grasas, del tubo digestivo. También filtra el líquido en los ganglios linfáticos y retira partículas ajenas, como las bacterias. Cuando se obstruye el flujo linfático, se produce un trastorno llamado *linfedema*. El compromiso de las estructuras linfáticas por tumores malignos y la extirpación de los ganglios linfáticos al momento de la cirugía oncológica son causas frecuentes de linfedema.

El sistema linfático está conformado por vasos similares a los del sistema circulatorio. Los vasos a menudo transcurren a lo largo de una arteriola o vénula, o con su arteria y vena acompañantes. Los vasos linfáticos terminales están formados por una sola capa de tejido conectivo con recubrimiento endotelial y se parecen a los capilares sanguíneos. Los vasos linfáticos carecen de uniones herméticas y están fijados de manera laxa a los tejidos circundantes mediante filamentos finos (figura 29-20). Las uniones laxas permiten la entrada de partículas grande y los filamentos mantienen los vasos abiertos en condiciones de edema, cuando de otra manera la presión de los tejidos circundantes haría que se colapsaran. Los capilares linfáticos drenan a vasos más grandes que al final se vacían a los conductos torácicos derecho e izquierdo (figura 29-21). Los conductos torácicos drenan en la circulación en la unión de las venas subclavia y yugular interna a ambos lados. La cantidad total de linfa transportada es de 2 l/día a 3 l/día en una persona sana[1].

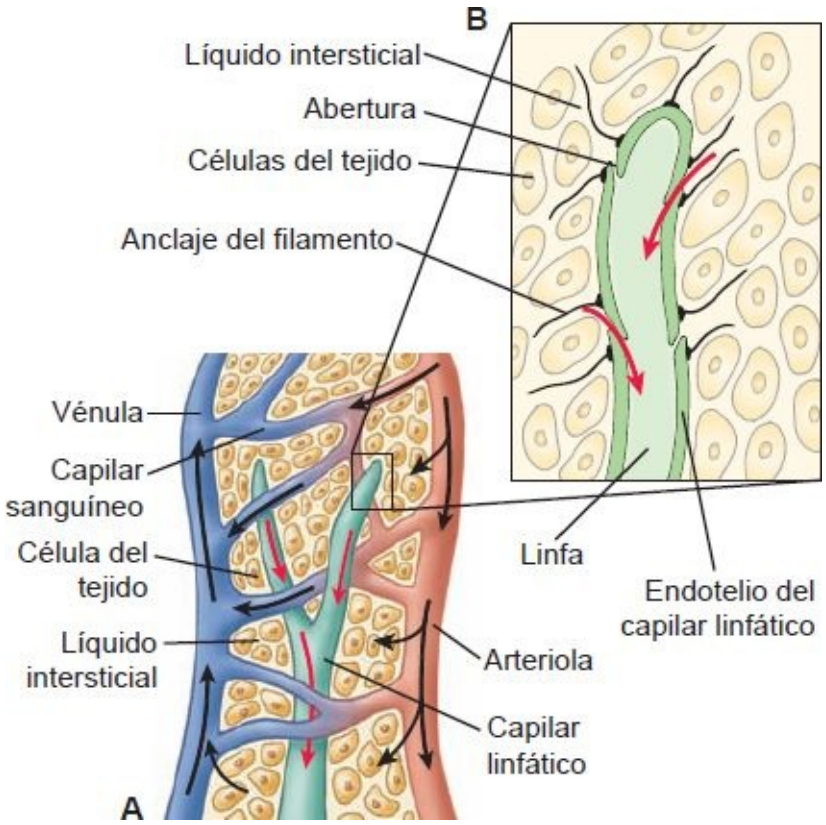


FIGURA 29-20 • (**A**) Localización del capilar linfático. El líquido del lado arterial del lecho capilar se desplaza hacia los espacios intersticiales y se reabsorbe en el lado venoso del lecho capilar. (**B**) Detalles del capilar linfático con sus filamentos de fijación y bordes superpuestos que sirven como válvulas y pueden abrirse, lo que permite la entrada del líquido intersticial y sus partículas suspendidas.

Aunque las divisiones no son tan claras como en el sistema circulatorio, los vasos linfáticos más grandes tienen evidencia de contar con capas íntima, media y adventicia, como los vasos sanguíneos. La íntima de estos conductos contiene tejido elástico y una capa endotelial, y los conductos linfáticos más grandes tienen músculo liso en la capa media. La contracción del músculo liso ayuda a impulsar la linfa hacia el tórax. La compresión externa de los conductos linfáticos mediante los vasos sanguíneos pulsátiles vecinos y los movimientos activos y pasivos de los segmentos corporales también ayudan a la propulsión de la linfa. La presión del líquido intersticial y la actividad de las bombas linfáticas determinan la velocidad del flujo (cercano a 120 ml/h) por el sistema de todos los conductos linfáticos.



RESUMEN

El intercambio de líquido entre el compartimiento vascular y los espacios intersticiales se produce en los capilares. La presión hidrostática capilar empuja el líquido fuera de los capilares y la presión coloidosmótica ejercida por las proteínas plasmáticas atrae de regreso el líquido a los capilares. La albúmina, que es la más pequeña y abundante de las proteínas plasmáticas, proporciona la mayor fuerza osmótica para el regreso del líquido al compartimiento vascular. En condiciones normales, sale un poco más líquido del lecho capilar del que se reabsorbe. Este exceso de líquido regresa a la circulación a través de los conductos linfáticos.

CONTROL NEURAL DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar el funcionamiento de los barorreceptores y

quimiorreceptores con el control de la función cardiovascular.

- Describir la distribución de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático en la inervación del sistema circulatorio y sus efectos en la frecuencia y contractilidad cardíacas.
- Relacionar el papel del SNC en la regulación de la función circulatoria.

Los centros de control neural que integran y modulan la función cardíaca y la presión arterial se localizan a ambos lados del bulbo raquídeo. Las neuronas cardiovasculares bulbares se agrupan en 3 conjuntos distintos que dan origen a la inervación simpática del corazón y vasos sanguíneos, y a la inervación parasimpática del corazón. Los primeros 2, que controlan el aumento de la frecuencia cardíaca y el tono vascular mediados por mecanismos simpáticos, se conocen como *centro vasomotor*. El tercero, que controla el descenso parasimpático de la frecuencia cardíaca, se llama *centro cardioinhibidor*. Estos centros del tallo encefálico reciben información de muchas áreas del sistema nervioso, incluido el hipotálamo. Los barorreceptores y quimiorreceptores arteriales aportan información continua al centro cardiovascular sobre los cambios en la presión arterial.

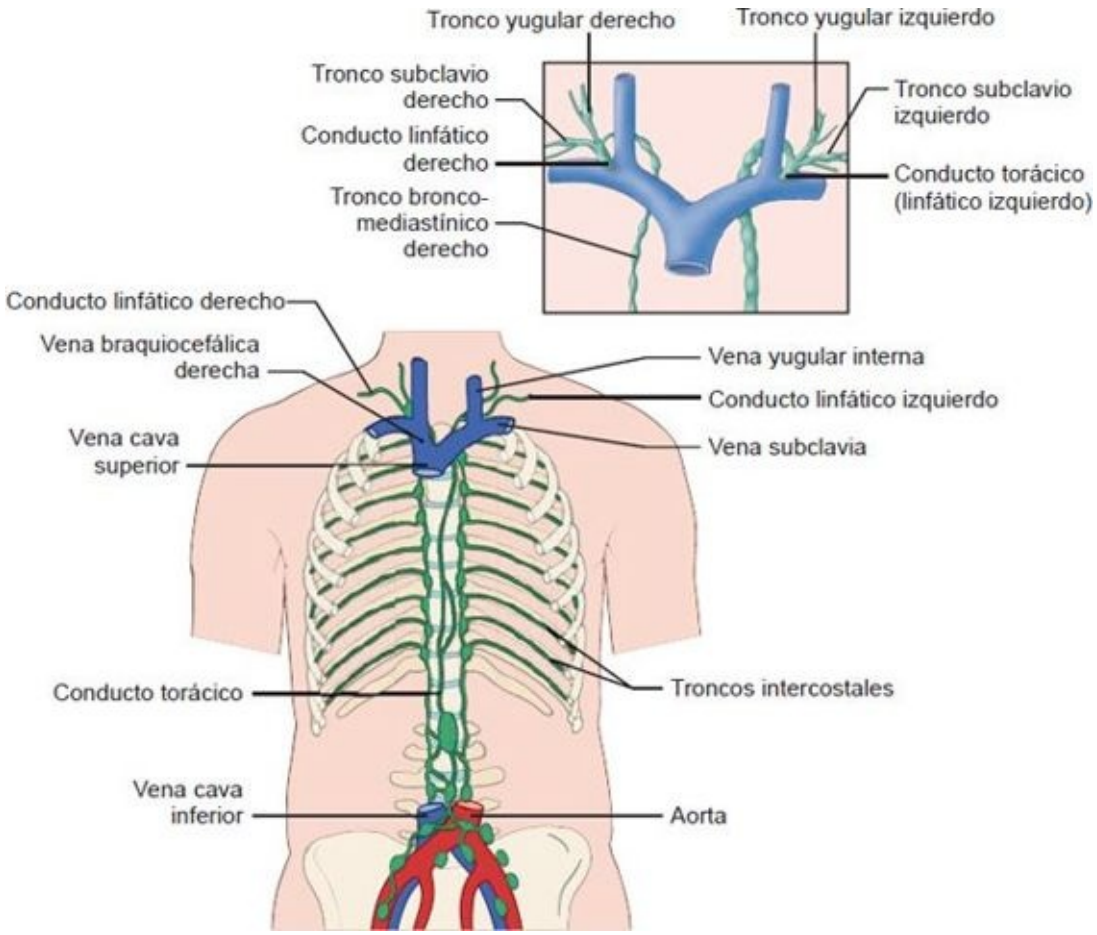


FIGURA 29-21 • Sistema linfático, mues tra el conducto torácico y la posición de los conductos linfáticos izquierdo y derecho (**inserto**).

Regulación del sistema nervioso autónomo

El control neural del sistema circulatorio se ejerce sobre todo por las ramas *simpática* y *parasimpática* del sistema nervioso autónomo (SNA). Éste contribuye al control de la función cardiovascular mediante la modulación de la función cardíaca (es decir, frecuencia y contractilidad cardíacas) y vascular (la resistencia vascular periférica).

Regulación autonómica de la función cardíaca

El corazón está inervado por los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. La inervación parasimpática del corazón deriva del *nervio vago*. Las señales parasimpáticas del corazón se originan del núcleo del vago en el bulbo raquídeo. Los axones de estas neuronas llegan al corazón en las ramificaciones cardíacas del nervio vago. El efecto de la estimulación vagal en

la función del corazón se limita a la frecuencia cardíaca y aumenta de la actividad vagal reduce la frecuencia del pulso. El estímulo simpático al corazón y los vasos sanguíneos proviene de las neuronas situadas en la formación reticular del tallo encefálico. Los axones de estas neuronas salen de los segmentos torácicos de la médula espinal para establecer sinapsis con las neuronas posganglionares que inervan el corazón. Las fibras simpáticas cardíacas tienen una distribución amplia en los nodos senoauricular y AV, así como en el miocardio. El aumento de la actividad simpática eleva la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción del corazón.

Regulación autonómica de la función vascular

El sistema nervioso simpático es la vía final común para controlar el tono del músculo liso vascular. La mayoría de las fibras preganglionares simpáticas que controlan la función de los vasos sanguíneos se origina en el centro vasomotor del tallo encefálico, descienden por la médula espinal y salen en los segmentos torácicos y lumbares (T1-L2). Las neuronas simpáticas que inervan los vasos sanguíneos los mantienen en un estado de actividad tónica, para que incluso en reposo los vasos sanguíneos mantengan una constricción parcial. La constricción y relajación vasculares se realizan mediante la modificación en esta señal basal. El aumento de la actividad simpática induce constricción de algunos vasos, como los de la piel, el tubo digestivo y los riñones. Los vasos sanguíneos del músculo esquelético están inervados por fibras constrictoras y dilatadoras. La activación de las fibras vasodilatadoras simpáticas causa relajación vascular y proporciona a los músculos un mayor flujo sanguíneo durante el ejercicio. Aunque el sistema nervioso parasimpático contribuye a la regulación de la función cardíaca, tiene poco o ningún control en los vasos sanguíneos.

Neurotransmisores autonómicos

Las acciones del SNA están mediadas por neurotransmisores químicos. La *acetilcolina* es el neurotransmisor posganglionar de las neuronas parasimpáticas y la *noradrenalina* es el principal neurotransmisor para las neuronas posganglionares simpáticas. Las neuronas simpáticas también responden a la noradrenalina que libera la médula suprarrenal a la corriente sanguínea. El neurotransmisor *dopamina* también actúa como neurotransmisor para algunas neuronas simpáticas.

Respuestas del sistema nervioso central

No es sorprendente que el SNC, que tiene una función esencial en la regulación del tono vasomotor y la presión arterial, tenga un mecanismo para controlar el flujo sanguíneo a los centros cardiovasculares que controlan la función circulatoria. Cuando el flujo sanguíneo al cerebro se interrumpe lo suficiente para causar isquemia del centro vasomotor, estas neuronas vasomotoras se estimulan, lo que causa vasoconstricción masiva como un medio para elevar la presión arterial a los niveles más altos contra los que pueda bombear el corazón. Este efecto se llama *respuesta isquémica del SNC* y puede elevar la presión arterial hasta 270 mm Hg por períodos de hasta 10 min. Se cree que la acumulación de ácido láctico y otras sustancias ácidas en el centro vasomotor también contribuye a la respuesta isquémica del SNC como el último recurso para conservar el flujo sanguíneo a los centros cerebrales vitales[3]. No se activa hasta que la presión arterial caiga al menos a 60 mm Hg y es más efectiva en el intervalo de 15 mm Hg a 20 mm Hg. Si la circulación cerebral no se restablece dentro de 3 min a 10 min, las neuronas del centro vasomotor dejan de funcionar, por lo que desaparecen los impulsos tónicos a los vasos sanguíneos y la presión arterial cae en forma abrupta.

La *reacción de Cushing* es un tipo especial de reflejo del SNC producido por el aumento de la presión intracraneal[1 a 3]. Cuando la presión intracraneal se eleva a niveles que igualan la presión arterial, los vasos sanguíneos que irrigan el centro vasomotor se comprimen, lo que inicia la respuesta isquémica del SNC. El propósito de este reflejo es producir un incremento en la presión arterial a niveles superiores a la presión intracraneal para poder restablecer el flujo sanguíneo al centro vasomotor. En caso de que la presión intracraneal se eleva al punto en que la irrigación al centro vasomotor se vuelve insuficiente, se pierde el tono vasoconstrictor y la presión arterial empieza a descender. El aumento de la presión arterial vinculado con el reflejo de Cushing casi siempre es de corta duración y debe considerarse un mecanismo homeostático protector. Ayuda a proteger los centros vitales del cerebro contra la pérdida de nutrición en caso de que el líquido del SNC aumente lo suficiente para comprimir las arterias[2]. El cerebro y otras estructuras encefálicas se localizan dentro de los confines rígidos del cráneo, sin espacio para expandirse, y cualquier aumento en la presión intracraneal tiende a comprimir los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro.



RESUMEN

Los centros de control neural para la regulación del funcionamiento cardíaco y la presión arterial se localizan en la formación reticular, en la parte inferior de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo del tallo encefálico, donde se produce la integración y modulación de las respuestas del SNA. Estos centros del tallo encefálico reciben información de muchas áreas del sistema nervioso, incluido el hipotálamo. El corazón está inervado por los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. El sistema nervioso parasimpático participa en la regulación de la frecuencia cardíaca a través del nervio vago, el aumento en la actividad vagal reduce la frecuencia cardíaca. El sistema nervioso simpático tiene un efecto estimulante en la frecuencia y contractilidad cardíacas, y actúa como la vía final común para controlar el tono del

músculo liso de los vasos sanguíneos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. En personas con ateroesclerosis de las arterias coronarias, los síntomas de isquemia de miocardio no suelen aparecer hasta que la oclusión vascular llega al 75%.
   A. Utilice la ley de Poiseuille para explicarlo.
2. Una vez que ha empezado a formarse un aneurisma arterial, crece en forma continua como resultado del aumento en la tensión de su pared.
   A. Explique el crecimiento continuo con la ley de Laplace.
   B. Con la información del área transversal y la velocidad de flujo, explique por qué hay estasis de sangre con tendencia a forma coágulos en los aneurismas con área transversal grande.
3. Emplee los fenómenos del ciclo cardíaco presentado en la figura 29-10 para explicar:
   A. El efecto de la hipertensión en el período de contracción isovolumétrica.
   B. El efecto del aumento de la frecuencia cardíaca en el tiempo para la diástole.
   C. El efecto del aumento del período de relajación isovolumétrica en el llenado diastólico del ventrículo.
4. Emplee la curva de función ventricular de Frank-Starling de la figura 29-11 para explicar los cambios en el gasto cardíaco producidos con las variaciones en el esfuerzo respiratorio.
   A. ¿Qué ocurre con el gasto cardíaco durante el aumento en el esfuerzo respiratorio, en el que el descenso de la presión intratorácica incrementa el retorno venoso al lado derecho del corazón?
   B. ¿Qué sucede con el gasto cardíaco durante el aumento del esfuerzo espiratorio, en el que un incremento marcado de la presión intratorácica reduce el retorno venoso al lado derecho del corazón?
   C. Debido a estos cambios en el gasto cardíaco que ocurren durante

el aumento del esfuerzo respiratorio, ¿qué se propondría como una de las funciones de la curva de Frank-Starling?

Referencias

1. Guyton A., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 157–189, 191–211). Philadelphia, PA: Saunders.
2. Mohrman D., Heller L. (2010). *Cardiovascular physiology* (7th ed.). New York: McGraw-Hill.
3. Courneya C., Parker M., Schwartzstein R. (2010). *Cardiovascular physiology: A clinical approach* (1st ed., pp. 11–25, 94–134). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Toischer K., Rokita A., Unsold B., et al. (2010). Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation* 122, 993–1003.
5. Ganz P., Hsue P. (2009). Assessment of structural disease in the coronary microcirculation. *Circulation* 120, 1555–1557.
6. Yolmaz-Erol A., Atasever B., Mathura K., et al. (2007). Cardiac resynchronization improves microcirculation. *Journal of Cardiac Failure* 13(2), 95–99.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del flujo sanguíneo en la circulación sistémica

30

Jaclyn Conelius

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL VASO SANGUÍNEO
- Células endoteliales
- Células musculares lisas vasculares

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL
- Hiperlipidemia
  - *Clasificación de las lipoproteínas*
  - *Etiología y patogénesis de la hiperlipidemia*
  - *Diagnóstico de la hiperlipidemia*
  - *Tratamiento de la hiperlipidemia*
- Ateroesclerosis
  - *Etiología y factores de riesgo*
  - *Patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
- Vasculitis
- Poliarteritis nodosa
  - *Etiología*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
- Arteritis temporal de células gigantes

Enfermedad arterial de las extremidades
Oclusión arterial aguda
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Enfermedad oclusiva ateroesclerótica
Etiología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Tromboangitis obliterante
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Enfermedad y fenómeno de Raynaud
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Aneurismas
Aneurismas aórticos
Etiología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamie
Disección aórtica
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA
Venas varicosas
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Insuficiencia venosa crónica
Trombosis venosa
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

El flujo sanguíneo en los sistemas arterial y venoso depende de un sistema de

vasos sanguíneos permeables y una presión de perfusión adecuada. A diferencia de los trastornos del sistema respiratorio o la circulación central que causan hipoxia y afectan la oxigenación de tejidos en todo el cuerpo, los efectos de la enfermedad de los vasos sanguíneos casi siempre se limitan a tejidos locales irrigados por un vaso o grupo de vasos particulares.

En los trastornos arteriales se reduce el flujo sanguíneo a los tejidos, con la alteración consecuente del oxígeno y nutrimentos. En los trastornos venosos hay interferencia con el drenaje sanguíneo y la eliminación de productos de desecho. Los trastornos del flujo sanguíneo pueden ser resultado de cambios patológicos en la pared vascular (o sea, ateroesclerosis y vasculitis), de la obstrucción vascular aguda por un trombo o émbolo, de espasmo vascular (p. ej., fenómeno de Raynaud) o de dilatación vascular anómala (p. ej., aneurismas arteriales y venas varicosas).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL VASO SANGUÍNEO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las funciones de las células endoteliales y definir el término disfunción endotelial.
- Describir la función del músculo liso vascular y su papel en la reparación vascular.

El corazón es la bomba del sistema cardiovascular. Bombea sangre por los vasos sanguíneos para transportarla por el cuerpo. Las paredes de todos los vasos sanguíneos, excepto los más pequeños, están formadas por 3 capas distintivas: una capa externa de tejido colágeno entrelazado de manera laxa (tejido conectivo laxo), la *túnica externa*; una capa intermedia consistente sobre todo en capas circunferenciales de células musculares lisas (CML), la *túnica media*; y una capa interna consistente en una sola capa de células endoteliales que recubren el lumen vascular y el tejido conectivo subendotelial subyacente, la *túnica íntima* (figura 30-1). La tabla 30-1 describe la estructura y función de los vasos sanguíneos. Como principales componentes celulares de la pared vascular, las células endoteliales y las musculares lisas tienen una función importante en la patogénesis de muchos trastornos de la circulación arterial. La figura 30-2 ilustra la anatomía microscópica de la vena, arteria y lechos capilares.

Células endoteliales

Las células endoteliales forman un recubrimiento continuo en todo el sistema vascular llamado *endotelio*. El endotelio está formado por casi 96 541 km de epitelio plano que recubre los vasos sanguíneos de distintos tamaños[1]. El endotelio es un tejido versátil y multifuncional que participa de manera activa en el control de la función vascular[2]. Esta membrana semipermeable controla la transferencia de moléculas a través de la pared vascular y tiene un papel esencial en la homeostasis. También participa en el control de la adhesión plaquetaria y la coagulación sanguínea; en la modulación del flujo sanguíneo y la resistencia vascular; en el metabolismo hormonal; regulación de reacciones inmunitarias e inflamatorias; y en la síntesis de factores que influyen en el crecimiento de otros tipos celulares, sobre todo las CML vasculares.

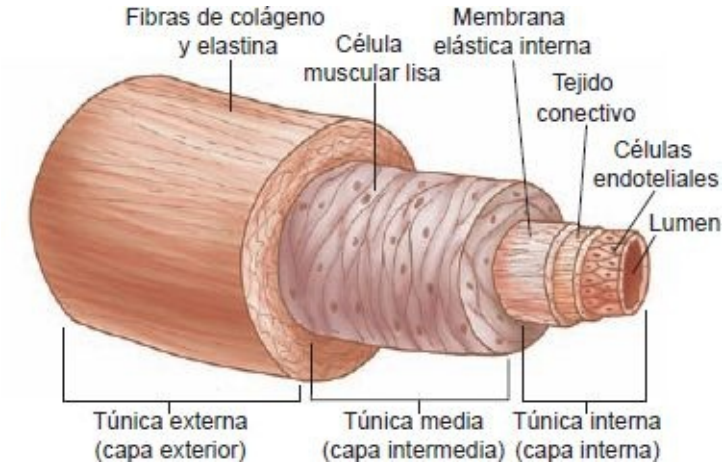


FIGURA 30-1 • Diagrama de una arteria típica que muestra las túnicas externa, la media y la íntima.

Las células endoteliales con estructura intacta responden a varios estímulos anómalos mediante el ajuste de sus funciones usuales y con la expresión de nuevas funciones adquiridas 1 a 3. El término *disfunción endotelial* describe varios tipos de cambios reversibles en la función endotelial que se presentan como respuesta a estímulos ambientales. Los factores que causan la disfunción endotelial incluyen citocinas; productos bacterianos, virales y parasitarios que causan inflamación; estrés hemodinámico y productos lipídicos cruciales para la patogénesis de la ateroesclerosis; e hipoxia. A su vez, las células endoteliales disfuncionales producen otras citocinas; factores de crecimiento; sustancias procoagulantes o anticoagulantes; y diversos compuestos más con actividad biológica. También influyen en la reactividad de las células musculares lisas subyacentes mediante

la síntesis de factores relajantes (p. ej., óxido nítrico) y constrictores (p. ej., endotelinas).

TABLA 30-1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

VASO	ESTRUCTURA	FUNCIÓN
Arteria	Pared con 3 capas y túnica media gruesa que le da sus propiedades de contractilidad y elasticidad	Transporta sangre desde el corazón, mantiene la presión arterial
Arteriola	Pared de 3 capas, con túnicas mucho más delgadas y lumen más estrecha que la de las arterias	Transporte de sangre desde el corazón, ayuda a controlar la presión arterial por regulación de la resistencia periférica mediante constricción y dilatación
Capilar	Tamaño microscópico, con pared de una sola capa de endotelio	Las paredes delgadas permiten el intercambio de materiales entre la sangre y el líquido intersticial
Vénula	Pared de 3 capas, aunque muy delgadas, aumentan de tamaño de manera progresiva conforme se aproximan al corazón	Transporte de sangre de los lechos capilares hacia el corazón
Vena	Pared de 3 capas, con túnica media más delgada y lumen más amplia que en las arterias. Tienen válvulas para ayudar al flujo sanguíneo unidireccional hacia el corazón	Transporte de sangre desde las vénulas al corazón

De Wingerd B. (2014). *The human body: Concepts of anatomy and physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

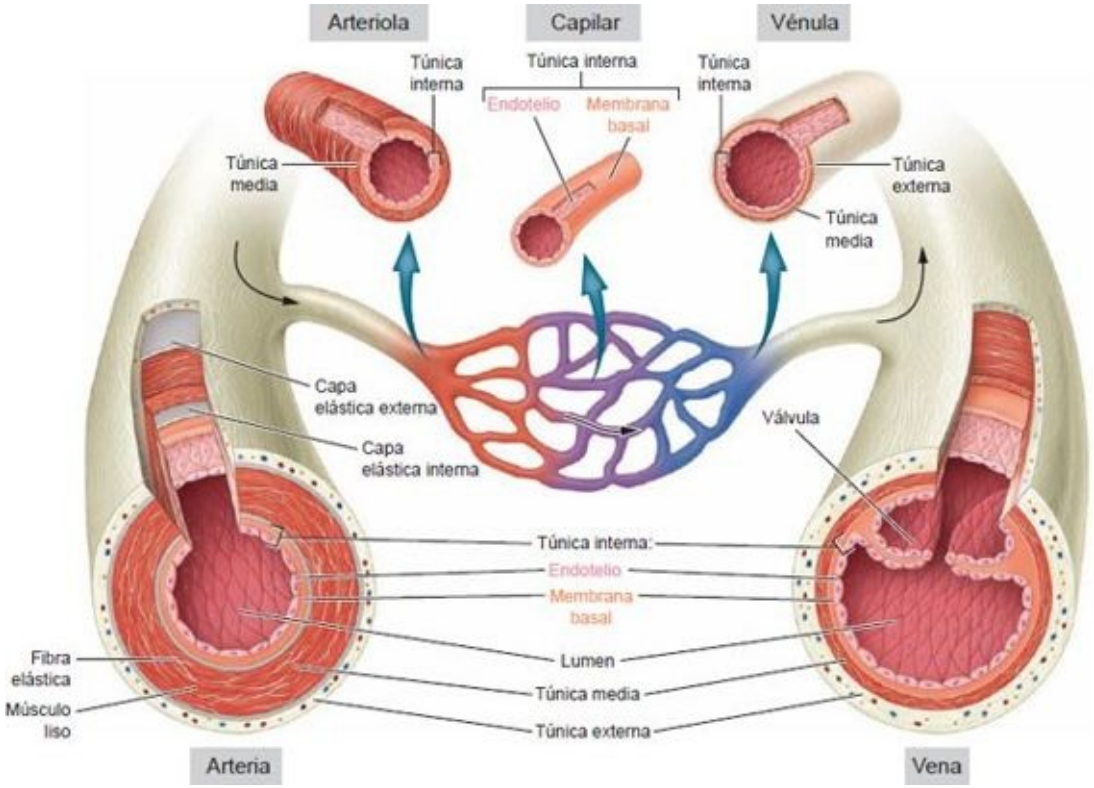


FIGURA 30-2 • Vasos sanguíneos: anatomía microscópica de la arteria, vena y lechos capilares (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). Human form human function: Essentials of anatomy & physiology (p. 433, figura 11-12). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Células musculares lisas vasculares

Las CML vasculares, que forman la principal capa celular de la túnica media, producen constricción y dilatación de los vasos sanguíneos. Una red de nervios vasomotores de la división simpática del sistema nervioso autónomo inerva al músculo liso de los vasos sanguíneos. Estos nervios y las hormonas circulantes son los generadores de la constricción de las paredes vasculares.
Como no entran a la túnica media del vaso, los nervios no establecen sinapsis directas con las CML, sino que liberan su neurotransmisor, noradrenalina, que difunde a la túnica media y actúa en las CML cercanas. Los impulsos resultantes se propagan por las uniones comunicantes de las CML, lo que genera la contracción de toda la capa muscular y reduce el radio del lumen vascular. A su vez, esto aumenta la circulación sistémica[1].

Las CML vasculares también sintetizan colágeno, elastina y otros componentes de la matriz extracelular (MEC); producen factores de crecimiento y citocinas; y después de una lesión vascular, migran a la íntima, donde proliferan[3]. Por lo tanto, las CML son importantes en la reparación vascular normal y en procesos patológicos como la ateroesclerosis. Los promotores e inhibidores del crecimiento estimulan la migración y proliferación de las CML vasculares. Los factores promotores incluyen el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, trombina, factor de crecimiento de los fibroblastos y citocinas como el interferón y la interleucina–1. Los inhibidores del crecimiento incluyen óxido nítrico. Otros reguladores son el sistema renina–angiotensina (angiotensina II) y las catecolaminas.

EN RESUMEN

Las paredes de los vasos sanguíneos están formadas por 3 capas: una capa externa de tejido entrelazado laxo con colágeno, una capa media de músculo liso y una capa interna de células endoteliales. El endotelio

controla la transferencia de moléculas a través de la pared vascular y participa en el control de la adhesión plaquetaria y la coagulación sanguínea; modulación del flujo sanguíneo y resistencia vascular; metabolismo de hormonas; regulación de las reacciones inmunitaria e inflamatoria; y síntesis de factores que influyen en el crecimiento de otros tipos celulares, en especial las CML. El término *disfunción endotelial* describe varios tipos de cambios reversibles en la función endotelial que se producen como respuesta a los estímulos ambientales. Las CML vasculares no sólo controlan la dilatación y constricción de los vasos sanguíneos, también generan factores de crecimiento y sintetizan colágeno, elastina y otros componentes de la MEC que son importantes para la reparación vascular normal y en procesos patológicos como la ateroesclerosis.



TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los posibles mecanismos implicados en el desarrollo de la ateroesclerosis.
- Describir la patología relacionada con las vasculitis y vincularla con 4 enfermedades que conllevan vasculitis.
- Distinguir entre la patología y las manifestaciones de los aneurismas aórticos y la disección de la aorta.

El sistema arterial distribuye sangre a todos los tejidos del cuerpo. Existen 3 tipos de arterias: arterias grandes elásticas, incluida la aorta y sus ramas distales; arterias de tamaño mediano, como las coronarias y las renales; y arterias pequeñas y arteriolas que pasan por los tejidos. La función principal de las arterias grandes es el transporte de sangre. Las arterias de tamaño mediano están formadas sobre todo por CML dispuestas en forma circular y espiral; la distribución del flujo sanguíneo a los diversos órganos y tejidos del cuerpo está controlada por la contracción y relajación del músculo liso de estos vasos. Las arterias pequeñas y arteriolas regulan el flujo sanguíneo capilar. Los distintos procesos patológicos tienden a afectar a alguno de estos tipos distintos de arterias.

La enfermedad del sistema arterial afecta la función corporal porque altera el flujo sanguíneo. El efecto del flujo sanguíneo anómalo depende de las estructuras afectadas y la extensión del compromiso del flujo. El término *isquemia* denota una reducción en el flujo arterial hasta un nivel insuficiente para cubrir las demandas tisulares de oxígeno. *Infarto* se refiere a una zona de necrosis isquémica en un órgano causado por la oclusión de su suministro arterial o su drenaje venoso. La discusión de esta sección se enfoca en los lípidos sanguíneos y en la hipercolesterolemia, ateroesclerosis, vasculitis, enfermedad arterial de las extremidades y aneurismas arteriales.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL

- La ateroesclerosis es una enfermedad progresiva caracterizada por la formación de placas fibroadiposas en la íntima de los vasos medianos y grandes, incluidos la aorta, arterias coronarias y vasos cerebrales.

Los principales factores de riesgo para la ateroesclerosis son la hipercolesterolemia y la inflamación.

- La vasculitis es la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos que produce lesión y necrosis de éstos. Puede afectar a las arterias, capilares y venas. El proceso inflamatorio puede iniciarse por lesión directa, agentes infecciosos o procesos inmunitarios.
- Los aneurismas son una dilatación localizada anómala de una arteria causada por debilitamiento de la pared vascular. Conforme aumenta el tamaño del aneurisma, también se eleva la tensión en la pared del vaso, que puede romperse. El mayor tamaño del vaso también ejerce presión en las estructuras adyacentes.

Hiperlipidemia

La hiperlipidemia es un exceso de lípidos en la sangre. Los lípidos se clasifican como triglicéridos o grasa neutra, fosfolípidos y colesterol. Conforman un grupo diverso de compuestos con muchas funciones biológicas clave. Los triglicéridos, que se utilizan en el metabolismo energético, son combinaciones de ácidos grasos libres condensados con una sola molécula de glicerol. Los fosfolípidos, que contienen un grupo fosfato, son elementos estructurales importantes de las lipoproteínas, factores de coagulación sanguínea, la vaina de mielina y las membranas celulares. Aunque el colesterol no está compuesto de ácidos grasos, su núcleo esteroide se sintetiza a partir de ácidos grasos, por lo que su actividad química y física es similar a la de otros lípidos[2].

Las concentraciones altas de colesterol sanguíneo (*hipercolesterolemia*) participan en el desarrollo de la ateroesclerosis, con el riesgo que conlleva de infarto cardíaco y accidente cerebrovascular. Éste es un gran problema de salud pública, lo que se demuestra con las estadísticas publicadas por la American Heart Association (AHA). Se calcula que 102,2 millones de estadounidenses tiene una cifra de colesterol sérico mayor de 200 mg/dl y 37,7 millones de ellos tienen concentraciones de colesterol de alto riesgo (240 mg/dl o más) que podrían contribuir a un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otro accidente cardiovascular relacionado con la ateroesclerosis[3, 4].

Clasificación de las lipoproteínas

Como el colesterol y los triglicéridos son insolubles en el plasma, están encapsulados en una cubierta estabilizadora de fosfolípidos y proteínas hidrosolubles (llamadas *apolipoproteínas*). Estas partículas, denominadas *lipoproteínas*, transportan colesterol y triglicéridos a varios tejidos para que se utilicen como fuente de energía, depósito de lípidos, síntesis de hormonas esteroideas y formación de ácido biliar. Existen 5 tipos de lipoproteínas, clasificados con base en su densidad medida por ultracentrifugación: quilomicrones, lipoproteína de muy baja densidad (LMBD), lipoproteína de densidad intermedia (LDI), lipoproteína de baja densidad (LBD) y lipoproteína de alta densidad (LAD). Los quilomicrones aparecen en la sangre alrededor de una hora después de una comida y transportan sobre todo triglicéridos, aunque también una pequeña cantidad de fosfolípidos, colesterol y apoproteína B[6]. La LMBD transporta grandes cantidades de triglicéridos, que tienen menor densidad que el colesterol. La LBD es la principal transportadora de colesterol, mientras que la LAD en realidad contiene el 50% de proteína (figura 30-3).

Cada tipo de lipoproteína consiste en un complejo molecular grande de lípidos combinados con apoproteínas[5, 6]. Los principales constituyentes lipídicos son ésteres de colesterol, triglicéridos, colesterol no esterificado (o libre) y fosfolípidos. Los ésteres de colesterol y triglicéridos insolubles se sitúan en el centro hidrófobo de la macromolécula de lipoproteína, rodeados por los fosfolípidos, colesterol no esterificado y apoproteínas solubles (figura 30-4). El colesterol no esterificado y los fosfolípidos proporcionan una carga negativa que permite que la lipoproteína sea soluble en el plasma.

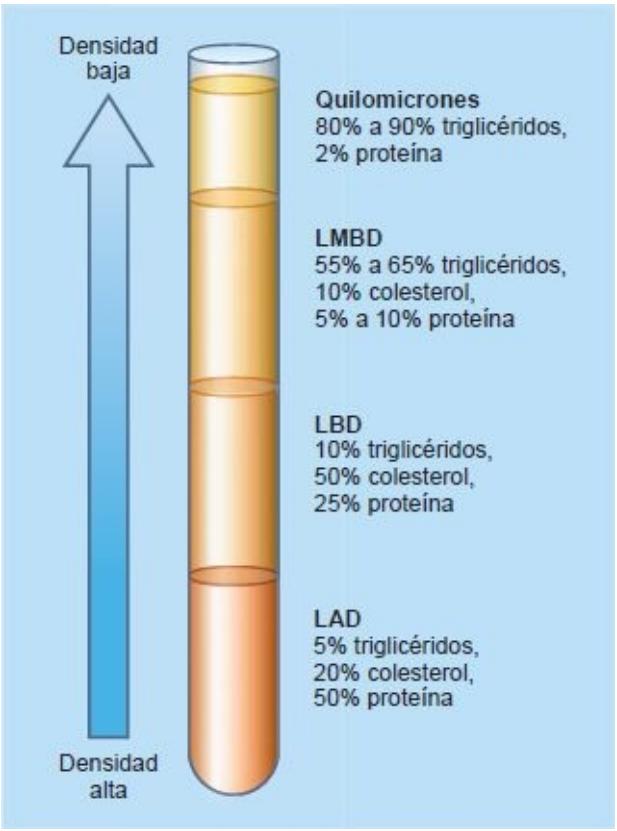


FIGURA 30-3 • Las lipoproteínas se nombran con base en su contenido de proteína, que se mide en la densidad. Como las grasas son menos densas que las proteínas, conforme disminuye la proporción de triglicéridos, aumenta la densidad.

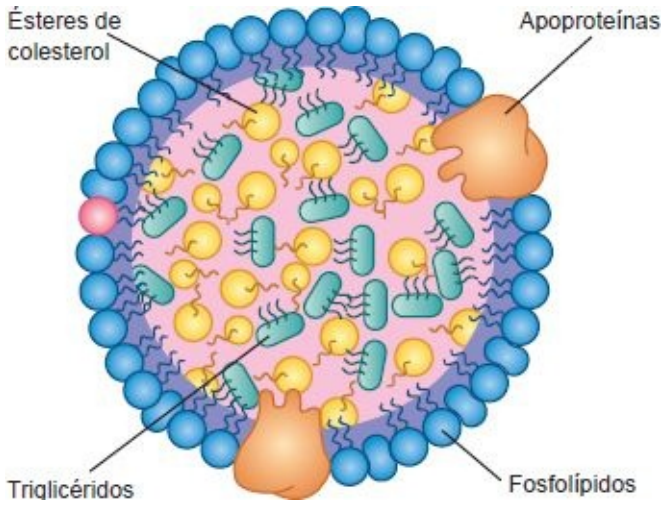


FIGURA 30-4 • Estructura general de una lipoproteína. Los ésteres de colesterol y triglicéridos se localizan en el centro hidrófobo de la macromolécula, rodeada por una cubierta hidrofílica de fosfolípidos y apoproteínas.

Existen 4 tipos principales de apoproteínas: A (apoA-I, apoA-II y apoA-

IV), B (apoB-48, apoB-100), C (apoC-I, apoC-II y apoC-III) y E (apoE)[5]. Las apoproteínas controlan las interacciones y el destino metabólico final de las lipoproteínas. Algunas apoproteínas activan enzimas lipolíticas que facilitan la separación de lípidos de las lipoproteínas. Otros sirven como sitio reactivo que reconocen los receptores celulares, así participan en la endocitosis y metabolismo de las lipoproteínas. La principal apoproteína de la LBD es apoB-100, mientras que la de LAD es la apoA-i. Los hallazgos de la investigación sugieren que los defectos genéticos en las apoproteínas participan en la hiperlipidemia y ateroesclerosis acelerada[1, 5, 6, 7].

Las lipoproteínas se sintetizan en 2 sitios: el intestino delgado y el hígado. Los quilomicrones, que son las moléculas de lipoproteína más grandes, se forman en la pared del intestino delgado. Participan en el transporte de los triglicéridos y colesterol dietéticos (vía exógena) que se absorbieron en el tubo digestivo. Los quilomicrones transfieren sus triglicéridos a las células del tejido adiposo y muscular esquelético. El colesterol permanece en las partículas remanentes del quilomicrón después del retiro de los triglicéridos. Al final, el colesterol residual es captado por el hígado, que lo utiliza en la producción de LMBD o lo excreta en la bilis[2].

El hígado sintetiza y libera LMBD y LBD. La LMBD contiene grandes cantidades de triglicéridos y menores cantidades de ésteres de colesterol[3]. Son el principal mecanismo para el transporte de los triglicéridos endógenos producidos en el hígado, a diferencia de los obtenidos en la dieta. También son la principal fuente corporal de energía durante el ayuno prolongado. Como los quilomicrones, las partículas de LMBD transportan los triglicéridos a las células adiposas y musculares, donde se desprenden de los triglicéridos. Los fragmentos de LDI resultantes tienen bajo contenido de triglicérido y quedan enriquecidos con colesterol. Son captados por el hígado y se reciclan para formar LMBD o convertirse en LBD en el compartimiento vascular. La LDI es la principal fuente de LBD (figura 30-5).

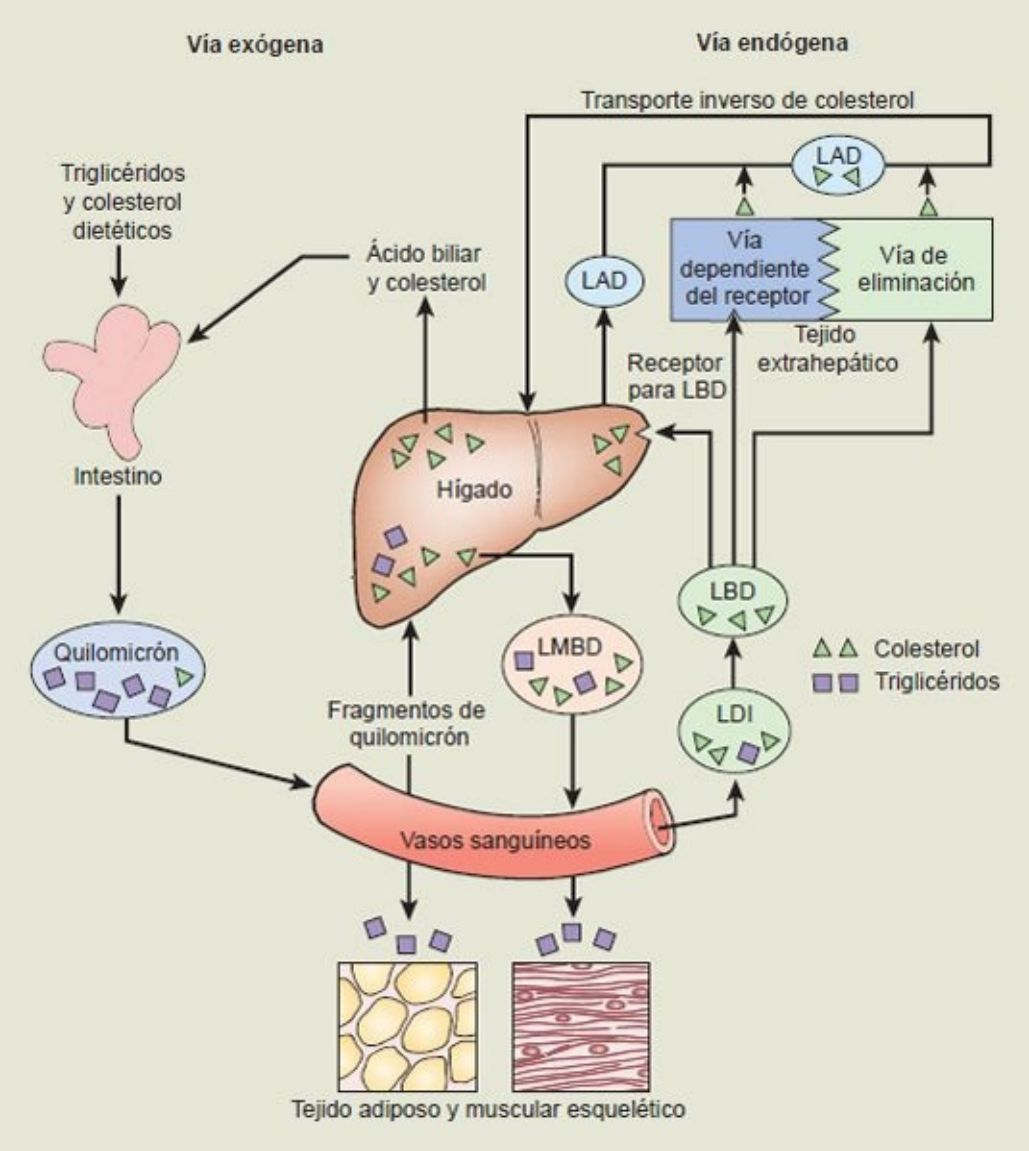


FIGURA 30-5 • Representación esquemática de las vías exógena y endógena para el transporte de triglicéridos y colesterol.

La LBD en ocasiones se llama *colesterol nocivo* y es el principal transportador de colesterol. La LBD es retirada de la circulación por los receptores para LBD o por células eliminadoras, como los monocitos o macrófagos. Cerca del 70% de la LBD se elimina mediante la vía dependiente del receptor para LBD, el resto por la vía de los eliminadores[3]. Aunque los receptores para LBD tienen una distribución amplia, casi el 75% se localiza en los hepatocitos. Por lo tanto, el hígado tiene un papel crucial en el metabolismo de la LBD. La eliminación mediada por el receptor para LBD implica la unión de LBD con los receptores de la superficie celular que

después permite la *endocitosis*, un proceso fagocítico en el que la LBD es rodeada e introducida a la célula dentro de una vesícula endocítica cubierta por membrana. Dentro de la célula, las vesículas endocíticas se fusionan con los lisosomas y la molécula de LBD se degrada mediante enzimas, lo que permite la salida de colesterol libre al citoplasma.

Otros tejidos no hepáticos (p. ej., glándulas suprarrenales, CML, células endoteliales y células linfoides) también utilizan la vía dependiente del receptor para LBD a fin de obtener el colesterol necesario para la membrana y la síntesis de hormonas. Estos tejidos pueden controlar su ingreso de colesterol mediante la adición o retiro de receptores para LBD. La vía eliminadora ocurre mediante ingestión en los monocitos y macrófagos fagocíticos. Estas células eliminadoras tienen receptores que se unen con la LBD oxidada o que tiene modificaciones químicas. La cantidad de LBD que se elimina por esta vía mantiene relación directa con la concentración plasmática de colesterol. Cuando disminuyen los receptores para LBD o cuando la concentración de LBD rebasa la disponibilidad de receptores, la cantidad de LBD que se desecha mediante las células eliminadoras aumenta mucho. La captación de LBD por los macrófagos de la pared arterial puede conducir a la acumulación de ésteres de colesterol insolubles, formación de células espumosas y desarrollo de ateroesclerosis.

La LAD se sintetiza en el hígado y a menudo se conoce como *colesterol beneficioso*. La LAD participa en el transporte inverso de colesterol porque lo traslada de los tejidos periféricos al hígado. Los estudios epidemiológicos muestran una relación inversa entre la concentración de LAD y el desarrollo de ateroesclerosis[8]. Se cree que la LAD, que es pobre en colesterol y rico en fosfolípidos superficiales, facilita la eliminación de colesterol de la periferia (incluidas placas ateromatosas) y lo transporta al hígado, donde puede excretarse, en lugar de reutilizarse en la producción de LMBD (transporte inverso de colesterol). El mecanismo por el que la LAD favorece el desplazamiento del colesterol de las células periféricas a la LAD insuficiente en colesterol incluye un tipo de transportador especializado, los *transportadores casete de unión con ATP* (ABCA1 y ABCG1)[8, 9]. Estos transportadores tienen un papel central en los efectos antiinflamatorios de la LAD. Los defectos en este sistema (derivado de mutaciones en el transportador ABCA1) son la causa de la enfermedad de Tangier, caracterizada por ateroesclerosis acelerada e insuficiencia o ausencia de LAD. También se cree que la LAD inhibe la captación celular de LBD al disminuir la oxidación, lo que previene la captación de LBD oxidada mediante los receptores

eliminadores en los macrófagos. Se ha observado que el ejercicio regular, el consumo moderado de alcohol y ciertos medicamentos aumentan la concentración de LAD, mientras que el tabaquismo y el síndrome metabólico se relacionan con cifras bajas de LAD[3, 8].

Etiología y patogénesis de la hiperlipidemia

La concentración sérica de colesterol puede elevarse como resultado del aumento en cualquiera de las lipoproteínas: quilomicrones, LMBD, IDL, LBD o LAD. El sistema de clasificación de hiperlipidemia utilizado a menudo se basa en el tipo de lipoproteína alterado. Varios factores pueden elevar las cifras de lípidos sanguíneos, como la nutrición, factores genéticos, medicamentos, trastornos concurrentes y enfermedades metabólicas. Es probable que mayoría de los casos de colesterol elevado sea multifactorial. Algunas personas tienen una mayor sensibilidad al colesterol dietético, otras tienen falta de receptores para LBD y otros más tienen alteraciones en la síntesis de apoproteínas, incluida la síntesis excesiva de apoB-100, la principal apoproteína de la LBD.

La hipercolesterolemia (hiperlipoproteinemia) puede clasificarse como primaria o secundaria. La hipercolesterolemia primaria es el incremento en la concentración de colesterol independiente de otros problemas de salud o del estilo de vida, mientras que la hipercolesterolemia secundaria se relaciona con otros problemas de salud y conductas.

Muchos tipos de hipercolesterolemia primaria tienen base genética. Es posible que haya un defecto en la síntesis de apoproteínas, falta de receptores, receptores defectuosos o defectos de origen genético en el manejo celular del colesterol[5]. Por ejemplo, los receptores para LBD son defectuosos o insuficientes en el trastorno genético conocido como *hipercolesterolemia familiar (tipo 2A)*. Esta hiperlipoproteinemia autosómica dominante es resultado de una mutación en el gen del receptor para LBD. Como la mayoría del colesterol circulante se elimina por mecanismos dependientes del receptor, las personas con este trastorno tienen una concentración sanguínea de colesterol muy alta. Es probable que éste sea uno de los trastornos mendelianos más frecuentes. La cifra de LBD plasmática en personas con la forma heterocigótica de la enfermedad varía entre 250 mg/dl y 500 mg/dl. Sin embargo, en los individuos con la forma homocigótica, el colesterol LBD llega hasta 1 000 mg/dl. Aunque las personas con la forma heterocigótica de la enfermedad a menudo tienen el colesterol elevado desde el nacimiento, no tienen manifestaciones hasta la vida adulta, cuando a menudo desarrollan

xantomas (depósitos de colesterol) sobre los tendones y aparece la ateroesclerosis (figura 30-6). En esta población se producen infartos de miocardio, pero a una edad mayor (40 a 45 años de edad en varones) que en las personas con la forma homocigótica de la enfermedad. El compromiso es mucho más grave en los que tienen la forma homocigótica; desarrollan xantomas cutáneos en la infancia y pueden sufrir un infarto de miocardio a edad temprana[5, 10].

Las causas de la hiperlipoproteinemia secundaria incluyen obesidad con consumo calórico excesivo y diabetes mellitus. Las dietas altas en calorías aumentan la producción de LMDB, con aumento de los triglicéridos y conversión intensa de LMDB a LBD. La ingestión excesiva de colesterol reduce la formación de receptores para LBD, lo que disminuye la eliminación de esta lipoproteína. Las dietas ricas en triglicéridos y grasas saturadas aumentan la síntesis de colesterol y suprimen la actividad del receptor para LBD[11].

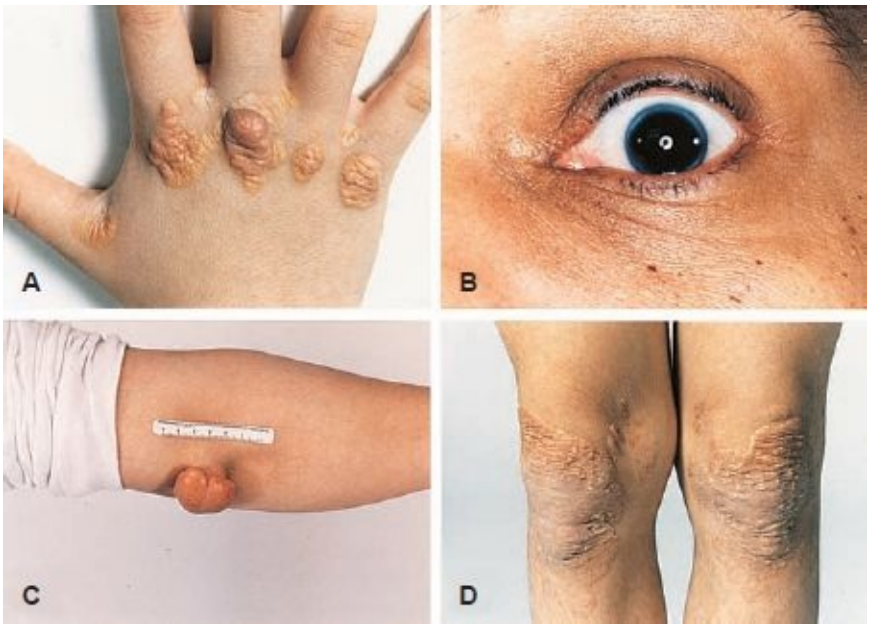


FIGURA 30-6 • Xantomas en la piel y tendones (**A**, **C**, **D**). Arco corneal que representa el depósito de lípidos en la zona periférica de la córnea (**B**) (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 459). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En la diabetes mellitus y el síndrome metabólico se observa dislipidemia típica, con aumento de triglicéridos, LAD baja e incremento mínimo o modesto de LBD[8, 12, 13]. Otros trastornos sistémicos que pueden elevar los lípidos incluyen el hipotiroidismo, síndrome nefrótico y enfermedad hepática

obstructiva. Los medicamentos como los β-bloqueadores, estrógenos e inhibidores de la proteasa (utilizados en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) también elevan las cifras de lípidos.

Diagnóstico de hiperlipidemia

El Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults incluye un sistema de clasificación para la hiperlipidemia que describe las cifras óptimas a muy altas de colesterol LBD, los niveles deseables a elevados de colesterol total y las cifras bajas y altas de colesterol LAD[12]. El NCEP recomienda que a todos los adultos de 20 años de edad y más se les practique un perfil de lipoproteínas en ayuno (colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD y triglicéridos) una vez cada 5 años. Los intervalos normales pueden encontrarse en el sitio de internet del NCEP en http://old.nhlbi.nih.gov/chd/index.htm. Si la prueba no se hace en ayuno, sólo el colesterol total y la LAD se consideran útiles. Debe obtenerse un perfil de lipoproteínas de seguimiento a las personas con cifras de colesterol total no en ayuno de 200 mg/dl o más, o con cifras de LAD menores de 40 mg/dl. Las mediciones de lipoproteínas son muy importantes en personas con riesgo alto de cardiopatía coronaria (CPC), ya que la hiperlipidemia tiene pocas o ninguna manifestación clínica.

Tratamiento de la hiperlipidemia

El NCEP aún establece el descenso del colesterol LBD como el objetivo principal para el tratamiento reductor de lípidos, sobre todo en personas con riesgo de CPC. Los principales factores de riesgo mayores para CPC, exclusivos de la concentración de colesterol LBD, y que modifican los objetivos para el colesterol LBD incluyen tabaquismo, hipertensión, antecedente familiar de CPC prematura en un familiar en primer grado, edad (varones ≥45 años; mujeres ≥55 años) y concentración de colesterol LAD menor de 40 mg/dl. Por consiguiente, el NCEP actualizó las directrices de 2001 para el tratamiento del colesterol LBD con base en los factores de riesgo[12]. Las directrices actualizadas recomiendan que las personas con ninguno o algún de riesgo mayor deben establecer un objetivo para el colesterol LBD de 160 mg/dl o menos; los que tienen 2 o más factores de riesgo mayores deben tener un objetivo para colesterol LBD menor de 130 mg/dl, para las personas con factores de *alto riesgo* (o sea, aquellos con CPC, otras formas de enfermedad ateroesclerótica o diabetes) el objetivo del

colesterol LBD debe ser menor de 70 mg/dl[13]. Las directrices también recomiendan que los individuos con un riesgo a 10 años mayor del 20% de experimentar un infarto de miocardio o muerte coronaria, según la herramienta de valoración de riesgo desarrollada con los datos del Framingham Heart Study, deben tener un objetivo para colesterol LBD menor de 100 mg/dl. (Para calcular la calificación de riesgo, véase www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.)

El tratamiento de la hipercolesterolemia se enfoca en los cambios dietéticos y cambios terapéuticos en el estilo de vida; cuando éstos resultan infructuosos, quizá sea necesario el tratamiento farmacológico. Los cambios terapéuticos en el estilo de vida incluyen mayor énfasis en la actividad física, medidas en la dieta para reducir el colesterol LBD, eliminación del tabaquismo y reducción de peso para las personas con sobrepeso.

Varios elementos dietéticos influyen en el colesterol y sus fracciones de lipoproteínas: (1) consumo calórico excesivo, (2) grasas saturadas y trans, (3) colesterol. Las calorías excesivas siempre reducen la LAD y elevan la LBD de manera menos consistente. Las grasas saturadas de la dieta influyen mucho en la concentración de colesterol. Cada 1% del consumo calórico en forma de grasa saturada aumenta el colesterol en 2,8 mg/dl, en promedio[12, 13]. Según las diferencias individuales, eleva la LMBD y la LBD. Las grasas trans, que se producen a partir de los aceites vegetales y se utilizan para intensificar el sabor y prolongar la vida de anaquel de las comidas rápidas, tienen mayor efecto aterógeno que las grasas saturadas. El colesterol dietético tiende a incrementar el colesterol LBD. En promedio, cada 100 mg de colesterol ingerido eleva 8 a 10 mg/dl el colesterol sérico[13].

El objetivo del tratamiento dietético es reducir las cifras de colesterol total y LBD, y aumentar el colesterol LAD mediante la disminución del total de calorías y el porcentaje de calorías derivadas de la grasa saturada y el colesterol. La AHA publicó nuevas directrices dietéticas que se enfocan en un plan integral de elecciones alimentarias saludables y aumento en la actividad física para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)[14]. Las directrices específicos pretenden ayudar al público general a mantener un índice de masa corporal menor de 25 (peso en kilogramos dividido entre la superficie corporal total en metros cuadrados) para alcanzar y mantener cifras bajas de colesterol total y LBD, y un nivel alto de LBAD, además de conservar una presión arterial en límites normales. En general, las directrices en la dieta hacen énfasis en el mayor consumo de frutas, verduras y pescado, y reducción en el consumo de grasa, colesterol, azúcares, alcohol y sal. Para personas que

ya tienen cifras altas de LBD, la AHA recomienda limitar la grasa saturada a menos del 7% de la ingestión diaria total, las grasas trans a menos del 1% del consumo diario total y el colesterol a menos de 300 mg/día[14]. Sin embargo, incluso con la observancia estricta de la dieta, casi siempre es necesario el tratamiento farmacológico. Los datos clínicos sugieren que el tratamiento médico puede ser eficaz incluso para aquellos con colesterol LBD normal, ya que algunos efectos protectores cardíacos de las estatinas no se relacionan sólo con la disminución de la LBD, sino con sus efectos anti-inflamatorios[6].

Los fármacos hipolipémicos actúan de varias maneras: descenso en la síntesis de colesterol, decremento de la absorción intestinal de colesterol y eliminación del colesterol de la corriente sanguínea. Los fármacos que actúan de manera directa para reducir la concentración de colesterol también tienen el efecto provechoso de disminuir más las cifras de colesterol mediante el estímulo de la creación de más receptores para LBD. A menos que los lípidos estén muy elevados, se recomienda un tratamiento dietético intensivo por un mínimo de 3 meses antes de considerar los fármacos[12, 13]. Sin embargo, ciertos grupos de alto riesgo (p. ej., personas con diabetes, cuyo riesgo cardiovascular es mayor) ahora inician el tratamiento con estatina al mismo tiempo que los cambios terapéuticos en el estilo de vida[15, 16].

En la actualidad existen 5 tipos de medicamentos para tratar la hipercolesterolemia: inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas), resinas de unión con ácido biliar, inhibidores de la absorción de colesterol, niacina y los fibratos[10].

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa (p. ej., atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina), una enzima clave en la vía biosintética del colesterol, pueden reducir o bloquear la síntesis hepática de colesterol y son la piedra angular para el tratamiento reductor de LBD. Las estatinas también reducen la concentración de triglicéridos y aumentan la de LAD. Está demostrado que las estatinas reducen el riesgo de síndromes coronarios agudos y accidente cerebrovascular en la prevención secundaria[12].

Las resinas de unión con ácido biliar (p. ej., colestiramina, colestipol, colesevelam) se unen y secuestran en el intestino a los ácidos biliares que contiene colesterol. Esto disminuye la producción de receptores para LBD en el hígado, con el aumento consecuente en la eliminación del colesterol sanguíneo para la síntesis de nuevos ácidos biliares. Estos fármacos casi siempre se utilizan como auxiliares de las estatinas en pacientes que requieren un mayor descenso en la LBD y un aumento del 3% al 5% en el colesterol LAD.

El ácido nicotínico, un congénere de la niacina, bloquea la síntesis y liberación hepática de LMBD, lo que no sólo reduce la concentración de LMBD, sino también la de LDI y LBD. El ácido nicotínico también aumenta la concentración de LAD hasta en 15% a 35%[12]. Los fibratos (p. ej., fenofibrato y gemfibrozilo) también disminuyen la síntesis hepática de LMBD, pero además intensifican la eliminación de triglicéridos de la circulación, lo que reduce el nivel de triglicéridos en 20% a 50%.

Ateroesclerosis

La ateroesclerosis es un tipo de arterioesclerosis o endurecimiento de las arterias. El término *ateroesclerosis*, que deriva del griego *atheros* («avena» o «pasta») y *sclerosis* («dureza»), denota la formación de lesiones fibroadiposas en la íntima de las arterias grandes y medianas, como la aorta y sus ramas, las arterias coronarias y las arterias grandes que irrigan el cerebro (figura 30-7).

Aunque ha habido un descenso gradual en la mortalidad por ateroesclerosis en las últimas décadas, una complicación de ésta, la ECV, se mantiene como la principal causa de muerte entre varones y mujeres en Estados Unidos[3]. Es probable que el descenso reportado en la tasa de mortalidad refleje los nuevos y mejores recursos terapéuticos y las mejores prácticas de atención a la salud, consecuencia de una mayor conciencia pública sobre los factores que predisponen al desarrollo de este trastorno. En 2011, las principales complicaciones de la ateroesclerosis, que incluyen cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, causaron cerca del 33,6% de las muertes en Estados Unidos[17].

La ateroesclerosis comienza como un proceso insidioso y las manifestaciones clínicas de la enfermedad casi nunca aparecen hasta 20 o 40 años más tarde. Las placas fibrosas a menudo empiezan a formarse en las arterias de los estadounidenses en su tercera década de vida.

Etiología y factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para la ateroesclerosis es la hipercolesterolemia, que puede modificarse. Otros factores de riesgo, como el avance de la edad, el antecedente familiar de CPC prematura y el sexo masculino, no pueden modificarse. La tendencia al desarrollo de la ateroesclerosis parece tener un carácter familiar. Las personas con antecedentes familiares marcados de cardiopatía o accidente cerebrovascular por ateroesclerosis tienen mayor riesgo de desarrollar ateroesclerosis que

aquéllos sin el antecedente familiar. Se han identificado varias alteraciones genéticas con efectos en el metabolismo de las lipoproteínas y colesterol, y parece probable que se identifiquen más en el futuro[5]. La incidencia de ateroesclerosis aumenta con la edad. Si otros factores permanecen iguales, los varones tienen mayor riesgo de desarrollar ECV que las mujeres premenopáusicas, quizá por los efectos protectores de los estrógenos naturales. Después de la menopausia, la incidencia de enfermedades relacionadas con la ateroesclerosis en las mujeres aumenta y la frecuencia de infarto de miocardio tiende a igualarse en ambos sexos. Los principales factores de riesgo para ateroesclerosis que pueden modificarse con un cambio en las conductas de atención a la salud incluyen las cifras altas de colesterol sanguíneo (sobre todo el colesterol LBD), tabaquismo, obesidad y grasa visceral, hipertensión y diabetes mellitus (factores de riesgo cardiovascular usuales). El tabaquismo tiene una estrecha relación con la ECV y la muerte súbita. El consumo durante años de una cajetilla de cigarrillos al día o más duplica el daño al endotelio. Sin embargo, la suspensión del tabaquismo reduce de manera significativa el riesgo de daño endotelial[3].

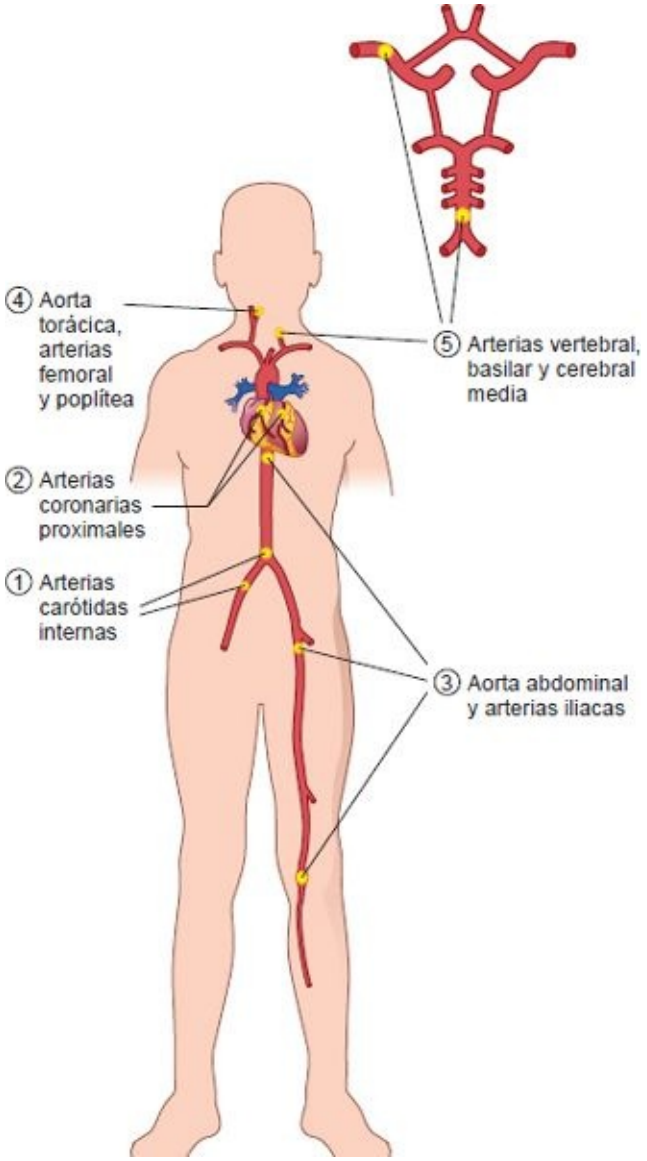


FIGURA 30-7 • Sitios de aterosclerosis grave en orden de frecuencia (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 452). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La hipertensión o la presión arterial elevada aumentan al doble el riesgo de enfermedad arterial coronaria ateroesclerótica. La diabetes mellitus tipo 2 eleva más de 2 veces el riesgo de enfermedad. Cuando una persona tiene hipertensión *y* diabetes tipo 2, su riesgo de coronariopatía ateroesclerótica se incrementa 8 veces[1].

Sin embargo, no toda la enfermedad vascular aterotrombótica puede explicarse por los factores de riesgo genéticos y ambientales conocidos. Otros factores de riesgo cardiovascular conocidos como no habituales pueden

vincularse con un mayor riesgo de ateroesclerosis; incluyen la proteína C reactiva (PCR), homocisteína sérica, lipoproteína (a) sérica y agentes infecciosos[5, 11].

En los últimos años se ha generado un interés considerable en el papel de la inflamación en la etiología de la ateroesclerosis[10, 17, 18]. En particular, ahora la PCR se considera un marcador de riesgo mayor[19, 20]. La PCR es un marcador sérico de la inflamación sistémica (capítulo 14). Varios estudios prospectivos indicaron que las cifras elevadas de PCR se relacionan con la enfermedad vascular. El papel fisiopatológico de la PCR en la ateroesclerosis no se ha definido. Es probable que la PCR de alta sensibilidad (PCR-as) sea un mejor factor predictivo del riesgo cardiovascular que la medición de lípidos sola[20]. Además, más del 75% de los accidentes cardiovasculares ocurre en mujeres con cifras normales de LBD (<160 mg/dl)[3]. En el Heart Protection Study, el tratamiento con estatina disminuyó las complicaciones cardiovasculares, incluso en personas con LBD normal. Se pensó que esto se debía a los efectos anti-inflamatorios de estos agentes. La inflamación (valorada por el descenso en la PCR-as) puede reducirse con ciertos cambios en el estilo de vida (ejercicio y disminución del estrés) y con fármacos (estatinas, fibratos y tiazolidinedionas). Las concentraciones séricas de PCR-as menores de 1 mg/l, 1 a 3 mg/l y mayores de 3 mg/l corresponden a los grupos de riesgo bajo, medio y alto, respectivamente, de accidentes cardiovasculares futuros[20]. En la mayoría de las situaciones clínicas, es probable que una sola medición de PCR-as sea adecuada, siempre que se obtengan cifras menores de 10 mg/l. Como la PCR es un reactante de fase inflamatoria aguda, las infecciones graves, traumatismos y el internamiento en el hospital pueden elevar su concentración (casi siempre 100 veces o más). Por tanto, la concentración de PCR para determinar el riesgo cardiovascular debe medirse en condiciones de estabilidad clínica. Si la cifra se mantiene muy alta, debe considerarse una fuente alternativa de inflamación sistémica[20].

La homocisteína proviene del metabolismo de la metionina dietética, un aminoácido abundante en la proteína animal. El metabolismo normal de la homocisteína requiere cantidades adecuadas de folato, vitamina B_6, vitamina B_{12} y riboflavina. La homocisteína inhibe elementos de la cascada anticoagulante y se relaciona con daño endotelial, el cual se considera un primer paso importante en el desarrollo de la ateroesclerosis[3, 5]. Sin embargo, casi nunca se recomienda la complementación con ácido fólico, vitamina B_6 y vitamina B_{12} para reducir la concentración plasmática de homocisteína en la

prevención primaria o secundaria de la ECV, según la evidencia clínica relevante.

La lipoproteína (a) tiene composición similar a la LBD y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CPC prematura; por su parte la lipoproteína (a) puede causar ateroesclerosis por la unión con macrófagos mediante un receptor de alta afinidad que induce la formación de células espumosas y el depósito de colesterol en placas ateroescleróticas. Debe medirse la concentración de lipoproteína (a) en personas con enfermedad coronaria prematura o antecedente familiar positivo, ya que no se modifica con los fármacos hipolipémicas habituales[18]. Está demostrado que la cifra de lipoproteína (a) disminuye con la uilización de ácido nicotínico[5]. La concentración deseable es menor de14 mg/dl.

También ha crecido el interés en la posible relación entre los agentes infecciosos (p. ej., *Chlamydia pneumoniae*, virus herpes, citomegalovirus) y el desarrollo de enfermedad vascular. Se ha demostrado la presencia de estos agentes en las lesiones ateromatosas mediante análisis inmunocitoquímico, pero no se ha establecido una relación causa–efecto. Es posible que los organismos participen en el desarrollo de la ateroesclerosis porque inician e intensifican la respuesta inflamatoria[2].

Patogénesis

Las lesiones formadas en la ateroesclerosis son de 3 tipos: la estría grasa, la placa ateromatosa fibrosa y la lesión complicada. Las últimas 2 son las causantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Las *estrías grasas* son zonas delgadas, planas y de coloración amarilla en la íntima que crecen de manera progresiva para convertirse en lesiones más gruesas y un poco elevadas mientras crecen en longitud. En el examen histológico, consisten en macrófagos y CML distendidas con lípidos para formar células espumosas. Las estrías grasas se forman en niños, a menudo en el primer año de edad[1, 3]. Esto ocurre sin importar la región geográfica, sexo o etnia. Su número aumenta hasta cerca de los 20 años de edad y luego permanecen estáticas o regresan. El daño al endotelio es un marcador temprano que luego puede volverse ateroesclerótico. Una vez que el endotelio se daña, los monocitos circulantes y los lípidos empiezan a adherirse al área. Esta *placa ateromatosa fibrosa* se caracteriza por un color gris a blanco perlado producido por los macrófagos que ingieren y oxidan las lipoproteínas acumuladas y forman una estría grasa visible. Con el tiempo, las estrías grasas crecen y proliferan al músculo liso. Conforme aumenta el tamaño de las

lesiones, invaden el lumen de la arteria. Los macrófagos liberan sustancias que causan inflamación y al final pueden ocluir el vaso o predisponer a la formación de un trombo, lo que reduce el flujo sanguíneo (figura 30-8[2]. Como el flujo sanguíneo se relaciona con el radio elevado a la cuarta potencia, la reducción en el flujo sanguíneo aumenta conforme la enfermedad evoluciona.

Las lesiones complicadas más avanzadas incluyen hemorragia, ulceración y depósitos de tejido cicatricial. La trombosis es la principal complicación de la ateroesclerosis; la causa es el enlentecimiento y turbulencia del flujo sanguíneo en la región de la placa y la ulceración de la placa. El trombo puede ocluir un vaso pequeño en el corazón y el cerebro. Además, es posible que se formen aneurismas en las arterias debilitadas por la formación extensa de placa.

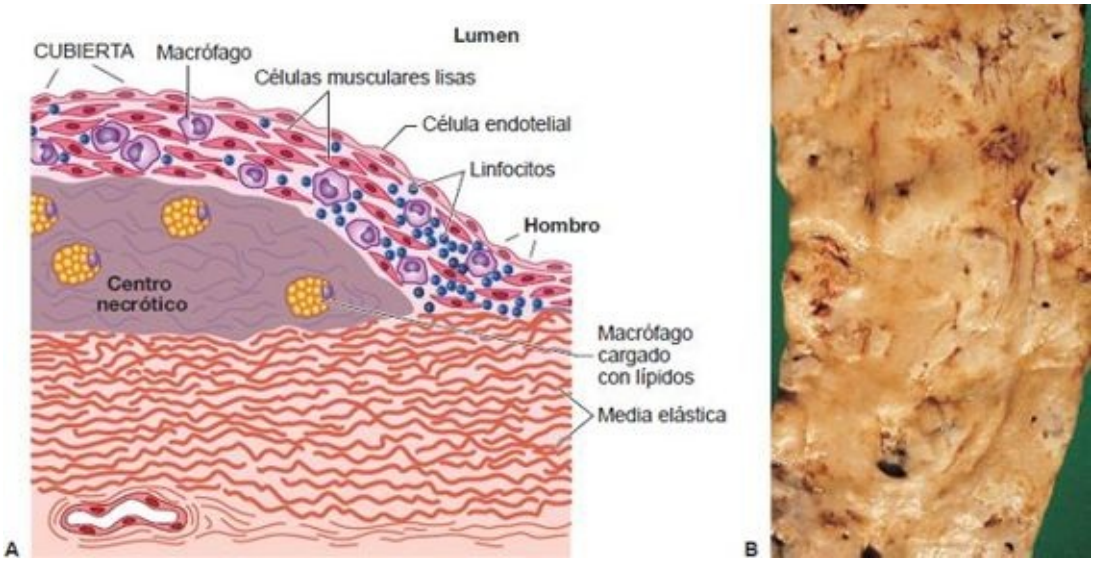


FIGURA 30-8 • Placa fibroadiposa de aterosclerosis. (**A**) En esta placa fibrosa ya desarrollada, el centro contiene macrófagos llenos con lípido y detritos de células musculares lisas (CML) necróticas. La cubierta «fibrosa» está compuesta sobre todo por CML, que producen colágeno, pequeñas cantidades de elastina y glucosaminoglucanos. También se muestran macrófagos infiltrados y linfocitos. Nótese que el endotelio sobre la superficie de la cubierta fibrosa a menudo parece intacto. (**B**) la aorta muestra placas marrones discretas y elevadas. También son evidentes las ulceraciones focales en la placa (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 447-448). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque se han identificado los factores de riesgo relacionados con la ateroesclerosis mediante estudios epidemiológicos, aún quedan muchas interrogantes sin respuesta sobre los mecanismos por los que estos factores de riesgo contribuyen al desarrollo de la ateroesclerosis. El endotelio vascular,

formado por una sola capa de células con uniones entre ellas, en condiciones normales actúa como una barrera selectiva que protege las capas subendoteliales al interactuar con las células sanguíneas y otros componentes de la sangre. Una hipótesis de la formación de la placa sugiere que la lesión en la capa endotelial del vaso es el factor iniciador en el desarrollo de la ateroesclerosis[3, 5]. Varios factores se consideran posibles agentes nocivos, incluidos los productos del tabaco en los fumadores, mecanismos inmunitarios y estrés mecánico como el relacionado con la hipertensión. El hecho de que las lesiones ateroescleróticas tiendan a formarse en los puntos de ramificación vascular o en los sitios donde hay flujo turbulento sugiere la posible participación de factores hemodinámicos.

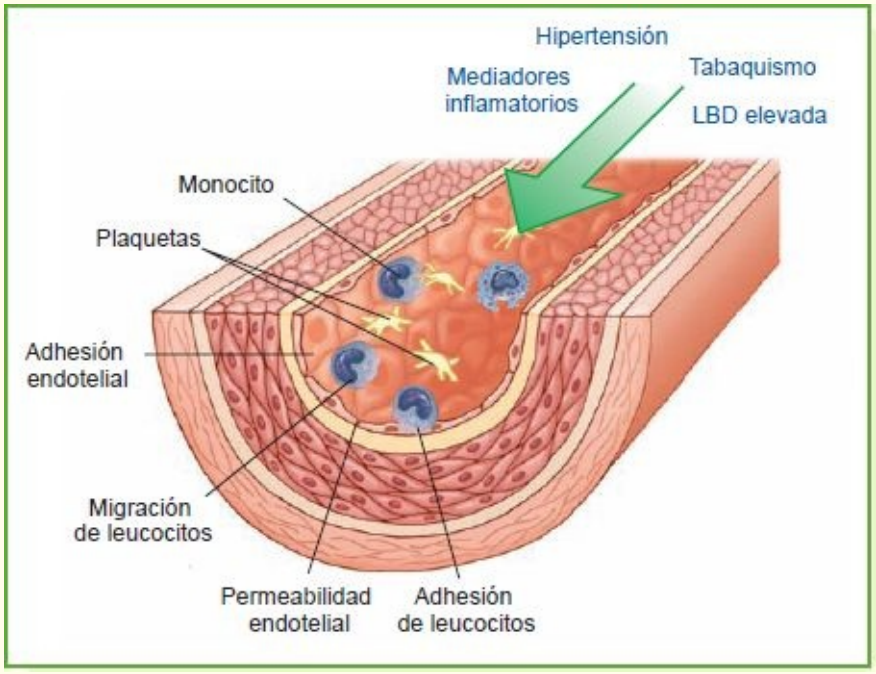
Se cree que también la hiperlipidemia, sobre todo por LBD con su alto contenido de colesterol, tiene un papel activo en la patogénesis de la lesión ateroesclerótica. Las interacciones entre el endotelio vascular y los leucocitos, en particular los monocitos (macrófagos sanguíneos), ocurren de manera normal durante toda la vida; estas interacciones se incrementan cuando la concentración sanguínea de colesterol es elevada. Una de las respuestas más tempranas al colesterol elevado es la unión de los monocitos con el endotelio[5]. Se ha observado que los monocitos migran a través de las uniones intercelulares del endotelio hacia los espacios subendoteliales, donde se transforman en macrófagos.

Los macrófagos activados liberan radicales libres que oxidan la LBD. La LBD oxidada es tóxica para el endotelio, causa pérdida endotelial y exposición del tejido subendotelial a los componentes sanguíneos. Esto induce la adhesión y agregación plaquetarias y los depósitos de fibrina. Las plaquetas y los macrófagos activados liberan varios factores que parecen inducir factores de crecimiento, los que a su vez modulan la proliferación de CML y el depósito de MEC en las lesiones[3, 5]. Los macrófagos activados también ingieren LBD oxidada (por captación a través del receptor eliminador) para convertirse en células espumosas, presentes en todas las etapas de la formación de la placa ateroesclerótica. Los lípidos liberados de las células espumosas necróticas se acumulan y forman el centro lipídico de las placas inestables. Por lo general, las características histológicas de las placas inestables incluyen un centro lipídico grande, infiltrado inflamatorio y una cubierta fibrosa delgada[21]. Estas «placas vulnerables» tienen riesgo de ruptura (ruptura de placa), a menudo en el hombro de la placa (figura 30-8A), donde la cubierta fibrosa es más delgada (por la presencia de células inflamatorias locales y mediadores que degradan la cubierta) y el estrés mecánico es mayor[19].

Comprensión

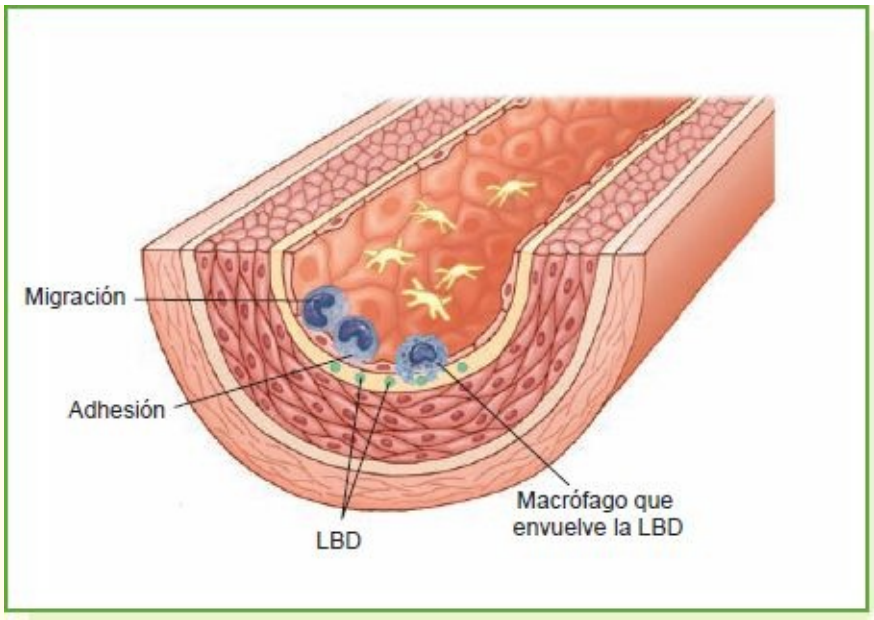
Desarrollo de aterosclerosis

La aterosclerosis se caracteriza por el desarrollo de lesiones ateromatosas en el recubrimiento íntimo de arterias grandes y medianas que sobresalen del lumen y al final pueden obstruir el flujo sanguíneo. El desarrollo de lesiones ateroscleróticas es un proceso progresivo que incluye (1) lesión celular endotelial, (2) migración de células inflamatorias, (3) proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos y (4) desarrollo gradual de la placa ateromatosa con un centro de lípidos.



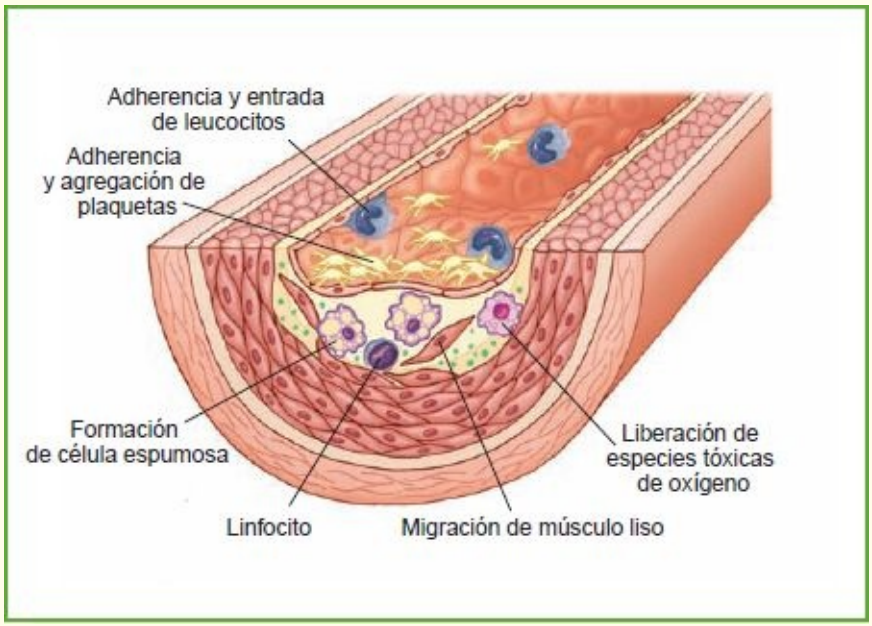
Lesión celular endotelial

El endotelio vascular consiste en una sola capa de células unidas entre sí que en condiciones normales protege a las capas subendoteliales de la interacción con las células sanguíneas y otros componentes de la sangre. Los factores como el tabaquismo, aumento en la concentración de lipoproteína de baja densidad (LBD), mecanismos inmunitarios y estrés mecánico relacionados con la hipertensión tienen la capacidad de causar lesión endotelial, con adhesión de monocitos y plaquetas



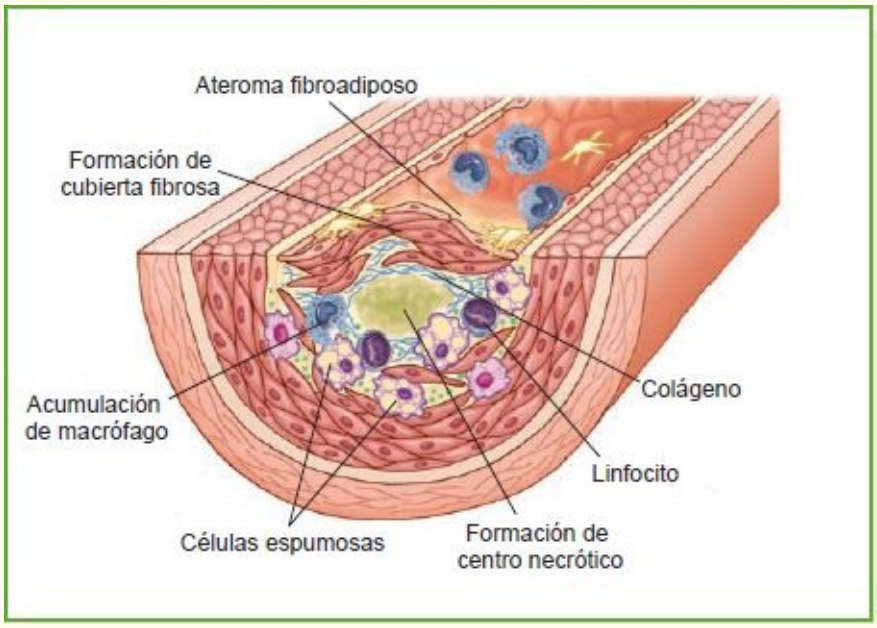
Migración de células inflamatorias

En etapas tempranas del desarrollo de las lesiones ateroescleróticas, las células endoteliales empiezan a expresar moléculas de adhesión selectivas que se unen con monocitos y otras células inflamatorias, las cuales inician las lesiones ateroscleróticas. Después que los monocitos se adhieren al endotelio, migran entre las células endoteliales para localizarse en la íntima, transformarse en macrófagos y atrapar lipoproteínas, en especial LBD.



Acumulación de lípido y proliferación de células musculares lisas

Aunque la atracción de monocitos a la pared arterial y su diferenciación subsiguiente en macrófagos activados que eliminan LBD de la circulación tienen efecto protector, también contribuye al desarrollo de aterosclerosis. Los macrófagos activados liberan especies tóxicas de oxígeno que oxidan la LBD. Luego, la LBD oxidada es ingerida por los macrófagos mediante receptores captadores, distintos del receptor para LBD, lo que conduce a la formación de células espumosas, que son el principal componente de las lesiones ateroscleróticas. Los macrófagos activados también producen factores de crecimiento que contribuyen a la migración y proliferación de células musculares lisas y la elaboración de matriz extracelular (MEC).



Estructura de la placa

Las placas ateroscleróticas consisten en un agregado de células musculares lisas, macrófagos y otros leucocitos; MEC, que incluye fibras colágenos y elásticas; y lípidos intracelulares y extracelulares. Por lo general, la cubierta fibrosa superficial está formada por células musculares lisas y MEC densa. Justo debajo y al lado de la cubierta fibrosa existe un área celular (el hombro) consistente en macrófagos, células musculares lisas y linfocitos. Debajo de la capa fibrosa existe un centro de células espumosas cargadas con lípidos y detritos grasos. La ruptura, ulceración o erosión de una cubierta fibrosa inestable o vulnerable puede causar hemorragia dentro de la placa u oclusión trombótica del lumen

vascular.

Manifestaciones clínicas

La ateroesclerosis comienza como un proceso insidioso, por lo general no hay manifestaciones clínicas de la enfermedad durante 20 a 40 años o más. Las placas fibrosas a menudo comienzan a aparecer en las arterias de los estadounidenses en su tercera década de vida. Las manifestaciones clínicas de la ateroesclerosis dependen de los vasos implicados y la magnitud de la obstrucción vascular.

Las placas (lesiones) ateroescleróticas ejercen sus efectos por:

- Estrechamiento del vaso con producción de isquemia.
- Obstrucción súbita del vaso por hemorragia o ruptura de la placa.
- Trombosis y formación de émbolos a causa del daño al endotelio vascular.
- Formación de aneurisma por debilitamiento de la pared vascular[3].

En los vasos más grandes, como la aorta, las complicaciones importantes son la formación de un trombo y el debilitamiento de la pared vascular. En las arterias de tamaño mediano, como las coronarias y las cerebrales, son más frecuentes la isquemia y el infarto por la oclusión vascular. Aunque la ateroesclerosis puede afectar cualquier órgano o tejido, las arterias que irrigan el corazón, cerebro, riñones, extremidades inferiores e intestino delgado son las afectadas con más frecuencia.

Vasculitis

Las vasculitis son un grupo de trastornos vasculares que causan lesión inflamatoria y necrosis de la pared del vaso sanguíneo. Las vasculitis, que son una vía común de compromiso tisular y orgánico en muchas enfermedades distintas, afectan a las células endoteliales y las CML de la pared vascular[3]. Pueden afectar los vasos de cualquier tipo (arterias, venas y capilares) de cualquier órgano. Como alteran venas y capilares, los términos *vasculitis*, *angitis* y *arteritis* a menudo se utilizan de manera indistinta. Las manifestaciones clínicas frecuentes incluyen fiebre, mialgia, artralgia y malestar. Las vasculitis pueden producirse por lesión directa al vaso, agentes infecciosos o procesos inmunitarios; también pueden ser secundarias a otros estados patológicos, como lupus eritematoso sistémico. Los agentes físicos,

como el frío (p. ej., congelación), radiación (p. ej., quemadura solar), lesión mecánica, mecanismos inmunitarios y toxinas causan daño vascular secundario, lo que a menudo causa necrosis de los vasos. En ocasiones las vasculitis se relacionan con *anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos* (ANCA). Son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas en el citoplasma de los neutrófilos; pueden causar daño endotelial[3]. Los títulos de ANCA séricos, que pueden relacionarse con la actividad de la enfermedad, pueden ser un marcador diagnóstico cuantitativo útil en estos trastornos.

Las vasculitis a menudo se clasifican con base en su etiología, hallazgos patológicos y pronóstico. Un sistema de clasificación divide los trastornos en 3 grupos: (1) vasculitis de vasos pequeños, (2) de vasos medianos y (3) de vasos grandes[3, 5] (tabla 30-2). Los vasos pequeños se refieren a las arterias pequeñas (sólo enfermedad relacionada con ANCA), arteriolas, vénulas y capilares; los vasos medianos son arterias y arteriolas de tamaño mediano y pequeño; y los vasos grandes se refieren a la aorta y sus principales ramas. Las vasculitis de vasos pequeños participan en distintas enfermedades, la mayoría de las cuales está mediada por una reacción de hipersensibilidad con complejos inmunitarios tipo III. Con frecuencia afectan la piel y a menudo son una complicación de alguna enfermedad subyacente (p. ej., vasculitis relacionada con neoplasias o enfermedad del tejido conectivo) y exposición a agentes ambientales (p. ej., vasculitis en la enfermedad del suero y urticarial). Las vasculitis de pequeños vasos positiva para ANCA incluyen la poliangitis microscópica, granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss. Estas vasculitis positivas para ANCA se tratan con regímenes similares[22].

Las vasculitis de vasos medianos producen daño necrosante a las arterias musculares de tamaño intermedio de los principales sistemas orgánicos. Este grupo incluye la poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki y tromboangitis obliterante. Las vasculitis de vasos grandes afectan las arterias elásticas. Incluyen la arteritis de células gigantes (temporal), polimialgia reumática y arteritis de Takayasu. La siguiente discusión se enfoca en 2 de las vasculitis: la poliarteritis nodosa y la arteritis de células gigantes (temporal).

Poliarteritis nodosa

La *poliarteritis nodosa*, llamada así por los numerosos nódulos encontrados en el curso de las arterias musculares, es una enfermedad inflamatoria multisistémica primaria de los vasos sanguíneos pequeños y medianos, sobre todo los de los riñones, hígado, intestino, nervios periféricos, piel y músculo.

La enfermedad es más frecuente en varones.

TABLA 30-2 CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

GRUPO	EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Vasculitis de vasos pequeños	Poliangitis microscópica	Vasculitis necrosante con pocos o ningún depósito inmunitario, afecta vasos sanguíneos medianos y pequeños, incluidos capilares, vénulas y arteriolas; es frecuente la glomerulonefritis necrosante y el compromiso de los capilares pulmonares
	Granulomatosis de Wegener	Inflamación granulomatosa que afecta las vías respiratorias y vasculitis necrosante que afecta capilares, vénulas, arteriolas y arterias; es frecuente la glomerulonefritis necrosante
Vasculitis de vasos medianos	Poliarteritis nodosa	Inflamación necrosante de arterias pequeñas y medianas sin vasculitis en arterias, capilares ni vénulas; casi siempre se relaciona con enfermedad subyacente o agentes ambientales
	Enfermedad de Kawasaki	Afecta arterias grandes, medianas y pequeñas (a menudo las coronarias) y se relaciona con síndrome de ganglio linfático mucocutáneo; casi siempre ocurre en niños pequeños
	Tromboangitis obliterante	Inflamación aguda y crónica, segmentaria, con trombosis de las arterias medianas y pequeñas, sobre todo las arterias tibial y radial, aunque a veces se extiende a venas y nervios de las extremidades; ocurre casi sólo en varones que son grandes fumadores
Vasculitis de vasos grandes	Arteritis de células gigantes (temporal)	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales con predilección por ramas extracraneales de la arteria carótida; infiltración de la pared vascular con células gigantes y células mononucleares; casi siempre ocurre en personas mayores de 50 años y a menudo se relaciona con polimialgia reumática
	Arteritis de Takayasu	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas; casi siempre ocurre en sujetos mejores de 50 años

Etiología

La causa de la poliarteritis nodosa se desconoce. Puede desarrollarse en drogadictos y a veces se relaciona con la utilización de ciertos fármacos, como alopurinol y sulfonamidas. Existe una relación entre la poliarteritis nodosa y la hepatitis B_{12}, del 10% al 30% de las personas con la enfermedad tiene anticuerpos contra hepatitis B. Otras relaciones incluyen otitis media grave, tricoleucemia y tratamiento de desensibilización para alergias. Las personas con enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren primario pueden tener manifestaciones similares a las de la poliarteritis nodosa primaria[23].

Manifestaciones clínicas

El inicio de la poliarteritis nodosa puede ser agudo, subagudo o crónico, con largos períodos asintomáticos[3]. Los signos y síntomas clínicos varían por el compromiso vascular variado. Casi siempre comienza con quejas de anorexia, pérdida de peso, fiebre y fatiga, a menudo acompañadas de signos de compromiso orgánico. Los riñones son los órganos más afectados y la hipertensión es una manifestación frecuente del trastorno. El compromiso gastrointestinal se manifiesta con dolor abdominal, náuseas, vómito o diarrea. Son frecuentes la mialgia, artralgia y artritis, igual que las neuropatías

periféricas con parestesia, dolor y debilidad. Las complicaciones del sistema nervioso central incluyen accidente cerebrovascular trombótico y hemorrágico. Las manifestaciones cardíacas son resultado del compromiso de las arterias coronarias. También puede haber lesiones cutáneas, que son muy variables; incluyen áreas con coloración azul y moteada en la piel de las extremidades llamadas *livedo reticular*, púrpura (coloración negra y azul por hemorragia en la piel), urticaria (ronchas) y úlceras.

Diagnóstico y tratamiento

Aunque los hallazgos de laboratorio son variables, incluyen aumento en la velocidad de eritrosedimentación, leucocitosis, anemia y signos de compromiso orgánico como hematuria y resultados alterados en las pruebas de función hepática. El diagnóstico se confirma en muestras de biopsia que muestran vasculitis necrosante de arterias pequeñas y grandes. El tratamiento incluye corticoesteroides en dosis altas y a menudo inmunosupresores citotóxicos (p. ej., azatioprina, ciclofosfamida). Por lo general se administra el inmunosupresor citotóxico por 3 meses, seguido de glucocorticoides en dosis descendente en los 4 meses siguientes[22]. Antes de que se dispusiera de corticoesteroides e inmunosupresores, muchas veces la enfermedad era mortal. Para personas con poliarteritis nodosa relacionada con hepatitis B_{12}, está indicado el tratamiento agresivo simultáneo de la hepatitis con antivirales.

Arteritis temporal de células gigantes

La arteritis temporal (arteritis de células gigantes) es la vasculitis más frecuente; es un trastorno inflamatorio focal de las arterias medianas y grandes. Afecta sobre todo a los ramos del cayado aórtico, incluidas las arterias temporal superficial, vertebral, oftálmica y ciliar posterior. El trastorno evoluciona hasta afectar toda la pared arterial, con necrosis focal e inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas (figura 30-9). Es más frecuente en adultos de edad avanzada, con una proporción entre mujeres y varones de 2:1. Se desconoce la causa, pero se ha sugerido un origen autoinmunitario, como una respuesta inmunitaria inicial mediada por células T^3.

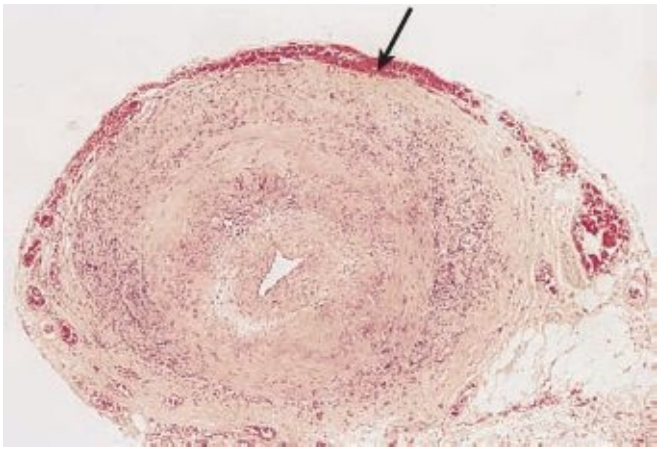


FIGURA 30-9 • Arteritis temporal. Una micrografía de una arteria temporal que muestra inflamación crónica en toda la pared, células gigantes (*flecha*) y estrechamiento grave del lumen por engrosamiento de la íntima (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 466). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Este trastorno a menudo es de inicio insidioso y puede anunciarse por el inicio súbito de cefalea; sensibilidad sobre la arteria; inflamación y enrojecimiento de la piel de la zona; visión borrosa o diplopía; y dolor facial. Casi la mitad de las personas afectadas tiene compromiso sistémico en forma de polimialgia reumática. Hasta el 10% de las personas con arteritis de células gigantes desarrolla un aneurisma aórtico (sobre todo torácico).

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas; un aumento característico en la velocidad de eritrosedimentación y PCR; y biopsia de la arteria temporal. El tratamiento incluye dosis altas de corticoesteroides sin demora por el riesgo significativo de síntomas visuales. Antes que las personas con este trastorno fueran tratadas con corticoesteroides, casi el 80% desarrollaba ceguera por el compromiso de la arteria ciliar posterior. La dosis inicial típica de prednisolona es 40 mg/día a 60 mg/día durante 4 semanas[22, 23].

Enfermedad arterial de las extremidades

Los trastornos en la circulación de las extremidades a menudo se refieren como *trastornos vasculares periféricos*. En muchos aspectos, los trastornos que afectan las arterias de las extremidades son los mismos que alteran las arterias coronarias y cerebrales, ya que causan isquemia, dolor, disfunción y en algunos casos, infarto y necrosis del tejido. No sólo los efectos son similares, sino que los cambios patológicos que afectan la circulación en las

extremidades son idénticos. Esta sección se enfoca en la oclusión arterial aguda de las extremidades, enfermedad oclusiva ateroesclerótica, tromboangitis obliterante y enfermedad y fenómeno de Raynaud.

Oclusión arterial aguda

La oclusión arterial aguda es un fenómeno súbito que interrumpe el flujo arterial a los tejidos u órgano afectados. La mayoría de estos episodios son resultado de un émbolo o un trombo. Aunque son mucho menos frecuentes que los émbolos y trombos, el traumatismo o espasmo arterial causado por cateterización arterial es otra causa posible de oclusión arterial aguda.

Etiología y patogénesis

Un émbolo es una partícula que se mueve con libertad, como un coágulo sanguíneo que se desprende y viaja en los vasos más grandes de la circulación hasta que se aloja en un vaso más pequeño y ocluye el flujo sanguíneo. La mayoría de los émbolos se originan en el corazón y se deben a trastornos que inducen el desarrollo de coágulos en la pared de una cámara cardíaca o superficie valvular. Por lo general, los émbolos son complicación de la enfermedad cardíaca: cardiopatía isquémica con o sin infarto, fibrilación auricular o cardiopatía reumática. Las válvulas cardíacas prostéticas son otra fuente posible de émbolos. Otros tipos de émbolos son los grasos que se originan en la médula ósea de huesos fracturados, embolia aérea en el pulmón y embolia de líquido amniótico que se produce durante el parto. La embolia arterial aguda se relaciona con un riesgo del 5% al 25% de pérdida de la extremidad afectada y un incremento del 25% al 30% en la mortalidad intrahospitalaria. La enfermedad cardíaca es la causa de más de la mitad de estos decesos.

Un trombo es un coágulo sanguíneo que se forma en la pared de un vaso y continúa en crecimiento hasta alcanzar un tamaño que obstruye el flujo sanguíneo. Los trombos a menudo se forman como resultado de la erosión o ruptura de la cubierta fibrosa de una placa ateroesclerótica.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la oclusión arterial aguda dependen de la arteria afectada y la calidad de la circulación colateral. Los émbolos tienden a alojarse en las bifurcaciones de las arterias principales, como la aorta, iliacas, femorales y poplíteas[5]. El cuadro clínico de la embolia arterial aguda a

menudo se describe con 7 «P»:

- Punzada (inicio agudo).
- Palidez.
- Polar (frialdad).
- Pulso ausente.
- Padecimiento (dolor).
- Parestesia.
- Parálisis.

La oclusión en una extremidad causa dolor agudo de inicio súbito con entumecimiento, hormigueo, debilidad, palidez y frialdad. A menudo existe una línea bien delineada que delimita el tejido oxigenado sobre el nivel de obstrucción y el tejido isquémico distal a la obstrucción. Hay ausencia de pulsos distales a la oclusión. Estos cambios van seguidos poco después por cianosis, piel moteada y pérdida de la función sensorial, refleja y motora. A menos que se restaure el flujo sanguíneo, el tejido muere.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la oclusión arterial aguda se basa en los signos de alteración en el flujo sanguíneo. Incluye valoración visual, palpación de pulsos y métodos para valorar el flujo sanguíneo. El tratamiento de la oclusión arterial aguda se enfoca en restaurar el flujo sanguíneo. Cuando se ocluye una arteria grande, el tratamiento óptimo es la embolectomía, que es la extirpación quirúrgica del trombo.

El tratamiento trombolítico (estreptocinasa o activador tisular del plasminógeno) puede utilizarse como un intento por disolver el coágulo. Por lo general, se administra tratamiento anticoagulante (heparina) para prevenir la extensión de la embolia y prevenir la progresión del trombo original. Debe evitarse la aplicación de frío, y la extremidad debe protegerse de la lesión con superficies duras y la ropa de cama que la cubre.

Enfermedad oclusiva ateroesclerótica

La ateroesclerosis es causa importante de enfermedad arterial periférica (EAP) y se observa más a menudo en los vasos de las extremidades inferiores. En ocasiones el trastorno se refiere como *arterioesclerosis obliterante*. Los vasos afectados con mayor frecuencia son las arterias femoral, superficial y poplítea.

Cuando las lesiones se desarrollan en la pierna y el pie, las arterias afectadas más a menudo son la tibial, peronea común o pedia. La enfermedad es más frecuente en varones y en las mujeres conforme avanza la edad. Cerca del 20% de las personas mayores de 70 años tienen EAP[24, 25].

Etiología

Los factores de riesgo para este trastorno son similares a los de la ateroesclerosis. El tabaquismo contribuye a la progresión de la ateroesclerosis en las extremidades inferiores y al desarrollo de síntomas de isquemia. Las personas con diabetes mellitus desarrollan enfermedad vascular más extensa y con avance más rápido que los no diabéticos.

Manifestaciones clínicas

Como con la ateroesclerosis en otros sitios, los signos y síntomas de la oclusión vascular son graduales. Por lo general existe un estrechamiento de al menos el 50% del vaso antes que aparezcan manifestaciones de isquemia. El síntoma principal de la enfermedad arterial obstructiva crónica es la *claudicación intermitente*, o dolor durante la marcha[25]. Las personas con el trastorno casi siempre se quejan de dolor en la pantorrilla porque el músculo gastrocnemio tiene el mayor consumo de oxígeno entre todos los grupos musculares de la pierna durante la marcha. Algunas personas se quejan de una sensación de dolorimiento vago o entumecimiento, más que de dolor. Otras actividades, como la natación, ciclismo y ascenso de escaleras emplean otros grupos musculares y es probable que no causen la misma intensidad de molestia que la marcha.

Otros signos de isquemia incluyen cambios atróficos y adelgazamiento de la piel y tejidos subcutáneos en la pierna, así como disminución en el tamaño de los músculos de la pantorrilla. Con frecuencia el pie está frío, los pulsos poplíteo y pedio son débiles o ausentes. El color de la extremidad se aclara con la elevación de la pierna por los efectos de la gravedad en la presión de perfusión, y adquiere un color rojo oscuro cuando está en posición inferior por el aumento autorregulatorio del flujo sanguíneo y el aumento de la presión de perfusión debido a la gravedad.

Cuando el flujo sanguíneo disminuye al grado de no cubrir las necesidades mínimas del músculo en reposo y los nervios, aparecen el dolor isquémico en reposo, ulceración y gangrena. Conforme se desarrolla la necrosis tisular, suele haber dolor intenso en la región con alteración cutánea, más intenso por la noche, con la elevación de la extremidad y menos intenso

durante la bipedestación[25].

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos incluyen inspección de las extremidades en busca de signos de isquemia leve crónica, como atrofia cutánea, uñas de los pies frágiles, pérdida del vello, palidez, frialdad o rubor por declive. La palpación de los pulsos femoral, poplíteo, tibial posterior y dorsal del pie permite calcular el nivel y grado de obstrucción. El índice tobillo-brazo (o sea, entre las arterias tibial y la radial) de la presión arterial sistólica se utiliza para detectar una obstrucción significativa; un índice menor de 0,9 indica oclusión. En condiciones normales, la presión sistólica en el tobillo es superior a la braquial porque la presión sistólica y la presión del pulso tienden a aumentar conforma la onda de presión se aleja del corazón. La presión arterial se mide en varios niveles de la pierna para determinar el nivel de obstrucción. Puede utilizarse un estetoscopio con ecografía Doppler para detectar los pulsos y medir la presión arterial. También se utilizan como métodos diagnósticos las imágenes por ecografía, la arteriografía por imagen por resonancia magnética (IRM), arteriografía tomográfica computarizada (TC) espiral y la angiografía con contraste invasiva.

Tratamiento

Los 2 objetivos del tratamiento en personas con EAP son (1) disminuir su considerable riesgo cardiovascular y (2) aliviar los síntomas. Las personas con EAP deben evaluarse en busca de ateroesclerosis coronaria y cerebrovascular concurrente. El riesgo de muerte, sobre todo por fenómenos coronarios y cerebrovasculares, es más alto que si no tuvieran EAP[25]. También es importante señalar otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, hipertensión, concentraciones altas de lípidos y diabetes. Debe recomendarse la suspensión del tabaquismo y los problemas de salud coexistentes deben tratarse en forma apropiada.

Los fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) reducen en cerca del 25% la tasa de mortalidad vascular en personas con EAP[25]. Otros medicamentos útiles incluyen estatinas, cilostazol (un inhibidor de la fosfodiesterasa) y pentoxifilina (un antagonista del receptor para difosfato de adenosina (ADP) que disminuye la viscosidad sanguínea y mejora la flexibilidad de los eritrocitos). Los tejidos de las extremidades afectadas por ateroesclerosis se lesionan con facilidad y se curan con lentitud. El tratamiento incluye medidas enfocadas en la protección de los tejidos afectados y en la

conservación de la capacidad funcional. Casi siempre se alienta a caminar (despacio) hasta el punto de la claudicación, ya que esto aumenta la circulación colateral.

Por lo general, la intervención percutánea o quirúrgica se reserva para la persona con claudicación incapacitante o con isquemia que pone en peligro la extremidad. La cirugía (injerto para derivación femoropoplítea con una sección de la vena safena) está indicada en algunos casos graves. En pacientes diabéticos a menudo están afectadas las arterias peroneas entre las rodillas y los tobillos, lo que dificulta la revascularización. La tromboendarterectomía con extracción del centro oclusivo del tejido ateroesclerótico puede hacerse si la sección afectada del vaso es muy corta. Otra forma de tratamiento es la angioplastia transluminal percutánea y la colocación de una endoprótesis, en la que se introduce un catéter con globo en la región estrechada y el globo se infla para aumentar el diámetro vascular[24, 25].

Tromboangitis obliterante

La tromboangitis obliterante, o enfermedad de Buerger, es un trastorno arterial inflamatorio (una arteritis) que induce formación de trombos. El trastorno afecta las arterias medianas, casi siempre los vasos plantares y digitales del pie y la parte inferior de la pierna. También puede afectar las arterias del brazo y la mano. Se caracteriza por inflamación aguda y crónica, segmentaria y formadora de trombos. Aunque afecta sobre todo a las arterias, con frecuencia se extiende y compromete las venas y nervios adyacentes. La enfermedad casi siempre se observa en personas menores de 35 años de edad con tabaquismo intenso.

Etiología y patogénesis

La patogénesis de la enfermedad de Buerger todavía está en el campo de la especulación. Sin embargo, el tabaquismo y en algunos casos el tabaco mascado parecen participar. Se ha sugerido que la nicotina tiene un efecto directo tóxico en las células endoteliales y puede desencadenar una respuesta inmunitaria[3]. Se sugieren influencias genéticas porque es más prevalente en ciertos grupos étnicos.

Manifestaciones clínicas

El dolor es el síntoma principal de esta enfermedad. Por lo general se debe a isquemia distal. Durante las etapas tempranas del trastorno existe claudicación

intermitente en el arco del pie y los dedos. En casos graves, el dolor se presenta incluso en reposo. La circulación alterada aumenta la sensibilidad al frío. Los pulsos periféricos están disminuidos o ausentes y existen cambios en el color de la extremidad. En los casos con avance moderado, la extremidad se vuelve cianótica cuando la persona se pone en posición vertical; los dedos pueden adquirir un tono azul rojizo incluso sin encontrarse en declive. Con la falta de flujo sanguíneo, la piel adquiere una apariencia delgada y brillante, se reducen el crecimiento del vello y la nutrición cutánea. La isquemia crónica hace que las uñas se vuelvan gruesas y malformadas. Si la enfermedad progresa, al final los tejidos se ulceran y aparecen cambios gangrenosos que ameritan amputación.

Diagnóstico y tratamiento

Los métodos diagnósticos son similares a los de la enfermedad ateroesclerótica de las extremidades inferiores. Como parte del programa terapéutico para tromboangitis obliterante, es obligatorio que la persona suspenda el consumo de tabaco. Incluso deben eliminarse el tabaquismo pasivo y el tratamiento de reemplazo con nicotina. Otras medidas terapéuticas tienen importancia secundaria y se enfocan en métodos para inducir vasodilatación y prevenir la lesión del tejido. Puede recurrirse a la simpatectomía para aliviar las manifestaciones del espasmo vascular de esta enfermedad.

Enfermedad y fenómeno de Raynaud

La enfermedad o fenómeno de Raynaud es un trastorno funcional causado por vasoespasmo intenso de las arterias y arteriolas en los dedos de las manos, con menor frecuencia de los pies. Este trastorno frecuente afecta del 3% al 5% de la población y es más frecuente en las mujeres. Existen 2 tipos: el primario, llamado *enfermedad de Raynaud*, carece de una causa demostrable; el tipo secundario, llamado *fenómeno de Raynaud*, se relaciona con otras enfermedades o causas conocidas de espasmo vascular[3, 5, 26].

Etiología y patogénesis

El vasoespasmo es una respuesta constrictora excesiva a estímulos que en condiciones normales sólo producen vasoconstricción moderada. En contraste con lechos circulatorios regionales inervados por fibras vasodilatadoras y vasoconstrictoras, los vasos cutáneos de los dedos de manos y pues sólo están inervados por fibras vasoconstrictoras simpáticas. En estos vasos, la dilatación

ocurre por retiro del estímulo simpático. El enfriamiento de partes específicas del cuerpo, como la cabeza, cuello y tronco, produce una disminución del flujo sanguíneo digital mediada por nervios simpáticos, lo mismo ocurre con el estrés emocional.

La enfermedad de Raynaud se desencadena por la exposición al frío o a emociones intensas y casi siempre se limita a los dedos. También tiene una evolución más benigna que el fenómeno de Raynaud, pocas veces causa necrosis tisular. Se desconoce la causa del vasoespasmo en la enfermedad de Raynaud. El fenómeno de Raynaud se relaciona con una lesión vascular previa, como la congelación, traumatismo laboral derivado de la utilización de herramientas pesadas vibratorias, enfermedades del colágeno, trastornos neurológicos y trastornos oclusivos arteriales crónicos. Otra causa relacionada con la ocupación es la exposición a temperaturas frías y calientes alternadas, como la que experimentan los carniceros y preparadores de alimentos[26]. El fenómeno de Raynaud a menudo es la primera manifestación de las enfermedades de la colágeno, como la esclerodermia y el lupus eritematoso sistémico[5].



FIGURA 30-10 • Fenómeno de Raynaud. Las puntas de los dedos muestran palidez marcada (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 463). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

En la enfermedad y el fenómeno de Raynaud, la isquemia por vasoespasmo causa cambios en la coloración de la piel que evolucionan de palidez a cianosis, sensación de frío y cambios sensoriales, como entumecimiento y hormigueo. Los cambios de color por lo general comienzan en las puntas de

los dedos y avanzan a una o más falanges distales (figura 30-10). Después del episodio isquémico, hay un período de hiperemia con enrojecimiento intenso, sensación pulsátil y parestesias. El período hiperémico va seguido por el regreso de la coloración normal. Aunque casi siempre se afectan todos los dedos de manera simétrica, en algunos casos sólo se altera un dedo o una porción del mismo.

En los casos graves progresivos, por lo general de fenómeno de Raynaud, puede haber cambios tróficos. Las uñas se vuelven frágiles y la piel de las puntas de los dedos se engruesa. La alteración nutricional de estas estructuras puede causar artritis. Es posible la ulceración y gangrena superficial de los dedos, aunque es infrecuente.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico inicial se basa en el relato de los ataques de vasoespasmo, apoyado con otra evidencia del trastorno. Puede utilizarse la inmersión en agua fría para desencadenar un ataque como ayuda para el diagnóstico. También se emplea la velocimetría del flujo Doppler por láser para cuantificar el flujo sanguíneo digital durante los cambios de temperatura. La enfermedad de Raynaud se distingue del fenómeno de Raynaud mediante la exclusión de las enfermedades causantes del vasoespasmo[26].

Las medidas terapéuticas se enfocan en eliminar los factores que causan vasoespasmo y en la protección de los dedos contra traumatismos durante un episodio isquémico. Son prioritarias la abstinencia del tabaco y la protección contra el frío. Debe protegerse del frío todo el cuerpo, no sólo las extremidades. Otro factor importante para controlar el trastorno es evitar el estrés emocional, ya que la ansiedad y el estrés pueden desencadenar el espasmo vascular en las personas predispuestas. Deben evitarse los medicamentos vasoconstrictores, como los descongestionantes que contienen las preparaciones para alergia y gripe. A veces está indicado el tratamiento con vasodilatadores, sobre todo si los episodios son frecuentes, ya que la frecuencia favorece el desarrollo de trombosis y gangrena. Los bloqueadores del conducto de calcio (p. ej., nifedipina, diltiazem) disminuyen la gravedad y la frecuencia de los ataques. También puede utilizarse prazosina, un bloqueador de los receptores α-adrenérgicos. Puede recurrirse a la interrupción quirúrgica de las vías nerviosas simpáticas (simpatectomía) en personas con síntomas graves[26].

Aneurismas

Un *aneurisma* es una dilatación localizada anómala en un vaso sanguíneo. Los aneurismas pueden formarse en arterias y venas, pero son más frecuentes en la aorta. Existen 2 tipos de aneurismas: los verdaderos y los falsos. Un *aneurisma* verdadero es el que está delimitado por la pared vascular completa. En un aneurisma verdadero, la sangre permanece dentro del compartimiento vascular. Los *aneurismas falsos* o *seudoaneurismas* son una *disección* localizada o desgarro en pared interna de la arteria, con formación de un hematoma extravascular que causa crecimiento del vaso. A diferencia de los aneurismas verdaderos, los falsos sólo están delimitados por las capas externas de la pared vascular o tejidos de soporte (figura 30-11).

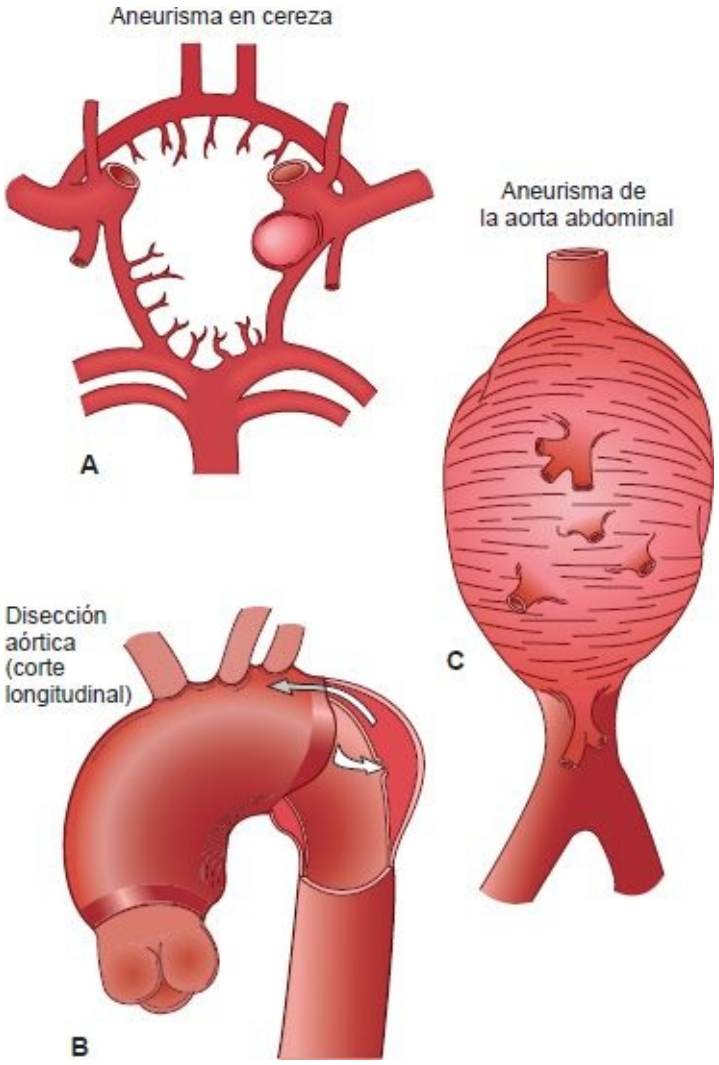


FIGURA 30-11 • Tres formas de aneurismas: (**A**) aneurisma en cereza en el polígono de Willis, (**B**) disección aórtica y (**C**) aneurisma fusiforme en la aorta abdominal.

Los aneurismas pueden asumir varias formas y se clasifican con base en

su causa, localización y características anatómicas. Un *aneurisma en cereza* es un aneurisma verdadero que consiste en una pequeña dilatación esférica en la bifurcación de un vaso[3, 5]. Este tipo de aneurisma casi siempre se encuentra en el polígono de Willis, en la circulación cerebral. Un *aneurisma fusiforme* es un aneurisma verdadero que afecta toda la circunferencia del vaso y se caracteriza por dilatación gradual y progresiva del mismo. Estos aneurismas, cuyo diámetro (hasta 20 cm) y longitud varían, pueden afectar todas las porciones ascendente y transversal de la aorta torácica, o pueden extenderse en segmentos largos de la aorta abdominal. Un *aneurisma sacular* es un aneurisma verdadero que se extiende sobre parte de la circunferencia del vaso y tiene forma de un saco[5]. Un *aneurisma disecante* es un aneurisma falso causado por un desgarro en la túnica íntima del vaso, lo que permite que la sangre entre a la pared vascular y diseca sus capas para formar una cavidad llena de sangre (figura 30-11). Si la disección se produce en la aorta, pone en peligro la vida (véase más adelante).

La debilidad que conduce a la formación de un aneurisma puede ser resultado de varios factores, como defectos congénitos, traumatismo, infecciones y ateroesclerosis. Una vez iniciado, el aneurisma crece conforme aumenta la tensión de la pared vascular. Esto se debe a que la tensión en la pared de un vaso es igual a la presión multiplicada por el radio (tensión = presión × radio, capítulo 21). En este caso, la presión en el segmento del vaso afectado por el aneurisma no cambia, permanece igual a la de las porciones adyacentes del vaso. Conforme el diámetro del aneurisma aumenta, la tensión en la pared vascular también se eleva en proporción directa al aumento de tamaño. Sin tratamiento, el aneurisma puede romperse por aumento en la tensión. Incluso un aneurisma no roto puede causar daño porque ejerce presión en las estructuras adyacentes e interrumpe el flujo sanguíneo.

Aneurismas aórticos

Los aneurismas aórticos pueden afectar cualquier parte de la arteria: la ascendente, el cayado, la porción descendente, toracoabdominal o abdominal. Es posible que haya varios aneurismas.

Etiología

Las 2 causas más frecuentes de aneurismas aórticos son la ateroesclerosis y la degeneración de la túnica media vascular. La mitad de las personas con aneurismas aórticos tienen hipertensión[5]. Los aneurismas aórticos se

desarrollan con más frecuencia en varones mayores de 50 años fumadores de cigarrillos.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de los aneurismas aórticos dependen del tamaño y la localización. Un aneurisma también puede ser asintomático, la primera evidencia de su presencia se debe a su ruptura. Los aneurismas de la aorta torácica son menos frecuentes que los de la aorta abdominal. Representan menos del 10% de los aneurismas aórticos y pueden manifestarse con dolor retroesternal, en la espalda o el cuello. También es posible que haya disnea, estridor o tos metálica causada por la presión sobre la tráquea. Puede haber ronquera, resultado de la presión sobre el nervio laríngeo recurrente y también es factible la dificultad para la deglución por la presión sobre el esófago[27]. Además, a veces el aneurisma comprime la vena cava superior, lo que causa distensión de las venas del cuello y edema de cara y cuello.

La localización más frecuente de los aneurismas aórticos abdominales es inferior a la arteria renal (>90%), afectan la bifurcación aórtica y el extremo proximal de las arterias iliacas primitivas[3, 5]. La aorta infrarrenal normal mide 2 cm de diámetro; un aneurisma se define por un diámetro aórtico mayor de 3 cm. Puede afectar cualquier parte de la circunferencia del vaso (sacular) o extenderse y afectarla toda (fusiforme). La mayoría de los aneurismas abdominales es asintomática. Como un aneurisma está en una arteria, la presencia de una masa pulsátil puede ser la primera evidencia del trastorno. Por lo general, los aneurismas mayores de 4 cm son palpables. Es posible que la masa se descubra durante una exploración física de rutina o que la persona se queje de su presencia. Es frecuente la calcificación en la pared del aneurisma y puede detectarse en un examen radiográfico abdominal. Es posible que haya dolor, que varía desde leve en la parte media del abdomen, una molestia lumbar y hasta dolor intenso en el abdomen y la espalda. Conforme los aneurismas se expanden, pueden comprimir las raíces nerviosas lumbares, lo que causa dolor en la parte baja de la espalda que se irradia a las caras posteriores de las piernas. El aneurisma puede extenderse y comprimir las arterias renal, iliaca o mesentérica, o las arterias vertebrales que irrigan la médula espinal. Es posible que un aneurisma abdominal erosione las vértebras. La estasis sanguínea favorece la formación de trombos en la pared del vaso (figura 30-12), con posibilidad de embolias periféricas que causan insuficiencia arterial sintomática.

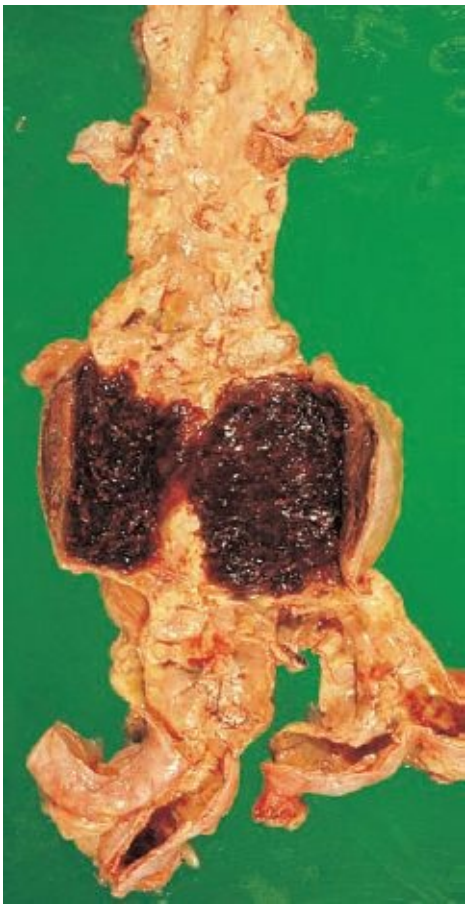


FIGURA 30-12 • Aneurisma aterosclerótico de la aorta abdominal. El aneurisma se abrió en sentido longitudinal para revelar un trombo grande en la lumen. La aorta y las arterias iliacas primitivas presentan lesiones de aterosclerosis complicadas (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 471). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La complicación más temida de los aneurismas torácicos y abdominales es la ruptura. La probabilidad de ruptura se relaciona con el tamaño creciente del aneurisma. El riesgo se incrementa desde menos de 2% para los aneurismas abdominales pequeños (<4 cm de diámetro) hasta el 5% y 10% por año para los aneurismas mayores de 5 cm de diámetro[3].

Diagnóstico y tratamiento

Los métodos diagnósticos incluyen el empleo de ecografía, ecocardiografía, TC e IRM. Con frecuencia, el tratamiento de elección es la reparación quirúrgica, en la que la sección afectada de la aorta se sustituye por un injerto sintético de Dacron tejido[27].

Disección aórtica

La disección aórtica (aneurisma disecante) es una situación aguda que pone en peligro la vida. Implica hemorragia hacia la pared vascular, con desgarro longitudinal de la pared vascular que forma un conducto lleno de sangre (figura 30-13). A diferencia de los aneurismas ateroescleróticos, la disección aórtica a menudo se produce sin evidencia de dilatación vascular previa. Más del 95% de los casos de aneurisma disecante tienen un desgarro transversal en la túnica intima y la parte interna de la túnica media. La disección puede originarse en cualquier parte de la aorta; la mayoría afecta la aorta ascendente[5]. El segundo sitio en frecuencia es la aorta torácica, justo distal al origina de la arteria subclavia.

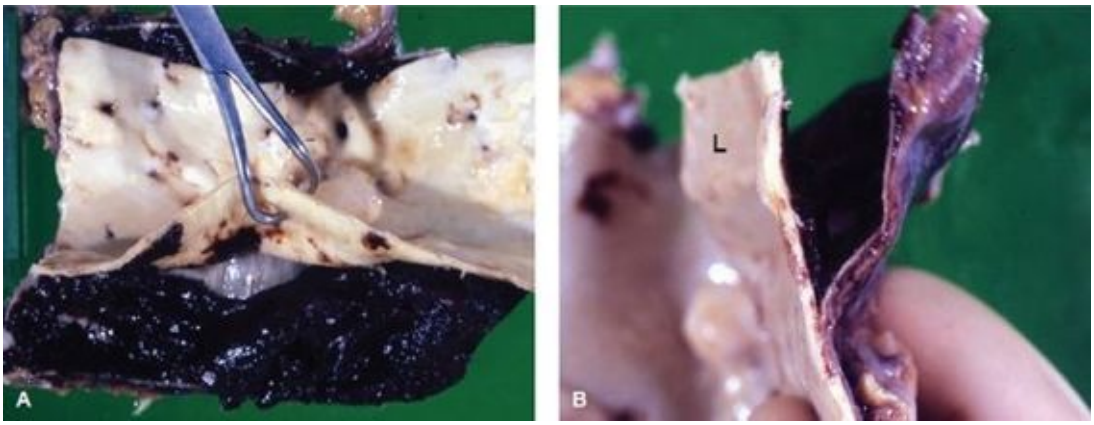


FIGURA 30-13 • Aneurisma disecante de la aorta. (**A**) Existe un desgarro transversal en el cayado aórtico. Los orificios de los grandes vasos están a la izquierda. (**B**) La aorta torácica se abrió en sentido longitudinal y revela sangre coagulada que diseca la túnica media del vaso. La superficie luminal muestra extensas lesiones complicadas de ateroesclerosis (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 472). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis

La disección aórtica se produce por trastornos que debilitan o causan cambios degenerativos en la capa elástica y el músculo liso de la aorta. Es más frecuente en el grupo de 40 a 60 años de edad y más prevalente en varones[3]. Dos factores de riesgo predisponen a la disección aórtica: la hipertensión y la degeneración de la túnica media de la pared vascular. En la mayoría de los casos existe antecedente de hipertensión[3]. La disección aórtica también se relaciona con enfermedades del tejido conectivo, como síndrome de Marfan. Asimismo, se produce durante el embarazo por los cambios que experimenta la aorta en ese período. Otros factores que predisponen a la disección son los

defectos congénitos en la válvula aórtica (o sea, válvulas bicúspides o unicúspides) y la coartación aórtica. La disección aórtica es una complicación posible de la cirugía y cateterismo cardíacos. La disección relacionada con cirugía puede ocurrir en los puntos donde la aorta se cortó y pinzó. Hay informes en el sitio donde la vena safena se suturó a la aorta durante la cirugía con injerto para revascularización coronaria.

Las disecciones aórticas a menudo se clasifican en 2 tipos, A y B_{12}, según el nivel de disección. Las lesiones proximales más frecuentes (y potencialmente más graves en términos de complicaciones) afectan sólo la aorta ascendente o la ascendente y la descendente se denominan como tipo A. Las lesiones que no afectan la aorta ascendente y, casi siempre, comienzan en un punto distal a la arteria subclavia se consideran del tipo B3. Otra forma de clasificar las disecciones aórticas es con base en el tiempo de inicio, como agudas o crónicas[28]. Las disecciones crónicas se definen como la persistencia del colgajo o el conducto de disección más de 2 semanas después del fenómeno inicial. Cuando el compromiso está en la aorta ascendente, la expansión de la pared aórtica puede afectar el cierre de la válvula aórtica. Además, existe el riesgo de ruptura aórtica con desplazamiento de sangre al pericardio y compresión del corazón. Aunque la longitud de la disección varía, es posible que se afecte la aorta abdominal, con progresión a las arterias renales, iliacas o femorales. La oclusión parcial o completa de las arterias que nacen del cayado aórtico, o las arterias intercostales o lumbares puede producir un accidente cerebrovascular, neuropatía periférica isquémica o alteración del flujo sanguíneo a la médula espinal.

Manifestaciones clínicas

Un síntoma principal de un aneurisma disecante es la aparición súbita de dolor intensísimo, descrito como un desgarrador o cortante. La localización del dolor puede señalar el sitio de disección[3]. El dolor de la disección en la aorta ascendente a menudo se localiza en el pecho y el causado por la disección de la aorta descendente muchas veces se localiza en la espalda. En las etapas iniciales, la presión arterial muestra un aumento moderado o intenso. Más tarde, la presión arterial y la frecuencia del pulso se vuelven inmensurables en uno o ambos brazos, conforme la disección interrumpe el flujo arterial a los brazos. Es posible que haya síncope, hemiplejía o parálisis de las extremidades inferiores por la oclusión de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro o la médula espinal. Cuando se afecta la válvula aórtica, es posible que haya insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la disección aórtica se basa en el interrogatorio y la exploración física. La angiografía aórtica, ecocardiografía transesofágica e IRM ayudan al diagnóstico[28].

El tratamiento del aneurisma disecante de la aorta puede ser médico o quirúrgico, según el tipo y el tiempo de evolución, aguda o crónica. Como la disección aórtica es una urgencia que pone en peligro la vida, se inicia la estabilización médica de las personas con diagnóstico probable, incluso antes de confirmarlo. Dos factores importantes que participan en la extensión de la disección son la presión arterial alta y la pendiente de la onda del pulso. Sin intervención, estas fuerzas continúan la extensión de la disección. Por lo tanto, el tratamiento médico se enfoca que el control de la hipertensión y el empleo de fármacos que reducen la fuerza de la expulsión sanguínea sistólica del corazón. Dos fármacos de utilización frecuente, a menudo combinados, son nitroprusiato sódico intravenoso y un bloqueador β-adrenérgico. El tratamiento quirúrgico consiste en resección del segmento afectado de la aorta y reemplazo con un injerto prostético. La tasa de mortalidad por un aneurisma disecante no tratado es alta[28].

EN RESUMEN

El sistema arterial distribuye sangre a todos los tejidos del cuerpo, y las lesiones en él ejercen su efecto por isquemia o disminución del flujo sanguíneo. Existen 2 tipos de trastornos arteriales: enfermedades como la ateroesclerosis, vasculitis y enfermedades arteriales periféricas que obstruyen el flujo sanguíneo y trastornos como los

aneurismas que debilitan la pared vascular.

El colesterol depende de lipoproteínas (LBD y LAD) para su transporte en la sangre. La LBD, que es aterógena, transporta el colesterol a los tejidos periféricos. La LAD, que tiene efecto protector, retira el colesterol de los tejidos y lo transporta de nuevo al hígado para su desecho (transporte inverso de colesterol). Los receptores para LBD tienen un papel principal en la eliminación del colesterol de la sangre; las personas con cantidades pequeñas de receptores tienen un riesgo muy alto de desarrollar ateroesclerosis.

La ateroesclerosis, causa importante de muerte en Estados Unidos, afecta a las arterias grandes y medianas, como las coronarias y las cerebrales. Es de inicio insidioso y las lesiones casi siempre están muy avanzadas antes que aparezcan los síntomas. Aunque los mecanismos de la ateroesclerosis se desconocen, ya se identificaron los factores de riesgo vinculados con su desarrollo. Incluyen

elementos como la herencia, sexo y edad, que no pueden controlarse, y factores como el tabaquismo, presión arterial alta, cifras elevadas de colesterol, diabetes, obesidad e inflamación, que pueden controlarse o modificarse.

Las vasculitis son un grupo de trastornos vasculares caracterizados por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos en varios tejidos y órganos. Pueden producirse por lesión del vaso, agentes infecciosos o procesos inmunitarios, y pueden ser secundarias a otras enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico.

Los trastornos oclusivos interrumpen el flujo arterial de la sangre e interfieren con el suministro de oxígeno y nutrimentos a los tejidos. La oclusión del flujo puede ser resultado de un trombo, émbolo, compresión vascular, vasoespasmo o cambios estructurales en el vaso. Las enfermedades arteriales periféricas afectan los vasos sanguíneos fuera del

corazón y el tórax. Incluyen la enfermedad o fenómeno de Raynaud, causados por espasmo vascular, y la tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), caracterizada por un proceso inflamatorio que afecta las arterias medianas.

Los aneurismas son zonas localizadas de dilatación vascular causadas por debilidad de la pared arterial. Un aneurisma en cereza, por lo general encontrado en el polígono de Willis, consiste en una pequeña dilatación vascular esférica. Los aneurismas fusiformes y saculares, por lo general situados en la aorta torácica y abdominal, se caracterizan por el crecimiento gradual y progresivo de la aorta. Pueden afectar parte de la circunferencia vascular (sacular) o toda la circunferencia del vaso (fusiforme). Un aneurisma disecante es un trastorno agudo que pone en peligro la vida. Implica hemorragia hacia la pared vascular, con desgarro longitudinal (disección) de

la pared vascular para formar un conducto lleno de sangre. La consecuencia más grave de los aneurismas es la ruptura.

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el retorno venoso de la sangre de las extremidades inferiores, incluida la función de las bombas musculares y los efectos de la gravedad, además de relacionarlo con el desarrollo de las venas varicosas.
- Caracterizar la patología de la insuficiencia venosa y relacionarla con el desarrollo de dermatitis por estasis y úlceras venosas.
- Listar las 4 causas más frecuentes de una úlcera en la parte inferior de la pierna.

Las venas son vasos de paredes delgadas y baja presión que dependen de la actividad auxiliar de bombas musculares y cambios en la presión abdominal e intratorácica para regresar la sangre al corazón. El sistema venoso en las piernas tiene 2 componentes: las venas superficiales (o sea, safena y sus tributarias) y venas profundas. Las venas perforantes o comunicantes conectan estos 2 sistemas. La sangre de la piel y los tejidos subcutáneos de las piernas se reúne en las venas superficiales y luego se transporta a través de las venas comunicantes hacia los conductos venosos más profundos para regresar al corazón.

A diferencia del sistema arterial, el sistema venoso está preparado con válvulas que previenen el flujo retrógrado de sangre. Estas válvulas tienen un papel importante en la función del sistema venoso. Aunque estas válvulas se localizan de manera irregular a lo largo de las venas, casi siempre se encuentran en los puntos donde las venas comunicantes se unen a las venas profundas más grandes y donde confluyen 2 venas. El número de válvulas venosas difiere un poco de una persona a otra, al igual que su competencia estructural, factores que podrían ayudar a explicar la predisposición familiar a

desarrollar venas varicosas. La acción de los músculos de las piernas ayuda a mover la sangre venosa de las extremidades inferiores de regreso al corazón. Cuando una persona camina, la acción de los músculos de las piernas sirve para aumentar el flujo en las venas profundas y el retorno venoso al corazón (figura 30-14). La función de la llamada *bomba muscular*, situada en los músculos gastrocnemio y sóleo de las extremidades inferiores, puede compararse con la acción de bombeo del corazón[5]. Durante la contracción muscular, que es similar a la sístole, las válvulas de las venas comunicantes se cierran para prevenir el flujo retrógrado de sangre al sistema superficial, mientras la sangre de las venas profundas avanza por la acción de los músculos que se contraen. Durante la relajación muscular, semejante a la diástole, las válvulas de las venas comunicantes se abren, lo que permite que la sangre de las venas superficiales se desplace a las profundas.

Aunque esta estructura permite al sistema venoso servir como región de almacenamiento sanguíneo, también vuelve al sistema susceptible a problemas relacionados con estasis e insuficiencia venosa. Esta sección se enfoca en 3 problemas frecuentes del sistema venoso: venas varicosas, insuficiencia venosa y trombosis venosa.

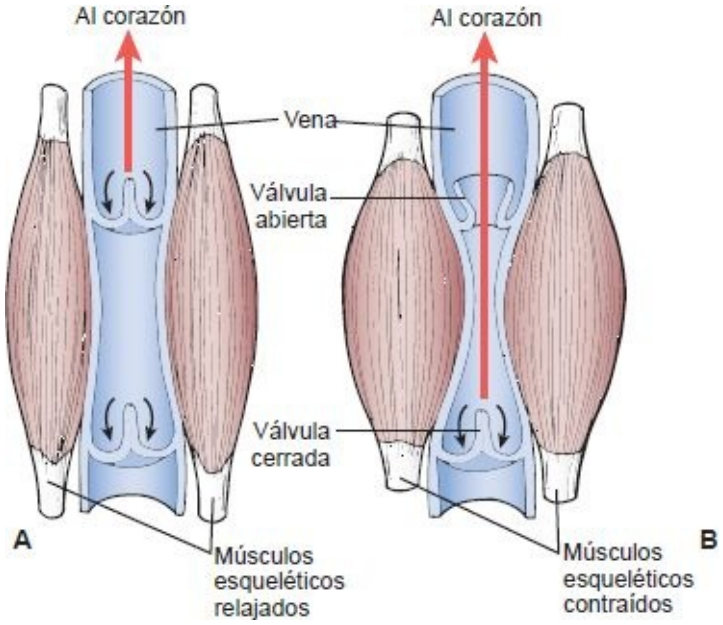


FIGURA 30-14 • Las bombas musculares esqueléticas y su función para promover el flujo sanguíneo en los vasos superficiales y profundos de la pantorrilla.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA

- Las venas son vasos distensibles de paredes delgadas que recolectan sangre de los tejidos para regresarla al corazón. El sistema venoso es un sistema de baja presión que depende de la acción de bombeo de los músculos esqueléticos para impulsar la sangre y la presencia de válvulas venosas previenen el flujo retrógrado.
- Los trastornos del sistema venoso producen congestión de los tejidos afectados y predispone a la formación de coágulos por el estancamiento del flujo y activación del sistema de coagulación.

Venas varicosas

Las venas tortuosas varicosas, o dilatadas, de las extremidades inferiores son frecuentes y a menudo causan problemas secundarios de insuficiencia venosa. Las venas varicosas se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias se originan en las venas safenas superficiales, las secundarias son resultado del flujo anómalo en las venas profundas. Cerca del 80% a 90% de la sangre venosa de las extremidades inferiores se transporta por las venas profundas. El desarrollo de venas varicosas secundarias se vuelve inevitable cuando el flujo en estos conductos profundos se altera o bloquea. La causa más frecuente de venas varicosas secundarias es la trombosis venosa profunda (TVP). Otras causas incluyen fístulas arteriovenosas (AV) congénitas o adquiridas, malformaciones venosas congénitas y presión sobre las venas abdominales causada por el embarazo o un tumor.

La incidencia de las varices venosas aumenta con la edad. La prevalencia es del 50% en personas mayores de 50 años. El trastorno es más frecuente en las mujeres de 30 a 50 años de edad, sobre todo si existe una marcada predisposición familiar[5]. La incidencia también es más alta en personas obesas, por el aumento de la presión intraabdominal, y entre las personas que permanecen de pie la mayor parte del día a causa de su trabajo (p. ej., enfermeras).

Etiología y patogénesis

La bipedestación prolongada y el aumento de la presión intra-abdominal son factores contribuyentes importantes al desarrollo de las venas varicosas primarias. La bipedestación prolongada aumenta la presión venosa, lo que causa dilatación y estiramiento de la pared vascular. Uno de los factores más

importantes en el aumento de la presión venosa es el efecto hidrostático relacionado con la posición de pie. Cuando una persona está de pie, el peso completo de las columnas venosas de sangre se transmite a las venas de las piernas. Los efectos de la gravedad se complican en personas que permanecen de pie por períodos prolongados sin emplearse los músculos de sus piernas para ayudar a bombear la sangre de regreso al corazón.

Como no hay válvulas en la vena cava inferior ni en las venas iliacas comunes, la sangre de las venas abdominales debe sostenerse con las válvulas situadas en las venas iliacas externas o femorales. Cuando la presión intraabdominal aumenta, como ocurre durante el embarazo, o cuando las válvulas de estas 2 venas son defectuosas o no existen, aumenta la tensión en la unión safenofemoral. La elevada incidencia de varices venosas en las mujeres que han estado embarazadas también sugiere un efecto hormonal en el músculo liso venoso que contribuye a la dilatación venosa y la incompetencia valvular. El levantamiento de objetos también aumenta la presión intraabdominal y reduce el flujo sanguíneo por las venas abdominales. Las ocupaciones que requieren levantamientos repetidos de objetos pesados también predisponen al desarrollo de varices venosas.

La exposición prolongada a presiones altas hace que las válvulas venosas se vuelvan incompetentes, por lo que ya no cierran de manera apropiada. Cuando esto ocurre, el reflujo de sangre causa mayor dilatación venosa, lo que separa las valvas de la válvula y agrava la incompetencia valvular en secciones de venas distales adyacentes. Otra consideración en el desarrollo de las varices venosas es el hecho de que las venas superficiales solo tienen la grasa subcutánea y la fascia superficial para soportarlas, pero las venas profundas están sostenidas por el músculo, hueso y tejido conectivo. La obesidad reduce el soporte que proporcionan la fascia y los tejidos superficiales, lo que eleva el riesgo de venas varicosas.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de las venas varicosas primarias varían. La mayoría de las mujeres con venas varicosas superficiales se quejan de su apariencia desagradable. En muchos casos hay dolorimiento de las extremidades inferiores y edema, sobre todo después de permanecer de pie por períodos prolongados. Por lo general, el edema cede por la noche, cuando las piernas se elevan. Cuando las venas comunicantes son incompetentes, los síntomas son más frecuentes.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de las varices venosas a menudo puede hacerse después de un interrogatorio y exploración física cuidadosos, en particular mediante la inspección de las extremidades afectadas. Se utilizan varios procedimientos para valorar la magnitud del compromiso venoso derivado de las varices, pero se ha demostrado que su valor es limitado. Una de las pruebas más útiles es la de Perthes. En esta prueba se aplica un torniquete a la rodilla afectada mientras se instruye a la persona para que realice 10 elevaciones de talones, luego se evalúa la pierna. Si las varices se vacían, el sitio de reflujo es distal al torniquete. Si las venas permanecen distendidas, el sitio de reflujo es distal al torniquete. También puede utilizarse la sonda de ecografía Doppler para valorar el flujo en los vasos grandes. En ocasiones se utilizan estudios angiográficos con medio de contraste radiográfico para valorar la función venosa[29].

Después del estiramiento repetido de las venas, cuando las válvulas se vuelven incompetentes, es poco lo que puede hacerse para restaurar el tono venoso y la función normales. Lo ideal es tomar medidas para prevenir el desarrollo y progresión de las varices venosas. Esto incluye pérdida de peso y medidas para evitar situaciones como la bipedestación prolongada que elevan la presión venosa.

Las medidas terapéuticas para las venas varicosas se enfocan en mejorar el flujo venoso y prevenir la lesión tisular. Cuando se ajustan en forma correcta, las medias o mallas elásticas de soporte comprimen las venas superficiales y previenen su distensión. El control más preciso se obtiene con medias de prescripción, que se miden para que se ajusten en forma apropiada. Estas medias deben colocarse antes de ponerse de pie, cuando las venas de las piernas están vacías[29].

La escleroterapia, que se utiliza a menudo en el tratamiento de pequeñas varicosidades residuales, implica la inyección de un agente esclerosante en las venas superficiales colapsadas para producir fibrosis del lumen vascular. El tratamiento quirúrgico consiste en extirpar las varices y las venas perforantes incompetentes, pero se limita a personas con venas profundas permeables.

Insuficiencia venosa crónica

El término *insuficiencia venosa* se refiere a las consecuencias fisiológicas de la TVP, incompetencia valvular o una combinación de ambas. La causa más frecuente es la TVP, que causa deformidad de las valvas valvulares, lo que las vuelve incapaces de cerrar. En presencia de incompetencia valvular, es

imposible el flujo unidireccional efectivo con vaciamiento de las venas profundas. Las bombas musculares también son inefectivas, a menudo impulsan la sangre en sentido retrógrado. La insuficiencia secundaria de las venas comunicantes y superficiales somete a los tejidos subcutáneos a presiones altas.

En la insuficiencia venosa crónica hay signos y síntomas relacionados con el flujo sanguíneo alterado. En contraste con la isquemia causada por la insuficiencia arterial, la insuficiencia venosa causa congestión tisular, edema y alteración final en la nutrición del tejido[30]. El edema se exagera al permanecer de pie por períodos prolongados. Hay necrosis de los depósitos de grasa subcutánea, seguida de atrofia cutánea. Es frecuente la pigmentación parda de la piel causada por depósitos de hemosiderina proveniente de la degradación de los eritrocitos. Existe insuficiencia linfática secundaria, con esclerosis progresiva de los vasos linfáticos por la mayor demanda para eliminar líquido intersticial.

En la insuficiencia venosa avanzada, la nutrición tisular alterada causa dermatitis por estasis y desarrollo de úlceras venosas o por estasis (figura 30-15). La dermatitis por estasis se caracteriza por la presencia de piel delgada, brillante, de color pardo azulado, con pigmentación irregular y descamación de la piel, que carece del soporte de los tejidos subcutáneos subyacentes. Una lesión menor causa ulceraciones relativamente indoloras difíciles de cicatrizar. La parte inferior de la pierna tiene una proclividad particular al desarrollo de dermatitis por estasis y úlceras venosas. La mayoría de las lesiones se localiza en la región medial sobre el tobillo y parte inferior de la pierna, con mayor frecuencia justo arriba del maléolo medial. La insuficiencia venosa es la causa más frecuente de úlceras en la pierna, representan casi 80% de todos los casos[31]. Las otras causas frecuentes de úlceras en la extremidad inferior son la insuficiencia arterial, neuropatía (a menudo por diabetes) y las úlceras por presión. Es probable que las personas con insuficiencia venosa de larga evolución también experimenten rigidez en la articulación del tobillo, y pérdida de la masa y fuerza musculares.

El tratamiento de las úlceras venosas incluye compresión con apósitos y vendajes, elásticos o no. Los medicamentos útiles incluyen ácido acetilsalicílico y pentoxifilina. A veces es necesario un injerto cutáneo para las úlceras venosas grandes o de cicatrización lenta. También es factible que estén indicados los factores de crecimiento (que se aplican en forma tópica o por inyección alrededor de la lesión)[31].



FIGURA 30-15 • Venas varicosas de las piernas. Las varices graves en las venas superficiales de la pierna causaron dermatitis por estasis y ulceraciones secundarias (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 474). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Trombosis venosa

El término *trombosis venosa* o *tromboflebitis*, describe la presencia de un trombo en una vena y la respuesta inflamatoria en la pared vascular que lo acompaña. Los trombos pueden desarrollarse en las venas superficiales o profundas. La trombosis venosa superficial (TVS) puede ocurrir en una vena superficial y antes se consideraba una enfermedad benigna. Ahora se sabe que la TVS genera complicaciones como la recurrencia de la TVS, TVP y embolia pulmonar en el 10% de los pacientes[32]. La TVP se produce más a menudo en las extremidades inferiores. La TVP de la extremidad inferior es un trastorno grave, complicado por embolia pulmonar, episodios recurrentes de TVP y desarrollo de insuficiencia venosa crónica. La mayoría de los trombos posoperatorios se generan en los senos sóleos o en las venas grandes que drenan los músculos gastrocnemios[5]. Los trombos aislados en la pantorrilla a menudo son asintomáticos. Si no se tratan, pueden extenderse a venas más

grandes y proximales con mayor riesgo de embolia pulmonar, hasta del 90%[5].

Etiología y patogénesis

La trombosis venosa se acompaña de estasis sanguínea, aumento en la coagulabilidad de la sangre y lesión de la pared vascular[5]. La estasis sanguínea ocurre con inmovilidad de una extremidad o del cuerpo entero. El reposo en cama y la inmovilización se acompañan de disminución del flujo sanguíneo, estancamiento venoso en las extremidades inferiores y aumento en el riesgo de TVP. Las personas inmovilizadas por fractura de cadera, reemplazo articular o lesión medular son muy vulnerables a la TVP. El riesgo de TVP aumenta en situaciones con disfunción cardíaca. Esto podría explicar la incidencia relativamente alta en las personas con infarto de miocardio agudo e insuficiencia cardíaca congestiva. Los adultos mayores son más susceptibles que los jóvenes, tal vez porque los trastornos que producen estasis venosa son más frecuentes en las personas mayores. Los viajes aéreos prolongados implican un riesgo particular para los sujetos predispuestos a TVP por el tiempo prolongado que permanecen sentados y el aumento de la viscosidad sanguínea secundaria a la deshidratación[3].

El incremento de la coagulabilidad es un mecanismo homeostático diseñado para aumentar la formación de coágulos, y los trastornos que aumentan la concentración o activación de los factores de coagulación predisponen a la TVP. La trombosis también puede ser resultado de insuficiencias heredadas o adquiridas en ciertas proteínas plasmáticas que inhiben el desarrollo de trombos en condiciones normales, como la antitrombina III, proteína C y proteína S[33]. Sin embargo, los factores de riesgo heredados más frecuentes son el factor V Leiden y las mutaciones en el gen de la protrombina. La utilización de anticonceptivos orales y reemplazo hormonal parece aumentar la coagulabilidad y predisponer a la trombosis venosa, un riesgo que aumenta más en las mujeres fumadoras. Ciertos cánceres se relacionan con aumento en la tendencia a la coagulación y, aunque se desconoce la razón, las sustancias que favorecen la coagulación sanguínea pueden ser producto de las células tumorales o de los tejidos circundantes como respuesta al crecimiento canceroso. Las interacciones inmunitarias con las células cancerosas podrían resultar en la liberación de citocinas que causan lesión endotelial y predisponen a la trombosis. Cuando se pierde líquido corporal por lesión o enfermedad, la hemoconcentración resultante hace que los factores de coagulación se concentren más. Otros factores de riesgo importantes incluyen el síndrome antifosfolipídico y los trastornos

mieloproliferativos[33].

La lesión vascular puede ser consecuencia de un traumatismo o intervención quirúrgica. También puede ser secundaria a infección o inflamación de la pared vascular. Las personas que se someten a cirugía de cadera y reemplazo total de cadera tienen un riesgo particular por el traumatismo a las venas femoral e iliaca y, en el caso del reemplazo de cadera, al daño térmico por el calor que emite la polimerización del cemento acrílico que se utiliza en el procedimiento[34]. Los catéteres venosos son otra causa de lesión vascular. Los factores de riesgo para la trombosis venosa se resumen en el recuadro 30-1.

Manifestaciones clínicas

Muchas personas con trombosis venosa permanecen asintomáticas; hasta el 50% de los pacientes con TVP se mantiene asintomático. Es probable que la ausencia de signos y síntomas se deba a que la vena no se ocluye del todo o a que existe circulación colateral[5]. Cuando existen, los signos y síntomas más frecuentes de la trombosis venosa derivan del proceso inflamatorio; incluyen dolor, inflamación y sensibilidad muscular profunda. La fiebre, el malestar general, leucocitosis y el aumento en la velocidad de eritrosedimentación son manifestaciones generales de la inflamación. Es probable que haya sensibilidad y dolor en el trayecto de la vena. La inflamación varía desde mínima hasta máxima.

RECUADRO 30-1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON TROMBOSIS VENOSA*

Estasis venosa
Reposo en cama.
Inmovilidad.
Lesión medular.
Infarto de miocardio agudo.
Insuficiencia cardíaca congestiva.
Shock.
Obstrucción venosa.

Reactividad exagerada de la coagulación sanguínea

Factores genéticos.
Estrés y traumatismo.
Embarazo.
Parto.
Utilización de anticonceptivos orales y tratamiento de restitución hormonal.
Deshidratación.
Cáncer.
Síndrome antifosfolipídico.
Hiperhomocisteinemia.

Traumatismo vascular

Catéteres venosos permanentes.
Cirugía.
Traumatismo o infección masivos.
Fractura de cadera.
Cirugía ortopédica.

* Muchos de estos trastornos implican más de un mecanismo.

El sitio de la formación del trombo determina la localización de los hallazgos físicos. El sitio más frecuente es en los senos venosos en el músculo sóleo y en las venas tibial posterior y peronea. En estos casos, la inflamación afecta al pie y al tobillo, aunque puede ser ligera o inexistente. Son frecuentes el dolor y sensibilidad en la pantorrilla. La trombosis de la vena femoral produce dolor y sensibilidad en la parte distal del muslo y el área poplítea. Los trombos en las venas iliofemorales producen las manifestaciones más profundas, con inflamación, dolor y sensibilidad de toda la extremidad.

Diagnóstico y tratamiento

El riesgo de embolia pulmonar subraya la necesidad de detección y tratamiento tempranos de la TVP. Hay varias pruebas útiles en el diagnóstico: venografía ascendente, ultrasonografía (p. ej., en tiempo real, modo B_{12}, doble) y medición de dímero D_2 en plasma[35, 36].

Siempre que sea posible, la trombosis venosa debe prevenirse, en lugar de tratarse. La ambulación temprana después del parto o una intervención quirúrgica reduce el riesgo de formación de trombos. El ejercicio de las piernas y la utilización de medias de soporte mejoran el flujo venoso. Una medida precautoria adicional es evitar las posturas corporales que favorecen

el estancamiento venoso. Las personas con riesgo de TVP deben utilizar siempre medias antiembólicas con el ajuste y longitud adecuados. Otra estrategia empleada en las personas inmóviles con riesgo de TVP es un dispositivo de compresión neumática secuencial. Consiste en una manga plástica que rodea las piernas y mantiene compresión de las extremidades inferiores por períodos alternados. Cuando se utilizan en forma correcta, estos dispositivos intensifican el vaciamiento venoso, aumentan el flujo y reducen la estasis. A menudo se utilizan el tratamiento profiláctico con anticoagulantes en pacientes con riesgo alto de trombosis venosa.

Los objetivos del tratamiento para la trombosis venosa son prevenir la formación de trombos adicionales, prevenir la extensión y embolización de los trombos existentes y minimizar el daño a las válvulas venosas. Una elevación de las piernas a 15 o 20 grados previene la estasis. Es importante que la(s) extremidad (es) se extiendan completas con cuidado para evitar la flexión aguda de la rodilla o la cadera. Se aplica calor en la pierna para aliviar el espasmo vascular y para ayudar a la resolución del proceso inflamatorio. Por lo general se mantiene el reposo en cama hasta que ceden la sensibilidad local y la inflamación; luego se permite la ambulación gradual con soporte elástico. Deben evitarse la bipedestación y la posición sedente, que aumentan la presión venosa. Es necesario el soporte elástico durante 3 a 6 meses para permitir la recanalización y el desarrollo de circulación colateral, así como para prevenir la insuficiencia venosa.

El tratamiento anticoagulante (heparina y warfarina) se utiliza para corregir y prevenir la trombosis venosa. Por lo general se inicia con la infusión intravenosa continua de heparina seguida de tratamiento profiláctico con anticoagulantes orales para impedir la formación de otros trombos, o con inyecciones subcutáneas de una heparina de bajo peso molecular (HBPM). La HBPM también puede aplicarse a pacientes ambulatorios[29]. Puede recurrirse al tratamiento trombolítico (estreptocinasa, urocinasa o activador tisular del plasminógeno) en un intento por disolver el coágulo.

La extirpación quirúrgica del trombo puede hacerse en casos seleccionados. Puede optarse por la inserción percutánea (a través de la piel) de filtros para la vena cava en personas con riesgo alto de embolia pulmonar. Este procedimiento impide el paso de coágulos grandes. Sin embargo, aunque los filtros previenen la embolia pulmonar, en el sitio propio del filtro existe un aumento en la trombosis, si no se administran anticoagulantes.

RESUMEN

La función de reservorio del sistema venoso lo vuelve susceptible a la insuficiencia venosa, estasis y formación de trombos. Las venas varicosas se producen por la distensión y estiramiento prolongado de las venas superficiales a causa de la insuficiencia venosa. Las varices se forman por defectos en las venas superficiales (venas varicosas primarias) o por alteración del flujo sanguíneo en las venas profundas (venas varicosas secundarias). La insuficiencia venosa refleja la estasis venosa crónica causada por la incompetencia valvular. Se acompaña de dermatitis por estasis y úlceras por estasis o venosas. La trombosis venosa describe la presencia de un trombo en una vena y la respuesta inflamatoria en la pared vascular que la acompaña. Se relaciona con lesión vascular, estasis del flujo

venoso y estados con aumento de la coagulabilidad. Los trombos pueden formarse en las venas superficiales o profundas (TVP). La formación de un trombo en las venas profundas es precursora de la insuficiencia venosa y la embolización.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. El Tercer Informe del NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults recomienda que la LAD sea mayor de 40 mg/dl.

   A. Explique el papel de la LAD en la prevención de la ateroesclerosis.

2. Un ejecutivo de 55 años de edad se presenta a la clínica para su examen médico periódico. Se le diagnosticó hipertensión 5 años antes, y toma un diurético y un bloqueador β-adrenérgico para controlar su presión arterial. Al momento, su presión arterial se mantiene alrededor de 135/70 mm Hg. Su concentración de colesterol total es 180 mg/dl y la de colesterol LAD es 30 mg/dl. Por lo demás, se encuentra bien. No es fumador. Recientemente leyó en los medios de comunicación acerca de la «inflamación» y el corazón, y expresa preocupación acerca de su riesgo de CPC.

   A. Use la herramienta para valoración de riesgo basada en el Framingham Heart Study para calcular el riesgo de este hombre de experimentar un infarto de miocardio y muerte coronaria a 10 años (disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/).

3. Un hombre de 62 años de edad acude a la sala de urgencias del hospital local con queja de dolor intensísimo, «desgarrador» en la parte superior de la espalda. Su pulso radial y la presión arterial, que a su ingreso eran de 92 y 140/80, respectivamente, se vuelven imposibles de valorar en ambos brazos. La ecocardiografía transesofágica revela disección de la aorta descendente. Se inicia el

control intensivo de la presión arterial con la finalidad de reducir la presión sistólica y el flujo sanguíneo pulsátil (presión del pulso).

A. Explique en qué difiere la disección aórtica de un aneurisma aórtico torácico.

B. Explique el papel de la hipertensión mal controlada como factor etiológico en los aneurismas disecantes.

C. ¿Por qué el pulso radial y la presión arterial se vuelven imposibles de encontrar?

D. Explique la necesidad del control intensivo de la presión aórtica y el flujo sanguíneo pulsátil.

4. Una mujer de 34 años de edad, por lo demás saludable, se queja de episodios de varias horas de duración en los que sus dedos palidecen y se entumecen. Van seguidos de un período en el que sus dedos se tornan rojos, pulsátiles y dolorosos. Vive en la región noreste y nota más estos episodios en los meses de otoñe e invierno.

A. ¿Cuál podría ser la causa del problema de esta mujer?

B. La paciente refiere que los episodios ocurren a menudo cuando sus dedos se enfrían o cuando ella se molesta. Explique los posibles mecanismos subyacentes.

C. ¿Qué tipo de medidas pueden utilizarse para tratar a esta paciente?

Referencias

1. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed., pp. 400–435). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Guyton A., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 819–829). Philadelphia, PA: WB Saunders.
3. Mitchell R., Schoen F. J. (2010). Blood vessels. In Kumar R., Abbas A., DeLancy A., et al. (Eds.), *Robbins & Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 487–528) Philadelphia, PA: WB Saunders.
4. American Heart Association. (2011). Cholesterol statistics. [Online]. Available: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4506. Accessed March 21, 2011.
5. Gottlieb A. I. (2005). Blood vessels. In Rubin E., Gorstein F., Rubin R., et al. (Eds.), *Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (4th ed., pp. 283–300, 473–519). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Subramanian S., Chait A. (2009). The effect of cholesterol on macrophage accumulation in adipose tissue: Implications for systemic inflammation and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 20, 39–44.
7. Nabel E. G. (2003). Genomic medicine—cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 349, 60–72.
8. Yvan-Charvet L., Wang N., Tall A. (2010). Role of LAD, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30,

139–143.
9. Albrecht C., Viturro E. (2007). The ABCA subfamily-gene and protein structures, functions, and associated hereditary diseases. *European Journal of Physiology*, 453, 581–589.
10. Lughetti L., Bruzzi P., Predieri B. (2010). Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 22, 485–493.
11. Stamatelopoulos K., Karatzi K., Sidossis L. (2009). Noninvasive methods of assessing early markers of atherosclerosis: The role of body composition and nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 12, 467–473.
12. National Institute of Health Expert Panel. (2001). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).* NIH publication no. 01-3670. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
13. Grundy S. M., Becker D., Clark L. (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 10^6, 3143–3421.
14. American Heart Association Dietary Guidelines Revision. (2006). A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 114, 82–96.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360, 7–22.
16. Sinatra S. T. (2003). Is cholesterol lowering with statins the gold standard for treating patients with cardiovascular risk and disease? *Southern Medical Journal* 96, 220–223.
17. American Heart Association. (2011). Heart disease and stroke statistics. [Online]. Available: www.americanheart.org/downloadable/heart/1200082005246GHS_Stats%202008.final.pdf. Accessed March 21, 2011.
18. Kullo I. J., Gau G. T., Tajik A. J. (2000). Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings* 75, 369–380.
19. Libby P., Ridker P. M., Maseri A. (2003). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105, 1135–1143.
20. Lloyd Jones D. M. (2006). Assessment of C-reactive protein for risk prediction for cardiovascular. *Annals of Internal Medicine* 145, 5–42.
21. Fuster V., Moreno P. R., Fayad Z. A., et al. (2005). Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I. Evolving concepts. *Journal of the American College of Cardiology* 46, 937–954.
22. Miller A., Chan M., Wiik A., et al. (2010). An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clinical and Experimental Immunology* 160, 143–160.
23. Dillion M. J., Eleftheriou D., Brogan P. A. (2009). Medium cell vessel vasculitis. *Pediatric Nephrology* 25, 1641–1652.
24. Cassar K., Bachoo P. (2006). Peripheral arterial disease. *Clinical Evidence Concise* 15, 35–37.
25. Olin J. W., Sealove B. A. (2010). Peripheral artery disease: Current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings* 85(7), 678–692.
26. Pope J. (2006). Raynaud's phenomenon. *Clinical Evidence Concise* 15, 436–437.
27. Isselbacher E. M. (2005). Thoracic and abdominal aortic aneurysm. *Circulation* 111, 816–828.
28. Karthikesalingam A., Holt P. J. E., Hinchliffe R. J., et al. (2010). The diagnosis and management of aortic dissection. *Vascular and Endovascular Surgery* 44, 165–169.
29. Jone R. H., Carek P. J. (2008). Management of varicose veins. *American Family Physician* 78(11), 1289–1294.
30. Tisi P. (2006). Varicose veins. *Clinical Evidence Concise* 15, 61–63.
31. Nelson E. A., Cullun N., Jones J. (2006). Venous leg ulcers. *Clinical Evidence Concise* 15, 657–660.
32. Decouses H., et al., (2010). Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism, a large

prospective epidemiologic study. *Annals of Internal Medicine* 152, 218–224.
33. Rosendaal F. R., Reitsma P. H. (2009). Genetics of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7, 301–304.
34. McManus R. (2006). Thromboembolism. *Clinical Evidence Concise* 15, 56–60.
35. Wells P. S., Owen C., Doucette S., et al. (2006). Does this patient have deep vein thrombosis? *Journal of the American Medical Association* 295, 199–207.
36. Prisco D., Grifoni E. (2009). The role of d-dimer testing in patients with suspected thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 35(1), 50–59.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos en la regulación de la presión arterial

31

Jaclyn Conelius

PRESIÓN ARTERIAL ARTERIAL
- Mecanismos de regulación de la presión arterial
  - *Regulación aguda*
  - *Regulación de largo plazo*
  - *Variaciones circadianas de la presión arterial*
- Medición de la presión arterial

HIPERTENSIÓN
- Hipertensión primaria (esencial)
  - *Etiología y patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
- Hipertensión sistólica
- Hipertensión secundaria
  - *Hipertensión renal*
  - *Trastornos de las hormonas corticosuprarrenales*
  - *Feocromocitoma*
  - *Coartación aórtica*
  - *Anticonceptivos orales*
- Hipertensión maligna
- Presión arterial elevada en el embarazo

Etiología y patogénesis
Clasificación
Diagnóstico y tratamiento
Presión arterial alta en niños y adolescentes
Etiología y patogénesis
Diagnóstico y tratamiento
Presión arterial alta en adultos mayores
Etiología y patogénesis
Diagnóstico y tratamiento
HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA
Patogénesis
Etiología
Envejecimiento
Volumen sanguíneo reducido
Reposo en cama y movilidad disminuida
Hipotensión inducida por fármacos
Trastornos del sistema nervioso autónomo
Diagnóstico
Tratamiento

Es probable que la presión arterial sea una de las funciones más variables, pero mejor reguladas del cuerpo. La finalidad del control de la presión arterial es mantener el flujo sanguíneo constante a los órganos vitales, como el corazón, cerebro y riñones. Sin un flujo sanguíneo continuo a estos órganos, la muerte sobreviene en segundos, minutos o días. Aunque el descenso del flujo representa una amenaza inmediata para la vida, el aumento continuo de la presión arterial que ocurre en la hipertensión contribuye a la muerte súbita y la discapacidad por sus efectos en el corazón, vasos sanguíneos y riñones.

Este capítulo se enfoca en los factores determinantes de la presión arterial y en los trastornos de la presión arterial: hipertensión e hipotensión ortostática.



PRESIÓN ARTERIAL ARTERIAL

Después de completar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos *presión arterial sistólica, presión arterial*

diastólica, presión del pulso y *presión arterial arterial media.*

• Explicar cómo interactúan el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica para determinar la presión arterial sistólica y diastólica.

La presión arterial arterial refleja la expulsión rítmica de sangre del ventrículo izquierdo a la aorta[1 a 3]. Se eleva durante la sístole, cuando el ventrículo izquierdo se contrae, y cae cuando el corazón se relaja durante la diástole. El contorno del trazo de la presión arterial mostrado en la figura 31-1 es típico de los cambios en la presión que ocurren en las arterias grandes de la circulación sistémica. Existe un rápido ascenso en el contorno de la presión durante la contracción del ventrículo izquierdo, seguido de un ascenso más lento hasta la presión máxima. Cerca del 70% de la sangre que sale del ventrículo izquierdo se expulsa durante el primer tercio de la sístole, lo que explica el ascenso rápido en el contorno de la presión. El final de la sístole está marcado por una desviación descendente corta y la formación de una muesca dicrótica, que se genera cuando la presión ventricular cae por debajo de la presión arterial. El cierre súbito de la válvula aórtica se relaciona con un pequeño incremento en la presión causado por la contracción continuada de la aorta y otros grandes vasos contra la válvula cerrada. Conforme los ventrículos se relajan y la sangre fluye hacia los vasos periféricos durante la diástole, la presión arterial cae, rápidamente al principio y luego disminuye con lentitud, conforme disminuye la fuerza impulsora.

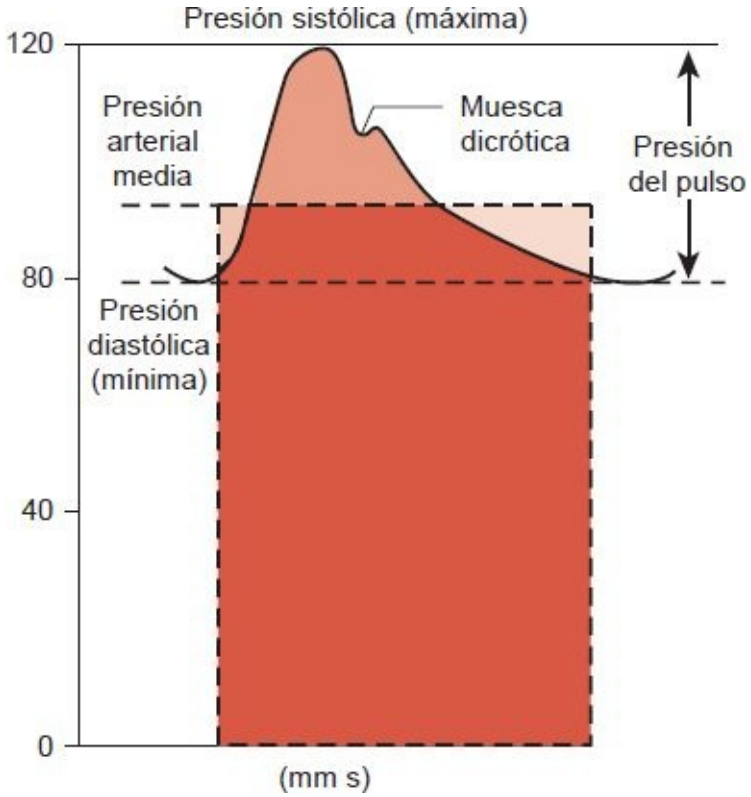


FIGURA 31-1 • Trazo de presión intraarterial obtenido en la arteria braquial. La presión del pulso es la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica. El área más oscura representa la presión arterial media, que puede calcularse con la fórmula: presión arterial media = presión diastólica + presión del pulso/3.

La presión a la altura de la presión del pulso, llamada *presión sistólica*, es menor de 120 mm Hg en condiciones ideales, y la presión más baja, conocida como *presión diastólica*, es menor de 80 mm Hg (figura 31-2). La diferencia entre la presión sistólica y la diastólica (alrededor de 40 mm Hg en adultos sanos) es la *presión del pulso*. Existen 2 factores principales que influyen en la magnitud de la presión del pulso: el volumen de sangre expulsado del ventrículo izquierdo durante un solo latido (volumen por latido) y la distensibilidad total del árbol arterial. La *presión arterial media* (cercana a 90-100 mm Hg) representa la presión promedio en el sistema arterial durante la contracción y relajación ventriculares, y es un buen indicador de la perfusión tisular. Está determinada por el 60% de la presión diastólica y el 40% de la presión sistólica. Nótese que la presión arterial media no es un simple promedio aritmético de las presiones sistólica y diastólica. Esto se debe a que la diástole ocupa una mayor fracción del ciclo cardíaco que la sístole.

La presión arterial media se determina sobre todo por el gasto cardíaco (volumen por latido × frecuencia cardíaca) y la resistencia vascular periférica, y puede expresarse como el producto de ambas (presión arterial arterial media

= gasto cardíaco × resistencia vascular periférica). La resistencia vascular periférica refleja los cambios en el radio de las arteriolas, así como la viscosidad o espesura de la sangre. Las arteriolas a menudo se refieren como los vasos de resistencia porque pueden constreñirse o relajarse de manera selectiva para controlar la resistencia al flujo de la sangre hacia los capilares. El cuerpo mantiene la presión arterial media el ajuste del gasto cardíaco para compensar los cambios en la resistencia vascular periférica, y hace cambios en la resistencia vascular periférica para compensar las variaciones en el gasto cardíaco.

En la hipertensión y enfermedades que afectan la presión arterial, los cambios en ésta casi siempre se describen en términos de presiones sistólica y diastólica, presión del pulso y presión arterial media. Estas presiones se modifican por el volumen por latido, la rapidez con la que la sangre se expulsa del corazón, las propiedades elásticas de la aorta y las grandes arterias, y su capacidad para aceptar distintas cantidades de sangre expulsada del corazón, así como de las propiedades de los vasos sanguíneos de resistencia que controlan el desplazamiento de la sangre a los vasos más pequeños y los capilares que conectan las circulaciones arterial y venosa.

Mecanismos de regulación de la presión arterial

Aunque los distintos tejidos del cuerpo son capaces de regular su propio flujo sanguíneo, es necesario que la presión arterial se mantenga relativamente constante conforme la sangre pasa de una región del cuerpo a otra. Los mecanismos usados para regular la presión arterial dependen de que se requiera un control agudo o de largo plazo[1] (figura 31-2).

Regulación aguda

Los mecanismos para la regulación aguda de la presión arterial, los que actúan en segundos a minutos, sirven para corregir los desequilibrios temporales de la presión arterial, como ocurren durante el ejercicio físico y los cambios de la posición corporal. Estos mecanismos también permiten mantener la presión arterial en niveles adecuados para la supervivencia en situaciones que ponen en peligro la vida, como una hemorragia aguda. El control agudo de la presión depende sobre todo de mecanismos neurales y humorales, y los más rápidos son los neurales.

Mecanismos neurales. Los centros para el control neural de la presión arterial se sitúan en la formación reticular del bulbo raquídeo y en el tercio inferior de

la protuberancia anular, donde se integran y modulan las respuestas del sistema nervioso autónomo (SNA)[2]. Esta área del encéfalo contiene los centros de control vasomotor y cardíaco, y a menudo se denomina en conjunto como centro cardiovascular. El centro cardiovascular transmite impulsos parasimpáticos al corazón a través del nervio vago e impulsos simpáticos al corazón y los vasos sanguíneos por la médula espinal y los nervios simpáticos periféricos. La estimulación vagal del corazón disminuye la frecuencia cardíaca, mientras que la estimulación simpática incrementa la frecuencia y la contractilidad cardíacas. Los vasos sanguíneos tienen inervación selectiva del sistema nervioso simpático (SNS). El aumento en la actividad simpática induce constricción de las arterias pequeñas y las arteriolas, con el aumento consecuente de la resistencia vascular periférica.

El control del SNA sobre la presión arterial está mediado por reflejos circulatorios intrínsecos, reflejos extrínsecos y centros superiores de control neural. Los *reflejos intrínsecos*, incluidos los *reflejos barorreceptores* y *quimiorreceptores*, se localizan en el sistema circulatorio y son esenciales para la regulación de la presión arterial en el corto plazo. Los sensores para los *reflejos extrínsecos* se encuentran fuera de la circulación. Incluyen respuestas de la presión arterial vinculadas con factores como el dolor y el frío. Las vías neurales para estas reacciones son más difusas y sus respuestas son menos consistentes que las de los reflejos intrínsecos. Muchas de estas respuestas pasan por el hipotálamo, que tiene un papel esencial en el control de las respuestas del SNS. Entre las respuestas de los centros superiores están las causadas por cambios en el estado de ánimo y la emoción.

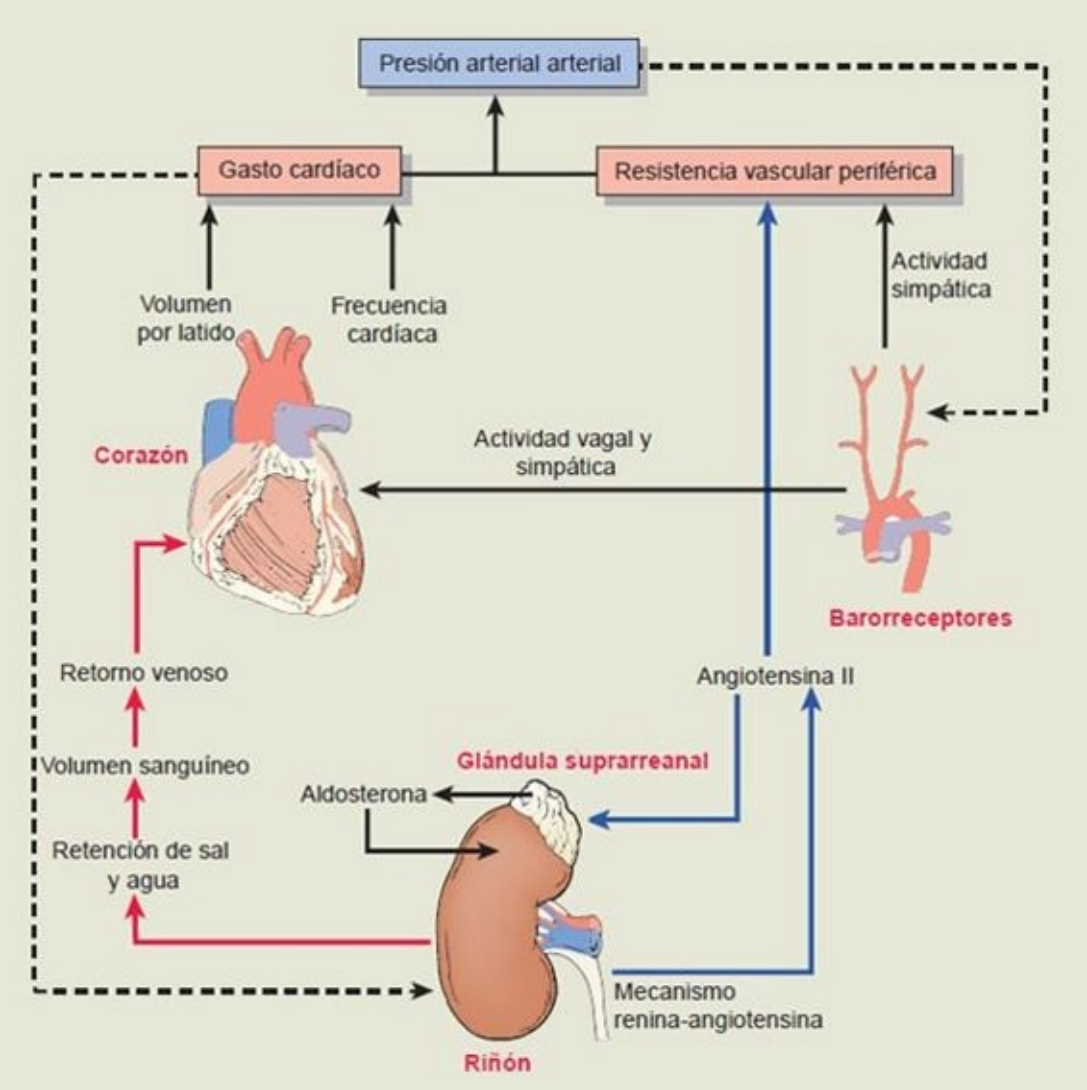


FIGURA 31-2 • Mecanismos de regulación de la presión arterial. Las líneas continuas representan los mecanismos de control renal y barorreceptor de la presión arterial mediante cambios en el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Las líneas punteadas representan el estímulo para la regulación de la presión arterial mediante los barorreceptores y los riñones.

Los *barorreceptores* o *presorreceptores* son receptores sensibles a la tensión situados en las paredes de los vasos sanguíneos y el corazón. Los barorreceptores carotídeos y aórticos se encuentran en sitios estratégicos entre el corazón y el cerebro (figura 31-3). Responden a los cambios en el estiramiento vascular y emiten impulsos a los centros cardiovasculares del tallo encefálico para inducir los cambios apropiados en la frecuencia cardíaca, frecuencia de contracción y tono del músculo liso vascular. Por ejemplo, la caída de la presión arterial que ocurre al pasar de la posición horizontal a la bipedestación produce un descenso en el estiramiento de los barorreceptores,

con el aumento consecuente de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción inducida por mecanismos simpáticos que aumenta la resistencia vascular periférica.

Los *quimiorreceptores arteriales* son células quimiosensibles que vigilan el contenido sanguíneo de oxígeno, dióxido de carbono e iones hidrógeno. Se localizan en los cuerpos carotídeos, que están en la bifurcación de las 2 carótidas primitivas, y en los cuerpos aórticos (figura 31-3). Debido a su localización, estos quimiorreceptores siempre están en contacto estrecho con la sangre arterial. Aunque la función principal de los quimiorreceptores es regular la ventilación, también se comunican con los centros cardiovasculares en el tallo encefálico y pueden causar vasoconstricción generalizada. Siempre que la presión arterial cae por debajo de un nivel crítico, se estimulan los quimiorreceptores por la disminución en el suministro de oxígeno y la acumulación de dióxido de carbono e iones hidrógeno. En personas con enfermedad pulmonar crónica, la hipoxemia puede generar hipertensión sistémica y pulmonar. Las personas con apnea del sueño también experimentan un aumento de la presión arterial debido a la hipoxemia producida durante los episodios apneicos.

Mecanismos humorales. Existen diversos mecanismos humorales que contribuyen a la regulación de la presión arterial, incluidos el sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopresina y la adrenalina/noradrenalina. Estas sustancias ejercen un control agudo de la presión arterial porque alteran el tono vascular. La noradrenalina/adrenalina también modifica la presión arterial porque incrementa la frecuencia y la contractilidad cardíacas.

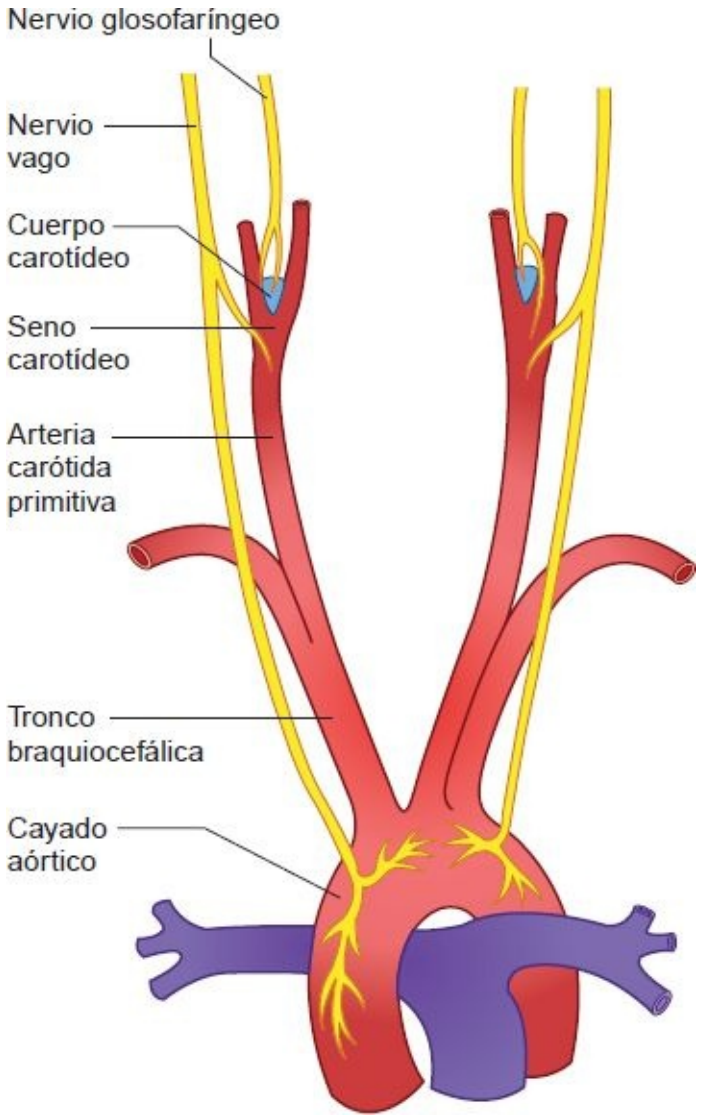


FIGURA 31-3 • Localización e inervación de los barorreceptores del cayado aórtico y el seno carotídeo, y de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo.

El *sistema renina-angiotensina-aldosterona* tiene un papel central en la regulación de la presión arterial. La renina es una enzima que se sintetiza, almacena y libera en las células yuxtaglomerulares de los riñones como respuesta al aumento en la actividad del SNS o descenso de la presión arterial, volumen del líquido extracelular o concentración extracelular de sodio. La mayor parte de la renina que se libera sale del riñón e ingresa a la corriente sanguínea, donde ejerce su efecto enzimático para convertir una proteína plasmática circulante inactiva, el *angiotensinógeno*, en angiotensina I (figura 31-4). A continuación, la angiotensina I se convierte en angiotensina II en los pulmones mientras la sangre fluye por los pequeños vasos pulmonares. Esta reacción está catalizada por la *enzima convertidora de angiotensina* (ECA),

presente en el endotelio de los vasos pulmonares. Aunque la semivida de la angiotensina II es de sólo unos minutos, la renina persiste en la circulación durante 30 min a 60 min y continúa la síntesis de angiotensina II durante ese tiempo.

La angiotensina II actúa en la regulación de corto y largo plazo de la presión arterial. Es un potente vasoconstrictor, sobre todo de arteriolas, y en menor grado de las venas. La constricción de las arteriolas aumenta la resistencia vascular periférica, lo que contribuye a la regulación aguda de la presión arterial. La angiotensina II también reduce la excreción de sodio porque aumenta su reabsorción en los túbulos proximales renales. Una segunda función de la angiotensina II es la estimulación de la secreción de aldosterona en las glándulas suprarrenales, lo que contribuye a la regulación de la presión arterial en el largo plazo porque aumenta la retención renal de sodio y agua.

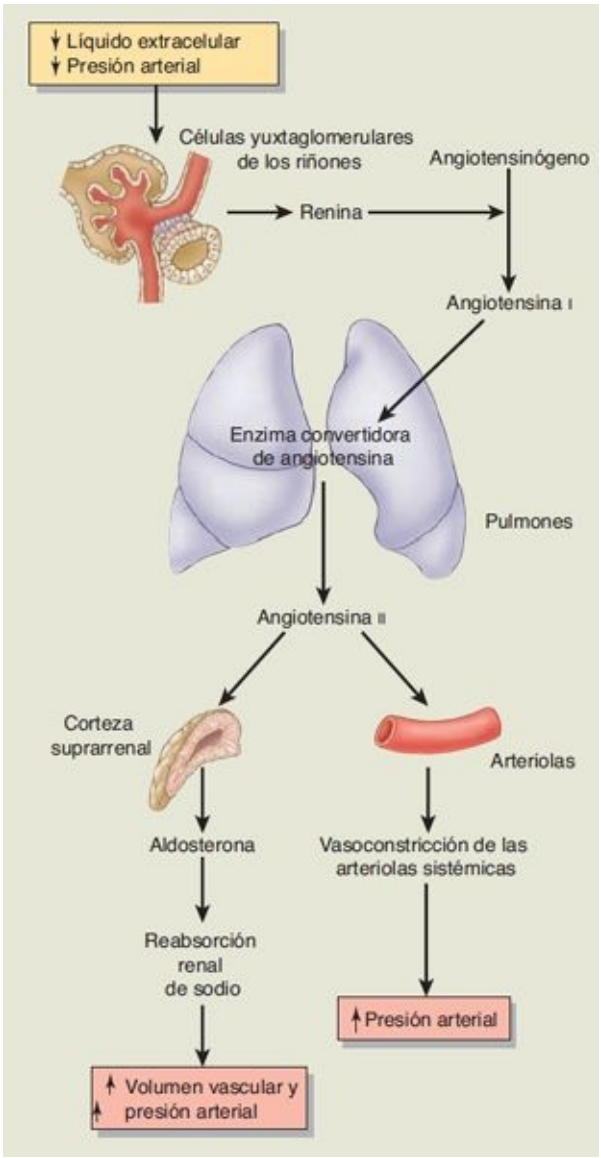


FIGURA 31-4 • Control de la presión arterial mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La enzima renina convierte la proteína plasmática angiotensinógeno en angiotensina I; en los pulmones, la ECA convierte la angiotensina I en angiotensina II; y la angiotensina II produce vasoconstricción y aumenta la retención de sal y agua por efecto directo en los riñones y por aumento en la secreción de aldosterona en la corteza renal.

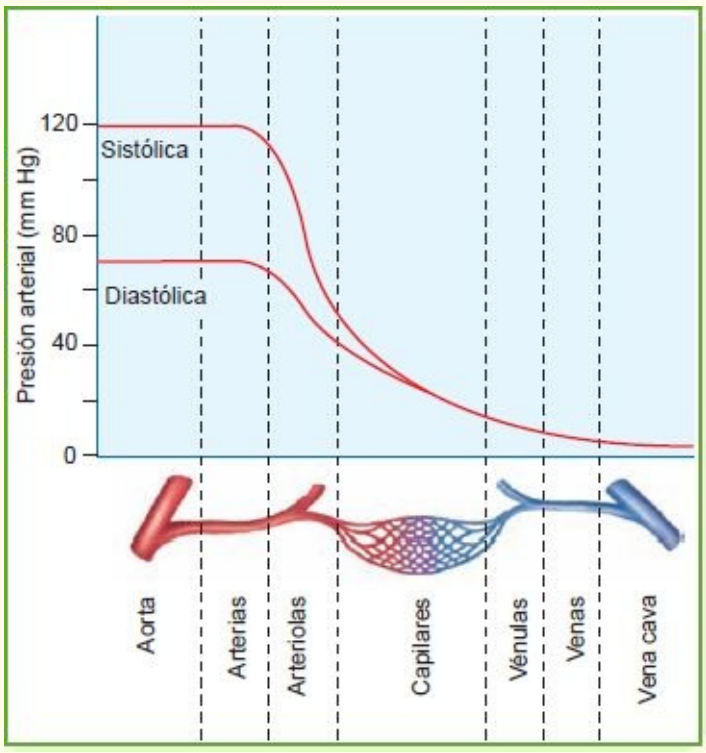
La *vasopresina*, también llamada hormona antidiurética (HAD), se libera de la hipófisis posterior como respuesta al descenso en el volumen sanguíneo y la presión arterial, al aumento en la osmolalidad de los líquidos corporales y a otros estímulos. Las acciones antidiuréticas de la vasopresina se describen en el capítulo 39. La vasopresina tiene un efecto vasoconstrictor directo, sobre todo en los vasos de la circulación esplácnica que irrigan las vísceras abdominales. Sin embargo, los aumentos prolongados en la vasopresina no

pueden mantener el aumento de la presión arterial y la vasopresina no intensifica la hipertensión causada por las hormonas retenedoras de sodio u otras sustancias vasoconstrictoras. Se ha sugerido que la vasopresina tiene un papel permisivo en la hipertensión a través de la inducción de la retención de agua o como neurotransmisor que modifica la función del SNA.

Comprensión

Determinantes de la presión arterial

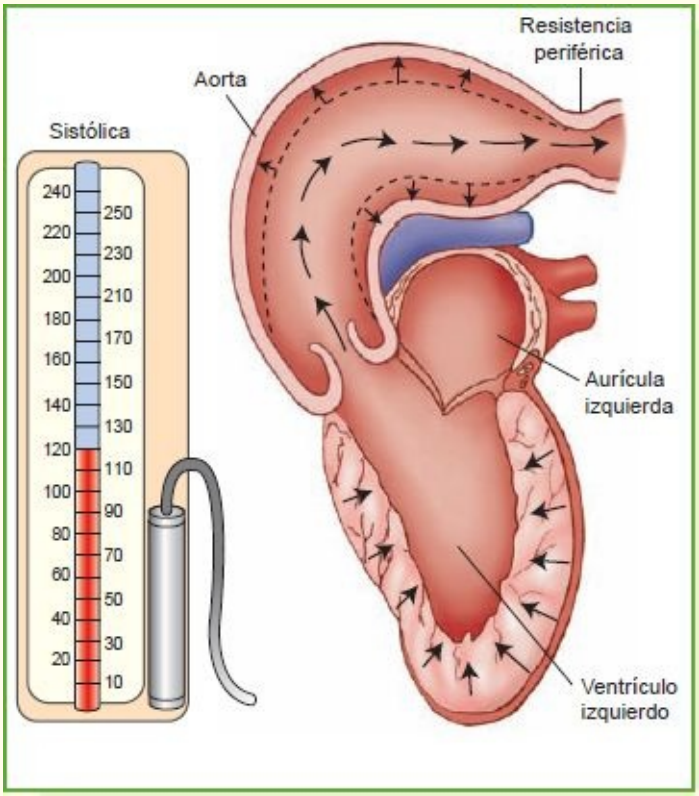
La presión arterial arterial, que es la fuerza que impulsa la sangre por el sistema arterial, refleja la contracción y relajación intermitentes del ventrículo izquierdo. Está determinada por (1) las propiedades del sistema arterial y los factores que mantienen (2) los componentes sistólicos y (3) diastólicos de la presión arterial. Estos factores incluyen el volumen sanguíneo, propiedades elásticas de los vasos sanguíneos, gasto cardíaco y resistencia vascular periférica.



Presión arterial arterial

La presión arterial arterial es la fuerza que distribuye la sangre por los

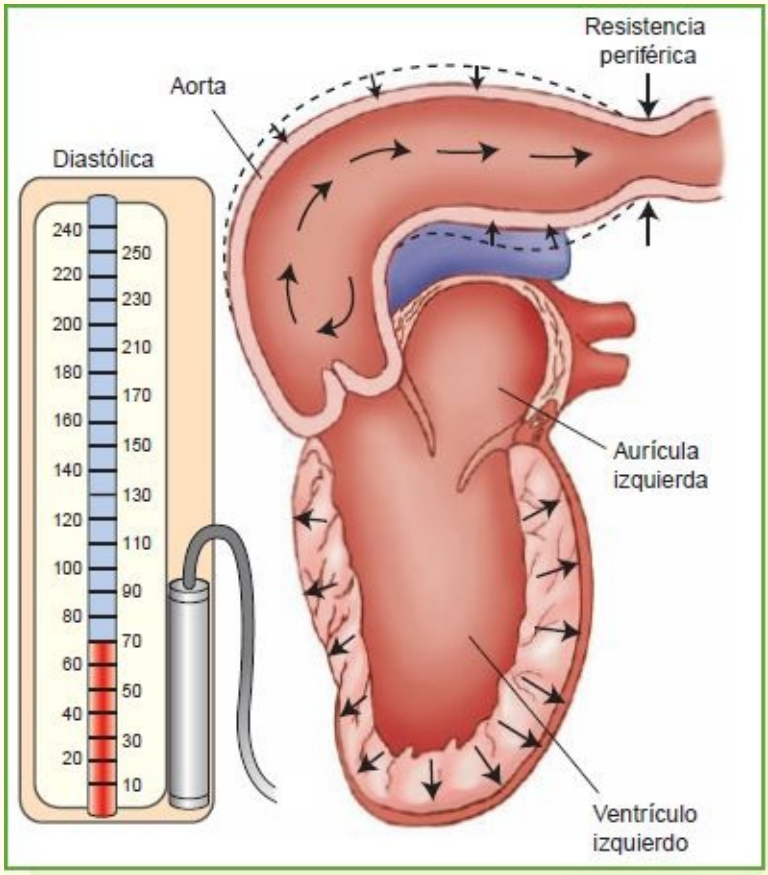
capilares de todo el cuerpo. La presión arterial más alta es la sistólica y la más baja es la diastólica. La aorta y sus ramas principales constituyen un sistema de conductos entre el corazón y las arteriolas. Las arteriolas, que son los componentes terminales del sistema arterial, sirven como vasos de resistencia que regulan la presión arterial para la distribución de la sangre en los lechos capilares. Como las arterias normales son tan distensibles y las arteriolas presentan una resistencia tan alta al flujo, el sistema arterial actúa como un filtro que convierte el flujo intermitente generado por el corazón en un flujo estable por los capilares. El sistema venoso de presión baja colecta la sangre de los capilares y la regresa al corazón como un medio de mantener el gasto cardíaco necesario para sostener la presión arterial.



Presión sistólica

La presión arterial sistólica refleja la cantidad de sangre (volumen por latido) que se expulsa del corazón con cada latido, la frecuencia y la fuerza con la que se expulsa, y la elasticidad o distensibilidad de la aorta y las grandes arterias. La sangre que se expulsa del corazón durante la sístole no se desplaza directamente por la circulación, sino que una fracción sustancial del volumen por latido se almacena en las grandes arterias.

Como las paredes de estos vasos son elásticas, pueden estirarse para recibir un volumen grande de sangre sin cambios apreciables en la presión. La presión sistólica a menudo aumenta con el envejecimiento, ya que la aorta y las arterias grandes pierden su elasticidad y se vuelven más rígidas.



Presión diastólica

La presión arterial diastólica refleja el cierre de la válvula aórtica, la energía que se almacenó en las fibras elásticas de las grandes arterias durante la sístole y la resistencia al flujo por las arteriolas a los capilares. El cierre de la válvula aórtica al inicio de la diástole y la recuperación de las fibras elásticas en la aorta y las grandes arterias continúan el impulso anterógrado de la sangre, aunque el corazón no bombee. Estos efectos, limitados sobre todo a los vasos elásticos, convierten el flujo sistólico discontinuo en la aorta ascendente en un flujo continuo en las arterias periféricas.

La adrenalina y, en menor medida, la noradrenalina se liberan de las glándulas suprarrenales a la circulación cuando se estimula el sistema nervioso simpático. Aumentan la presión arterial porque inducen vasoconstricción y aumentan la frecuencia y contractilidad cardíacas.

Regulación de largo plazo

Los mecanismos de largo plazo mantienen la regulación diaria, semanal y mensual de la presión arterial. Aunque los mecanismos neurales y hormonales implicados en la regulación aguda de la presión arterial actúan con rapidez, son incapaces de mantener su efectividad al paso del tiempo. Por su parte, la regulación prolongada de la presión arterial depende sobre todo de los riñones y su papel en la regulación del volumen del líquido extracelular[1].

El volumen del líquido extracelular y la presión arterial arterial se regulan alrededor de un punto de equilibrio, que representa la presión normal para una persona determinada[1]. Cuando el cuerpo contiene un exceso de líquido extracelular por aumento en el consumo de agua y sal, la presión arterial se eleva y se incrementa el ritmo con el que se excretan el agua (*diuresis por presión*) y la sal (*natriuresis por presión*) por vía renal. Por consiguiente, existen 2 formas en las que la presión arterial puede elevarse con este modelo: una es por cambio de la eliminación de sal y agua a un nivel de presión más alto, la segunda es por cambio del volumen de líquido extracelular al que se producen la diuresis y la natriuresis. La función de los riñones en la regulación crónica de la presión arterial puede modificarse por varios factores. Por ejemplo, la actividad nerviosa simpática excesiva o la liberación de sustancias vasoconstrictoras pueden alterar la transmisión de la presión arterial a los riñones. De igual manera, los cambios en el control neural y humoral de la función renal pueden desplazar el proceso de diuresis y natriuresis a una cifra nivel más alta de volumen o presión, lo que inicia el aumento de la presión arterial.

Existen 2 mecanismos generales por los que un aumento en el volumen de líquido puede elevar la presión arterial. Uno es por efecto directo en el gasto cardíaco y el otro es indirecto, resultado de la autorregulación del flujo sanguíneo y su efecto en la resistencia vascular periférica. Los mecanismos autorregulatorios participan en la distribución del flujo sanguíneo a los diversos tejidos del cuerpo, según sus necesidades metabólicas. Cuando el flujo sanguíneo a un lecho tisular específico es excesivo, los vasos sanguíneos locales se constriñen y cuando el flujo es deficiente, los vasos locales se dilatan. En situaciones con aumento del volumen extracelular y el incremento

consecuente del gasto cardíaco, todos los tejidos del cuerpo se exponen al mismo aumento en el flujo. Esto genera constricción generalizada de las arteriolas y elevación de la resistencia vascular periférica (y de la presión arterial).

El papel que tienen los riñones en la regulación de la presión arterial se subraya por el hecho de que muchos medicamentos antihipertensivos ejercen sus efectos porque aumentan la eliminación de sodio y agua.

Variaciones circadianas en la presión arterial

Estos mecanismos agudos y crónicos intentan regular la presión arterial alrededor de un punto de ajuste particular. Sin embargo, este punto de ajuste varía con un patrón circadiano característico. Tiende a ser más alto poco después de despertar en la mañana y luego disminuye de manera gradual durante el día y la noche, hasta alcanzar el nivel más entre las 2:00 y las 5:00 a. m.[4 a 6]. Las personas con un perfil de presión arterial circadiano normal tienen este descenso nocturno, existen personas sin descenso de la presión arterial nocturna, con un perfil plano durante las 24 h[6].

Medición de la presión arterial

Las mediciones de la presión arterial arterial casi siempre se hacen con el *método indirecto por auscultación*, que emplea un estetoscopio y un esfigmomanómetro bien calibrado. En la medición de la presión arterial, se coloca un manguito que contiene una vejiga de hule inflable alrededor del brazo, de preferencia. La persona debe estar sentada y no debe haber consumido cafeína ni tabaco 30 min antes de la medición[2]. La vejiga del manguito se infla hasta una presión que rebase la presión arterial, lo que ocluye el flujo sanguíneo. Esto debe hacerse por palpación antes de hacer la medición para obtener la presión sistólica palpable. Al elevar la presión del manguito hasta 30 mm Hg por arriba de la presión palpable, el observador puede estar seguro que la presión del manguito es suficiente para no perder el espacio auscultatorio. Esta presión (presión palpable + 30 mm Hg) se llama *nivel de inflación máxima*[3]. A continuación, el manguito se desinfla despacio a un ritmo de 2 mm Hg por segundo. En el punto en que la presión del vaso rebasa de nuevo la presión del manguito, un pequeño chorro de sangre pasa por la arteria parcialmente ocluida. El sonido generado por el flujo turbulento se conoce como *sonidos de Korotkoff (K)*. Estos sonidos de tono bajo se escuchan mejor con la campana del estetoscopio. La presión arterial se

registra en términos de las cifras sistólica y diastólica (p. ej., 120/70 mm Hg), a menos que los sonidos se escuchen hasta llegar al cero, en cuyo caso se requieren 3 lecturas (122/60/0 o K1/K4/K5). La presión sistólica se define como los primeros dos o más sonidos de Korotkoff que se escuchen (K1). La presión diastólica se registra como el último sonido escuchado (K5), a menos que los sonidos continúen hasta el cero, en cuyo caso se usa el sonido amortiguado de K4.

Es importante que la vejiga del manguito tenga un tamaño aproximado al del brazo. La anchura de la vejiga debe medir al menos el 40% de la circunferencia del brazo y su longitud debe ser de al menos el 80% de la circunferencia del brazo. El empleo de un manguito inadecuado, que puede ser porque sea demasiado pequeño o demasiado grande, causa sobreestimación o subestimación de la presión arterial. La subestimación puede hacer que se diagnostique a un paciente como prehipertenso cuando en realidad es hipertenso, y la sobreestimación puede dar lugar al tratamiento innecesario con fármacos antihipertensivos[7].

Los *métodos automáticos* o *semiautomáticos* para medir la presión arterial utilizan un micrófono, un sensor del pulso de la presión arterial (método oscilométrico) o equipo Doppler para detectar el equivalente a los sonidos de Korotkoff. Las mediciones oscilométricas, el método más usual, depende de la detección de las oscilaciones pulsátiles de la arteria braquial en el manguito para medir la presión arterial[8]. En contraste con el método auscultatorio, este determina la presión arterial media con base en el rango de las pulsaciones arteriales y luego usa un algoritmo para calcular las presiones sistólica y diastólica. Las presiones sanguíneas medidas con dispositivos automáticos casi siempre son menos exactas que las obtenidas por observadores entrenados con el método auscultatorio y se recomienda limitar su empleo a situaciones en las que se requieren mediciones frecuentes y menos exactas de las tendencias en la presión arterial. No deben usarse para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión[9].

Los dispositivos automáticos son útiles para la autovigilancia de la presión arterial y para la vigilancia ambulatoria durante 24 h[9, 10]. Los monitores ambulatorios son automáticos y pueden registrar la presión arterial durante 24 h o más mientras las personas realizan sus actividades normales. Por lo general, los monitores se programan para hacer lecturas cada 15 min a 30 min durante todo el día y la noche. Las lecturas se almacenan y descargan a un ordenador para su análisis. Esta puede ser información importante cuando existe un problema con el tratamiento farmacológico. Es importante que el

equipo esté certificado como exacto y confiable. El equipo debe ser un monitor aneroide o electrónico validado, debe usarse un manguito del tamaño adecuado y debe revisarse al menos una vez al año para confirmar su exactitud. La exactitud de un dispositivo electrónico puede revisarse mediante la comparación de sus lecturas con las mediciones auscultatorias simultáneas.

Los *métodos intraarteriales* proporcionan mediciones directas de la presión arterial. La medición intraarterial requiere la inserción de un catéter en una arteria periférica. El catéter arterial se conecta con un transductor de presión, que convierte la presión en una señal digital que puede medirse, presentarse y registrarse. El empleo de este tipo de vigilancia de la presión arterial casi siempre se limita a las unidades de cuidados intensivos.

RESUMEN

La contracción y relajación alternada del corazón produce un pulso de presión que desplaza la sangre por todo el sistema circulatorio. Las paredes elásticas de la aorta se estiran durante la sístole y se relajan durante la diástole para mantener la presión diastólica. La presión arterial diastólica señala el punto más alto en el pulso de presión y la diastólica es el punto más bajo. La presión del pulso, que refleja la naturaleza pulsátil del flujo sanguíneo arterial, es la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, y la presión

arterial media es la presión arterial promedio en la circulación sistémica. Los principales determinantes de la presión sistólica son las características del volumen por latido, mientras que la presión diastólica está determinada sobre todo por las condiciones de las arterias y arteriolas, y su capacidad para aceptar la sangre proveniente de la aorta.

La regulación de la presión arterial incluye mecanismos de acción rápida y de acción prolongada. Los mecanismos agudos regulan la presión arterial minuto a minuto u hora a hora durante las actividades como el ejercicio físico y los cambios en la posición corporal. La regulación aguda de la presión arterial depende sobre todo de mecanismos neurales y humorales. Los mecanismos de largo plazo, que mantienen la presión arterial a lo largo de los días, semanas e incluso años, dependen sobre todo de los riñones y la regulación del volumen de líquido extracelular.

Por lo general, la medición de la presión arterial arterial se hace por el método indirecto auscultatorio, que emplea un esfigmomanómetro y un estetoscopio. Los métodos automáticos o semiautomáticos para medir la presión arterial utilicen un micrófono, un sensor del pulso de presión arterial (método oscilométrico) o equipo Doppler para detectar el equivalente de los sonidos de Korotkoff. La medición ambulatoria y realizada por el mismo sujeto puede aportar información valiosa fuera del consultorio médico acerca de la presión arterial de una persona y su respuesta al tratamiento. La medición exacta de la presión arterial, ya sea por métodos auscultatorios o automáticos, requiere la utilización de equipo bien calibrado, un manguito de ajuste adecuado, el nivel correcto de inflación del manguito y el tiempo apropiado durante la desinflación del manguito.

HIPERTENSIÓN

Después de completar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Señalar la definición de hipertensión según el séptimo informe del Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of Hypertension.
- Listar los riesgos de la hipertensión respecto al daño orgánico.
- Explicar los cambios en la presión arterial que acompañan al embarazo normal y describir los 4 tipos de hipertensión que puede haber durante el embarazo.

La hipertensión, o presión arterial elevada, es quizá el más frecuente de todos los problemas de salud en adultos y el principal factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Afecta a cerca de 50 millones de personas en Estados Unidos y a cerca de 1 000 millones en todo el mundo[9]. La hipertensión es más frecuente en varones jóvenes que en mujeres jóvenes. Los varones tienen cifras más altas de presión arterial en comparación con las mujeres hasta que éstas llegan a la menopausia. En ese momento, las mujeres pierden con rapidez la protección hormonal contra la hipertensión. La hipertensión es más frecuente en personas de etnia negra que en caucásicas, en las de grupos socioeconómicos más bajos y en adultos mayores. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad. Datos recientes del Framingham Study sugieren que las personas normotensas a los 55 años de edad tienen un riesgo de por vida del 90% de desarrollar hipertensión[11].

La hipertensión a menudo se divide en primaria y secundaria. Hipertensión primaria (esencial) es el término que se aplica al 95% de los casos, en los que no es posible identificar una causa para la hipertensión. En la hipertensión secundaria, la elevación de la presión arterial se debe a una causa subyacente identificable, como enfermedad renal o endocrina.

Hipertensión primaria (esencial)

El séptimo informe del Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) de los National Institutes of Health se publicó en 2003[9]. Según sus recomendaciones, lo normal es una

presión sistólica menor de 120 mm Hg y una diastólica menor de 80 mm Hg; las presiones sistólicas entre 120 mm Hg y 139 mm Hg, y las diastólicas entre 80 y 89 mm Hg se consideran prehipertensas (tabla 31-1). El diagnóstico de hipertensión se hace si la presión sistólica es de 140 mm Hg o más y la diastólica es de 90 mm Hg o más. Para los adultos con diabetes mellitus, el objetivo para la presión arterial se redujo a menos de 130/80 mm Hg[12]. La hipertensión se divide además en etapas 1 y 2 con base en las cifras de presión sistólica y diastólica. La hipertensión sistólica (no se describe aquí) se define como una presión sistólica de 140 mm Hg o más y una presión diastólica menor de 90 mm Hg[9].

Etiología y patogénesis

Aunque la(s) casusa(s) de la hipertensión se desconocen con certeza, se han implicado factores constitucionales y de estilo de vida, ya sea de manera individual o colectiva, como factores contribuyentes.

Factores de riesgo no modificables. Los factores de riesgo constitucionales incluyen el antecedente familiar de hipertensión, aumentos de la presión arterial relacionados con el envejecimiento y etnia[4, 13]. Otro factor que parece contribuir a la hipertensión es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que acompaña a trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2.

Antecedentes familiares. La inclusión de la herencia como factor contribuyente al desarrollo de la hipertensión se respalda por el hecho de que la hipertensión es más frecuente entre personas con antecedentes familiares de este trastorno. Se cree que la contribución genética a la hipertensión es de hasta el 50%. La fuerza de la predicción depende de la definición de los antecedentes familiares positivos y los factores ambientales[14]. Los genetistas no han encontrado genes comunes con grandes efectos en la hipertensión. Sin embargo, es posible que múltiples genes en varios locus determinen la presión arterial, cada gen con una pequeña influencia o con una contribución distinta según el sexo, etnia, edad y estilo de vida[4].

TABLA 31-1 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL PARA ADULTOS Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO

CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MM HG)	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (MM HG)	RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO PARA LA PRESIÓN ARTERIAL INICIAL*†
Normal	<120	y <80	Medir de nuevo en 2 años
Prehipertenso	120–139	u 80–89	Medir de nuevo en un año‡
Hipertensión etapa 1	140–159	o 90–99	Confirmar antes de 2 meses‡
Hipertensión etapa 2	160	o ≥100	Evaluar o referir al sitio de atención antes de un mes. Para los que tienen presión más alta (p. ej., <180/110 mm Hg), evaluar y tratar de inmediato o antes de una semana, según la situación clínica y complicaciones

* Presión arterial inicial: si las categorías sistólica y diastólica son distintas, seguir las recomendaciones para el seguimiento más corto (p. ej., 160/86 mm Hg, evaluar o referir a sitio de atención antes de un mes).
† Presión arterial de seguimiento: modificar el programa de seguimiento según la información confiable sobre mediciones confiables pasadas de la presión arterial, otros factores de riesgo cardiovasculares o enfermedad orgánica.
‡ Dar asesoría sobre modificación del estilo de vida.
Modificada a partir de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

Cambios en la presión arterial relacionados con el envejecimiento. Se sabe que la maduración y el crecimiento producen aumentos predecibles en la presión arterial. Por ejemplo, la presión arterial sistólica en el recién nacido es cercana a 50 mm Hg, la diastólica es de 40 mm Hg[15]. La presión arterial aumenta con el crecimiento físico, desde una cifra sistólica de 78 mm Hg a los 10 días de edad hasta 120 mm Hg al final de la adolescencia. La presión diastólica aumenta hasta los 50 años de edad y luego desciende desde la sexta en adelante, mientras que la presión sistólica continúa en ascenso con la edad[15].

Etnia. La hipertensión no sólo es más prevalente entre personas de etnia negra que en las de otros grupos étnicos en Estados Unidos, también es más grave[16]. Además, la hipertensión tiende a ocurrir a una edad más temprana en sujetos de etnia negra que en caucásicos y a menudo no se trata lo bastante temprano o con la intensidad suficiente. Además, los pacientes de etnia negra tienden a experimentar mayor daño cardiovascular y renal con cualquier nivel de presión[16, 17].

Se desconocen las razones de la incidencia más alta de hipertensión entre personas de etnia negra. Los estudios muestran que muchos pacientes hipertensos de etnia negra tienen concentraciones de renina más bajas que los hipertensos caucásicos[13, 18]. La supresión de la renina se considera una respuesta secundaria a la retención de sodio y el exceso de volumen. La sensibilidad a la sal, definida como un aumento en la presión arterial como respuesta a una dieta alta en sal, a menudo se describe en personas de etnia negra con presión arterial normal o elevada. La investigación reciente se ha

enfocado en los defectos potenciales en el transporte renal de sodio para explicar esta observación. También se sugirió que otros factores, como el aumento en la función vasomotora (p. ej., hiperactividad del SNS) o las alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio, podrían contribuir al problema[17, 18].

La evidencia sugiere que cuando los pacientes de etnia negra tienen el mismo acceso al diagnóstico y tratamiento, pueden alcanzar una reducción general en la presión arterial y sufrir menos complicaciones cardiovasculares, como los pacientes caucásicos[17, 18]. Con la elevada prevalencia de sensibilidad a la sal, obesidad y tabaquismo entre la población de etnia negra, la educación para la salud y las modificaciones del estilo de vida tienen una importancia particular.

Resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria consecuente se sugirieron como posibles vínculos etiológicos con el desarrollo de hipertensión y los trastornos metabólicos relacionados, como la tolerancia anómala a la glucosa, diabetes tipo 2, hiperlipidemia y obesidad[19 a 22]. Este conjunto de factores de riesgo cardiovascular se denomina síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

Se ha observado que la resistencia a la insulina es más un rasgo adquirido que uno genético. Por ejemplo, la obesidad tiene un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina. La obesidad afecta la sensibilidad de los tejidos a la insulina[23]. Las intervenciones no farmacológicas, como la restricción calórica, pérdida de peso y ejercicio, tienden a disminuir la resistencia a la insulina, la actividad del SNS y la presión arterial.

Factores de riesgo modificables. Los factores del estilo de vida pueden contribuir al desarrollo de hipertensión por interacción con los factores de riesgo constitucionales. Estos elementos del estilo de vida incluyen consumo elevado de sal, consumo calórico excesivo y obesidad, consumo excesivo de alcohol e ingestión insuficiente de potasio. Aunque el estrés puede producir un aumento agudo en la presión arterial, hay menos evidencia que lo relacione con el aumento crónico de la presión arterial. Aunque el tabaquismo y una dieta rica en grasas saturadas y colesterol no están identificados como factores de riesgo primarios para la hipertensión, son factores de riesgo independientes para la cardiopatía coronaria y deben evitarse.

Consumo elevado de sal. Desde hace mucho se sospecha que el consumo

elevado de sal es un factor etiológico en el desarrollo de la hipertensión[24]. Todavía no se sabe cómo el aumento en el consumo de sal contribuye al desarrollo de hipertensión. Es posible que la sal aumente el volumen sanguíneo, lo que eleva la sensibilidad de los mecanismos cardiovasculares o renales a las influencias del SNS, o que ejerza un efecto a través de algún otro mecanismo, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona. También se ha sugerido que podría ser el cloruro y no el sodio de la sal el causante del incremento en la presión arterial. Sin embargo, esto es difícil de estudiar porque el 95% del sodio de la dieta se ingiere en forma de cloruro de sodio[25].

Cualquiera que sea el mecanismo, muchos estudios han mostrado que una disminución en el consumo de sal puede reducir la presión arterial. Los datos más sólidos provienen del estudio INTERSALT, que midió la excreción urinaria de sodio en 24 h (medición indirecta del consumo de sal) en 10 079 varones y mujeres de 20 a 59 años de edad en 52 sitios de todo el mundo[26]. En los 52 sitios se encontró una relación positiva entre la excreción de sodio y las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Además, la relación entre el sodio y la presión arterial fue mayor para las personas de mayor edad (40 a 59 años) que en los individuos más jóvenes (20 a 39 años) del estudio.

En la actualidad, la ingestión de sal entre los adultos de Estados Unidos y el Reino Unido promedia 9 g/día, y una gran cantidad de personas consume 12 g/día o más[26]. Esto es mucho más que la ingestión máxima de 6 g/día para los adultos recomendada por la American Heart Association. Cerca del 75% del consumo de sal proviene de la que se agrega en el procesamiento o manufactura de alimentos; el 15% deriva de la adición discrecional durante la preparación y en la mesa; y el 10% proviene del contenido natural de sodio de los alimentos[26]. La Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) es un plan nutricional que hace énfasis en las frutas, vertidas, productos lácteos bajos en grasa, cereales integrales, pollo, pescado y nueces, y es reducida en grasa, carnes rojas, dulces y bebidas con azúcar. Los resultados de estudios que emplean la dieta DASH muestran descensos significativos en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica[27].

Obesidad. La prevalencia de obesidad en Estados Unidos crece a un ritmo alarmante. El exceso de peso a menudo se relaciona con hipertensión. La pérdida de tan sólo 4,5 kg puede acompañarse de un descenso en la presión arterial de un alto porcentaje de personas con sobrepeso e hipertensión[9]. Se ha sugerido que la distribución de grasa podría ser un indicador más preciso del riesgo de hipertensión que el sobrepeso como tal. A menudo se usa el índice

cintura/cadera para diferenciar la obesidad central o de la parte superior del cuerpo, con adipocitos situados en el abdomen y vísceras, de la obesidad periférica o corporal inferior, con depósitos adiposos en las nalgas y piernas. Los estudios han identificado una relación entre la hipertensión y el aumento en el índice cintura/cadera (o sea, obesidad central), incluso cuando se toman en cuenta el índice de masa corporal y el grosor del pliegue cutáneo. Parece que la grasa abdominal o visceral causa mayor resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión y nefropatía crónica que la grasa subcutánea. También empiezan a comprenderse los efectos neuroendocrinos del tejido adiposo excesivo en la presión arterial[28, 29]. La evidencia reciente indica que la leptina, una hormona proveniente de los adipocitos, quizá sea un vínculo entre la adiposidad y el aumento en la actividad simpática cardiovascular. Aparte de su efecto en el apetito y el metabolismo, la leptina actúa en el hipotálamo, donde aumenta la presión arterial mediante la activación del SNS[28, 29]. Las altas concentraciones de ácidos grasos libres en las personas obesas también parecen participar en la activación del SNS. Además existen investigaciones que apoyan la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el angiotensinógeno derivados de los adipocitos y sobre la capacidad del tejido adiposo para aumentar la concentración de aldosterona mediante la síntesis de factores que inducen la generación de aldosterona.

Consumo excesivo de alcohol. El consumo regular de alcohol participa en el desarrollo de la hipertensión[30, 31]. El efecto se observa con distintos tipos de bebidas alcohólicas, en varones y mujeres, y en diversos grupos étnicos. La cantidad recomendada segura de alcohol es una bebida al día para las mujeres y dos al día para los varones. Las cantidades moderadas de alcohol pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero la mayoría de los expertos no recomienda el consumo de alcohol. El consumo de cantidades excesivas de alcohol por períodos prolongados induce el desarrollo de hipertensión. Sin embargo, la presión arterial puede mejorar o regresar a la normalidad cuando se reduce o elimina la ingestión de alcohol. Se desconoce el mecanismo por el que el alcohol ejerce su efecto en la presión arterial. Se ha sugerido que los factores del estilo de vida, como la obesidad y la falta de ejercicio pueden ser elementos acompañantes.

Ingestión de potasio, calcio y magnesio. Las cantidades bajas de potasio en la dieta también se han relacionado con el aumento de la presión arterial. La evidencia más sólida proviene del estudio INTERSALT, mencionado antes. En

este estudio, una excreción urinaria de 60 mmol/día o más de potasio (medición indirecta del consumo de potasio) se relaciona con un descenso en la presión sistólica de 3,4 mm Hg o más, y de 1,9 mm Hg o más en la presión diastólica[32]. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la influencia del potasio en la presión arterial, incluido un cambio supuesto en la proporción entre sodio y potasio en la dieta, un efecto natriurético y la supresión del sistema renina-angiotensina[13]. En términos de ingestión de alimentos, una dieta alta en potasio casi siempre es baja en sodio y por lo general implica un mayor consumo de frutas y verduras.

También se han investigado las relaciones entre la presión arterial alta y la concentración de calcio y magnesio. Aunque existen informes de presión arterial alta en personas con ingestión baja de calcio o de descenso de la presión arterial con el incremento en el consumo de calcio, el vínculo entre una cantidad baja de calcio y la hipertensión no es concluyente. El magnesio sólo disminuye la presión arterial cuando la concentración de este mineral era baja antes de la complementación[13].

Apnea obstructiva durante el sueño. Existe una relación entre la apnea obstructiva durante el sueño (AOS) y la hipertensión. Se han realizado varios estudios que encontraron concentraciones altas de noradrenalina, endotelina y aldosterona; aumento de la rigidez vascular; activación del sistema renina-angiotensina; disfunción endotelial; estrés oxidativo; e hiperactividad del SNS[33]. Un estudio encontró que el en un grupo de 41 personas con hipertensión resistente al tratamiento, el 83% tenía diagnóstico de AOS. Sin embargo, todavía no queda claro si la AOS es un factor de riesgo independiente o un desencadenante de la enfermedad cardiovascular[34].

Manifestaciones clínicas

Daño orgánico. La hipertensión primaria (esencial) casi siempre es un trastorno asintomático. Cuando existen síntomas, casi siempre se relacionan con los efectos de la hipertensión crónica en órganos como los riñones, corazón, ojos y vasos sanguíneos. El informe JNC 7 utiliza el término daño orgánico para describir las complicaciones cardíacas, cerebrales, vasculares periféricas, renales y retinianas de la hipertensión[9] (diagrama 31-1). La morbilidad y mortalidad excesivas relacionadas con la hipertensión son progresivas en el intervalo completo de presiones sistólicas y diastólicas, el daño orgánico varía mucho entre personas con niveles semejantes de hipertensión.

La hipertensión es un factor de riesgo mayor para la ateroesclerosis, ya que favorece y acelera la formación de placa y su posible rotura. Predispone a todos los trastornos cardiovasculares ateroescleróticos mayores, como la cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. El riesgo de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular depende en gran medida de otros factores de riesgo, como la obesidad, tabaquismo y concentraciones altas de colesterol, así como de la predisposición genética. En estudios clínicos, el tratamiento antihipertensivo se relaciona con descenso en la incidencia de accidente vascular cerebral de hasta el 44% en promedio, de hasta el 25% para el infarto de miocardio y mayor del 50% para la insuficiencia cardíaca[9, 35].

RECUADRO 31-1 DAÑO ORGÁNICO

- Corazón
  - Hipertrofia ventricular izquierda.
  - Angina o infarto de miocardio previo.
  - Revascularización coronaria previa.
  - Insuficiencia cardíaca.
- Cerebro
  - Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
- Nefropatía crónica
- Enfermedad vascular periférica
- Retinopatía

Adaptado a partir de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

El aumento de la presión arterial incrementa la carga de trabajo del ventrículo izquierdo porque eleva la presión contra la que el corazón debe bombear para expulsar la sangre hacia la circulación sistémica[13]. La presión en el tiempo aumenta la carga de trabajo del corazón. Con el tiempo, la pared ventricular se remodela e hipertrofia para compensar el aumento en la carga de trabajo. Esta hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo mayor para la enfermedad coronaria, arritmias cardíacas, muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva, ya que no puede bombear de manera eficiente. La hipertrofia ventricular izquierda hipertensa regresa con cierto

tratamiento farmacológico. La regresión se relaciona más con el descenso de la presión sistólica y no parece reflejar el tipo particular de medicamento que se utilice.

La hipertensión crónica causa nefroesclerosis, una causa frecuente de nefropatía crónica. El daño renal se debe a múltiples mecanismos. Una de las principales vías por las que la hipertensión causa daño a los riñones es por hipoperfusión glomerular. Esta hipoperfusión causa glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial. Otras vías que se han estudiado incluyen disfunción endotelial por las presiones glomerulares elevadas. La nefropatía hipertensiva es más frecuente en pacientes de etnia negra que en caucásicos. La hipertensión también acelera la evolución de otros tipos de enfermedad renal, sobre todo la nefropatía diabética. Debido al riesgo de nefropatía diabética, la American Diabetes Association recomienda que las personas con diabetes mantengan la presión arterial en cifras inferiores a 130/80 mm Hg[12].

La demencia y el daño cognitivo son más frecuentes en personas hipertensas[9]. La hipertensión, sobre todo la sistólica, es un factor de riesgo mayor para el accidente cerebrovascular isquémico y la hemorragia intracerebral[13]. El estrechamiento y la esclerosis de las pequeñas arterias penetrantes en las regiones subcorticales del cerebro son hallazgos frecuentes en la necropsia de personas con hipertensión crónica[9]. Se cree que estos cambios contribuyen a la hipoperfusión, pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo y daño de la barrera hematoencefálica, lo que al final causa desmielinización de la sustancia blanca subcortical. El tratamiento antihipertensivo efectivo reduce mucho el riesgo de desarrollar cambios significativos en la sustancia blanca. Sin embargo, una vez establecidos, los cambios en la sustancia blanca no parecen reversibles[11].

La hipertensión también afecta a los ojos, a veces de manera devastadora. La retinopatía hipertensiva afecta la retina mediante diversos cambios microvasculares[36]. Al principio, el ojo de una persona con hipertensión tiene aumento del tono vasomotor, lo que causa estrechamiento arteriolar generalizado. Con la persistencia de la hipertensión, los cambios arterioescleróticos se agravan e incluyen hiperplasia de la túnica media, engrosamiento de la íntima y degeneración hialina. Estos cambios de largo plazo pueden generar cruces arteriovenosos (AV) más graves y ceguera (figura 31-5). Si existen aumentos agudos en la presión arterial, puede haber hemorragias, microaneurismas y exudados duros. Se han hecho muchos estudios que confirman que existe una fuerte relación entre la retinopatía hipertensiva y el aumento de la presión arterial. La retina es un órgano que

debe evaluarse con regularidad en la persona hipertensa para prevenir el daño extenso a los ojos[36].

Diagnóstico. A diferencia de los trastornos en otros sistemas orgánicos que se diagnostican por métodos como radiografías y exámenes tisulares, la hipertensión y otros trastornos de la presión arterial se identifican mediante la medición repetida de ésta. Por lo general, las pruebas de laboratorio, radiografías y otras pruebas diagnósticas se realizan para descartar la hipertensión secundaria y para determinar la presencia o magnitud del daño orgánico.

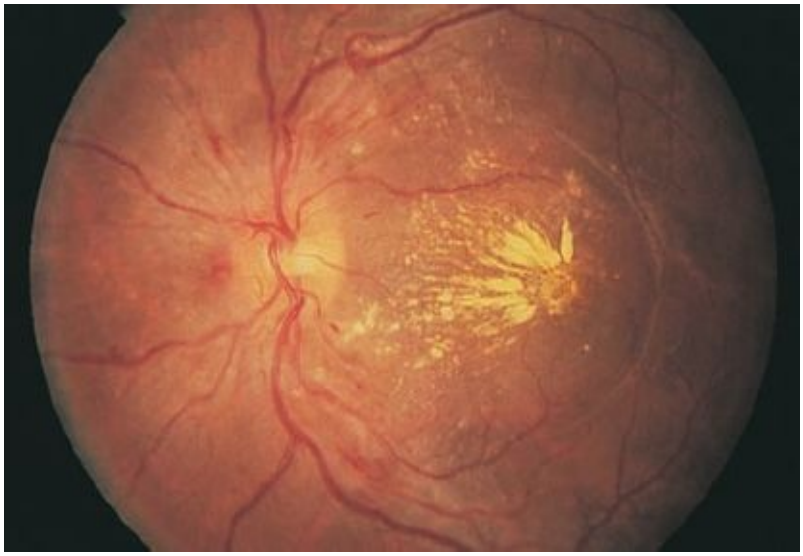


FIGURA 31-5 • Retinopatía hipertensiva (de Jensen S. (2011). Nursing health assessment: A best practice approach (p. 365). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las mediciones de presión arterial deben hacerse cuando la persona está relajada y después de descansar al menos 5 min, sin haber fumado o ingerido cafeína en los 30 min previos. Deben hacerse al menos 2 mediciones en cada visita, en el mismo brazo y con la persona sentada en una silla (no en la mesa de exploración), con los pies en el suelo y el brazo apoyado al nivel del corazón[9] Si las primeras dos lecturas difieren más de 5 mm Hg, deben hacerse lecturas adicionales. Se registran la presión sistólica y la diastólica. La mayor disponibilidad de clínicas para detección de hipertensión es una de las mejores formas para la detección temprana.

Como en muchas personas la presión arterial es muy variable, la presión arterial debe medirse en distintas ocasiones durante un período de varios meses antes de hacer el diagnóstico de hipertensión, a menos que la cifra sea en extremo alta o se acompañe de síntomas. Las directrices para el diagnóstico

de la hipertensión antes de la intervención farmacológica se discuten en el informe JNC 7[9]. Según estas directrices, la confirmación de la hipertensión se basa en la visita inicial más una o más visitas de seguimiento, en cada una de las cuales se registran 2 mediciones de la presión arterial. Debe usarse una técnica estandariza da de medición cuando se confirme una cifra inicial elevada. Las recomendaciones del JNC 7 para el seguimiento de personas con las distintas etapas de hipertensión se incluyen en la tabla 31-1.

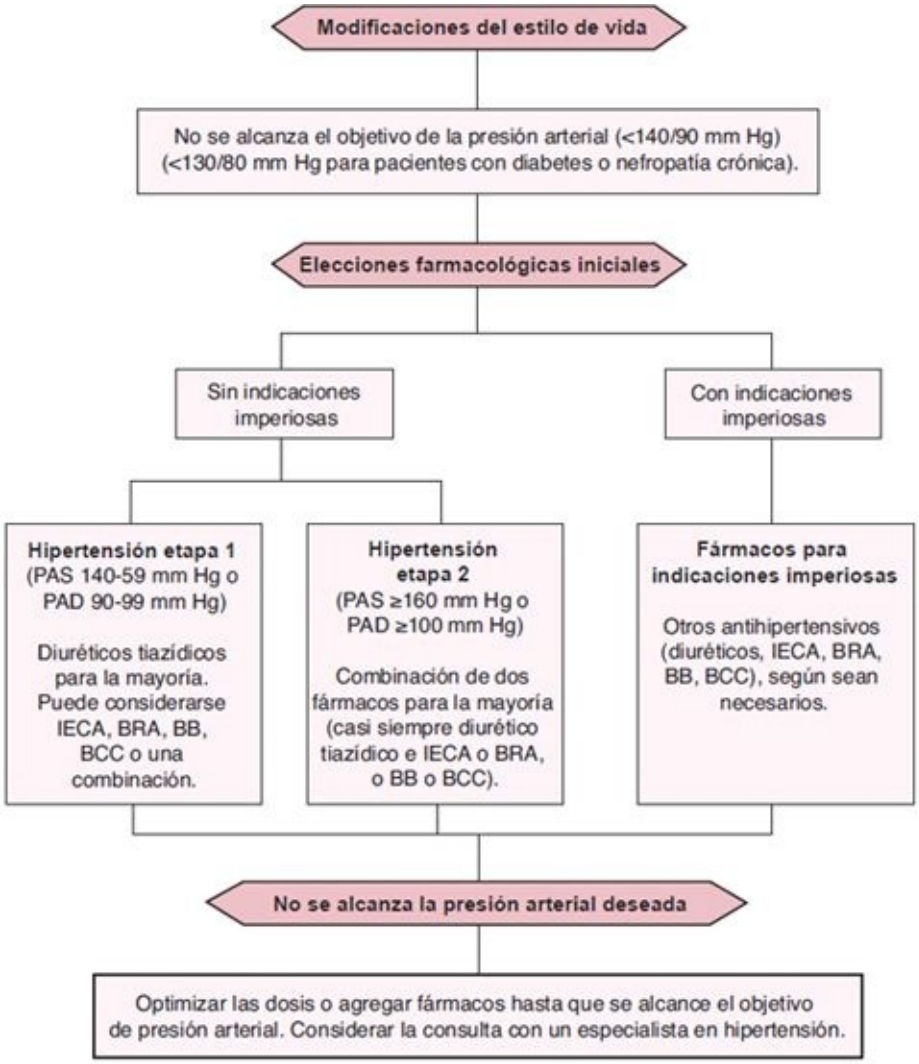
Medición ambulatoria de la presión arterial. Como se explicó antes, la medición ambulatoria y doméstica/personal de la presión arterial puede aportar información valiosa fuera del consultorio médico sobre la presión arterial del paciente y su respuesta al tratamiento. La medición personal/doméstica ayuda a detectar la «hipertensión de bata blanca», un trastorno en el que la medición de la presión arterial aporta cifras elevadas en el consultorio, pero normales en otros momentos. También puede usarse para valorar la respuesta a los métodos terapéuticos, valorar los síntomas de hipotensión durante el consumo de fármacos antihipertensivos, valorar la hipertensión episódica, motivar la observancia de los regímenes terapéuticos y quizá reducir los costos de la atención a la salud[9].
La vigilancia ambulatoria de la presión arterial también pue de usarse para identificar alteraciones en el perfil circadiano de la presión arterial. Puede haber cambios en el perfil circadiano de la presión arterial. Puede haber cambios en el perfil circadiano normal en varios trastornos, como la hipertensión maligna, síndrome de Cushing, preeclampsia, hipotensión ortostática, insuficiencia cardíaca congestiva y apnea durante el sueño[4]. Cada vez hay más evidencia de que las personas con hipertensión sin patrón sin descenso nocturno tienen mayor riesgo de daño orgánico que los que tienen un patrón con descenso nocturno de la presión arterial. Además, es probable que los individuos con un pico matutino excesivo en la presión arterial tengan un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad[5].

Tratamiento. El principal objetivo del tratamiento para la hipertensión esencial es alcanzar y mantener una presión arterial menor de 140/90 mm Hg, con la finalidad de prevenir la morbilidad y mortalidad. En personas con hipertensión y diabetes o enfermedad renal, el objetivo es una presión arterial menor de 130/80 mm Hg. El informe JNC 7 contiene un algoritmo terapéutico para la hipertensión que incluye modificación del estilo de vida y cuando es necesario, directrices para el consmo de fármacos a fin de alcanzar y mantener la presión arterial en el intervalo óptimo[9] (figura 31-6).

En personas con hipertensión secundaria, se hacen esfuerzos por corregir o controlar la enfermedad que causa la hipertensión (*v.* «Hipertensión secundaria» respecto a los detalles del tratamiento). Los antihipertensivos y otras medidas complementan la terapéutica para la enfermedad subyacente.

Modificaciones al estilo de vida. Está demostrado que la modificación del estilo de vida reduce la presión arterial, intensifica los efectos del tratamiento antihipertensivo y previene el riesgo cardiovascular. Las principales modificaciones del estilo de vida que reducen la presión arterial son la pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad, actividad física regular (430 min la mayoría de los días de la semana), adopción del plan en la dieta DASH, reducción del consumo de sal y limitación del consumo de alcohol a no más de 2 bebidas al día para la mayoría de los varones o una bebida para las mujeres y personas con peso bajo[9] (tabla 31-2). Aunque la nicotina no se ha relacionado con elevación prolongada de la presión arterial como en la hipertensión esencial, está demostrado que aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca. El hecho de que el tabaquismo y la hipertensión son factores de riesgo cardiovascular mayores debe ser razón suficiente para alentar al paciente hipertenso a eliminar el consumo de tabaco. Existe evidencia contradictoria sobre los efectos directos de las grasas decidida en la dieta para la presión arterial. Como ocurre con el tabaquismo, la interacción de las grasas saturadas y la presión arterial elevada como factores de riesgo cardiovascular parecen ameritar un cambio en la dieta para reducir la ingestión de alimentos altos en colesterol y grasas saturadas.

Tratamiento farmacológico. La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico se basa en la etapa y gravedad de la hipertensión, presencia de enfermedad orgánica y la existencia de trastornos concurrentes y factores de riesgo. El JNC 7 desarrolló un algoritmo de tratamiento farmacológico para la hipertensión[9] (figura 31-6). Entre los medicamentos usados en estos regímenes están los diuréticos, bloqueadores β-adrenérgicos, inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor para angiotensina II, bloqueadores del conducto de calcio, antagonistas del receptor α-adrenérgico, agonistas del receptor α_{22}-adrenérgico que actúan en el sistema nervioso central (SNC) y vasodilatadores.



PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica. Abreviaturas de fármacos: IECA, inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; BRA, bloqueador del receptor para angiotensina; BB, β-bloqueador; BCC, bloqueador del conducto de calcio.PSD, presión arterial diastólica; PSS, presión arterial sistólica.

FIGURA 31-6 • Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión (de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health).

Los *diuréticos*, como las tiazidas, diuréticos de asa y antagonistas de la aldosterona (ahorradores de potasio), reducen la presión arterial, al principio porque reducen el volumen vascular (por supresión de la reabsorción renal de sodio y aumento de la excreción de sal y agua) y el gasto cardíaco. Con el tratamiento continuado, la reducción de la resistencia vascular periférica se vuelve un mecanismo importante para reducir la presión arterial. Cuando se inicia, la presión arterial disminuye cerca de 10 mm Hg, según varios factores como la presión arterial inicial y la calidad de la función renal. Por lo general, los diuréticos son bien tolerados y son menos costosos que otros

antihipertensivos.

Los *bloqueadores del receptor*β *-adrenérgico* son efectivos en el tratamiento de la hipertensión porque reducen la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Éstos, también disminuyen la liberación de renina, lo que amortigua el efecto del sistema reninaangiotensina-aldosterona en la presión arterial. Existen varios tipos de receptores β: β_1 y β_2-adrenérgicos. Los bloqueadores β_1-adrenérgicos son cardioselectivos, ejercen sus efectos en el corazón, mientras que los bloqueadores del receptor β_2 influyen en la broncodilatación, relajación de los vasos sanguíneos esqueléticos y otras funciones mediadas por los β-receptores. En el tratamiento de la hipertensión se usan los bloqueadores cardioselectivos (dirigidos a los β_1-receptores) y los no selectivos (dirigidos contra β_1 y β_2-receptores), y están recomendados sobre todo para personas con enfermedad coronaria concurrente. También existe un α y β-bloqueador combinado y también está aprobado para la insuficiencia cardíaca.

TABLA 31-2 MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA PARA TRATAR LA HIPERTENSIÓN*†

MODIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	DESCENSO APROXIMADO EN LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MM HG)
Pérdida de peso	Mantener un peso corporal normal (IMC 18,5-24,9 kg/m^2)	5-20 mm Hg/10 kg de pérdida
Adoptar plan de alimentación DASH	Consumir una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, contenido reducido de grasa total o saturada	8-14 mm Hg
Reducción de sodio en la dieta	Reducir la ingestión en la dieta de sodio a no más de 100 mmol/día (2,4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio)	2-8 mm Hg
Actividad física	Realizar actividad física aeróbica regular, como marcha enérgica (al menos 10 min al día, la mayoría de los días de la semana)	4-9 mm Hg
Moderar el consumo de alcohol	Limitar el consumo de alcohol a no más de 2 bebidas (30 ml de etanol; p. ej., 720 ml de cerveza, 300 ml de vino o 30 ml de whiskey 40%) al día en la mayoría de los varones y 1 bebida al día en mujeres y personas de peso ligero	2-4 mm Hg

DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; IMC, índice de masa corporal.
* Para reducción cardiovascular general, suspender el tabaquismo.
† Los efectos de la implementación de estos cambios dependen de la magnitud y el tiempo, y pueden ser mayores en algunas personas.
Tomada a partir del National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

Los *inhibidores de la ECA* actúan porque impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II, lo que reduce la concentración de esta última y su efecto en la vasoconstricción, la concentración de aldosterona, el flujo sanguíneo intrarrenal y la tasa de filtración glomerular. También inhiben la degradación de bradicinina y estimulan la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Los inhibidores de la ECA se usan cada vez más como medicamento inicial en la hipertensión leve a moderada. Debido a su efecto en el sistema renina-angiotensina, estos medicamentos están contraindicados en

personas con estenosis de la arteria renal, en los que el mecanismo renina-angiotensina funciona como mecanismo compensador para mantener la perfusión renal adecuada. Como inhiben la secreción de aldosterona, estos fármacos también aumentan la concentración sérica de potasio y causan hiperpotasemia. Un grupo relacionado con los inhibidores de la ECA son los *bloqueadores del receptor para angiotensina II*. Reducen la resistencia vascular periférica porque desplazan a la angiotensina II, lo que ejerce un bloqueo más completo del mecanismo renina-angiotensina. Además, no inhiben la degradación de bradicinina en los pulmones y tienen menor probabilidad de causar tos, que es un efecto colateral frecuente de los inhibidores de la ECA.

Los *bloqueadores del conducto de calcio* inhiben el ingreso de calcio al miocardio y al músculo liso vascular. Se cree que reducen la presión por varios mecanismos, incluida la disminución del tono del músculo liso vascular en los sistemas venoso y arterial. Cada uno de los distintos fármacos de este grupo actúa de manera un poco distinta. Algunos bloqueadores del conducto de calcio tienen un efecto miocárdico directo que reduce el gasto cardíaco por disminución de la contractilidad y la frecuencia cardíacas; otros influyen en el tono vasomotor venoso; otros más influyen en el tono del músculo liso arterial por inhibición del transporte de calcio a través de los conductos en la membrana celular o por inhibición de la respuesta vascular a la noradrenalina o la angiotensina.

Los *antagonistas del receptor*α *adrenérgico* bloquean los α_1-receptores postsinápticos y reducen el efecto del SNS en el tono del músculo liso de los vasos que regulan la resistencia vascular periférica. Estos fármacos causan un descenso pronunciado en la presión arterial después de la primera dosis; por lo tanto, el tratamiento se inicia con una dosis menor que se administra al acostarse. Es posible que las palpitaciones, cefalea y nerviosismo posteriores a la dosis continúen con el tratamiento crónico. Por lo general, estos medicamentos son más efectivos cuando se usan combinados con otros.

Los *agonistas adrenérgicos de acción central* bloquean los impulsos simpáticos del SNC. Estos fármacos son agonistas α_2-adrenérgicos que actúan por retroalimentación negativa para disminuir el estímulo simpático de las neuronas simpáticas presinápticas en el SNC. Estos fármacos son efectivos como tratamiento único en algunas personas, pero a menudo se usan como fármacos de segunda o tercera línea porque se acompañan de una alta incidencia de efectos colaterales. Uno de estos fármacos, la clonidina, está disponible en parches transdérmicos que se cambian cada semana.

Los *vasodilatadores directos del músculo liso* reducen la resistencia

vascular periférica porque relajan el músculo liso vascular, sobre todo el de las arteriolas. Estos medicamentos a menudo causan taquicardia por la estimulación inicial del SNS, además de retención de sal y agua por la disminución del llenado del compartimiento vascular. Los vasodilatadores son más efectivos cuando se usan combinados con otros antihipertensivos que se oponen a las respuestas cardiovasculares compensatorias.

Estrategias terapéuticas. Los factores por considerar cuando se prescriben fármacos antihipertensivos son el estilo de vida de la persona (p. ej., alguien con una agenda ocupada puede tener problemas con medicamentos que deben tomarse dos o tres veces al día), características demográficas (p. ej., algunos fármacos son más efectivos en pacientes mayores o de etnia negra), motivación para cumplir con el régimen terapéutico (p. ej., algunos fármacos pueden tener consecuencias indeseables, incluso con peligro para la vida, si se suspenden en forma súbita), trastornos concurrentes (β-bloqueador para un paciente con enfermedad coronaria) y posibilidad de efectos colaterales (p. ej., algunos fármacos afectan la función sexual o la agudeza mental; otros no tienen seguridad comprobada en mujeres de edad reproductiva). Debe tenerse especial precaución en personas con riesgo de hipotensión ortostática (p. ej., aquéllos con diabetes, disfunción del SNA y algunos adultos mayores). Otro factor a considerar es el costo del fármaco en relación con los recursos financieros del paciente. Los precios de los antihipertensivos varían mucho y este factor debe considerarse cuando se prescriben medicamentos. Esto adquiere importancia particular en personas con ingresos bajos e hipertensión moderada a grave, ya que el conservar los costos en un nivel accesible puede ser clave para la observancia terapéutica[9].

PUNTOS CLAVE

HIPERTENSIÓN

- La hipertensión es el aumento en la presión arterial sistólica o diastólica.
- La hipertensión esencial se caracteriza por un aumento crónico en la presión arterial que ocurre sin evidencia de otra enfermedad; la hipertensión secundaria es el aumento en la presión arterial a causa de algún otro trastorno, como la enfermedad renal.

Hipertensión sistólica

El informe del JNC 7 definió la hipertensión sistólica como una presión sistólica de 140 mm Hg o más con presión diastólica menor de 90 mm Hg, lo que indica la necesidad de detectar y controlar la hipertensión sistólica aislada[9]. Antes se creía que la hipertensión diastólica implicaba un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares que la hipertensión sistólica[9]. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que la presión sistólica elevada es al menos tan importante, si no es que más, que la hipertensión diastólica[37].

Existen dos aspectos de la hipertensión sistólica que confieren un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares. Uno es la elevación real de la presión sistólica y el otro es el incremento desproporcionado en la presión del pulso. Las presiones elevadas durante la sístole favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, lo que incrementa las demandas miocárdicas de oxígeno y al final conduce a la insuficiencia cardíaca. Al mismo tiempo, el descenso absoluto o relativo de la presión diastólica es un factor limitante en la perfusión coronaria porque ésta es mayor durante la diástole. La presión del pulso aumentada causa mayor estiramiento de las arterias, lo que daña los elementos elásticos del vaso, y predispone al desarrollo de aneurismas y de daño en la íntima que da lugar a ateroesclerosis y trombosis[37].

Hipertensión secundaria

La hipertensión secundaria, que describe el aumento de la presión arterial a causa de otra enfermedad, representa del 5% al 10% de los casos de hipertensión[38]. A diferencia de la hipertensión primaria, muchos de los trastornos que causan la hipertensión secundaria pueden corregirse o curarse con tratamiento quirúrgico o médico específico. La hipertensión secundaria tiende a encontrarse en personas menores de 30 o mayores de 50 años. La cocaína, anfetaminas y otros fármacos ilegales pueden causar hipertensión sustancial, al igual que los fármacos simpaticomiméticos (descongestionantes, anorexígenos), la eritropoyetina y el regaliz (incluidos algunos tabacos para mascar que contienen regaliz).

Entre las causas más frecuentes de hipertensión secundaria están la enfermedad renal (hipertensión renovascular), trastornos corticosuprarrenales, feocromocitoma y coartación aórtica. Para no duplicar las descripciones, se presenta una descripción breve de los mecanismos relacionados con el aumento de la presión arterial en estos trastornos y la

descripción más detallada de las enfermedades específicas se reserva para otras secciones del libro. Los anticonceptivos orales también están implicados como causa de hipertensión secundaria.

Hipertensión renal

Con el papel dominante de los riñones en la regulación de la presión arterial, no es sorprendente que la causa individual principal de hipertensión secundaria sea la enfermedad renal. La mayoría de los trastornos renales agudos reducen la producción de orina, causan retención de sal y agua, y generan hipertensión. Dichos trastornos incluyen glomerulonefritis, insuficiencia renal aguda y obstrucción urinaria aguda. La hipertensión también es frecuente en personas con pielonefritis crónica, nefropatía poliquística, nefropatía diabética y nefropatía en etapa terminal por cualquier causa. En los adultos de edad avanzada, el inicio súbito de hipertensión secundaria a menudo se relaciona con ateroesclerosis de los vasos sanguíneos renales.

La hipertensión renovascular se refiere a la causada por decremento en el flujo sanguíneo renal y activación del mecanismo renina-angiotensina-aldosterona. Es la causa más frecuente de hipertensión secundaria, representa del 1% al 2% de todos los casos de hipertensión[13]. El flujo sanguíneo renal disminuido causado por la enfermedad renovascular hace que el riñón afectado libere cantidades excesivas de renina, lo que aumenta las concentraciones circulantes de angiotensina II. A su vez, la angiotensina II actúa como vasoconstrictor que eleva la resistencia vascular periférica y actúa como estímulo para incrementar la concentración de aldosterona y la retención renal de sodio. Puede haber compromiso de uno o ambos riñones. Cuando sólo está afectada la arteria renal de un riñón, el riñón sano experimenta los efectos nocivos de la presión arterial elevada.

Hay dos tipos principales de enfermedad renovascular: ateroesclerosis de la arteria renal proximal y displasia fibromuscular, una enfermedad vascular no inflamatoria que afecta las arterias renales y sus ramas[13, 39, 40]. La estenosis ateroesclerótica de la arteria renal causa del 70% al 90% de los casos y se encuentra más a menudo en personas de edad avanzada, sobre todo las que tienen diabetes, enfermedad oclusiva aortoiliaca, enfermedad coronaria o hipertensión. La displasia fibromuscular es más frecuente en mujeres y tiende a ocurrir a edad temprana, a menudo en la tercera década[39]. Es posible que participen factores genéticos y la incidencia tiende a aumentar con factores de riesgo como tabaquismo e hiperlipidemia.

Debe sospecharse estenosis de de la arteria renal cuando la hipertensión

aparece en una persona hasta entonces normotensa mayor de 50 años (la forma ateroesclerótica) o menor de 30 años de edad (displasia fibromuscular), o cuando hay hipertensión acelerada en una persona con hipertensión previamente controlada. La hipopotasemia (por aumento en la concentración de aldosterona), la presencia de un soplo abdominal, el antecedente familiar de hipertensión y antigüedad de la hipertensión menor de un año ayudan a distinguir la hipertensión renovascular de la hipertensión esencial. Como el flujo sanguíneo renal depende del aumento de la presión arterial generado por el sistema renina-angiotensina, la administración de inhibidores de la ECA puede causar un declive rápido de la función renal.

Las pruebas diagnósticas para la hipertensión renovascular pueden incluir estudios para valorar la función renal, pruebas fisiológicas para valorar el eje renina-angiotensina, estudios de perfusión para evaluar el flujo sanguíneo renal e imágenes para identificar la estenosis arterial renal.[13] La angiografía renal se mantiene como la prueba definitiva para identificar la enfermedad arterial renal. El examen con ultrasonografía Doppler, la tomografía computarizada (TC) con contraste y la angiografía por resonancia magnética (ARM) son otras herramientas que pueden usarse para detectar la hipertensión renovascular[13].

El objetivo del tratamiento en la hipertensión renal es controlar la presión arterial y estabilizar la función renal. Está demostrado que la angioplastia o revascularización son tratamientos efectivos en el largo plazo. Pueden usarse inhibidores de la ECA en el tratamiento médico de la estenosis renal. Sin embargo, estos fármacos deben usarse con cautela por su capacidad para causar hipotensión marcada y disfunción renal.

Trastornos de las hormonas corticosuprarrenales

El aumento en la concentración de las hormonas corticosuprarrenales también puede causar hipertensión. El hiperaldosteronismo primario (producción excesiva de aldosterona por hiperplasia o adenoma corticosuprarrenal) y el exceso de glucocorticoide (enfermedad o síndrome de Cushing) tienden a elevar la presión arterial[13]. En realidad, el 80% de las personas con síndrome de Cushing tiene hipertensión. Estas hormonas facilitan la retención renal de sal y agua. Es probable que la hipertensión que acompaña a las concentraciones excesivas de cualquier de estas hormonas se relacione con este factor. Para las personas con hiperaldosteronismo primario, la dieta limitada en sal a menudo reduce la presión arterial. Como la aldosterona actúa en el túbulo renal distal para aumentar la absorción de sodio a cambio de

eliminar potasio en la orina, los sujetos con hiperaldosteronismo casi siempre tienen concentraciones bajas de potasio. Las pruebas de detección para hiperaldosteronismo primario incluyen cuantificación de aldosterona plasmática y actividad plasmática de la renina. La TC y la IRM se usan para localizar la lesión. Los pacientes con adenomas solitarios casi siempre se tratan con cirugía[13]. Los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona, que es un antagonista de la aldosterona, a menudo se usan en el tratamiento médico de las personas con hiperplasia bilateral[13].

Feocromocitoma

Un feocromocitoma es un tumor de tejido cromafín que contiene células nerviosas simpáticas que se tiñen con sales de cromo y liberan catecolamina. El tumor casi siempre se localiza en la médula suprarrenal, pero puede originarse en otros sitios, como los ganglios simpáticos, en los que hay tejido cromafín[13]. Aunque sólo del 0,1% al 0,5% de las personas con hipertensión tiene un feocromocitoma, éste puede causar crisis hipertensivas graves.

Como las células de la médula suprarrenal, las células tumorales de un feocromocitoma producen y secretan las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. La hipertensión es resultado de la liberación masiva de estas catecolaminas. Su liberación puede ser paroxística, más que continua, lo que causa episodios de cefalea, transpiración excesiva y palpitaciones. La cefalea es el síntoma más frecuente y puede ser muy intensa. Con menor frecuencia causa nerviosismo, temblor, palidez facial, debilidad, fatiga y pérdida de peso. La marcada variabilidad en la presión arterial entre los episodios es típica. Cerca del 50% de las personas con feocromocitoma tiene episodios paroxísticos de hipertensión, a veces hasta niveles peligrosos. El otro 50% tiene hipertensión sostenida, algunos incluso permanecen normotensos[13].

Existen varias pruebas para diferenciar la hipertensión causada por un feocromocitoma de otras formas de hipertensión. La herramienta diagnóstica usada con mayor frecuencia es la cuantificación de catecolaminas urinarias y sus metabolitos. Aunque también puede usarse la medición de catecolaminas plasmáticas, otros trastornos pueden hacer que éstas se eleven. Después de confirmar la presencia de un feocromocitoma, es necesario localizarlo. Para eso pueden usarse la IRM y la TC, existen radioisótopos que localizan en tejido cromafín. Por lo general, la extirpación endoscópica de los tumores operables es curativa[13]. Si el tumor no es resecable, puede recurrirse al tratamiento con fármacos que bloquean la acción o la síntesis de catecolaminas.

Coartación aórtica

La coartación aórtica es el estrechamiento de la aorta. En la forma adulta del trastorno, el estrechamiento casi siempre se localiza justo distal al origen de las arterias subclavias[13]. Debido al estrechamiento, el flujo sanguíneo a las partes inferiores del cuerpo y los riñones está disminuido. En la forma infantil de la coartación aórtica, el estrechamiento es proximal al conducto arterioso, lo que causa insuficiencia cardíaca y otros problemas. Muchos lactantes afectados mueren en el primer año de edad.

En la forma adulta de la coartación aórtica, la expulsión de un volumen por latido aumentado hacia la aorta estrecha eleva la presión arterial sistólica y el flujo sanguíneo hacia la parte superior del cuerpo. La presión arterial en las extremidades inferiores puede ser normal, aunque a menudo es baja. Se ha sugerido que el aumento en el volumen por latido y el mantenimiento de la presión arterial en la parte inferior del cuerpo se logra mediante el mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona como respuesta al flujo sanguíneo renal disminuido. La presión del pulso en las piernas casi siempre está reducida y los pulsos femorales son débiles. Como la capacidad aórtica está reducida, casi siempre hay un aumento marcado en la presión (medida en los brazos) durante el ejercicio, cuando el volumen por latido y la frecuencia cardíaca se elevan. Por esta razón, deben medirse las presiones sanguíneas en ambos brazos y una pierna; una presión 20 mm Hg mayor en los brazos que en las piernas sugiere coartación aórtica. El compromiso de la arteria subclavia izquierda o el origen anómalo de la arteria subclavia derecha puede hacer que los pulsos braquiales izquierdo o derecho, respectivamente, estén disminuidos o ausentes. Son importantes la palpación de ambos pulsos braquiales y la medición de la presión arterial en ambos brazos.

El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica o angioplastia con globo. Aunque la angioplastia con globo es una forma de tratamiento reciente, se ha usado en niños y adultos con buenos resultados. Es necesario el seguimiento prolongado para vigilar la vigilancia de la hipertensión, pero hay pocos datos sobre el seguimiento de largo plazo.

Anticonceptivos orales

El consumo de anticonceptivos orales es quizá la causa más frecuente de hipertensión secundaria en mujeres jóvenes. Las mujeres que toman anticonceptivos orales deben medirse la presión arterial con regularidad[9]. El Nurses Health Study (un estudio prospectivo de cohorte con más de 70 000 enfermeras durante 4 años, entre 1989 y 1993) encontró que las usuarias

activas de anticonceptivos orales tenían un aumento moderado significativo de hipertensión[41]. Sin embargo, en ese grupo sólo 41,5 casos por cada 10 000 años-persona podía atribuirse al consumo de anticonceptivos orales.

La causa del aumento en la presión arterial se desconoce, aunque se ha sugerido que la razón probable es la expansión del volumen porque los estrógenos y progesteronas sintéticas usados en estos medicamentos causan retención de sodio. Varios anticonceptivos contienen distintas cantidades y combinaciones de estrógeno y progestágenos, y estas diferencias podrían contribuir a la presencia de hipertensión en algunas mujeres, pero no en otras. Por fortuna, la hipertensión relacionada con los anticonceptivos orales casi siempre desaparece después de suspender el fármaco, aunque puede tardar hasta 3 meses en corregirse[13]. No obstante, en algunas mujeres la presión arterial no se normaliza y tienen riesgo de desarrollar hipertensión. El riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la hipertensión se identifica sobre todo en mujeres mayores de 35 años y en las fumadoras.

Hipertensión maligna

Una pequeña cantidad de personas con hipertensión desarrolla una forma acelerada que puede ser mortal de la enfermedad llamada *hipertensión maligna*[13, 42]. Por lo general, es una enfermedad de personas más jóvenes, sobre todo varones de etnia negra, mujeres con toxemia del embarazo y pacientes con trastornos renales enfermedades del colágeno.

La hipertensión maligna se caracteriza por aumento súbito y marcado de la presión arterial, con valores diastólicos mayores de 120 mm Hg complicados por la evidencia de disfunción orgánica aguda o de progresión rápida que pone en peligro la vida[42]. Puede haber espasmo arterial intenso de las arterias cerebrales con encefalopatía hipertensiva. Es probable que la vasoconstricción cerebral sea una respuesta homeostática exagerada cuya finalidad es proteger al cerebro de la presión arterial y flujo excesivos. Los mecanismos reguladores a menudo son insuficientes para proteger los capilares y es frecuente el edema cerebral. Conforme avanza, se desarrolla papiledema (edema del nervio óptico en su punto de entrada al ojo), lo que evidencia los efectos de la presión en el nervio óptico y los vasos retinianos. Es probable que el paciente tenga cefalea, inquietud, confusión, estupor, deficiencias motoras y sensoriales, y trastornos visuales. En los casos graves, luego sobrevienen convulsiones y coma.

La exposición prolongada a niveles excesivos de presión arterial en la

hipertensión maligna daña las paredes de las arteriolas, puede haber coagulación intravascular y fragmentación de los eritrocitos. Los vasos sanguíneos renales son muy vulnerables al daño hipertensivo. Es probable que el daño renal secundario a los cambios vasculares sea el principal factor determinante del pronóstico en la hipertensión maligna. Las cifras altas de nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica, la acidosis metabólica, hipocalcemia y proteinuria son evidencia del daño renal.

Las complicaciones relacionadas con la crisis hipertensiva demandan tratamiento médico inmediato y potente en la unidad de cuidados intensivos, con vigilancia constante de la presión arterial arterial. Con el tratamiento apropiado, la tasa de mortalidad por esta causa puede reducirse mucho, al igual que las complicaciones y los episodios adicionales. Como la hipertensión crónica se relaciona con cambios en la autorregulación del flujo en las arterias coronarias, cerebrales y renales, debe tenerse cuidado de no disminuir con demasiada rapidez la presión arterial, ya que eso podría causar hipoperfusión y lesión isquémica. Por lo tanto, el objetivo de las medidas terapéuticas iniciales debe ser producir un descenso parcial de la presión arterial a un nivel más seguro y menos crítico, en lugar de llegar a niveles normales[42].

Presión arterial elevada en el embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo complicandel del 5% al 10% de las gestaciones y se mantienen como causa sustancial de mortalidad y morbilidad maternas y neonatales en Estados Unidos y en todo el mundo[43, 44]. La mayoría de los acontecimientos adversos se atribuyen de manera directa al síndrome de preeclampsia, caracterizado por hipertensión de inicio reciente con proteinuria que aparecen después de las 20 semanas de gestación. Las mujeres con hipertensión crónica también pueden tener acontecimientos adversos.

Etiología y patogénesis

Es difícil definir la(s) causa(s) de la hipertensión durante el embarazo por los cambios circulatorios normales que ocurren durante éste. La presión arterial desciende durante el primer trimestre, llega a su punto más bajo durante el segundo trimestre y aumenta en forma gradual durante el tercero. El hecho de que existe un gran aumento en el gasto cardíaco durante el embarazo temprano sugiere que el descenso de la presión arterial se debe a la caída de la resistencia vascular periférica. Como el gasto cardíaco permanece alto durante

todo el embarazo, es probable que el incremento gradual de la presión arterial que inicia en el segundo trimestre represente un retorno de la resistencia vascular periférica a la normalidad[13]. En condiciones normales, el embarazo se acompaña de aumento en la concentración de renina, angiotensina I y II, estrógeno, progesterona, prolactina y aldosterona, todos los cuales alteran la reactividad vascular. Se cree que las mujeres con preeclampsia tienen una sensibilidad particular a la actividad vasoconstrictora del sistema renina-angiotensinaaldosterona. También tienen una mayor repuesta a otros vasoconstrictores, como las catecolaminas y la vasopresina. Se ha propuesto que parte de la sensibilidad puede ser resultado del desbalance entre prostaciclina y tromboxano. El tromboxano es una prostaglandina con propiedades vasoconstrictoras y la prostaciclina es una prostaglandina vasodilatadora. La evidencia nueva sugiere que la resistencia a la insulina, incluida la causada por diabetes, obesidad y síndrome metabólico, puede predisponer a los trastornos hipertensivos del embarazo.

Clasificación

En 2000, el National Institutes of Health Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy publicó un sistema de clasificación revisado para la presión arterial elevada en el embarazo que incluye preeclampsia-eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica y preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica[43] (tabla 31-3).

Preeclampsia-eclampsia. La preeclampsia-eclampsia es un síndrome específico del embarazo con manifestaciones maternas y fetales[43, 44]. Se define como un ascenso en la presión arterial (presión sistólica >140 mm Hg o presión diastólica >90 mm Hg) y proteinuria (≥300 mg en 24 h) que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación. El Working Group recomienda usar el sonido K5 para determinar la presión diastólica. El edema, que antes se incluía en las definiciones de preeclampsia, se excluyó de la definición más reciente. La presencia de una presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o de una presión diastólica de 110 mm Hg o más; proteinuria superior a 2 g en 24 h; creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl; conteo plaquetario menor de 100 000 células/mm^3; aumento de enzimas hepáticas (aminotransferasa de alanina [ALT] o aminotransferasa de aspartato [AST]); cefalea persistente o trastornos cerebrales o visuales; y el dolor epigástrico persistente sirven para reforzar el diagnóstico[44]. En una mujer con preeclampsia, la eclampsia se diagnostica por la presencia de convulsiones que

no pueden atribuirse a otra causa[44].

La preeclampsia ocurre sobre todo en los primeros embarazos y durante embarazos subsiguientes en mujeres con múltiples fetos, diabetes mellitus, enfermedad vascular del colágeno o nefropatía subyacente[13]. También se relaciona con un trastorno llamado *mola hidatiforme* (embarazo anómalo causado por un óvulo anómalo que da origen a una masa de quistes). Las mujeres con hipertensión crónica que se embarazan tienen un mayor riesgo de preeclampsia y resultados neonatales adversos, sobre todo cuando también hay proteinuria en el embarazo temprano.

Se desconoce la causa de la hipertensión inducida por el embarazo. Hay evidencia considerable sugestiva de que la placenta es el factor clave en todas las manifestaciones, ya que el parto es la única cura definitiva para este trastorno. Se cree que la hipertensión inducida por el embarazo implica un descenso en el flujo placentario que induce la liberación de mediadores tóxicos, los cuales alteran la función de las células endoteliales de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, incluidos los de riñones, cerebro, hígado y corazón[13, 43]. Los cambios endoteliales producen los signos y síntomas de preeclampsia y en los casos más graves, coagulación intravascular e hipoperfusión de órganos vitales. Existe el riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia cerebral, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La trombocitopenia es la complicación hemática más frecuente de la preeclampsia[44]. Un conteo plaquetario menor de 100 000/mm^3 indica enfermedad grave. Se supone que la causa de la trombocitopenia es el depósito de plaquetas en el sitio de lesión endotelial. Los cambios renales que produce la preeclampsia incluyen descenso en la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal. Es posible que se altere la excreción de sodio, aunque esto es variable. El edema puede o no estar presente. Algunas de las formas más graves de preeclampsia ocurren en ausencia de edema. Incluso cuando hay edema extenso, el volumen plasmático casi siempre es menor al de un embarazo normal. Cuando existe daño hepático, puede ir desde necrosis hepatocelular leve con elevación de las enzimas hepáticas, hasta el síndrome más ominoso de hemólisis, aumento en los parámetros de función hepática y conteo plaquetario bajo (HELLP, por sus siglas en inglés), que se acompaña de mortalidad materna sustancial. La eclampsia, etapa convul-siva de la preeclampsia, es una causa significativa de mortalidad materna. La patogénesis de la eclampsia se desconoce, pero se atribuye al aumento de la coagulabilidad sanguínea y el depósito de fibrina en los vasos cerebrales.

TABLA 31-3 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA EN EL EMBARAZO

CLASIFICACIÓN	DESCRIPTION
Preeclampsia-eclampsia	Síndrome específico del embarazo con aumento de la presión arterial (sistólica >140 mm Hg o diastólica >90 mm Hg) que ocurre después de la semana 20 de gestación y se acompaña de proteinuria (excreción urinaria de 0,3 g de proteína en una muestra de 24 h).
Hipertensión gestacional	Aumento de la presión arterial, sin proteinuria, detectado por primera vez durante la parte intermedia del embarazo, que se normaliza en las 12 semanas siguientes al parto.
Hipertensión crónica	Presión arterial sistólica ≥140 mm Hg o diastólica ≥90 mm Hg detectada antes de la semana 20 de gestación. La hipertensión que se diagnostica por primera vez durante el embarazo y no se resuelve después del parto también se clasifica como hipertensión crónica.
Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica	Hipertensión crónica (presión sistólica ≥140 mm Hg o diastólica ≥90 mm Hg antes de la semana 20 de gestación) con proteinuria superpuesta y con o sin signos del síndrome de preeclampsia.

Desarrollada con la información de National Institutes of Health. (2000). *Working group report on high blood pressure in pregnancy*. NIH publication No. 00-3029. Bethesda, MD: Author. Recuperado el 15 de mayo, 2011 de www.nhlbi.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_preg.htm.

El descenso del flujo sanguíneo plaquetario presente en la preeclampsia también afecta al feto. A menudo causa restricción del crecimiento intrauterino y lactantes pequeños para la edad gestacional. La preeclampsia es una de las principales causas de premadurez por la necesidad frecuente de un parto temprano en las mujeres con este trastorno.

Hipertensión gestacional. La hipertensión gestacional es un aumento en la presión arterial a más de 140/90 mm Hg en 2 ocasiones separadas sin proteinuria y que se detecta por primera vez después de las 20 semanas de gestación[43, 44]. Incluye a las mujeres con preeclampsia que no han tenido proteinuria, así como a aquéllas que no tienen este síndrome. Es posible que otros signos del síndrome de preeclampsia acompañen a la hipertensión. El diagnóstico definitivo de que una mujer no tenía síndrome de preeclampsia se hace hasta después del parto. Si no se desarrolló la preeclampsia y la presión arterial se normalizó a las 12 semanas después del parto, el trastorno se considera como hipertensión gestacional. Si la presión arterial elevada persiste, se establece el diagnóstico de hipertensión crónica.

Hipertensión crónica. La hipertensión crónica se considera aquella que no está relacionada con el embarazo. Se define por un antecedente de presión arterial alta antes del embarazo (PA >140/90), identificación de la hipertensión antes de las 20 semanas de gestación e hipertensión que persiste después del parto[13,43]. La hipertensión que se diagnostica durante el embarazo y no se resuelve después del parto también se clasifica como hipertensión crónica. En las mujeres con hipertensión crónica, la presión arterial a menudo disminuye en el embarazo temprano y aumenta durante el último trimestre (3 meses) de la gestación, semejante a la preeclampsia. Por consiguiente, en las mujeres con hipertensión crónica no diagnosticada que no solicitan atención médica hasta los últimos meses del embarazo puede establecerse el diagnóstico incorrecto

de preeclampsia.

Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica. Las mujeres con hipertensión crónica tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, en cuyo caso el pronóstico para la madre y el feto tiende a ser peor que para cualquiera de estos trastornos solos. Debe considerarse la preeclampsia superpuesta en las mujeres con hipertensión antes de las 20 semanas de gestación que desarrollan proteinuria nueva; las que tienen hipertensión y proteinuria antes de las 20 semanas de gestación; las que tenían hipertensión bien controlada antes y experimentan un aumento súbito de la presión arterial; y las pacientes con hipertensión crónica que desarrollan trombocitopenia o aumento en la ALT o AST hasta cifras anómalas[43].

Diagnóstico y tratamiento

La atención prenatal temprana es importante para la detección de la presión arterial elevada durante el embarazo. Se recomienda que todas las mujeres embaetniadas, incluidas las que tienen hipertensión, se abstengan de consumir alcohol y tabaco. Casi nunca se recomienda restringir la sal durante el embarazo porque las mujeres embarazadas con hipertensión tienden a tener volumen plasmático menor al de sus contrapartes sanas y porque la gravedad de la hipertensión puede reflejar el grado de contracción del volumen. La excepción es la paciente con hipertensión preexistente que ha llevado una dieta restringida en sal.

En mujeres con preeclampsia, el nacimiento del feto es curativo. El momento del parto se vuelve una decisión difícil en los embarazos prematuros porque debe considerarse el bienestar de ambos, la madre y el lactante. El reposo en cama es una medida terapéutica habitual. Cuando son necesarios, los antihipertensivos deben elegirse con cuidado por sus efectos potenciales en el flujo sanguíneo uteroplacentario y en el feto. Por ejemplo, los inhibidores de la ECA pueden causar lesión, incluso la muerte al feto cuando se administran durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Presión arterial alta en niños y adolescentes

Hasta hace poco, la incidencia de hipertensión entre niños era baja, entre el 1% y el 3%[45]. Sin embargo, datos recientes indican que la prevalencia y tasa de diagnóstico de hipertensión en niños y adolescentes parece ir en aumento[40, 45]. Esto podría deberse en parte al aumento en la prevalencia de obesidad y otros

factores del estilo de vida, como la disminución de la actividad física y el aumento en la ingestión de alimentos altos en calorías y sal. La hipertensión secundaria es la forma más frecuente de presión arterial elevada en lactantes y niños. En la infancia mayor y la adolescencia, es más frecuente la hipertensión esencial.

Se sabe que la presión arterial aumenta desde la lactancia hasta el final de la adolescencia. La presión sistólica promedio al primer día de edad es cercana a 70 mm Hg y aumenta hasta cerca de 85 mm Hg al primer mes de edad[46]. La presión arterial sistólica continúa en aumento con el crecimiento físico hasta cerca de 120 mm Hg al final de la adolescencia. Durante los años preescolares, la presión arterial empieza a seguir un patrón que tiende a mantenerse conforme el niño crece. Este patrón continúa en la adolescencia y la edad adulta, lo que sugiere que las raíces de la hipertensión esencial están en etapas tempranas de la vida. A menudo puede identificarse una influencia familiar en la presión arterial a edad temprana. Los hijos de personas con presión arterial elevada tienden a tener cifras más altas que los hijos de padres normotensos.

Las directrices de presión arterial para niños se basan en los percentiles de edad, talla y son específicos por sexo[47] (tabla 31-4). El National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) publicó por primera vez sus recomendaciones en 1977. El cuarto informe de la Task Force (publicado en 2004) recomendó la clasificación de la presión arterial (sistólica y diastólica) por edad, talla y sexo en cuatro categorías:

- Normal (menor del 90º percentil).
- Normal alta (entre los percentiles 90º y el 95º).
- Hipertensión en etapa 1 (entre los percentiles 95º y 99º más 5 mm Hg).
- Hipertensión en etapa 2 (mayor al percentil 99º más 5 mm Hg)[47].

TABLA 31-4 LOS PERCENTILES 90° Y 95° DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA PARA NIÑOS Y NIÑAS DE 1 A 16 AÑOS DE EDAD POR PERCENTILES DE TALLA

PERCENTILES DE PRESIÓN ARTERIAL	EDAD (AÑOS)	PERCENTIL DE TALLA PARA NIÑOS				PERCENTIL DE TALLA PARA NIÑAS			
		5°	15°	75°	95°	5°	15°	75°	95°
Presión sistólica									
90°	1	94	97	100	103	97	98	101	103
95°		98	101	104	106	100	102	105	107
90°	3	100	103	107	109	100	102	104	106
95°		104	107	110	113	104	105	108	110
90°	6	105	108	111	113	104	106	109	111
95°		109	112	115	117	108	110	113	115
90°	10	111	114	117	119	112	114	116	118
95°		115	117	121	123	116	117	120	122
90°	13	117	120	124	126	117	119	122	124
95°		121	124	128	130	121	123	126	128
90°	16	125	128	131	134	121	123	126	128
95°		129	132	135	137	125	127	130	132
Presión diastólica									
90°	1	49	51	53	54	52	53	55	56
95°		54	55	58	58	56	57	59	60
90°	3	59	60	62	63	61	62	64	65
95°		63	64	66	67	65	66	68	69
90°	6	68	69	71	72	68	69	70	72
95°		72	73	75	76	72	73	74	76
90°	10	73	74	76	78	73	73	75	76
95°		77	79	81	82	77	77	79	80
90°	13	75	76	78	79	76	76	78	79
95°		79	80	82	83	80	80	82	83
90°	16	78	79	81	82	78	79	81	82
95°		82	83	85	87	82	83	85	86

El percentil de talla se determina con el uso de las tablas de crecimiento de las CAC recién revisadas. Los niveles de presión arterial se basan en datos nuevos de la National Health and Nutritional Examination Survey (NHNES) de 1999-2000 que se ha añadido a la base de datos de PA de la infancia.

Tomado de National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adults. (2004). Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114, 555–576. [En línea]. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/S2/55.5

El percentil de talla se determina mediante las gráficas de crecimiento de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[48]. Como sucede con el informe JNC 7 para los adultos, una cifra normal alta ahora se considera «prehipertenso» y es indicación para hacer modificaciones en el estilo de vida. Los niños y adolecentes con hipertensión deben evaluarse en busca de daño orgánico[47].

Etiología y patogénesis

Cerca del 75% al 80% de los casos de hipertensión secundaria en niños se debe a alteraciones renales[46]. La coartación aórtica es otra causa de hipertensión secundaria en niños y adolescentes. Son raras las causas endocrinas de hipertensión, como el feocromocitoma y los trastornos de la corteza suprarrenal. La hipertensión en lactantes se debe más a menudo a cateterización umbilical alta y obstrucción de la arteria renal a causa de un trombo[46]. La mayoría de los casos de hipertensión esencial se relacionan con

obesidad y antecedente familiar de hipertensión.

Varios fármacos, tratamientos terapéuticos y toxinas también aumentan la presión arterial. El alcohol debe considerarse un factor de riesgo en los adolescentes. Los anticonceptivos orales pueden causar hipertensión en las adolescentes. La nefrotoxicidad de la ciclosporina, un fármaco inmunosupresor usado en receptores de trasplantes, puede causar hipertensión en niños (y adultos) después del trasplante de médula ósea, corazón, riñón o hígado. La administración concurrente de corticoesteroides parece aumentar la incidencia de hipertensión.

Diagnóstico y tratamiento

La Task Force recomendó medir la presión arterial a los niños desde tres años de edad hasta la adolescencia una vez cada año. Se recomienda el método auscultatorio con un manguito del tamaño apropiado para el brazo del niño[47]. Se requieren mediciones repetidas con el tiempo, no una sola determinación aislada, para contar con observaciones consistentes y significativas. Los niños con presión arterial alta deben referirse para evaluación médica y tratamiento si está indicado.

El tratamiento incluye métodos no farmacológicos y si es preciso, medicamentos. Las indicaciones para antihipertensivos en niños y adolescentes incluyen hipertensión sintomática, hipertensión secundaria, niños de alto riesgo (incluidos los que tienen diabetes mellitus o evidencia de daño orgánico)[46].

Presión arterial alta en adultos mayores

La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, hasta el grado que la mitad de las personas de 60 a 69 años y casi tres cuartos de las mayores de 70 años tienen este trastorno[9]. El incremento relacionado con la edad de la presión sistólica es la principal causa del aumento de la hipertensión con el avance de la edad. La hipertensión sistólica aislada (presión sistólica ≥140 mm Hg y presión diastólica <90 mm Hg) se reconoce como un factor de riesgo importante para morbilidad y mortalidad cardiovasculares en adultos de edad avanzada[9].

Etiología y patogénesis

Entre los procesos del envejecimiento que contribuyen al ascenso de la presión arterial están el aumento en la rigidez de las arterias grandes, sobre todo la

aorta; disminución en la sensibilidad de los barorreceptores, aumento de la resistencia vascular periférica y disminución del flujo sanguíneo renal[13]. La presión arterial sistólica se eleva casi de manera lineal entre los 30 y los 84 años de edad, mientras que la presión diastólica aumenta hasta los 50 años de edad y luego se estabiliza o desciende[13]. Se cree que este incremento en la presión sistólica se relaciona con el aumento en la rigidez de las grandes arterias. Con el envejecimiento, las fibras de elastina de las paredes arteriales se sustituyen poco a poco con fibras de colágeno que vuelven al vaso más rígido y menos distensible[49v] Las diferencias en las arterias centrales y periféricas se relacionan con el hecho de que los vasos grandes contienen más elastina, mientras que los vasos de resistencia periférica tienen más músculo liso y menos elastina. Debido al aumento en la rigidez de la pared, la aorta y las grandes arterias son menos capaces de amortiguar el aumento en la presión sistólica que se produce cuando la sangre es expulsada del ventrículo izquierdo y son menos capaces de almacenar la energía necesaria para mantener la presión diastólica. Como resultado, la presión sistólica se eleva, la diastólica permanece sin cambios o en realidad disminuye, y la presión del pulso o la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, se amplía.

Diagnóstico y tratamiento

Las recomendaciones para medir la presión arterial en los adultos mayores son similares a las del resto de la población[9]. La variabilidad de la presión arterial es muy prevalente entre los adultos de edad avanzada, por lo que es muy importante hacer múltiples mediciones en distintas ocasiones para establecer un diagnóstico de hipertensión. Los efectos del alimento, posición y otros factores ambientales se intensifican en los mayores.

Aunque la sedente ha sido la posición estándar para medir la presión arterial, en los adultos mayores se recomienda medirla también en posiciones supina y de pie. En algunos adultos de edad avanzada con hipertensión existe un intervalo silencioso, llamada *brecha auscultatoria*, entre el final de la primera y el principio de la tercera fases de los sonidos de Korotkoff, lo que genera la posibilidad de subestimar la presión sistólica, a veces hasta en 50 mm Hg. Como la brecha ocurre sólo en la auscultación, se recomienda hacer una medición preliminar de la presión sistólica por palpación e inflar el manguito 30 mm Hg por arriba de este valor para la medición auscultatoria de la presión arterial. En algunos adultos mayores, la medición indirecta con el manguito y los sonidos de Korotkoff produce lecturas elevadas falsas en comparación con el método intraarterial. Esto se debe a que se necesita una

presión excesiva en el manguito para comprimir los vasos rígidos de algunas personas de edad avanzada. Debe sospecharse seudohipertensión en los adultos mayores con hipertensión en los que las arterias radial o braquial permanecen palpables, pero sin pulso, con presiones altas en el manguito.

El tratamiento de la hipertensión en adultos mayores tiene efectos beneficiosos, ya que reduce la incidencia de accidentes cardiovasculares, como el accidente vascular cerebral. Los estudios muestran un descenso en las tasas de accidente vascular cerebral, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva en personas con hipertensión tratada, comparadas con las hipertensas sin tratamiento[49, 50].

Las recomendaciones del JNC 7 para el tratamiento de la hipertensión en pacientes geriátricos son similares a las de la población general[9]. Sin embargo, la presión arterial debe reducirse despacio y con cautela. Cuando sea posible, deben intentarse primero las modificaciones en el estilo de vida. Los antihipertensivos deben prescribirse con cuidado porque los adultos de edad avanzada pueden tener alteraciones en la sensibilidad del barorreflejo y la función renal. Por lo general, los medicamentos se inician en dosis más bajas que se incrementan en forma gradual. También existe el riesgo de interacciones farmacológicas adversas en los adultos mayores que toman múltiples fármacos, incluidos los disponibles en mostrador.

RESUMEN

La hipertensión (presión sistólica ≥140 mm Hg y diastólica ≥90 mm Hg) es uno de los trastornos cardiovasculares más frecuentes. Puede desarrollarse como un trastorno primario (hipertensión esencial) o como síntoma de otra enfermedad (hipertensión secundaria). La incidencia

de la hipertensión esencial aumenta con la edad; el trastorno es más frecuente en personas de etnia negra y puede relacionarse con antecedentes familiares de presión arterial alta, síndrome metabólico, obesidad y aumento en la ingestión de sodio. Las causas de la hipertensión secundaria incluyen enfermedad renal y trastornos de la corteza suprarrenal (hiperaldosteronismo y enfermedad de Cushing), que aumentan la retención de sodio y agua; feocromocitomas, que elevan la concentración de catecolaminas; y coartación aórtica, que aumenta el flujo sanguíneo y la presión sistólica en los brazos, junto con decremento del flujo sanguíneo y la presión sistólica en las piernas.

A diferencia de los trastornos en otros sistemas corporales que se diagnostican por métodos como radiografías y exámenes de tejido, la hipertensión y otros trastornos en la presión arterial se diagnostican con las mediciones repetidas de

la presión arterial. La hipertensión no controlada eleva el riesgo de enfermedad cardíaca, complicaciones renales, retinopatía y accidente cerebrovascular. El tratamiento de la hipertensión esencial se enfoca en métodos no farmacológicos, como la reducción de peso, decremento en la ingestión de sodio, actividad física regular y modificación del consumo de alcohol. Entre los fármacos usados en el tratamiento de la hipertensión están los diuréticos, bloqueadores β-adrenérgicos, inhibidores de la ECA, bloqueadores del conducto de calcio, bloqueadores α_1-adrenérgicos, α_2-agonistas de acción central y vasodilatadores.

La hipertensión que ocurre durante el embarazo puede dividirse en cuatro categorías: preeclampsia-eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica y preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica. La preeclampsiaeclampsia es la hipertensión que se

desarrolla después de las 20 semanas de gestación y se acompaña de proteinuria. Se cree que esta forma de hipertensión se debe a la perfusión placentaria alterada, junto con la liberación de sustancias vasoactivas tóxicas que alteran el tono vascular y los mecanismos de coagulación sanguínea; este trastorno impone un peligro sustancial para la madre y el feto. La hipertensión gestacional es el aumento de la presión arterial sin proteinuria que se detecta por primera vez después de la mitad del embarazo y se normaliza en las 12 semanas siguientes al parto. La hipertensión crónica es la que no se relaciona con el embarazo. Se caracteriza por hipertensión presente desde antes del embarazo o que se identifica antes de la semana 20 de gestación y persiste después del parto.

La prevalencia de hipertensión en niños y adolescentes parece ir en aumento, en parte como resultado del incremento en la obesidad infantil y de factores del estilo de vida como la inactividad física y

el aumento en la ingestión de alimentos altos en calorías y sal. Durante la infancia, la presión arterial se modifica por el crecimiento y la maduración. Por lo tanto, se establecieron directrices para la presión arterial que usan los percentiles específicos para la edad, talla y sexo con el fin de identificar a los niños que requieren un seguimiento adicional y tratamiento. Aunque la hipertensión no es muy frecuente en niños, se recomienda medir la presión arterial, una vez al año, a partir de los tres años y hasta la adolescencia.

El tipo más frecuente de hipertensión en adultos de edad avanzada es la hipertensión sistólica aislada (presión sistólica ≥140 mm Hg y presión diastólica <90 mm Hg). Su patogénesis se relaciona con la pérdida de fibras de elastina en la aorta y la incapacidad de ésta para estirarse durante la sístole. La hipertensión sistólica no tratada se reconoce como un factor de riesgo importante para el accidente cardiovascular,

además de morbilidad y mortalidad cardiovascular en los adultos mayores.

La hipotensión ortostática o postural, que es un hallazgo físico y no una enfermedad, es la caída anómala de la presión arterial cuando el sujeto se pone de pie[13, 51]. En 1995, el Joint Consensus Committee of the American Autonomic Society y la American

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Después de completar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *hipotensión ortostática*.
- Describir las respuestas cardiovasculares, neurohumorales y musculares que sirven para mantener la presión arterial cuando se cambia de la posición supina a la erguida.
- Explicar cómo la deficiencia de líquido, medicamentos, envejecimiento, trastornos del SNA y el reposo en cama contribuyen al desarrollo de hipotensión ortostática.

Academy of Neurology definieron la hipotensión ortostática como la caída de 20 mm Hg o más en la presión sistólica, o un descenso de 10 mm Hg o más en la presión diastólica en los 3 min siguientes al cambio a la posición erguida[52]. Aunque esta es la definición aceptada ahora, no toma en cuenta la posibilidad de que distintos descensos en la presión arterial pueden ser sintomáticos o asintomáticos, según la presión en reposo en la posición supina. Tampoco considera los cambios de presión arterial ocurridos más de 3 min después de ponerse de pie. Por lo tanto, algunas autoridades consideran la presencia de síntomas ortostáticos (p. ej., mareo, síncope) más relevantes que el descenso numérico en la presión arterial[53].

Patogénesis

Después de cambiar de la posición supina a la vertical, cerca de 500 a 700 ml de sangre se desplazan por un instante a la parte inferior del cuerpo, con el

descenso consecuente en el volumen sanguíneo central y la presión arterial[13]. Mantener la presión arterial durante el cambio postural es bastante complejo, implica el inicio rápido de respuestas cardiovasculares, neurohumorales y musculares. Cuando se asume la posición de pie en ausencia de reflejos circulatorios o volumen sanguíneo normales, la sangre se estanca en la parte inferior del cuerpo, el gasto cardíaco cae, la presión arterial baja y el flujo sanguíneo al cerebro se vuelve insuficiente. Como resultado, puede haber síntomas de disminución en el flujo del SNC, sensación de desmayo, debilidad, náuseas, mareo, visión borrosa, palpitaciones y síncope (desmayo).

El descenso en la presión arterial que ocurre al ponerse de pie casi siempre es transitorio, dura varios ciclos cardíacos. Lo normal es que los barorreceptores situados en el tórax y el área del seno carotídeo perciban el descenso en la presión e inicien la constricción refleja de las venas y arteriolas, y aumentan la frecuencia cardíaca, lo que normaliza de nuevo la presión arterial. El ajuste inicial al estrés ortostático está mediado sólo por el SNA. Unos cuantos minutos después de permanecer de pie, la concentración sanguínea de ADH y neurotransmisores simpáticos aumentan como medida secundaria para asegurar el mantenimiento de la presión arterial normal en la posición de pie. En condiciones normales también se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona cuando se asume la posición vertical, aún más en situaciones de hipotensión ortostática.

El movimiento muscular de las extremidades también favorece el retorno venoso al corazón mediante el bombeo de la sangre desde las piernas. El ligero movimiento inconsciente del cuerpo y las piernas durante la bipedestación (balanceo postural) se reconoce como un factor importante para desplazar la sangre venosa de nuevo al corazón[13]. El cruzar las piernas, que implica la contracción de los músculos agonistas y antagonistas, es una forma sencilla y efectiva de aumentar el gasto cardíaco y por lo tanto, la presión arterial.

Etiología

Una gran variedad de trastornos, agudos y crónicos, se relacionan con la hipotensión ortostática. Aunque la hipotensión ortostática puede ocurrir en todos los grupos de edad, se ve más a menudo en los adultos de edad avanzada, sobre todo los enfermos y frágiles. Cualquier trastorno que reduzca el volumen sanguíneo, afecte la movilidad, cause inactividad prolongada o afecte la función del SNA también predispone a la hipotensión ortostática. Los

efectos adversos de los medicamentos, como los diuréticos, también son causas frecuentes de hipotensión ortostática[53].

Envejecimiento

La debilidad y el mareo al ponerse de pie son quejas frecuentes de los adultos mayores. Aunque la tolerancia ortostática se mantiene bien en los adultos mayores saludables, después de los 70 años existe una mayor tendencia a la inestabilidad en la presión arterial y la hipotensión postural. Aunque la hipotensión ortostática puede ser sistólica o diastólica, la vinculada con el envejecimiento parece ser sistólica con mayor frecuencia. Varias deficiencias en la respuesta circulatoria predisponen a este problema en los adultos mayores, como su capacidad disminuida para producir un aumento adecuado en la frecuencia cardíaca, el volumen por latido o la resistencia vascular periférica; disminución funcional de las bombas de músculo esquelético; y decremento del volumen sanguíneo. Como el flujo sanguíneo cerebral depende sobre todo de la presión sistólica, las personas con circulación cerebral alterada pueden tener síntomas de debilidad, ataxia, mareo y síncope cuando su presión arterial cae, incluso un poco. Esto puede suceder en adultos mayores inmovilizados, aún por períodos cortos, o los que tienen hipovolemia por la ingestión insuficiente de líquido o por el consumo excesivo de diuréticos. Se observa más a menudo en adultos mayores que viven en una institución (hasta en un 68%), comparados con los que viven en la comunidad (6%)[53].

Volumen sanguíneo reducido

La hipotensión ortostática a menudo es un signo temprano de la disminución del volumen sanguíneo o la deficiencia de líquido. Cuando el volumen sanguíneo disminuye, el compartimiento vascular se llena sólo en parte. Aunque el gasto cardíaco sea adecuado, si la persona está en posición horizontal y se pone de pie, a veces disminuye causando debilidad y desmayo. Las causas frecuentes de hipotensión ortostática relacionada con hipovolemia son el uso excesivo de diuréticos, diaforesis excesiva, pérdida gastrointestinal de líquido por vómito y diarrea, y pérdida de volumen de líquido por el reposo en cama prolongado.

Reposo en cama y alteración de la movilidad

El reposo en cama prolongado induce una reducción del volumen plasmático; reduce el tono venoso, causa un fallo en la vasoconstricción periférica y causa

debilidad de los músculos esqueléticos que soportan las venas y ayudan al retorno de la sangre al corazón. La pérdida de condición física se pierde incluso después de períodos cortos de reposo en cama. Luego de 3 a 4 días, el volumen sanguíneo disminuye. La pérdida del tono muscular vascular y esquelético es menos predecible, pero es probable que se vuelva máxima después de unas 2 semanas de reposo en cama. La intolerancia ortostática es un problema conocido del vuelo espacial, un riesgo potencial después de reingresar al campo gravitatorio del planeta.

Hipotensión inducida por fármacos

Los fármacos antihipertensivos y los psicotrópicos son la causa más frecuente de hipotensión ortostática crónica. En la mayoría de los casos, la hipotensión ortostática se tolera bien. Sin embargo, si la hipotensión causa mareo o síncope, la dosis del fármaco casi siempre se reduce o se cambia por otro.

Trastornos del sistema nervioso autónomo

El SNS tiene un papel esencial en el ajuste a la posición vertical. La estimulación simpática aumenta la frecuencia y la contractilidad cardíacas, y causa constricción de las venas y arteriolas periféricas. La hipotensión ortostática causada por la disfunción del SNA es frecuente en las neuropatías diabéticas causadas por diabetes mellitus, después de lesión o enfermedad de la médula espinal o como resultado de un accidente vascular cerebral en el que se interrumpe la señal simpática del tallo encefálico. La American Autonomic Society y la American Academy of Neurology distinguieron tres formas de disfunción primaria del SNA: (1) fallo automático puro, definida como una causa esporádica e idiopática de hipotensión ortostática persistente y otras manifestaciones de fallo autonómico, como la retención urinaria, impotencia o transpiración disminuida; (2) enfermedad de Parkinson con fallo automático; y (3) atrofia sistémica múltiple (síndrome de Shy-Drager)[52]. El síndrome de Shy-Drager casi siempre se desarrolla en la edad madura o avanzada como hipotensión ortostática relacionada con movimientos descoordinados, incontinencia urinaria, estreñimiento y otros signos de deficiencia neurológica referibles a los sistemas corticoespinal, extrapiramidal, corticobulbar y cerebeloso.

PUNTOS CLAVE

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

- La hipotensión ortostática o postural es una caída anómala de la presión arterial cuando se asume la posición vertical debido al estancamiento de sangre en la parte inferior del cuerpo.
- La hipotensión ortostática puede acompañarse de un descenso en la perfusión cerebral que causa una sensación de desmayo, mareo y en algunos casos, desmayo. Representa una amenaza particular para las caídas entre los adultos mayores.

Diagnóstico

La hipotensión ortostática puede valorarse con el método auscultatorio para medir la presión arterial. Las mediciones deben hacerse cuando la persona está en posición supina, después de estar de pie por 1 min y de nuevo luego de permanecer de pie por 3 min[53]. Como se requieren cerca de 5 min a 10 min para que la presión arterial se estabilice después de acostarse, se recomienda que el paciente permanezca acostado durante este tiempo antes de ponerse de pie. Es muy recomendable contar con una segunda persona cuando se mida la presión arterial en posición vertical para prevenir lesiones en caso que el paciente se desmaye. Puede usarse la posición sedente en personas incapaces de ponerse de pie, pero es posible que los cambios en la presión arterial pasen inadvertidos.

La detección de la hipotensión ortostática requiere múltiples mediciones de la presión arterial en distintas condiciones.[51] La hora del día es importante porque la hipotensión postural a menudo es más marcada cuando la persona se levanta de la cama. El al aumento y el alcohol también pueden exacerbar la hipotensión ortostática, al igual que las actividades que aumentan la presión intratorácica (micción, defecación, tos). La respuesta hipotensa ortostática puede ser inmediata o tardía. A veces se requieren bipedestación prolongada o una prueba en mesa inclinada para detectar una respuesta tardía. Con la mesa inclinada, la persona acostada puede cambiarse a la posición vertical sin movimiento voluntario cuando se eleva la mesa. La mesa inclinada también tiene la ventaja de regresar en forma rápida y segura a la posición horizontal a las personas con una caída profunda en la presión arterial.

La respuesta de la frecuencia cardíaca al cambio postural puede aportar información valiosa sobre la causa de la hipotensión ortostática[51]. Un aumento mínimo en la frecuencia cardíaca (<10 lpm) en presencia de hipotensión

sugiere función alterada del barorreflejo, mientras que la taquicardia (>100 lpm) sugiere deficiencia de volumen o intolerancia ortostática. Debido a la hipofunción del barorreflejo relacionado con la edad, la ausencia de un aumento en la frecuencia cardíaca no descarta la deficiencia de volumen en un paciente geriátrico[51].

Las personas con una caída postural de la presión arterial suficiente para calificar como hipotensión ortostática deben evaluarse para identificar la causa y la gravedad del trastorno. Debe hacerse un interrogatorio para obtener información sobre síntomas, sobre todo mareo y antecedente de síncope y caídas; trastornos médicos, en particular aquellos como la diabetes mellitus que predisponen a la hipotensión ortostática; consumo de medicamentos por prescripción o disponibles en mostrador; y síntomas de disfunción del SNA, como disfunción eréctil o vesical. La exploración física debe documentar la presión arterial en ambos brazos y la frecuencia cardíaca en posiciones supina, sedente y de pie, y debe registrar la presencia de síntomas. La vigilancia ambulatoria no invasiva de la presión arterial durante 24 h puede usarse para determinar las respuestas de la presión arterial a otros estímulos de la vida diaria, como ingestión de alimentos y esfuerzo.

Tratamiento

El tratamiento de la hipotensión ortostática casi siempre se enfoca en aliviar la causa o si esto es imposible, en ayudar a las personas a desarrollar estrategias para manejar el trastorno y prevenir caídas y lesiones. Deben evitarse los medicamentos que predisponen a la hipotensión postural. La corrección de la deficiencia de líquido y la prueba con distintos antihipertensivos son ejemplos de medidas diseñadas para corregir la causa. Las medidas diseñadas a ayudar a las personas a prevenir las caídas ortostáticas sintomáticas de la presión arterial incluyen ambulación gradual para permitir que el sistema circulatorio se ajuste (o sea, sentarse en el borde de la cama varios minutos y mover las piernas para iniciar la función de la bomba muscular esquelética antes de ponerse de pie); evitar situaciones que favorezcan la vasodilatación excesiva (p. ej., ingerir alcohol, ejercicio vigoroso en ambientes cálidos), diaforesis o pérdida de líquidos corporales. Las pantimedias elásticas bien ajustadas o una prenda de soporte abdominal ayudan a prevenir el estancamiento sanguíneo en las extremidades inferiores y el abdomen.

Puede recurrirse al tratamiento farmacológico cuando los métodos conservadores fallan. Pueden usarse varios tipos de fármacos[53]. Los

mineralocorticoides (p. j., fludrocortisona) pueden usarse para reducir la pérdida de sal y agua, y es probable que aumenten la sensibilidad α-adrenérgica. Los agonistas del receptor 2 para vasopresina (desmopresina en aerosol nasal) pueden usarse para reducir la poliuria nocturna. Pueden usarse fármacos simpaticomiméticos con acción directa en los vasos de resistencia (p. ej., fenilefrina, noradrenalina, clonidina) o en los vasos de capacitancia (p. ej., dihidroergotamina). Muchos de estos compuestos tienen efectos colaterales indeseables. El octreótido, un análogo de la somatostatina que inhibe la liberación de péptidos gastrointestinales vasodilatadores, puede ser útil en personas con hipotensión posprandial.

RESUMEN

La hipotensión ortostática se refiere al descenso anómalo en las presiones sistólica y diastólica que ocurre al asumir la posición vertical. Una consideración importante en la hipotensión ortostática es la presencia de mareo y síncope. Entre los factores que contribuyen a su presencia están la disminución del volumen de líquido, medicamentos, envejecimiento, función defectuosa del SNA y efectos de la inmovilidad. El diagnóstico de la hipotensión ortostática se basa en las mediciones de la presión arterial en

posiciones supina y vertical, así como en los antecedentes de síntomas, consumo de medicamentos y enfermedades que contribuyen a la caída postural de la presión arterial. El tratamiento incluye la corrección de las causas reversibles y la asistencia a la persona para que compense el trastorno y prevenga caídas y lesiones.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un hombre afroamericano de 47 años de edad, ejecutivo en una firma legal, se mide la presión en un programa de detección y le informan que su presión es de 142/90 mm Hg. Su padre y su hermano mayor tienen hipertensión, y sus abuelos paternos tienen antecedente de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. El paciente disfruta alimentos salados y usa de manera rutinaria el salero para agregar sal a las comidas que su esposa prepara, bebe alrededor de cuatro cervezas mientras ve televisión por la noche y aumentó 6,8 kg el año previo. Aunque su familia lo ha animado a realizar actividades físicas, él señala que está demasiado ocupado o demasiado cansado.
   A. De acuerdo con las directrices del JNC 7, ¿en qué categoría está la presión arterial de este paciente?
   B. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la hipertensión?
   C. Explicar cómo el aumento en la ingestión de sal podría contribuir a su aumento en la presión arterial.
   D. ¿Qué cambios en el estilo de vida se le sugerirían al paciente? Explicar la justificación de las sugerencias.
2. Una mujer de 36 años de edad entra a la clínica, se queja de cefalea y de no sentirse bien. Su presión arterial es 175/90 mm Hg. Los

resultados de sus pruebas renales son anómalos y las pruebas de seguimiento confirman que tiene estrechamiento de la arteria renal izquierda.

A. ¿La hipertensión de esta mujer se clasificaría como primaria o secundaria?

B. Explicar los mecanismos fisiológicos subyacentes al aumento de la presión arterial.

3. Una mujer de 75 años de edad residente en una institución de cuidados prolongados tiene múltiples problemas de salud, incluidos diabetes, hipertensión e insuficiencia cardíaca. A últimas fechas se ha sentido mareada cuando se levanta y casi se ha caído en varias ocasiones. Su familia está preocupada y desean saber por qué sucede esto y qué pueden hacer para prevenir que la paciente se caiga y se fracture la cadera.

A. ¿Cómo se valoraría a esta paciente para detectar hipotensión ortostática?

B. ¿Cuáles son las causas de hipotensión ortostática en los adultos mayores?

C. ¿Cómo contribuyen las enfermedades y el tratamiento de esta paciente a su hipotensión ortostática?

Referencias

1. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 168–169, 191–241). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Frehlich E. D., Ventura H. O. (2008). *Hypertension: An atlas of investigation on management* (pp. 15–57). Clinical Publishing. Retrieved May 1, 2011, from Ebook Library.
3. Grim C. E., Grim C. M. (2001). Accurate and reliable blood pressure measurement in the clinic and home: The key to hypertension control. In Hollenberg N. (Ed.), *Hypertension: Mechanisms and management* (3rd ed., pp. 315–324). Philadelphia, PA: Current Medicine.
4. Staesen J. A., Wang J., Bianchi G., et al. (2003). Essential hypertension. *Lancet* 361, 1629–1641.
5. Hojo Y., Noma S., Ohki T., et al. (1997). Autonomic nervous system activity in essential hypertension: A comparison between dippers and non-dippers. *Journal of Human Hypertension* 11, 665–671.
6. Verdecchia P., Schillaci G., Porcella C. (1991). Dippers versus non-dippers. *Hypertension* 9(Suppl. 8), S42–S44.
7. Hendler J. (2009). The importance of accurate blood pressure measurement. *The Permanente Journal* 13, 51–54.
8. Pickering T. G, White W. B. on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. (2010). When and how the use of self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of the American Society of Hypertension* 4, 56–61.
9. National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services (NIH publication 03-5233). [On-line.] Available at:

www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf. Accessed April 29, 2011.
10. Pickering T. G., Shimbo D., Haas D. (2006). Ambulatory blood-pressure monitoring. *The New England Journal of Medicine* 354, 2368–2374.
11. Vassan R. S., Larson M. G., Leip E. P., et al. (2001). Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 358, 1682–1686.
12. American Diabetes Association. (2010). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 33(Suppl. 1), 1.
13. Voctor R. (2012). Systemic hypertension. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease* (9th ed., pp. 886–892, 935–974). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
14. Tanira M., Balushi K. A. (2005). Genetic variations related to hypertension: A review. *Journal of Human Hypertension* 19, 7–19.
15. Burt V. L., Whelton P., Rocella E. J., et al. (1995). Prevalence of hypertension in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–91. *Hypertension* 25, 305–313.
16. Stein C. M., Lang C., Hong-Guang X, et al. (2001). Hypertension in black people: Study of specific genotypes and phenotypes will provide a greater understanding of interindividual and interethnic variability in blood pressure regulation than studies based on race. *Pharmacogenetics* 11, 95–110.
17. Rao S., Cherukuri M., Mayo H. G. (2007). What is the best treatment for hypertension in African Americans? *The Journal of Family Practice* 56, 149–151.
18. Gadegbeku C. A., Lea J. P. (2005). Update on disparities in the pathophysiology and management of hypertension: Focus on African Americans. *Medical Clinics of North America* 89, 921–933.
19. Handelsman Y. (2008). Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicologic Pathology* 13, 18–21.
20. Valensi P. (2005). Hypertension, single sugars and fatty acid. *Journal of Human Hypertension* 19, 55–59.
21. Sowers J. R., Frohlich E. D. (2004). Insulin and insulin resistance: Impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America* 88, 63–82.
22. Natali A., Ferrannini E. (2004). Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Endocrine and Metabolic Clinics of North America* 33, 417–429.
23. Maitra A. (2010). Blood vessels. In Kumar R., Abbas A., DeLancy A., et al. *Pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 1133–1139). Philadelphia, PA: Saunders.
24. Katori M., Majima M. (2006). A missing link between high salt intake and blood pressure increase. *Journal of Pharmacological Sciences* 100, 370–390.
25. Kotchen T. A. (2005). Contributions of sodium and chloride to NaCl-induced hypertension. *Hypertension* 45, 849–850.
26. Elliott P., Stamler S., Nichols R., et al. (1996). INTERSALT revisited: Further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *British Medical Journal* 312, 1249–1253.
27. Sacks F. M., Svetkey L. P., Vollmer W. M., et al. (2001). Effects on blood pressure of reduced sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *The New England Journal of Medicine* 344, 3–10.
28. Bogart Y., Linas S. (2009). The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nephrology* 5, 101–111.
29. Rahmouni K., Correla M. L. G., Haynes W. G., et al. (2005). Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. *Hypertension* 45, 9–14.
30. Beilin L. J., Puddey I. B. (2006). Alcohol and hypertension: An update. *Hypertension* 47, 1035–1038.
31. Fujita N., Takei Y. (2011). Alcohol consumption and metabolic syndrome. *Hepatology Research* 41, 287–295.
32. INTERSALT Cooperative Research Group. (1988). INTERSALT: An international study of electrolyte

excretion and blood pressure. Results of 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *British Medical Journal* 297, 319–328.
33. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D., et al. (2010). Pathophysiology of resistant hypertension: The role of sympathetic nervous system. *International Journal of Hypertension* 2011, 1–7.
34. Fava C., Montagnana M., Favaloro E., et al. (2011). Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 37, 280–297.
35. Endres M., Heuschmann P., Laufs U., et al. (2011). Primary prevention of stroke: Blood pressure, lipids, and heart failure. *European Heart Journal* 32, 545–555.
36. Wong T. Y., Mitchell P. (2004). Hypertensive retinopathy. *The New England Journal of Medicine* 351, 2310–2317.
37. Griffith T. F., Klassen P. S., Franklin S. S. (2005). Systolic hypertension: An overview. *American Heart Journal* 149, 769–775.
38. Onusko E. (2003). Diagnosing secondary hypertension. *American Family Physician* 67, 67–74.
39. Prisant L. M., Szerlip H. M., Mulloy L. L. (2006). Fibromuscular dysplasia: An uncommon cause of secondary hypertension. *Journal of Clinical Hypertension* 81, 894–898.
40. Mitsnefes M. M. (2006). Hypertension in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America* 53, 493–512.
41. Chasan-Taber L., Willet W. C., Manson J. E. (1996). Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 94, 483–489.
42. Badr K. F., Brenner B. M. (2008). Vascular injury to the kidney. In Fauci A, Kasper D, Longo D. L., et al., (Eds.), *Harrison's principals of internal medicine* (17th ed.). New York: McGraw Hill; chap 280.
43. Gifford R. W., Jr. (Chair). (2000). *National High Blood Pressure Working Group report on high blood pressure in pregnancy*. NIH publication no. 00-3029. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
44. Leeman L., Fontaine P. (2008) Hypertensive disorders in pregnancy. *American Family Physician* 78(1), 93–100.
45. Luma G. B., Spiotta R. T. (2006). Hypertension in children and adolescents. *American Family Physician* 73, 1158–1168.
46. Newburger J. (2006). Preventative heart disease: Dyslipidemia and hypertension (systemic). In Keane J., Lock J., Fyler D. (Eds.), *Nada's pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 377–383). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
47. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114, 555–576.
48. National Center for Health Statistics. (2000). 2000 CDC growth charts: United States. [On-line.] Available at: www.cdc.gov/growthcharts. Accessed May 1, 2011.
49. Maddens M., Imam K., Ashkar A. (2005). Hypertension in the elderly. *Primary Care Clinics in Office Practice* 32, 723–753.
50. Dickerson L. M., Gibson M. V. (2005). Management of hypertension in older persons. *American Family Physician* 71, 469–476.
51. Mukai S., Lipsitz L. A. (2002). Orthostatic hypotension. *Clinics in Geriatric Medicine* 19, 253–268.
52. American Autonomic Society and American Academy of Neurologists. (1996). Consensus statement of the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 46, 1470.
53. Figuero J., Basford J., Low P. (2010). Preventing and treating orthostatic hypertension: As easy as A, B_{12}, C. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 75, 298–306.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función cardíaca

32

Jaclyn Conelius

TRASTORNOS DEL PERICARDIO
- Pericarditis aguda
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico*
  - *Tratamiento*
- Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco
  - *Patogénesis*
  - *Diagnóstico*
  - *Tratamiento*
- Pericarditis constrictiva
  - *Etiología y manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico*

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA
- Circulación coronaria
  - *Arterias coronarias*
  - *Suministro y demanda miocárdicas de oxígeno*
  - *Valoración del flujo sanguíneo coronario y perfusión miocárdica*
  - *Ateroesclerosis coronaria y patogénesis de la enfermedad arterial coronaria*
- Síndrome coronario agudo
  - *Cambios electrocardiográficos*

Biomarcadores séricos
Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
Tratamiento del síndrome coronario agudo
Período de recuperación posterior al infarto
Rehabilitación cardíaca
Cardiopatía isquémica crónica
Angina estable
Isquemia de miocardio asintomática
Angina variante (por espasmo vascular)
Dolor precordial con angiografía coronaria normal
Miocardiopatía isquémica
Diagnóstico
Tratamiento
MIOCARDIOPATÍAS
Miocardiopatías primarias
Miocardiopatías genéticas
Miocardiopatías mixtas (genéticas y no genéticas)
Miocardiopatías adquiridas
Miocardiopatías secundarias
TRASTORNOS INFECCIOSOS E INMUNITARIOS
Endocarditis infecciosa
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Cardiopatía reumática
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento y prevención
CARDIOPATÍA VALVULAR
Trastornos hemodinámicos
Trastornos de la válvula mitral
Estenosis valvular mitral
Insuficiencia valvular mitral
Prolapso de la válvula mitral
Trastornos valvulares aórticos
Estenosis valvular aórtica

Insuficiencia valvular aórtica
ENFERMEDAD CARDÍACA EN LACTANTES Y NIÑOS
Desarrollo embrionario del corazón
Circulación fetal y perinatal
Defectos cardíacos congénitos
Fisiopatología
Manifestaciones y tratamiento
Tipos de defectos
Adultos con cardiopatía congénita
Enfermedad de Kawasaki
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en varones y mujeres en Estados Unidos. Debido a los avances económicos, estructuras sociales y demografía, los países con ingresos bajos y medios experimentan un aumento acelerado en al ECV, ya rebasan las enfermedades infecciosas[1]. Se calcula que los costos directos e indirectos de la ECV tan sólo en Estados Unidos llegaron a 316 400 millones de dólares en 2010[2]. Para reducir este incremento en la morbilidad, mortalidad y costo, pueden ser útiles las estrategias como las medidas de salud pública para la población, programas preventivos para los subgrupos de alto riesgo y la asignación de recursos para tratamientos de la ECV[1].

En un intento por enfocarse en los problemas cardíacos frecuentes que afectan a personas de todos los grupos de edad, este capítulo se organizó en 6 secciones: trastornos del pericardio, enfermedad arterial coronaria (EAC), miocardiopatías, trastornos infecciosos e inmunitarios del corazón, cardiopatía valvular y enfermedad cardíaca en lactantes y niños.



TRASTORNOS DEL PERICARDIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los objetivos siguientes:

- Caracterizar la función del pericardio.
- Comparar las manifestaciones clínicas de la pericarditis aguda y la

crónica.

- Describir el impacto fisiológico del derrame pleural en la función cardíaca y vincularlo con el peligro para la vida que representa el taponamiento cardíaco.

El pericardio, a veces llamado *saco pericárdico*, es una membrana serosa de doble capa que aísla el corazón de otras estructuras torácicas, mantiene su posición en el tórax, previene que se llene en demasía y sirve como barrera contra la infección. El pericardio tiene 2 capas: una capa interna delgada, el *pericardio visceral*, que se adhiere al epicardio; y una capa fibrosa externa, el *pericardio parietal*, que se une a los grandes vasos que entran y salen del corazón, al esternón y al diafragma. Estas 2 capas del pericardio están separadas por un espacio potencial, la *cavidad pericárdica*, que contiene cerca de 50 ml de líquido seroso. Este líquido actúa como lubricante que previene la fricción cuando el corazón se contrae y se relaja. Aunque el pericardio tiene poco suministro sanguíneo, está bien inervado y su inflamación causa dolor intenso[3].

El pericardio está sujeto a muchos de los procesos patológicos (p. ej., trastornos congénitos, infecciones, traumatismos, mecanismos inmunitarios y enfermedad neoplásica) que afectan a otras estructuras del cuerpo. Los trastornos pericárdicos a menudo se relacionan o derivan de otra enfermedad del corazón o estructuras circundantes (recuadro 32-1).

RECUADRO 32-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PERICÁRDICOS

Inflamación

Pericarditis inflamatoria aguda

1. Infecciosa
   Viral (echovirus, virus Coxsackie y otros). Bacteriana (p. ej., tuberculosis, estafilococos, estreptococos).
   Micótica.
2. Trastornos inmunitarios y del colágeno
   Fiebre reumática.
   Artritis reumatoide.

Lupus eritematoso sistémico.

3. Trastornos metabólicos
   Uremia y diálisis.
   Mixedema.
4. Isquemia y lesión tisular
   Infarto de miocardio.
   Cirugía cardíaca.
   Traumatismo torácico.
5. Agentes físicos y químicos
   Radioterapia.
   Reacciones adversas a fármacos como hidralazina, procainamida y anticoagulantes.
   Pericarditis inflamatoria crónica.
   Puede relacionarse con la mayoría de los agentes que producen una respuesta inflamatoria.

Enfermedad neoplásica

1. Primaria.
2. Secundaria (p. ej., carcinoma pulmonar o mamario, linfoma).

Trastornos congénitos

1. Ausencia completa o parcial del pericardio.
2. Quistes pericárdicos congénitos.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DEL PERICARDIO

- El pericardio aísla el corazón de otras estructuras torácicas, mantiene su posición en el tórax e impide que se llene demasiado.
- Las 2 capas del pericardio están separadas por una película delgada de líquido seroso que impide la fricción entre las capas visceral y parietal del pericardio.
- Los trastornos que causan inflamación del pericardio interfieren con las propiedades reductoras de la fricción del líquido pericárdico y causan dolor.
- Los trastornos que aumentan el volumen de líquido en el saco

pericárdico interfiere con el llenado cardíaco, por lo que reducen el gasto cardíaco.

Pericarditis aguda

La pericarditis es un proceso inflamatorio del pericardio. La *pericarditis aguda*, definida por signos y síntomas causados por la inflamación pericárdica con evolución menor de 2 semanas, puede presentarse como una enfermedad aislada o como resultado de la enfermedad sistémica. Las infecciones virales (sobre todo las infecciones con virus Coxsackie y echovirus) son la causa más frecuente de pericarditis y quizá sean el origen en muchos de los casos clasificados como idiopáticos. Otras causas de pericarditis aguda incluyen infecciones bacterianas o micobacterianas, enfermedades del tejido conectivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), uremia, cirugía cardíaca, invasión neoplásica del pericardio, radiación, traumatismo, toxicidad farmacológica y procesos inflamatorios contiguos del miocardio o pulmón[3, 4].

Como otros trastornos inflamatorios, la pericarditis aguda a menudo se relaciona con aumento en la permeabilidad capilar. Los capilares que irrigan el pericardio seroso se vuelven permeables, permiten la salida de proteínas plasmáticas, incluido el fibrinógeno, hacia el espacio pericárdico. Esto causa un exudado de tipo y cantidad variables, según el agente causal. La pericarditis aguda a menudo se relaciona con un exudado fibrinoso (contiene fibrina) (figura 32-1), que se cura por resolución o progresa hasta la formación de tejido cicatricial y adherencias entre las capas del pericardio seroso. La inflamación también puede afectar de miocardio superficial y la pleura adyacente.

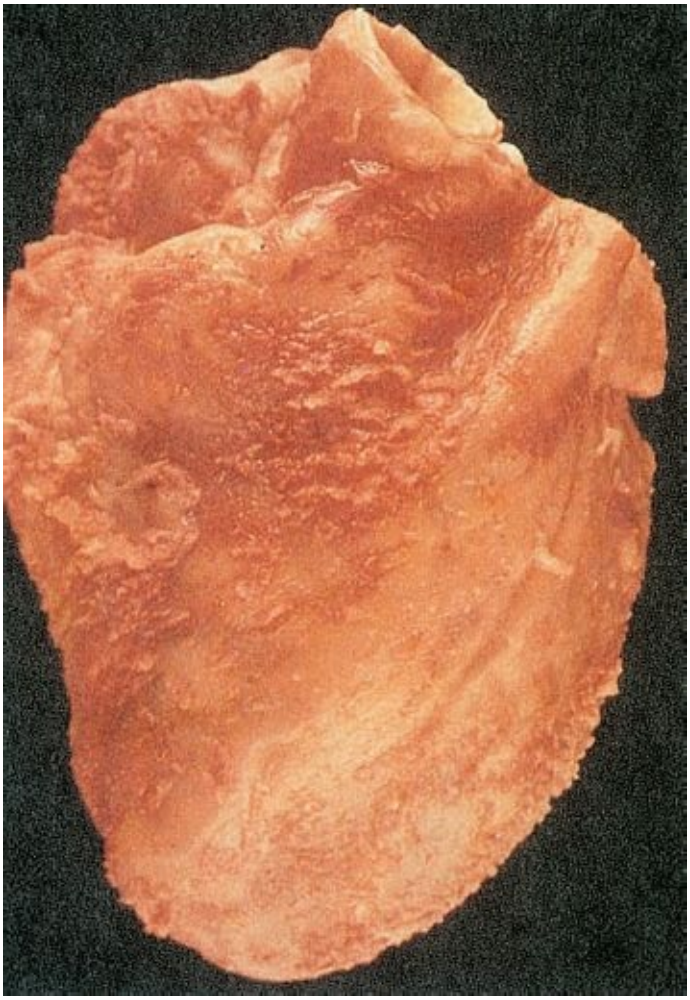


FIGURA 32-1 • Pericarditis fibrosa. El corazón de un paciente que murió por uremia tiene exudado fibrinoso y encrespado que cubre el pericardio visceral (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 534). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la pericarditis aguda incluyen una tríada de dolor torácico, frote pericárdico y cambios electrocardiográficos (ECG). Los hallazgos clínicos varían según el agente causal. Casi todas las personas con pericarditis aguda tienen dolor torácico. Por lo general, el dolor es de inicio súbito y de tipo agudo, se localiza en el área precordial y puede irradiarse al cuello, espalda, abdomen o costado. El dolor en la cresta escapular puede ser resultado de la irritación del nervio frénico. Por lo general, el dolor se intensifica con la respiración profunda, tos, deglución y cambios posturales a causa de las variaciones en el retorno venoso y el llenado cardíaco. El paciente a menudo encuentra alivio sentado e inclinado al frente. Es importante

distinguir el dolor torácico de la pericarditis del causado por infarto de miocardio agudo o embolia pulmonar.

Diagnóstico

El diagnóstico de la pericarditis aguda se basa en las manifestaciones clínicas, ECG, radiografía torácica y ecocardiografía. El frote pericárdico, a menudo descrito como agudo o chirriante, se debe al roce y fricción entre las superficies pericárdicas inflamadas. Por lo general, el frote se describe con 3 componentes que corresponden a la sístole auricular, sístole ventricular y llenado rápido del ventrículo. Como se debe al roce de las superficies pericárdicas inflamadas, es improbable que los derrames voluminosos causen el frote. Salvo en la pericarditis urémica, los cambios ECG en la pericarditis casi siempre evolucionan por 4 etapas progresivas: elevaciones difusas del segmento ST y depresión del segmento PR; normalización de los segmentos ST y PR; inversiones diseminadas de la onda T; y normalización de las ondas T. Además puede haber marcadores de laboratorio de la inflamación sistémica, como el aumento en el conteo leucocítico, aumento de la velocidad de eritrosedimentación (VES) y elevación de la proteína C reactiva (PCR)[4]. No en todos los casos aumenta la PCR. Sin embargo, puede emplearse para vigilar la actividad de la enfermedad y la duración del tratamiento necesario[5].

Tratamiento

La pericarditis idiopática aguda a menudo se autolimita y se presume que es de origen viral. Por lo general, los síntomas se corrigen con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)[3, 4]. Puede agregarse colchicina al régimen terapéutico, también se ha observado que beneficia a las personas con respuesta lenta a los AINE. La colchicina tiene efectos antiinflamatorios porque impide la polimerización de los microtúbulos, lo que causa inhibición de la migración leucocítica y la fagocitosis. En caso de infección, se prescriben antibióticos específicos para el agente causal. Pueden utilizarse corticoesteroides en personas con enfermedad del tejido conectivo o pericarditis sintomática grave que no responde a los AINE y la colchicina. Si es posible, los corticoesteroides deben evitarse porque su empleo se relaciona con un mayor número de recurrencias si la causa no es autoinmunitaria. Sin embargo, si no es posible evitarlos, sólo debe administrarse un curso corto de corticoesteroides.

La *pericarditis recidivante* ocurre hasta en el 30% de los pacientes con pericarditis aguda que responden de manera satisfactoria al tratamiento[3]. Una minoría de estas personas desarrolla episodios recurrentes de dolor

pericárdico, que a veces puede ser crónico y debilitante. El proceso a menudo se relaciona con trastornos autoinmunitarios, como lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerodermia y mixedema, pero también puede ocurrir después de pericarditis viral. El tratamiento incluye antiinflamatorios como los AINE al principio y luego con colchicina. Si la recurrencia continúa, está indicada la profilaxis con colchicina. Si ésta resulta intolerable, puede iniciarse un corticoesteroide en dosis baja[3].

Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco

El *derrame pericárdico* es la acumulación de líquido en la cavidad pericárdica, casi siempre como resultado de un proceso inflamatorio o infeccioso. También puede ser consecuencia de neoplasias, cirugía cardíaca, traumatismo, ruptura cardíaca por infarto de miocardio y aneurisma disecante de la aorta. La cavidad pericárdica tiene poca reserva de volumen. La relación presiónvolumen entre los volúmenes pericárdico y cardíaco normales puede alterarse mucho con una pequeña cantidad de líquido una vez que se alcanzan niveles críticos de derrame. Como las cámaras derechas del corazón se llenan con presiones inferiores a las del lado izquierdo, los aumentos en la presión casi siempre se reflejan en los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha antes de igualarse.

Patogénesis

La cantidad de líquido, la rapidez con la que se acumula y la elasticidad del pericardio determinan el efecto del derrame en la función cardíaca. Los derrames pericárdicos pequeños pueden mantenerse asintomáticos o causar manifestaciones clínicas. Un derrame, incluso grande, que se desarrolla despacio puede causar pocos o ningún síntoma, siempre que el pericardio pueda estirarse y evite la compresión del corazón. Sin embargo, la acumulación súbita, incluso de 200 ml, puede elevar la presión intracardíaca hasta niveles que limitan mucho el retorno venoso al corazón[4]. Los síntomas de compresión cardíaca también pueden aparecer con pequeñas acumulaciones de líquido si el pericardio está engrosado por tejido cicatricial o por infiltración neoplásica.

El derrame pericárdico puede producir un trastorno llamado *taponamiento cardíaco*, en el que el corazón se comprime por la acumulación de líquido, pus o sangre en el saco pericárdico. Este trastorno que pone en peligro la vida puede ser consecuencia de infecciones, neoplasias y

hemorragia[3, 4]. El taponamiento cardíaco eleva la presión intracardíaca, lo que limita cada vez más el llenado diastólico ventricular, con descenso del volumen por latido y el gasto cardíaco. La gravedad del trastorno depende de la cantidad de líquido y la frecuencia con el que se acumule.

La acumulación significativa de líquido en el pericardio induce aumento en la estimulación adrenérgica, lo que causa taquicardia y aumento de la contractilidad cardíaca. Se incrementa la presión venosa central, hay distensión venosa yugular, se reduce la presión arterialsistólica, la presión del pulso se estrecha y aparecen los signos de *shock* circulatorio. Es probable que los ruidos cardíacos se amortigüen por los efectos aislantes del líquido pericárdico y por la hipofunción cardíaca. Las personas con taponamiento cardíaco de desarrollo lento casi siempre se encuentran graves, pero no al extremo que se observa en los que tienen taponamiento de desarrollo rápido.

Diagnóstico

Un hallazgo diagnóstico clave es el *pulso paradójico,* o exageración de la variación normal en el volumen del pulso con la respiración[3, 4]. En condiciones normales, el descenso de la presión intratorácica que ocurre durante la inspiración acelera el flujo venoso, lo que aumenta el llenado auricular y ventricular derechos. Esto hace que el tabique interventricular se abombe hacia la izquierda y reduzca un ligero descenso del llenado ventricular, el volumen por latido y la presión arterialsistólica. En el taponamiento cardíaco, el ventrículo izquierdo (VI) está comprimido desde dentro por el desplazamiento del tabique interventricular y desde fuera por el líquido en el pericardio (figura 32-2). Esto produce un marcado descenso en el llenado ventricular izquierdo y en el volumen por latido ventricular izquierdo, a menudo menos de un latido después del inicio de la inspiración. El pulso paradójico puede identificarse por palpación, esfigmomanometría con manguito o mediante la vigilancia de la presión arterial. En caso de pulso paradójico, el pulso palpado en la arteria carótida o la femoral se debilita o desaparece durante la inspiración y se fortalece durante la espiración. La palpación sólo permite una estimación general de la magnitud del pulso paradójico. Se obtiene una valoración más sensible cuando se emplea el manguito para medir la presión arteriala fin de comparar los ruidos de Korotkoff durante la inspiración y la espiración, un descenso mayor de 10 mm Hg en la presión sistólica durante la inspiración sugiere taponamiento. La vigilancia de la presión arterial permite visualizar la onda de presión arterial y medir la caída de la presión durante la inspiración.

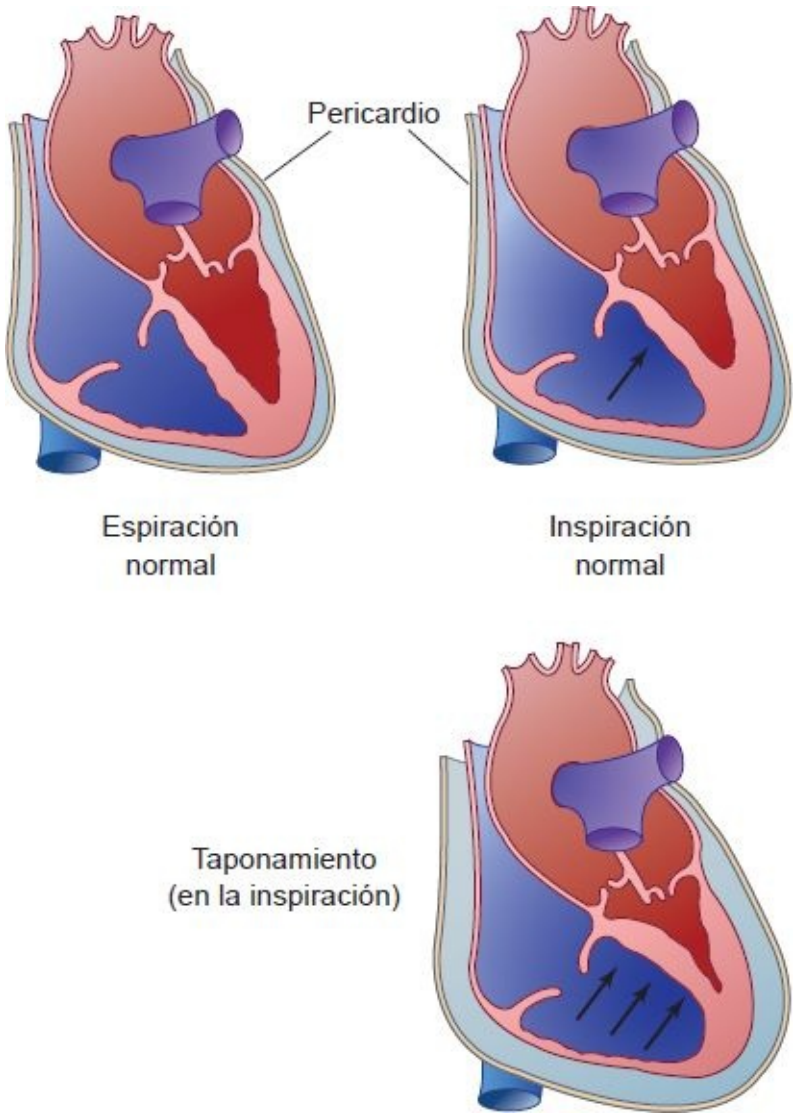


FIGURA 32-2 • Efectos de la respiración y el taponamiento cardíaco en el llenado ventricular y el gasto cardíaco. Durante la inspiración, aumenta el flujo venoso hacia el lado derecho del corazón, lo que hace que el tabique interventricular se abulte hacia el VI. Esto reduce el volumen VI, con descenso subsiguiente en el volumen por latido. En el taponamiento cardíaco, el líquido del saco pericárdico comprime aún más el VI, lo que exagera el descenso inspiratorio normal en el volumen por latido y la presión arterialsistólica.

La ecocardiografía es un método rápido, exacto y muy utilizado para evaluar el derrame pericárdico. La ECG a menudo revela cambios inespecíficos en la onda T y voltaje bajo de QRS. Por lo general, en la radiografía torácica sólo es posible detectar los derrames moderados a grandes.

Tratamiento

El tratamiento de los derrames pericárdicos depende de la progresión a

taponamiento cardíaco. En los derrames pericárdicos pequeños o cuando el taponamiento cardíaco es leve, los AINE, colchicina o corticoesteroides pueden minimizar la acumulación de líquido. El tratamiento inicial de elección es la pericardiocentesis, o extracción de líquido del saco pericárdico, a menudo con ayuda ecocardiográfica. La pericardiocentesis cerrada, que se realiza con una aguja introducida a través de la pared torácica, puede ser una medida urgente que salve la vida en el taponamiento cardíaco grave. La pericardiocentesis abierta puede emplearse para los derrames recurrentes o loculados (o sea, los confinados a uno o más sacos en el espacio pericárdico); durante este procedimiento puede realizarse una biopsia y crear una ventana pericárdica. Puede recurrirse a la aspiración y análisis de laboratorio del líquido pericárdico para identificar el agente causal.

Pericarditis constrictiva

En la pericarditis constrictiva se desarrolla tejido cicatricial fibroso y calcificado entre las capas visceral y parietal del pericardio seroso. Con el tiempo, el tejido cicatricial se contrae e interfiere con el llenado diastólico del corazón, momento en el cual el gasto cardíaco y la reserva cardíaca se vuelven fijos. La igualación de las presiones telediastólicas en las 4 cámaras cardíacas es la característica fisiopatológica de la pericarditis constrictiva[5].

La *pericarditis constrictiva con derrame*, una combinación de taponamiento por derrame y constricción, es un síndrome que se desarrolla en una cantidad sustancial de personas con enfermedad pericárdica. Como ocurre más a menudo durante la enfermedad pericárdica de evolución subaguda o crónica, lo más probable es que se deba a la transición de la pericarditis aguda con derrame pericárdico a la pericarditis constrictiva. Casi siempre se detecta cuando los parámetros hemodinámicos no se estabilizan después de la pericardiocentesis. Las causas son múltiples, pero la más frecuente es idiopática, con excepción de los posibles casos secundarios a una neoplasia maligna, radiación y tuberculosis. Las personas con este trastorno casi siempre requieren pericardiectomía[3, 5].

Etiología y manifestaciones clínicas

Las causas usuales de la pericarditis constrictiva son la inflamación prolongada por radiación mediastínica, cirugía cardíaca o infección. La ascitis es un hallazgo temprano prominente y puede acompañarse de edema pedio, disnea de esfuerzo y fatiga. Las venas yugulares están distendidas. EL signo de

Kussmaul es la distensión de las venas yugulares durante la inspiración causada por la incapacidad de la aurícula derecha, encerrada en el pericardio rígido, para adaptarse al aumento del retorno venoso que ocurre durante la inspiración. En la etapa final de la pericarditis constrictiva se desarrollan intolerancia al ejercicio, atrofia muscular y pérdida de peso.

Diagnostico

La radiografía torácica, y la ecocardiografía Doppler y transesofágica son útiles para establecer el diagnóstico de pericarditis constrictiva. La ecocardiografía Doppler y el cateterismo cardíaco son muy útiles para diferenciar la pericarditis constrictiva de la miocardiopatía restrictiva, igual que la tomografía computarizada (TC) y la imagen por resonancia magnética (IRM). En la pericarditis constrictiva crónica, el tratamiento de elección a menudo es la extirpación o resección quirúrgica del pericardio (pericardiectomía).

RESUMEN

El pericardio es un saco membranoso de 2 capas que aísla al corazón de otras estructuras torácicas, mantiene su posición en el tórax e impide que se llene demasiado; también ayuda a prevenir la infección. Los trastornos del pericardio incluyen pericarditis aguda y crónica, derrame pericárdico con taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva con derrame. La principal amenaza de la enfermedad pericárdica es la

compresión de las cámaras cardíacas.

La pericarditis aguda puede ser de origen infeccioso o puede ser resultado de enfermedades sistémicas. Se caracteriza por dolor torácico, cambios ECG y frote pericárdico. La pericarditis recurrente casi siempre se relaciona con trastornos autoinmunitarios y los síntomas pueden ser mínimos. El derrame pericárdico, agudo o crónico, se refiere a la presencia de un exudado en la cavidad pericárdica. Puede aumentar la presión intracardíaca, comprimir al corazón e interferir con el retorno venoso al corazón. La cantidad de exudado, la rapidez con la que se acumula y la elasticidad del pericardio determinan el efecto del derrame en la función cardíaca. El taponamiento cardíaco es la compresión del corazón por el exceso de líquido en el saco pericárdico que pone en peligro la vida. En la pericarditis constrictiva se desarrolla tejido cicatricial entre las capas visceral y parietal del pericardio seroso. Con el

tiempo, este tejido se contrae e interfiere con el llenado cardíaco.

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el flujo sanguíneo en la circulación coronaria y relacionarlo con los determinantes del suministro y demanda miocárdicos de oxígeno.
- Definir el término síndrome coronario agudo y distinguir entre la angina crónica estable, angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST e infarto de miocardio con elevación del segmento ST en cuanto su patología, sintomatología, cambios ECG y marcadores séricos cardíacos.
- Definir el objetivo terapéutico en el síndrome coronario agudo.

El término *enfermedad arterial coronaria* (EAC) describe la cardiopatía causada por la alteración del flujo sanguíneo coronario. En la mayoría de los casos, la EAC se debe a ateroesclerosis, que no sólo afecta las arterias coronarias, sino las de otras regiones del cuerpo. Las enfermedades de las arterias coronarias pueden causar isquemia de miocardio y angina, infarto de miocardio o ataque cardíaco, arritmias cardíacas, deficiencias en la conducción, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Cada año, más de 1,6 millones de estadounidenses tienen infartos de miocardio nuevos o recurrentes; un tercio de ellos muere en las primeras 24 h y muchos de los que sobreviven experimentan morbilidad significativa[6].

Los principales factores de riesgo para la EAC incluyen tabaquismo, presión arterial elevada, cifras altas de colesterol sérico total y de lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), concentración baja de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), diabetes, edad avanzada, obesidad abdominal e inactividad física[2]. Las personas con diabetes y síndrome metabólico tienen un riesgo alto particular de EAC, con morbilidad sustancial por esta causa[2].

Circulación coronaria

Arterias coronarias

Las 2 principales arterias coronarias, la izquierda y la derecha, nacen del seno coronario, justo sobre la válvula aórtica (figura 32-3)[7]. La arteria coronaria izquierda aporta el flujo sanguíneo a las porciones anterior y lateral izquierda del VI. La *arteria coronaria izquierda principal* se divide luego en las ramas izquierda descendente anterior y circunfleja. La *arteria izquierda descendente anterior* pasa por la hendidura entre ambos ventrículos, emite ramas diagonales que irrigan el VI y ramas perforantes que irrigan la parte anterior del tabique interventricular y el músculo papilar anterior del VI. La *rama circunfleja* de la arteria coronaria izquierda se dirige a la izquierda y hacia atrás por la hendidura que separa la aurícula y el ventrículo izquierdos, emite ramas que irrigan la pared lateral del VI. La *arteria coronaria derecha* se encuentra en la hendidura auriculoventricular derecha y sus ramas irrigan la mayor parte del ventrículo derecho y la parte posterior del VI en el 80% al 90% de las personas. Por lo general, la arteria coronaria derecha se dirige hacia la parte posterior del corazón, donde forma la *arteria descendente posterior* que en condiciones normales irriga la parte posterior del corazón, el tabique interventricular, los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) y el músculo papilar posterior. Por convención, la arteria coronaria que irriga el tercio posterior del tabique (ya sea la arteria coronaria derecha o la circunfleja izquierda) se llama *dominante*. En una circulación dominante derecha, presente en casi 4 quintas partes de las personas, la circunfleja izquierda irriga la pared lateral del VI y la arteria coronaria derecha irriga toda la pared libre del ventrículo derecho y el tercio posterior del tabique[7]. Por tanto, tanto la oclusión de la arteria coronaria derecha como la de la coronaria izquierda pueden causar daño ventricular izquierdo.

Las grandes arterias coronarias epicárdicas se encuentran en la superficie del corazón, con pequeñas arterias intramiocárdicas que se ramifican y penetran el miocardio antes de unirse con una red o plexo de vasos subendocárdicos. Aunque no existen conexiones entre las arterias coronarias grandes, existen conductos anastomóticos que unen las arterias pequeñas. Con la oclusión gradual de los vasos más grandes, las colaterales pequeñas aumentan de tamaño y representan vías alternativas para el flujo sanguíneo. Una de las razones por las que la EAC no produce síntomas hasta que está muy avanzada es que los conductos colaterales se desarrollan al mismo tiempo que los cambios ateroescleróticos.

El flujo sanguíneo en las arterias coronarias está controlado sobre todo

por factores físicos, neurales y metabólicos. Las aberturas de las arterias coronarias se sitúan en la raíz de la aorta, justo fuera de la válvula aórtica. Por tanto, el principal factor determinante de la perfusión coronaria es la presión arterialaórtica generada por el corazón mismo. A su vez, el flujo sanguíneo miocárdico está controlado sobre todo por la actividad metabólica del miocardio y los mecanismos autorreguladores que controlan la dilatación vascular. Además de generar la presión aórtica que desplaza la sangre por los vasos coronarios, el miocardio contráctil influye en su propio suministro sanguíneo mediante la compresión de los vasos intramiocárdicos y subendocárdicos durante la sístole. El sistema nervioso autónomo ejerce sus efectos en el flujo sanguíneo coronario mediante cambios en la frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca y presión arterial.

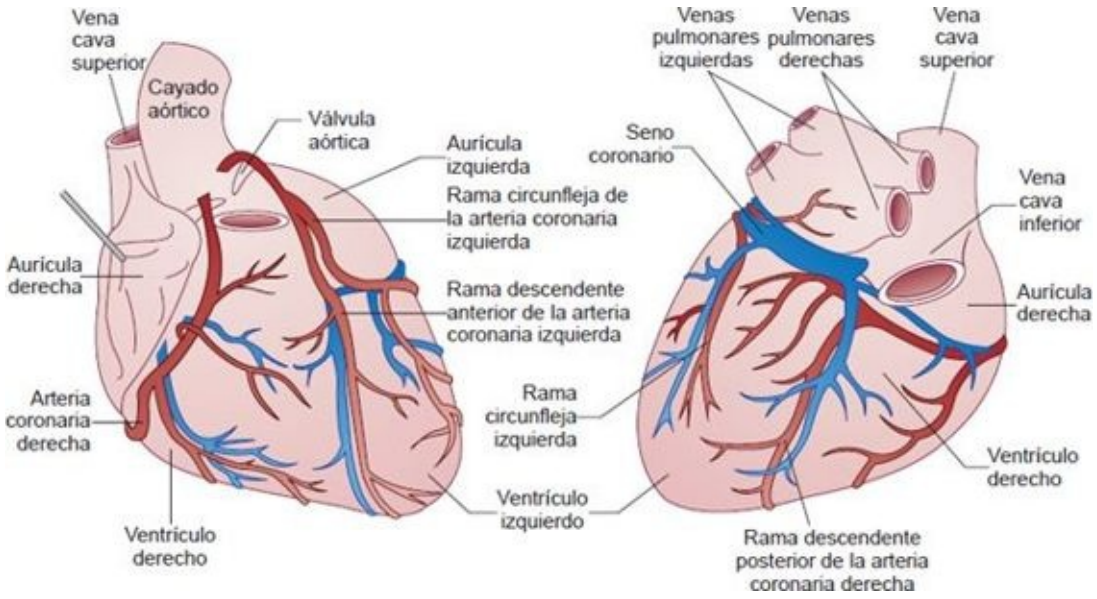


FIGURA 32-3 • Arterias coronarias y algunas de las venas del seno coronario.

El flujo sanguíneo coronario está regulado sobre todo por la necesidad de oxígeno del músculo cardíaco. Incluso en condiciones normales de reposo, el corazón extrae y utiliza el 70% del oxígeno que hay en la sangre que fluye por las coronarias. Como la reserva de oxígeno en la sangre es baja, las arterias coronarias deben aumentar su flujo para cubrir las necesidades metabólicas del miocardio durante los períodos de actividad intensa. El flujo sanguíneo en reposo normal promedio en las arterias coronarias es 225 ml/min, o cerca del 4% al 5% del gasto cardíaco total[7]. Durante el ejercicio extenuante, el flujo coronario puede aumentar 4 o 5 veces para cubrir los requerimientos energéticos del corazón.

Uno de los factores determinantes del flujo sanguíneo coronario es la actividad metabólica del corazón. Se cree que muchos agentes, conocidos como *metabolitos*, actúan como mediadores de la vasodilatación que acompaña al gasto cardíaco. Estas sustancias incluyen iones potasio, ácido láctico, dióxido de carbono y adenosina, y se liberan de las células miocárdicas activas. De estas sustancias, la adenosina parece tener el mayor efecto vasodilatador y quizá sea el mediador crítico del flujo sanguíneo local[7].

Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, incluidas las coronarias, forman una barrera entre la sangre y la pared arterial. También sintetizan varias sustancias que al ser liberadas influyen en la relajación o constricción del músculo liso de la pared arterial. Los vasodilatadores potentes producidos por el endotelio incluyen óxido nítrico, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF, por sus siglas en inglés). El más importante de éstos es el óxido nítrico. La mayoría de los compuestos y estímulos vasodilatadores ejercen su efecto a través del óxido nítrico. Los productos de las plaquetas agregadas, la trombina, los productos de los mastocitos y el aumento en la fuerza en cizalla, causantes de la llamada vasodilatación mediada por el flujo, estimulan la síntesis y liberación de óxido nítrico[7]. El endotelio también es la fuente de factores vasoconstrictores y los más conocidos son las endotelinas.

Suministro y demanda miocárdicos de oxígeno

La circulación coronaria suministra de miocardio el oxígeno y los nutrimentos que necesita para bombear sangre al resto del cuerpo. En una persona en reposo, el 75% del oxígeno de la sangre que pasa por el miocardio se extrae. Conforme cambian las necesidades metabólicas del cuerpo, la función cardíaca y el flujo sanguíneo coronario deben adaptarse para cubrir estas necesidades. Si existe un desbalance entre el suministro y la demanda miocárdicos de oxígeno, puede haber angina, infarto de miocardio e incluso muerte súbita.

Suministro miocárdico de oxígeno. El suministro miocárdico de oxígeno depende de las arterias coronarias y el flujo capilar, así como de la capacidad de la hemoglobina para transportar y suministrar oxígeno de miocardio. Los factores importantes en el transporte y suministro de oxígeno incluyen la fracción de oxígeno inspirado en la sangre y el número de eritrocitos con hemoglobina normal funcional. Incluso con flujo sanguíneo coronario adecuado, puede haber isquemia de miocardio en situaciones de hipoxia, anemia o intoxicación por monóxido de carbono[8].

Demanda miocárdica de oxígeno. Existen 3 factores determinantes de la demanda miocárdica de oxígeno (MVO_2): la frecuencia cardíaca, contractilidad ventricular izquierda y presión sistólica o tensión de la pared miocárdica (figura 32-4)[8]. La frecuencia cardíaca es el factor principal en la demanda miocárdica de oxígeno por 2 razones:

1. Conforme aumenta la frecuencia cardíaca, también se incrementa el consumo o demanda miocárdica de oxígeno.
2. El flujo sanguíneo coronario subendocárdico se reduce porque hay menos tiempo para el llenado diastólico con las frecuencias cardíacas altas[7, 8].

La contractilidad miocárdica es la capacidad intrínseca del músculo cardíaco para acortarse y generar fuerza. Refleja la interacción entre los iones calcio y las proteínas contráctiles (actina y miosina) de las fibras musculares[8]. En condiciones normales, se determina por la frecuencia con la que se desarrolla la presión y se acorta el músculo. Con una mayor contractilidad cardíaca, aumenta la frecuencia de cambio en la tensión de la pared, lo que a su vez incrementa la captación miocárdica de oxígeno. Los factores que intensifican la contractilidad, como el ejercicio, el estímulo del sistema nervioso simpático y los agentes inotrópicos, aumentan el MVO_2[8].

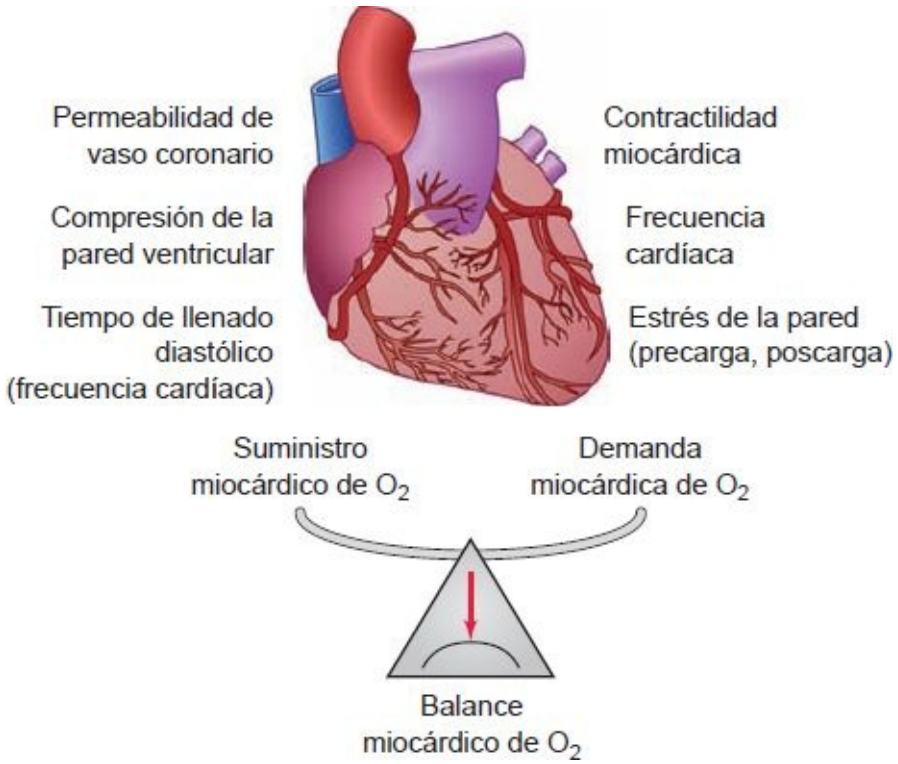
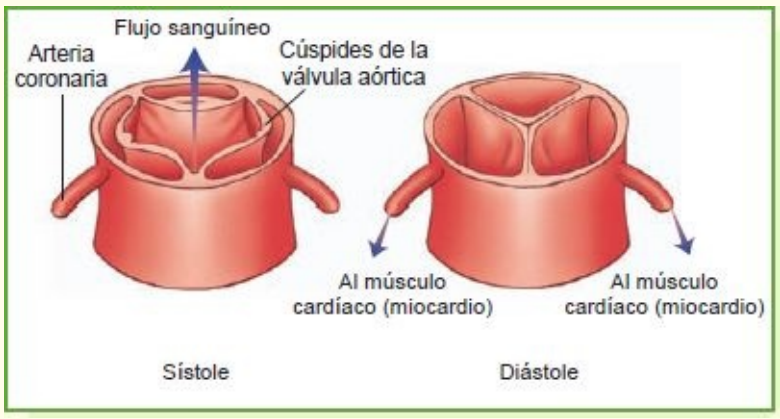


FIGURA 32-4 • El balance miocárdico de oxígeno (O_2) está determinado por factores que afectan el suministro y la demanda miocárdicas de O_2.

Comprensión

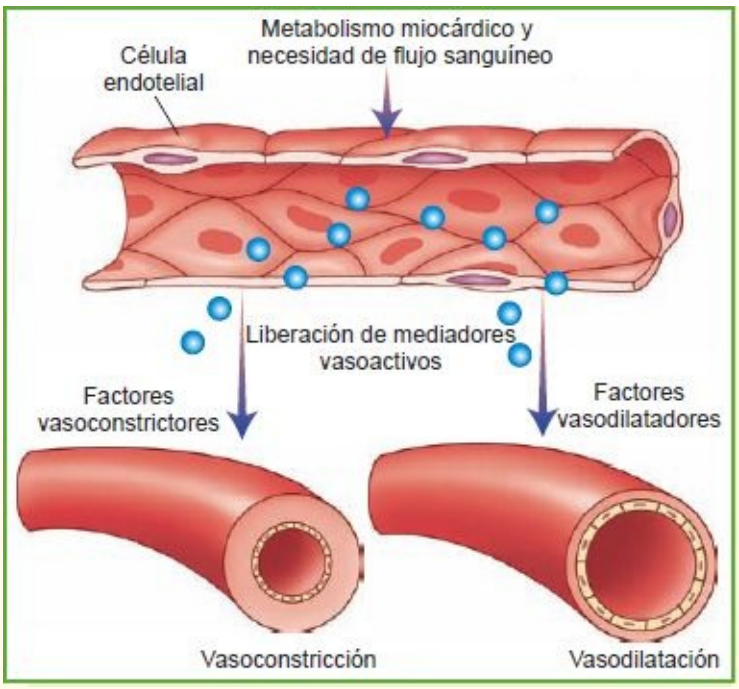
Flujo sanguíneo miocárdico

El flujo sanguíneo en los vasos coronarios que irrigan el miocardio se modifica por (1) la presión aórtica, (2) los mecanismos de autorregulación y (3) la compresión de los vasos intramiocárdicos por la contracción del músculo cardíaco.



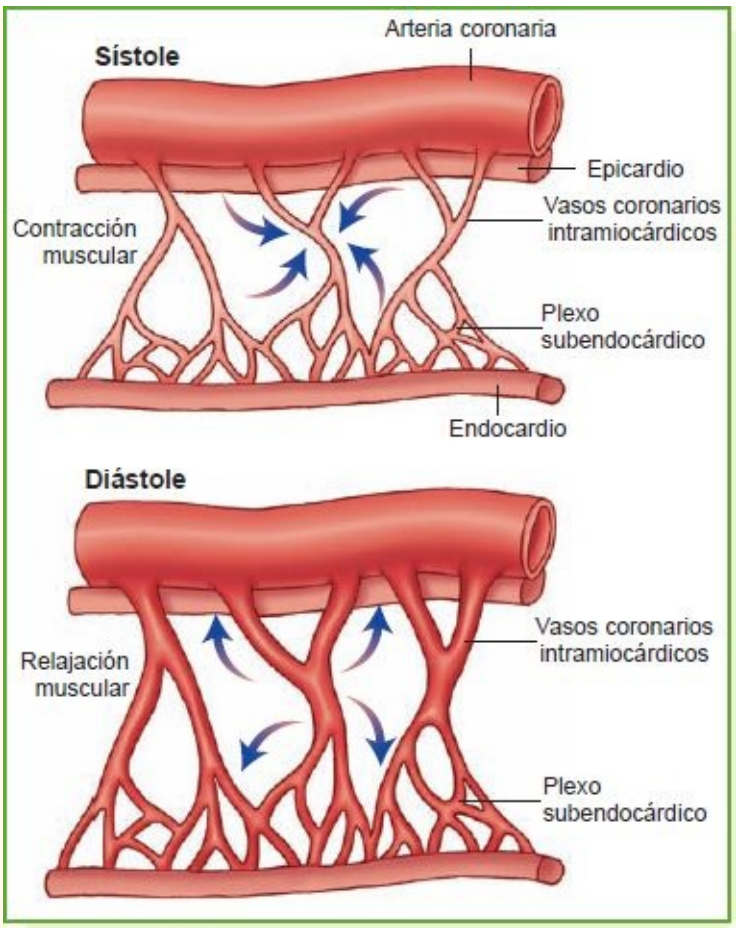
Presión aórtica

Las 2 principales arterias coronarias que aportan el flujo sanguíneo de miocardio nacen en los senos posteriores a las 2 cúspides de la válvula aórtica. Debido a su localización, la presión y el flujo sanguíneos de las arterias coronarias reflejan los de la aorta. Durante la sístole, cuando la válvula aórtica está abierta, la velocidad del flujo sanguíneo y la posición de las cúspides valvulares hacen que la sangre pase con rapidez junto a la entrada de las arterias coronarias; durante la diástole, cuando la válvula aórtica está cerrada, el flujo sanguíneo y la presión aórtica se transmiten de manera directa a las arterias coronarias.



Mecanismos de autorregulación

En condiciones normales, el corazón extrae del 60% al 80% del oxígeno de la sangre que lo irriga, deja poco en reserva. Por consiguiente, el suministro de oxígeno durante períodos de mayor demanda metabólica depende de mecanismos de autorregulación que controlan el flujo sanguíneo mediante el cambio en el tono y diámetro vasculares. Durante el aumento en la demanda metabólica, la vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo; durante la menor demanda, la vasoconstricción o la normalización del tono vascular disminuyen el flujo. Los mecanismos que relacionan la actividad metabólica del corazón con los cambios en el tono vascular dependen de mediadores vasoactivos liberados de las células miocárdicas y el endotelio vascular.



Compresión vascular

Las arterias coronarias grandes se encuentran en la superficie epicárdica del corazón, los vasos intramiocárdicos más pequeños se ramifican e ingresan de miocardio antes de surgir en un plexo de vasos que irrigan el músculo subendocárdico. Durante la sístole, el miocardio contraído exprime los vasos intramiocárdicos al mismo tiempo que empuja y comprime los vasos subendocárdicos. Como resultado, el flujo sanguíneo en el músculo subendocárdico es mayor durante la diástole. Como el tiempo de la diástole se acorta conforme se eleva la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo miocárdico puede reducirse mucho durante los períodos de taquicardia sostenida.

El estrés de la pared se genera cuando se aplica tensión a una zona determinada. Puede pensarse en la tensión de la pared ventricular izquierda como la tensión promedio que las fibras musculares individuales deben generar para acortarse contra una presión intraventricular desarrollada. Es

proporcional al producto de la presión intraventricular y el radio ventricular, dividido entre el grosor de la pared del ventrículo. Por tanto, a una presión determinada, la tensión de la pared aumenta con el incremento del radio (dilatación ventricular) y también se eleva con una reducción en el grosor de la pared. El término *precarga* se emplea para describir la fuerza de distensión de la pared ventricular cuando se llena antes de la contracción[9]. Los cambios en la precarga se valoran a través de la presión ventricular izquierda al final de la diástole. Esto puede medirse de manera indirecta si se emplea la presión arterial pulmonar por oclusión (o en cuña, obtenida mediante un catéter arterial pulmonar. La *poscarga* es la «carga» contra la que el corazón debe contraerse para expulsar la sangre. Un componente principal de la poscarga ventricular izquierda es la presión aórtica, o la presión que el ventrículo debe generar para expulsar la sangre hacia la aorta[9]. El aumento en la tensión de la pared, ya sea causado por el aumento en la precarga o en la poscarga, incrementa el MVO_2, ya que las fibras del músculo cardíaco desarrollan más tensión y utilizan con más rapidez el trifosfato de adenosina (ATP). Como la tensión de la pared mantiene una relación inversa con el grosor de la pared, la hipertrofia ventricular sirve como mecanismo de adaptación por el cual el ventrículo es capaz de contrarrestar el aumento en la tensión de la pared que acompaña al aumento de la presión aórtica o la estenosis valvular aórtica.

Valoración del flujo sanguíneo coronario y perfusión miocárdica

Entre los métodos utilizados para la evaluación del flujo sanguíneo coronario y la perfusión miocárdica están la electrocardiografía, pruebas de esfuerzo, ecocardiografía e imágenes por ecografía Doppler; IRM y TC cardíacas; y cateterismo cardíaco y angiografía. Estas herramientas de valoración varían mucho y experimentan avances tecnológicos constantes.

Electrocardiografía. La ECG de 12 derivaciones es el procedimiento diagnóstico cardiovascular más usual. Puede emplearse no sólo para el diagnóstico y tratamiento de la EAC, sino también para identificar defectos en la conducción ventricular, arritmias, desbalances electrolíticos, efectos farmacológicos y alteraciones eléctricas o estructurales de origen genético. La ECG estándar de 12 derivaciones emplea electrodos para registrar diferencias en el potencial eléctrico generadas por corrientes iónicas (potenciales de acción) durante el ciclo cardíaco entre sitios determinados del cuerpo. Es importante situar correctamente los electrodos y verificar que la posición del paciente sea correcta porque pueden cambiar los ámbitos registrados y los ejes de la ECG, lo cual influye en la interpretación.

La vigilancia ECG ambulatoria se emplea con frecuencia para detectar cambios transitorios en el segmento ST y la onda T que no se acompañan de síntomas (o sea, isquemia asintomática). La vigilancia ECG ambulatoria continua puede hacerse con un monitor Holter o un monitor de eventos. Otro método, llamado *ECG de señal promediada* o *de alta resolución*, acentúa el complejo QRS para poder identificar los pospotenciales de baja amplitud, que a veces se relacionan con un riesgo elevado de arritmias ventriculares, y puede detectarse la muerte súbita.

Pruebas de esfuerzo. La prueba de esfuerzo es una forma de observar la función cardíaca en condiciones de estrés, casi siempre se realiza en adultos con síntomas de cardiopatía isquémica diagnosticada o sospechada. También se emplea para valorar la respuesta fisiológica después de un infarto de miocardio (IM) o revascularización; la capacidad funcional para un programa de ejercicio o rehabilitación cardíaca; la eficacia de tratamientos médicos o quirúrgicos; la gravedad de arritmias; antes de una operación se emplea para valorar el estado funcional; y para evaluar la claudicación intermitente[10].

El ejercicio en una banda sin fín, que es el método empleado con mayor frecuencia para la prueba de estrés cardiovascular, requiere un nivel de desempeño miocárdico más alto que otras formas de ejercicio. El objetivo es alcanzar el nivel máximo de esfuerzo para la edad, de ser posible. Mientras se intenta hacerlo, se vigila la presión arterialdurante la prueba de ejercicio y se registra el patrón ECG para determinar la frecuencia cardíaca y detectar cambios isquémicos en el miocardio. El dolor precordial, la disnea, arritmias, cambios en el segmento ST de la ECG y el descenso de la presión arterial sugieren EAC. Si aparecen uno o más de estos signos o síntomas casi siempre se termina la prueba.

La prueba de estrés farmacológico puede emplearse para simular el esfuerzo del ejercicio en personas que no pueden realizar ejercicio físico a causa de trastornos ortopédicos, neurológicos, vasculares periféricos u otros. Puede emplearse la infusión intravenosa de dipiridamol, adenosina o dobutamina. El dipiridamol bloquea la reabsorción celular de adenosina, un vasodilatador endógeno, y aumenta el flujo sanguíneo coronario 3 a 5 veces sobre el nivel basal. En personas con EAC significativa, los vasos de resistencia distales a la estenosis ya están dilatados al máximo para mantener el flujo normal en reposo. En estas personas, la vasodilatación adicional no aumenta el flujo sanguíneo. La dobutamina, un fármaco simpaticomimético, aumenta la contractilidad cardíaca y el volumen por latido. Durante la ecocardiografía con estrés, una dosis baja de dobutamina permite valorar la

viabilidad miocárdica y las dosis altas identifican la isquemia de miocardio[10].

En algunas poblaciones, la prueba de esfuerzo resulta un desafío. Las mujeres que realizan una prueba de esfuerzo son menos sensibles a la depresión del segmento ST inducida por el ejercicio. Para aumentar la exactitud de la prueba en las mujeres se ha sugerido la utilización de radionúclidos, pero no se incluyen en las directrices del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). La prueba también es difícil en los adultos mayores por su menor capacidad para realizar ejercicio. Por lo general experimentan mareo y fatiga por falta de condicionamiento y fatiga muscular. Esto requiere un protocolo modificado, pero no es contraindicación para la prueba de esfuerzo con ejercicio[10].

Ecocardiografía. La ecocardiografía todavía es la prueba diagnóstica más usual para valorar la estructura y función del corazón. Utiliza señales ultrasónicas inaudibles al oído humano[11]. La ecografía se refleja (hace eco) siempre que el haz de sonido encuentra un cambio en la resistencia a su transmisión. Por tanto, es posible crear una imagen móvil de las estructuras internas del corazón, ya que la pared torácica, la sangre y las distintas estructuras cardíacas reflejan el sonido de manera diferente. La ecocardiografía es útil para determinar las dimensiones ventriculares y los movimientos valvulares, proporciona datos sobre el movimiento de la pared ventricular izquierda y el tabique; calcula volúmenes diastólico y sistólico; y permite visualizar el movimiento de los segmentos individuales de la pared ventricular izquierda durante la sístole y la diástole.

Existen distintas formas de ecocardiografía: imágenes bidimensionales, ecocardiografía en modo M, tridimensional, Doppler y ecocardiografía con contraste. La ecocardiografía en modo M, que fue la primera forma de ultrasonografía cardíaca, utiliza un haz de ecografía estacionario para producir una vista unidimensional o «en picahielo» del corazón. La *ecocardiografía bidimensional* (2D) utiliza un haz de ecografía móvil para producir una visión integrada del corazón formada por múltiples en forma de tarta. La *ecocardiografía Doppler* utiliza la ecografía para registrar el flujo sanguíneo dentro del corazón. El empleo de contraste ha mejorado la delineación de estructuras en el lado izquierdo del corazón. Se pueden obtener imágenes tridimensionales del corazón mediante los nuevos transductores de una imagen ecocardiográfica tridimensional de volumen completo.

La *ecocardiografía transesofágica* emplea un transductor para ecocardiografía 2D situado en el extremo de un endoscopio flexible para obtener imágenes ecocardiográficas desde el esófago. La colocación del

transductor en el esófago permite obtener imágenes de las estructuras cardíacas desde distintos puntos de vista, no sólo desde la superficie del tórax. La ecocardiografía transesofágica es muy útil para valorar la función valvular. La ecocardiografía con esfuerzo, con o sin el consumo de fármacos, se utiliza junto con el ejercicio dinámico. Se registran imágenes en reposo y con esfuerzo, se almacenan y luego se analizan para determinar el tamaño, forma y función total y del ventrículo izquierdo. La disminución del engrosamiento sistólico de la pared que se observa en la ecocardiografía con esfuerzo permite identificar la isquemia de miocardio.

Imágenes cardíacas nucleares. Las técnicas de imágenes cardíacas nucleares implican la utilización de radionúclidos (o sea, sustancias radiactivas) y no son invasivas. A menudo se emplean 3 tipos de pruebas cardiológicas nucleares: imágenes de perfusión miocárdica, tomografía por emisión de positrones (TEP) y angiocardiografía con radionúclido. En todas estas pruebas se emplea una cámara de centelleo (γ) para registrar la radiación emitida por el radionúclido. La técnica de imágenes más utilizada hoy en día es la tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU), que emplea una cámara de cabezas múltiples para obtener una serie de imágenes de planos en un arco de 180 a 360 grados alrededor del tórax[12].

La imagen de la perfusión miocárdica se utiliza para visualizar la distribución regional del flujo sanguíneo. La *centelleografía de perfusión miocárdica* emplea talio 201 o uno de los nuevos agentes de tecnecio que las células miocárdicas funcionales extraen de la sangre y captan. El talio 201, un análogo del potasio, se distribuye en el miocardio en proporción de la magnitud del flujo sanguíneo. Después de la inyección, un dispositivo de detección externa registra la distribución del material radiactivo. Un área isquémica aparece como una «mancha fría» que carece de captación radiactiva. La aplicación más importante de esta técnica ha sido su empleo durante la prueba de esfuerzo para evaluar la cardiopatía isquémica.

La *tomografía por emisión de positrones* (TEP) emplea agentes emisores de positrones para demostrar la perfusión o el estado metabólico del miocardio. Los radioisótopos utilizados como emisores de positrones son los átomos naturales de peso atómico pequeño (p. ej., carbono, nitrógeno, oxígeno) que son los constituyentes predominantes de compuesto orgánicos como la glucosa[13]. Durante la isquemia, el músculo cardíaco cambia del metabolismo de ácidos grasos al de glucosa. Por tanto, puede emplearse un rastreador radiactivo como la fluorodesoxiglucosa para distinguir de miocardio con disfunción transitoria («aturdido») del tejido cicatricial

mediante la confirmación del metabolismo persistente de glucosa en áreas con flujo sanguíneo reducido.

La *angiocardiografía con radionúclido* permite la visualización real de las estructuras ventriculares durante la sístole y diástole, y un medio para evaluar la función ventricular durante el reposo y las pruebas de esfuerzo. Para obtener este tipo de imágenes se utiliza un radioisótopo como la albúmina marcada con tecnecio, que no sale de los capilares, sino que permanece en la sangre y no se une con el miocardio. Este tipo de imágenes nucleares puede emplearse para conocer los volúmenes ventriculares derecho e izquierdo, las fracciones de eyección de movimiento regional de la pared y contractilidad cardíaca. Este método también es útil para el diagnóstico de cortocircuitos intracardíacos.

Imagen por resonancia magnética y tomografía computarizada. La IRM cardíaca crea un mapa de señales de radio con resolución espacial y, en comparación con las técnicas de radiografía, es mucho más segura. La IRM cardíaca emplea gadolinio como agente de contraste y activación mediante la ECG para prevenir los artefactos e imágenes borrosas de los ciclos cardíacos periódicos[13]. En casi todos los escáneres actuales, esto se logra con la activación (disparo) de la obtención de datos para la IRM con la onda R de la ECG. La IRM cardíaca se utiliza para cuantificar el volumen, masa y función de los ventrículos. No puede emplearse en personas con marcapasos, desfibriladores u otros dispositivos[13]. En fecha reciente, la FDA aprobó un marcapaso con derivaciones específicas que es compatible con la IRM. Sin embargo, se requieren ajustes de programación especiales antes de obtener las imágenes.

La TC es una técnica radiográfica que obtiene vistas transversales del cuerpo mediante la rotación del escáner de rayos x alrededor del paciente. Se han desarrollado varias generaciones de tecnología de TC: la TC convencional, con contraste y con haz de electrones. Las imágenes cardíacas por TC pueden obtenerse con o sin inyectar un agente de contraste. La TC sin contraste se emplea sobre todo para valorar la calcificación de las arterias coronarias. Los estudios con contraste pueden emplearse para valorar las cámaras cardíacas, los grandes vasos cardíacos y a veces, el lumen de las arterias coronarias[14]. La TC con haz de electrones, desarrollada de manera específica para obtener imágenes cardíacas, es una técnica útil para identificar a las personas con riesgo de EAC. A diferencia de la TC convencional, en la que el escáner se mueve alrededor del paciente, en la TC con haz de electrones sólo se mueve este último.

Cateterismo cardíaco y arteriografía. El cateterismo cardíaco es uno de los procedimientos invasivos más usuales en la valoración de la EAC. Este procedimiento implica la introducción de catéteres flexibles hacia los grandes vasos y las cámaras cardíacas. En el cateterismo cardíaco derecho, el catéter se introduce en una vena periférica (casi siempre la femoral) y se avanza hasta el lado derecho del corazón. El catéter para el lado izquierdo del corazón se introduce en forma retrógrada por una arteria periférica (casi siempre la braquial o femoral) hasta la aorta y las cámaras izquierdas. El laboratorio de cateterismo cardíaco, en el que se realiza el procedimiento, está preparado para visualizar y registrar las imágenes fluoroscópicas del corazón y los vasos torácicos, así como para medir las presiones en el corazón y los grandes vasos. También tiene equipo para medir el gasto cardíaco y para obtener muestras de sangre a fin de realizar un análisis de gases. Los estudios angiográficos se realizan mediante la inyección de un medio de contraste radiográfico al corazón para poder observar y filmar las estructuras en movimiento.

La angiografía coronaria implica la inyección de un medio de contraste radiográfico en las coronarias, lo que permite visualizar las lesiones en estos vasos. Se emplea para identificar y establecer el grado de estrechamiento coronario, realizar una intervención coronaria percutánea (ICP) y colocar endoprótesis arteriales coronarias, así como para establecer la disposición para una cirugía de revascularización con injerto arterial coronario[15]. También pueden hacerse las mediciones fisiológicas intracoronarias (ultrasonografía Doppler, reserva de flujo fraccionado) con la nueva tecnología de alambre sensor.

Ateroesclerosis coronaria y patogénesis de la enfermedad arterial coronaria

La ateroesclerosis es la causa más frecuente de EAC; es lenta y progresiva; y puede iniciar a una edad muy joven en Estados Unidos y otros países desarrollados. La ateroesclerosis puede afectar una o las 3 arterias coronarias epicárdicas principales y sus ramas. Las lesiones clínicas significativas pueden localizarse en cualquier parte de estos vasos, pero tienden a predominar en los primeros centímetros de las arterias coronarias descendente anterior izquierda y la circunfleja izquierda, o en toda la extensión de la coronaria derecha[15]. En ocasiones también afecta las principales ramas secundarias.

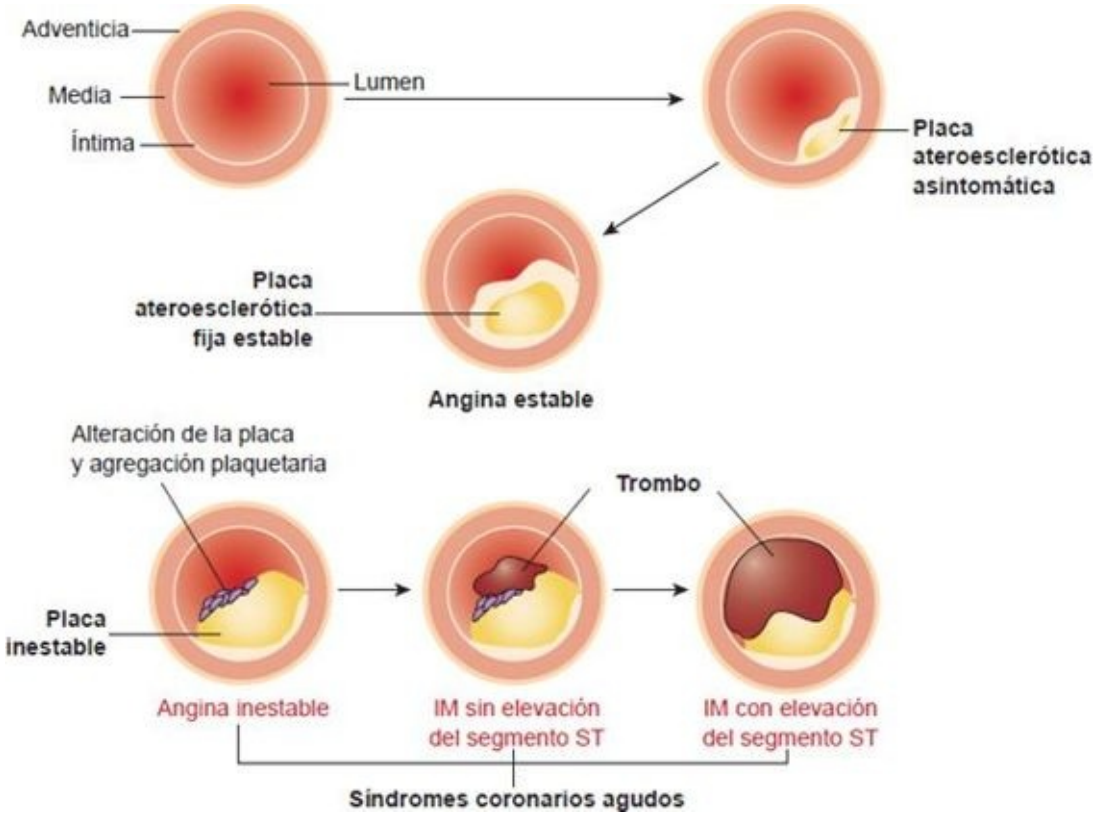


FIGURA 32-5 • Placa ateroesclerótica: placa ateroesclerótica fija estable en la angina estable y placa inestable con alteración de la misma y agregación plaquetaria en los síndromes coronarios agudos.

La enfermedad arterial coronaria a menudo se divide en 2 tipos de trastornos: el síndrome coronario agudo y la cardiopatía isquémica crónica. El *síndrome coronario agudo* (SCA) incluye un espectro de enfermedades cardíacas isquémicas agudas que van desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio causado por la alteración de una placa ateroesclerótica. La *cardiopatía isquémica crónica* se caracteriza por episodios recurrentes y transitorios de isquemia de miocardio y angina estable causados por el estrechamiento luminal de una arteria coronaria debido a la ateroesclerosis o espasmo.

Placa estable y placa inestable. Existen 2 tipos de lesiones ateroescleróticas:

- Placa fija o estable, que obstruye el flujo sanguíneo.
- Placa inestable, vulnerable o de alto riesgo, que puede romperse e inducir adherencia plaquetaria y formación de un trombo.

La placa fija o estable a menudo participa en la angina estable; la inestable en la angina inestable y el infarto de miocardio. En la mayoría de los casos, la

isquemia de miocardio causante de la angina inestable, infarto de miocardio agudo, accidente cerebrobascular y en muchos casos, de la muerte súbita cardíaca (MSC), se desencadena por cambios súbitos en la placa, seguidos de trombosis. Los principales determinantes de la vulnerabilidad de la placa a la ruptura incluyen el tamaño del centro lipídico, la estabilidad y grosor de su cubierta fibrosa, la presencia de inflamación y la falta de células musculares lisas (figura 32-5)[16]. Las placas con una cubierta fibrosa delgada sobre un centro lipídico grande tienen riesgo alto de romperse.

Aunque la alteración de la placa puede ser espontánea, a menudo se desencadena por factores hemodinámicos como las características del flujo sanguíneo y la tensión vascular. Por ejemplo, se cree que un incremento súbito en la actividad simpática con aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, fuerza de la contracción cardíaca y flujo sanguíneo coronario aumenta el riesgo de ruptura de la placa. En realidad, muchas personas con infarto de miocardio refieren un acontecimiento desencadenante, casi siempre estrés emocional o actividad física. La alteración de la placa también tiene variación diurna, es más frecuente durante la primera hora después de levantarse, lo que sugiere que factores fisiológicos como aumentos súbitos en el tono arterial coronario y la presión arterial pueden inducir la alteración de la placa ateroesclerótica y el depósito plaquetario subsiguiente[16]. Se ha sugerido que el sistema nervioso simpático se activa al levantarse, produce cambios en la agregación plaquetaria y la actividad fibrinolítica que tienden a favorecer la trombosis.

Trombosis y oclusión vascular. La trombosis local que ocurre después de la alteración de la placa se debe a la interacción compleja entre el centro lipídico, las células musculares lisas, macrófagos y colágeno. El centro lipídico representa un estímulo para la agregación plaquetaria y la formación de un trombo[17]. Tanto las células musculares lisas como las células espumosas en el centro lipídico contribuyen a la expresión del factor tisular en las placas inestables. Una vez expuesto a la sangre, el factor tisular inicia la vía de coagulación extrínseca, lo que conduce a la generación de trombina y el depósito de fibrina[18].

Las plaquetas tienen un papel importante en la relación de la alteración de la placa con la EAC aguda. Como parte de la respuesta a la alteración de la placa, las plaquetas se adhieren al endotelio y liberan sustancias (p. ej., difosfato de adenosina [ADP], trom boxano A_2 y trombina) que favorecen la agregación de más plaquetas y la formación de un trombo. La membrana

plaquetaria, que contiene receptores para glucoproteínas que se unen con el fibrinógeno y agregan a las plaquetas, contribuye a la formación del trombo. La adhesión y la agregación plaquetarias ocurren en va rios pasos. Primero, la liberación de ADP, tromboxano A y trombina inicia el proceso de agregación. Segundo, se activan los receptores para glucoproteína IIb/IIIa en la superficie plaquetaria. Tercero, el fibrinógeno se une con los receptores para glucoproteína activados, lo que forma puentes entre las plaquetas adyacentes.

Existen 2 tipos de trombos que se forman como resultado de la alteración de la placa: trombos blancos que contienen plaquetas y trombos rojos que contienen fibrina. Los trombos en la angina inestable se describen como grisáceos y se supone que son ricos en plaquetas[19]. Los trombos rojos, que se desarrollan con la oclusión vascular en el infarto de miocardio, son altos en fibrina y eritrocitos superpuestos al componente plaquetario y obstruyen por completo el flujo sanguíneo.

Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo incluye angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto de miocardio con elevación del segmento ST (con onda Q). Las personas sin elevación del segmento ST en la ECG son aquellas en las que la oclusión coronaria trombótica es subtotal o intermitente, mientras que los pacientes con elevación del segmento ST casi siempre tienen oclusión coronaria completa en la angiografía, al final, muchos tienen infarto de miocardio con onda Q.

PUNTOS CLAVE

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

- El término *enfermedad arterial coronaria* se refiere a los trastornos del flujo sanguíneo miocárdico causados por placas ateroescleróticas coronarias estables o inestables.
- Las placas ateroescleróticas inestables tiende a agrietarse o romperse, lo que induce la agregación plaquetaria y la posible formación de un trombo, lo que causa un espectro de síndromes coronarios agudos de gravedad ascendente, desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y al infarto de miocardio

con elevación del segmento ST.

- Las placas ateroescleróticas estables causan obstrucción constante del flujo coronario con isquemia de miocardio durante períodos con aumento en las necesidades metabólicas, como en la angina estable.

Cambios electrocardiográficos

Los cambios ECG típicos que ocurren en el SCA incluyen inversión de la onda T, elevación del segmento ST y desarrollo de una onda Q anómala[20]. Es posible que los cambios no aparezcan de inmediato con los síntomas y varían mucho según la duración del accidente isquémico (agudo o en evolución), su extensión (subendocárdico o transmural) y su localización (anterior frente a posteroinferior). Como estos cambios casi siempre requieren tiempo para desarrollarse y se observan en las derivaciones ECG que captan el área afectada del miocardio, está indicada la vigilancia en serie con ECG de 12 derivaciones. La fase de repolarización del potencial de acción (onda T y segmento ST en la ECG) casi siempre es la primera en alterarse durante la isquemia y lesión miocárdicas. Conforme se produce la isquemia en el área afectada, se altera la repolarización miocárdica, lo que produce cambios en la onda T. Por lo general, esto se demuestra en la inversión de la onda T, aunque puede haber una elevación hiperaguda de la onda T como primer signo del infarto. Los cambios en el segmento ST aparecen con la lesión isquémica del miocadio y según las derivaciones alteradas, puede indicar la lesión de interés. En condiciones normales, el segmento ST de la ECG es casi isoeléctrico (plano sobre la línea basal) porque todas las células miocárdicas sanas alcanzan el mismo potencial durante la repolarización temprana. La isquemia grave aguda reduce el potencial de membrana en reposo y acorta el potencial de acción en la región isquémica. Estos cambios crean una diferencia de voltaje entre las áreas normales e isquémicas del miocardio que producen la llamada corriente de lesión entre estas regiones. Estas corrientes de lesión son las representadas en la ECG superficial como desviación del segmento ST. Cuando la lesión aguda es transmural, el vector total ST se desvía en dirección del epicardio, lo que produce la elevación del segmento ST[20]. En el infarto con onda Q se desarrollan ondas Q anómalas y se pierde la onda R porque no se conduce una corriente de despolarización desde el tejido necrótico. Cuando la lesión se limita sobre todo al subendocardio, el segmento ST total se desvía hacia la capa interna del ventrículo, lo que genera una depresión y no elevación del segmento ST.

Biomarcadores séricos

Aunque los biomarcadores cardíacos ayudan a los médicos a diagnosticar la angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMNEST) en casi un tercio de los pacientes la espera por los resultados retrasaría el tratamiento para reperfusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). La ECG de 12 derivaciones debe indicar el inicio del tratamiento para reperfusión, ya que esta terapéutica es sensible al tiempo. Los biomarcadores séricos del SCA incluyen la troponina I (TnI) y la troponina T (TnT) cardíacas específicas, y la cinasa de creatina MB (CK-MB). Conforme las células miocárdicas mueren, su contenido intracelular difunde al intersticio circundante y después a la sangre. La velocidad con la que las enzimas aparecen en la sangre depende de su localización intracelular, su peso molecular y el flujo sanguíneo local. Por ejemplo, pueden aparecer antes de lo anticipado en pacientes que se sometieron a tratamiento de reperfusión exitoso.

Las *pruebas de troponina* son muy específicas para el tejido miocárdico y se han convertido en las principales pruebas de biomarcadores para el diagnóstico del infarto de miocardio. El complejo troponina, que forma parte del filamento de actina, consiste en 3 subunidades (troponina C [TnC], TnT y TnI) que regulan el proceso contráctil de actina y miosina mediado por el calcio en el músculo estriado. La TnI y TnT, presentes en el músculo cardíaco, empiezan a elevarse 3 h después del inicio del infarto de miocardio y pueden mantenerse elevados durante 7 a 10 días después del accidente. Esto resulta muy ventajoso para el diagnóstico tardío del infarto de miocardio[21].

La *creatina cinasa* es una enzima intracelular de las células musculares. Existen 3 isoenzimas de la CK, la isoenzima MB es muy específica de la lesión al tejido miocárdico. Las concentraciones séricas de CK-MB rebasan los intervalos normales 4 h a 8 h después de la lesión miocárdica y disminuyen hacia la normalidad en 2 o 3 días[21].

Cuando se comparan la troponina y CK-MB, la concentración de troponina identifica la necrosis del miocardio más temprano que la CK-MB. Los médicos que examinan los biomarcadores cardíacos deben enfocarse en la concentración de troponina, no en la de CK-MB, para hacer el diagnóstico y para determinar el éxito de la reperfusión[21].

Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

La AI/IMNEST se considera un síndrome clínico de isquemia de miocardio que varía desde la angina estable hasta el infarto de miocardio[19]. Por lo general, la AI y el IMNEST difieren en que la isquemia sea lo bastante grave

para causar daño miocárdico suficiente para liberar cantidades detectables de marcadores cardíacos en el suero. Se considera que las personas sin evidencia de marcadores séricos de daño miocárdico tienen AI, mientras que el diagnóstico de IMNEST se establece si hay marcadores séricos de lesión miocárdica.

La fisiopatología de AI/IMNEST puede dividirse en 5 fases:

1. Desarrollo de la placa inestable que se rompe o erosión de una placa con trombosis superpuesta no oclusiva.
2. Obstrucción causada por espasmo, constricción, disfunción o estímulo adrenérgico.
3. Estrechamiento grave del lumen coronario.
4. Inflamación
5. Cualquier estado fisiológico que cause isquemia derivada de la disminución del suministro de oxígeno, como fiebre o hipotensión[22].

La inflamación puede tener un papel prominente en la inestabilidad de la placa, las células inflamatorias liberan citocinas que adelgazan la capa fibrosa y la vuelven más susceptible a la ruptura o erosión. El dolor relacionado con la AI/IMNEST es persistente e intenso, se caracteriza por al menos uno de los siguientes 3 elementos:

1. Ocurre en reposo (o con esfuerzo mínimo), casi siempre dura más de 20 min (si no se alivia con nitroglicerina).
2. Es intenso y se describe como dolor franco y nuevo (o sea, menos de un mes de antigüedad).
3. Es más intenso, prolongado o frecuente de lo que se había experimentado antes[22].

La estratificación de riesgo de las personas que se presenten con AI/IMNEST es importante porque el resultado varía desde excelente, con poco cambio en el tratamiento, hasta IMNEST o muerte, lo que amerita tratamiento intensivo. La AI/IMNEST se clasifica por gravedad con base en la historia clínica, patrón ECG y biomarcadores séricos en:

- Clase I (angina intensa de nuevo inicio).
- Clase II (angina en reposo en el mes previo, pero no en las últimas 48 h).
- Clase III (angina en reposo en las últimas 48 h).

El patrón ECG de la AI/IMNEST tiene depresión del segmento ST (o elevación

transitoria del segmento ST) y cambios en la onda T. El grado de desviación del segmento ST es una medida importante de la isquemia y el pronóstico.

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

El IMEST, también conocido como *ataque cardíaco*, se caracteriza por la muerte isquémica del tejido miocárdico debido a la enfermedad ateroesclerótica de las arterias coronarias. El área de infarto depende de la arteria coronaria afectada y la distribución del flujo sanguíneo (figura 32-6). Cerca del 30% al 40% de los infartos afecta la arteria coronaria derecha, del 40% al 50% afecta la arteria descendente izquierda anterior y del 15% al 20% restante afecta la arteria circunfleja izquierda[21].

Fisiopatología. La extensión del infarto depende de la localización y la extensión de la oclusión, la cantidad de tejido miocárdico irrigado por el vaso, la duración de la oclusión, las necesidades metabólicas del tejido afectado, la extensión de la circulación colateral y otros factores, como la frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia cardíaca. Un infarto puede afectar al endocardio, miocardio, epicardio o una combinación de ellos. Los infartos transmurales afectan todo el grosor de la pared ventricular y casi siempre ocurren cuando se obstruye una sola arteria (figura 32-7). Los infartos subendocárdicos afectan un tercio a la mitad de la pared ventricular y son más frecuentes en presencia de arterias con estrechamientos graves, pero aún permeables. La mayoría de los infartos es transmural, afecta la pared libre del VI y el tabique interventricular.

La principal consecuencia bioquímica del infarto de miocardio es la conversión del metabolismo aeróbico al anaeróbico con producción insuficiente de energía para mantener la función miocárdica normal. Como resultado, hay una pérdida muy intensa de la función contráctil en los 60 s siguientes al inicio[21]. Los cambios en la estructura celular (o sea, agotamiento de glucógeno y edema mitocondrial) se desarrollan en varios minutos. Estos cambios tempranos son reversibles si se restaura el flujo sanguíneo. Aunque los cambios tisulares macroscópicos no son aparentes horas después del inicio del infarto de miocardio, la zona isquémica cesa su función en cuestión de minutos; el daño celular irreversible se produce en cerca de 40 min. La muerte celular miocárdica irreversible (necrosis) ocurre después de 20 min a 40 min de isquemia grave[21]. La lesión microvascular ocurre en cerca de 1 h y sigue a la lesión celular irreversible. Si el infarto es lo bastante grande, deprime la función ventricular izquierda global y sobreviene el fallo de la bomba.

Múltiples cambios estructurales dinámicos mantienen la función cardíaca

en personas con IMEST. Las áreas infartadas y no infartadas del ventrículo experimentan cambios progresivos en el tamaño, forma y grosor que comprenden adelgazamiento temprano de la pared, cicatrización, hipertrofia y dilatación, lo que en conjunto se denomina *remodelación ventricular*. Conforme el músculo no funcional de la zona infartada se vuelve del gado y se dilata, el músculo de la región circundante no infartada se engruesa conforme experimenta hipertrofia de adaptación para que pueda realizar el trabajo del músculo infartado. Sin embargo, el efecto adaptador de la remodelación puede ser rebasada por la formación de un aneurisma o el decremento de la función miocárdica, lo que causa daño adicional de la función ventricular[21].

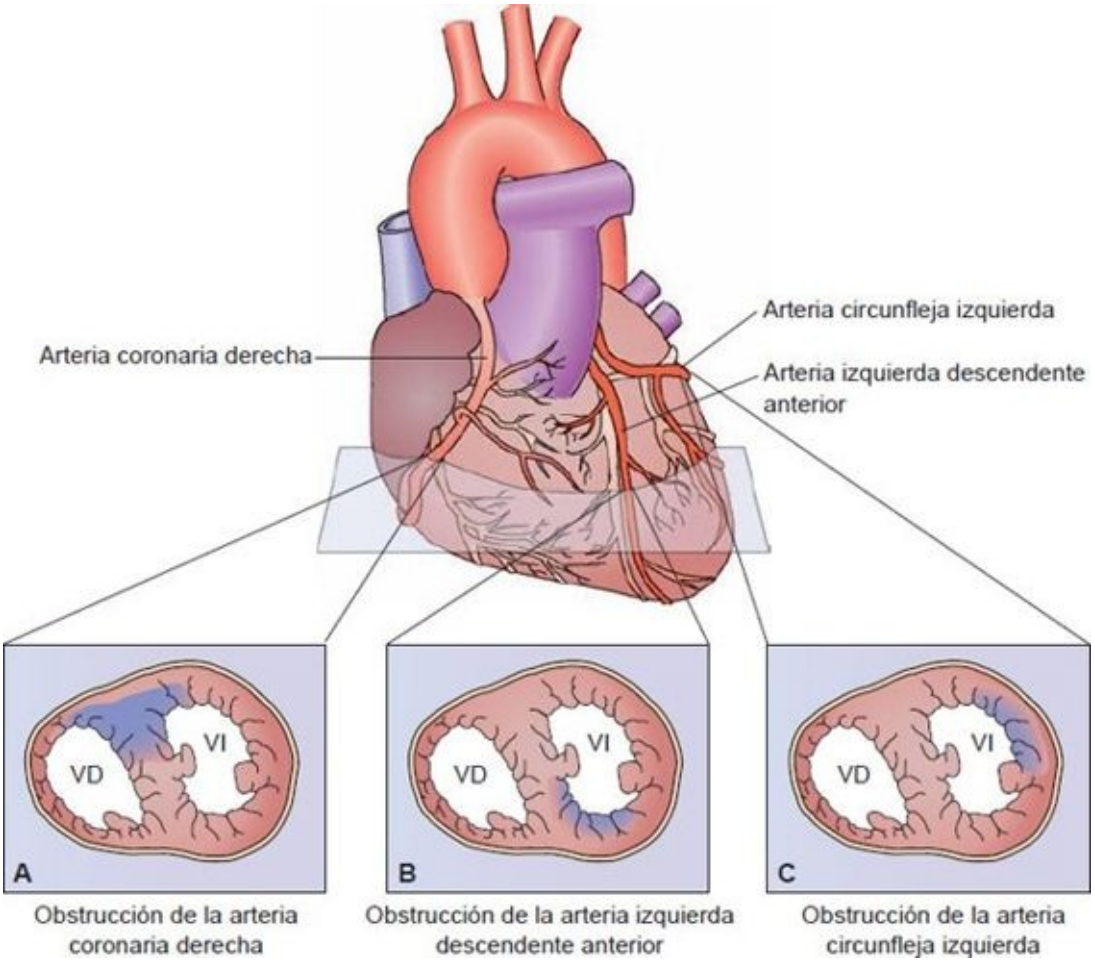


FIGURA 32-6 • Áreas del corazón afectadas por la oclusión de la (**A**) arteria coronaria derecha, (**B**) arteria coronaria izquierda descendente anterior y (**C**) arteria coronaria circunfleja izquierda (VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo).



FIGURA 32-7 • Infarto de miocardio agudo. El corte transversal de los ventrículos de un hombre que murió unos cuantos días después del inicio de dolor torácico intenso muestra un infarto transmural en las regiones posterior y septal del VI. El miocardio necrótico es blando, amarillento y está bien delimitado (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 502). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. EL IMEST puede ocurrir de manera súbita o como progresión de AI/IMNEST. El inicio del IMEST casi siempre es abrupto, con dolor como el síntoma principal. Por lo general, el dolor es intenso y constrictivo, a menudo se describe como aplastante, sofocante o «como algo sentado sobre mi pecho». Muchas veces es retroesternal, se irradia al brazo izquierdo, cuello o mandíbula, aunque puede experimentarse en otras partes del pecho. A diferencia de la angina, el dolor del IMEST es más prolongado y no se alivia con reposo o nitroglicerina; a menudo requiere narcóticos. Algunas personas no lo describen como dolor, sino como «molestia». Con frecuencia las mujeres experimentan molestia torácica isquémica atípica, mientras que los adultos mayores se quejan de disnea más a menudo que de dolor precordial[6].

Son frecuentes las molestias gastrointestinales. Es posible que haya una sensación de dolor epigástrico; puede haber náuseas y vómito. Se cree que estos síntomas se relacionan con la intensidad del dolor y la estimulación vagal. La molestia epigástrica puede confundirse con indigestión y es factible que la persona busque alivio con antiácidos u otros remedios caseros, que sólo retrasan la búsqueda de atención médica. Son frecuentes las quejas de fatiga y debilidad, sobre todo de brazos y piernas. El dolor y el estímulo simpático se combinan para causar taquicardia, ansiedad, inquietud y sentimientos de

desgracia inminente. En ocasiones hay tos productiva con esputo rosado y espumoso. La piel suele encontrarse pálida, fría y húmeda. La disfunción miocárdica puede causar hipotensión y *shock*.

La muerte súbita por IMEST es la que ocurre en la hora siguiente al inicio de los síntomas[21]. Casi siempre se atribuye a arritmias mortales, que pueden ocurrir sin evidencia de infarto. La hospitalización temprana después del inicio de los síntomas mejora mucho la probabilidad de evitar la muerte súbita porque se cuenta con instalaciones para la reanimación apropiada en caso de arritmia ventricular.

Tratamiento del síndrome coronario agudo

Como el diagnóstico específico de IMEST a menudo es difícil de establecer al momento de ingresar a una institución de salud, el tratamiento inmediato de AI/IMNEST y el IMEST casi siempre es el mismo. El pronóstico del IMEST depende mucho del desarrollo de 2 tipos de complicaciones: arritmias y complicaciones mecánicas (fallo de la bomba). La mayoría de las muertes por IMEST se debe al desarrollo súbito de arritmias ventriculares. Por lo tanto, los elementos principales del tratamiento para el IMEST incluyen:

- Identificación de los síntomas y búsqueda temprana de atención médica.
- Despliegue rápido de un equipo médico de urgencias capaz de realizar procedimientos de reanimación, incluida la desfibrilación.
- Transporte expedito a un hospital preparado para el tratamiento de arritmias y apoyo cardíaco vital avanzado.
- Implementación expedita del tratamiento de reperfusión en 60 min a 90 min[21].

Las personas con manifestaciones de IMEST a menudo retrasan la solicitud de atención, a pesar de la información pública sobre los beneficios del tratamiento temprano. Los individuos que retrasan la búsqueda de tratamiento hospitalario incluyen adultos mayores, mujeres, personas de etnia negra, las de estado socioeconómico bajo, sujetos con antecedente de angina o diabetes y los que consultan a un familiar o a un médico.

Los objetivos de la sala de urgencias para el tratamiento del SCA incluyen identificación de personas que son prospectos para el tratamiento de reperfusión. El interrogatorio y la exploración física deben ser minuciosos, pero eficientes para no retrasar la reperfusión. Deben confirmarse los episodios previos de ECV, incluidos SCA, cirugía para revascularización coronaria o ICP. Es esencial la valoración de la molestia principal del paciente,

por lo general, el dolor precordial, junto con otros síntomas acompañantes para distinguir el SCA de otros diagnósticos.

Siempre que alguna persona se presente a la sala de urgencias con síntomas de SCA, 10 min antes del arribo a la sala de urgencias debe contarse con una ECG de 12 derivaciones interpretado por el médico. Es posible que los cambios ECG típicos no aparezcan de inmediato con los síntomas, salvo por arritmias. Los trazos ECG diagnósticos (o sea, elevación del segmento ST, prolongación de la onda Q e inversión de la onda T) pueden ser difíciles de identificar en personas con IMEST que acuden por dolor precordial. Por lo tanto, deben obtenerse trazos ECG en serie. Algunas dificultades adicionales incluyen las contracciones ventriculares prematuras, que son arritmias frecuentes después de un infarto de miocardio. La presencia de otras arritmias y defectos de la conducción depende de las zonas del corazón y las vías de conducción afectadas por el infarto. Un bloqueo de rama nuevo, sobre todo el de la rama izquierda, también sirve como criterio para IMEST y es indicación para una reperfusión pronta.

Los regímenes terapéuticos indicados a menudo incluyen la administración de oxígeno, ácido acetilsalicílico, nitratos, analgésicos antiplaquetarios, anticoagulantes y bloqueadores β-adrenérgicos (β-bloqueadores)[21]. Las personas con evidencia ECG de infarto deben recibir tratamiento inmediato para la reperfusión con un trombolítico o ICP antes de 60 min a 90 min[21]. La importancia del control intensivo de la insulina para mantener la glucemia normal (80 mg/dl a 110 mg/dl) en pacientes graves se respalda con múltiples estudios. Las directrices actuales del ACC/AHA recomiendan mantener el control estricto de la glucemia durante el IMEST[6].

El alivio del dolor es el principal objetivo terapéutico en el IMEST. Se logra con una combinación de oxígeno, nitratos, analgésicos (p. ej., morfina) y bloqueadores β-adrenérgicos. La administración de oxígeno eleva el contenido del oxígeno en el aire inspirado y la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Es posible que la concentración arterial de oxígeno caiga de manera precipitada después del IMEST y el suministro de oxígeno ayuda a mantener el contenido de este gas en la sangre de la circulación coronaria. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave por IMEST a veces son necesarias la ventilación con presión positiva continua o la intubación endotraqueal con apoyo mediante ventilación mecánica.

Se administra nitroglicerina por su efecto vasodilatador y su capacidad para aliviar el dolor de origen coronario. Los efectos vasodilatadores del fármaco disminuyen el retorno venoso (o sea, reduce la poscarga) y la presión

arterial arterial (o sea, reduce la poscarga), lo que disminuye el consumo de oxígeno. La nitroglicerina también limita el tamaño del infarto y es más efectivo si se administra en las 4 h siguientes al inicio de los síntomas. Por lo general, la nitroglicerina se administra por vía sublingual al principio, después de lo cual se valora la necesidad de infusión intravenosa. El empleo de nitroglicerina intravenosa está indicado para el tratamiento del dolor isquémico continuo, para controlar la hipertensión o para tratar la congestión pulmonar. La nitroglicerina no debe administrarse a pacientes con hipotensión grave o que hayan recibido un inhibidor de la fosfodiesterasa para disfunción eréctil en las 24 h previas.

Aunque se han empleado varios analgésicos para tratar el dolor del IMEST, por lo general, la morfina es el fármaco de elección[21]. Está indicada si el dolor torácico no se alivia con oxígeno y nitratos. El alivio de la ansiedad que produce la morfina contribuye a disminuir la inquietud y la actividad del sistema nervioso autónomo, con el descenso subsiguiente en las demandas metabólicas del corazón. A menudo se administra por vía intravenosa por su rápido inicio de acción y porque la vía intravenosa no eleva la concentración de las enzimas, además que evita la absorción variable de los sitios subcutáneos o intramusculares, que a menudo tienen hipoperfusión por el descenso del gasto cardíaco consecuencia del infarto.

Los bloqueadores β-adrenérgicos actúan como antagonistas que bloquean las funciones del sistema nervioso simpático mediadas por los β-receptores, con lo que reducen la demanda miocárdica de oxígeno al disminuir la frecuencia y la contractilidad cardíacas, y la presión arterial arterial. La prolongación de la diástole causada por la frecuencia cardíaca más baja puede mejorar la perfusión miocárdica, sobre todo del subendocardio. Los β-bloqueadores también alteran los potenciales de membrana miocárdica en reposo y pueden reducir las arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida. Como la actividad del sistema nervioso simpático aumenta las demandas metabólicas del miocardio, casi siempre se administran β-bloqueadores orales o intravenosos en las primeras horas después del inicio del IMEST. No deben administrarse en el IMEST causado por consumo de cocaína porque puede intensificar el espasmo coronario. Otras contraindicaciones relativas a los β-bloqueadores incluyen la bradicardia sintomática, hipotensión, insuficiencia ventricular izquierda moderada a grave, *shock* y bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado.

Las plaquetas tienen un papel central en la respuesta trombótica a la ruptura de la placa ateroesclerótica; por lo tanto, la inhibición de la agregación plaquetaria es un aspecto importante del tratamiento temprano de AI/IMEST y

el IMEST. El ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario preferido para prevenir la agregación de los trombocitos en el SCA. Este fármaco inhibe la síntesis de la prostaglandina tromboxano A_2, se cree que favorece la reperfusión y disminuye la probabilidad de trombosis recidivante. Los efectos del ácido acetilsalicílico se relacionan con la presencia del grupo acetilo, que se une de manera irreversible con la enzima plaquetaria crucial, la ciclo-oxigenasa, necesaria para la síntesis del tromboxano A_2. Como su efecto es irreversible, el efecto del ácido acetilsalicílico en la función plaquetaria dura toda la vida de las plaquetas, cerca de 8 a 10 días. En pacientes que no pueden tomar este fármaco por hipersensibilidad o intolerancia gastrointestinal puede consumirse clopidogrel. El clopidogrel es un derivado de la tienopiridina que reduce la agregación plaquetaria porque inhibe la vía plaquetaria de ADP. A diferencia del ácido acetilsalicílico, no tiene efecto en la síntesis de prostaglandinas. Los resultados de varios estudios dieron lugar a recomendaciones de la AHA para consumir clopidogrel junto con el ácido acetilsalicílico en pacientes con AI/IMEST, y como impregnación previa a procedimientos y tratamiento prolongado en personas que se someten a ICP. Los fármacos antitrombina también se emplean en el tratamiento del SCA. La anticoagulación, con efecto en la vía de coagulación y el desarrollo del coágulo de fibrina, se hace con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular. La justificación para emplear un régimen antitrombótico en el IMEST es la profilaxis de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y embolia cerebral.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se emplea a menudo durante la etapa temprana y la convalecencia del IMEST; como efecto beneficioso, reduce la tasa de mortalidad. Los inhibidores de la ECA aumentan el gasto cardíaco y el volumen por latido; reducen la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar por oclusión. A su vez, esto reduce la disfunción VI y la MSC. El mayor beneficio lo obtienen los pacientes con infartos previos, insuficiencia cardíaca y taquicardia. Por lo general, los inhibidores de la ECA se inician en las primeras 24 h, después de completar el tratamiento fibrinolítico. El empleo de los inhibidores de la ECA suele iniciarse con dosis orales bajas que se aumentan de manera constante hasta la dosis completa[6]. Aunque el consumo de estos fármacos en el tratamiento de corto plazo en pacientes con AI/IMEST no parece aportar beneficios, el consumo prolongado ayuda a prevenir los episodios isquémicos recurrentes[19].

Estrategias para reperfusión. El término *reperfusión* se refiere al restablecimiento del flujo sanguíneo mediante el consumo de fármacos (fibrinolíticos), ICP o colocación de injerto para revascularización arterial coronaria (IRAC). Todas las personas con IMEST deben valorarse lo más pronto posible para determinar la pertinencia del tratamiento para reperfusión al ingresar a la institución médica. Deben considerarse el tiempo desde el inicio de los síntomas, el riesgo de IMEST, los posibles riesgos relacionados con el tratamiento fibrinolítico y el tiempo necesario para el traslado a un laboratorio con capacidad de ICP.

La reperfusión temprana (en 15 min a 20 min) después del inicio de la oclusión puede prevenir la necrosis y mejorar la perfusión en la zona de infarto. La reperfusión después de un intervalo prolongado puede salvar algunas de las células miocárdicas que habrían muerto con un período más largo de isquemia. También previene la lesión microvascular que se produce en el largo plazo. Aunque gran parte del miocardio viable que existe al momento de la reperfusión al final se recupera, es probable que persistan alteraciones en la función bioquímica que causan disfunción ventricular. La zona del corazón que se recupera a menudo se llama miocardio en hibernación. Como la función miocárdica se pierde antes de que haya muerte celular, es posible que el miocardio en hibernación no pueda sostener la vida y los pacientes con grandes áreas de miocardio disfuncional requieren apoyo vital hasta que las regiones aturdidas recuperan su función[21].

Tratamiento fibrinolítico. Los fármacos fibrinolíticos disuelven los coágulos sanguíneos y plaquetarios, y se utilizan para disminuir la mortalidad, limitar el tamaño del infarto, alentar la cicatrización del infarto y la remodelación miocárdica, además de disminuir las arritmias que ponen en peligro la vida. Estos fármacos interactúan con el plasminógeno para generar plasmina, que disuelve los coágulos de fibrina, digiere los factores de coagulación V y VIII, la protrombina y el fibrinógeno. Los fibrinolíticos incluyen la estreptocinasa, alteplasa, reteplasa y tenecteplasa-tPA. Los mejores resultados se obtienen si el tratamiento se inicia en los 30 min siguientes al inicio de los síntomas. La magnitud del beneficio disminuye después de este período, pero es posible obtener cierto provecho hasta 12 h después del inicio del dolor. El paciente debe ser un prospecto de bajo riesgo para las complicaciones hemorrágicas, sin hemorragia intracraneal ni traumatismos significativos en los 3 meses previos. La principal complicación del tratamiento fibrinolítico es la hemorragia intracraneal, que casi siempre ocurre en las primeras 24 h del tratamiento[22].

Intervención coronaria percutánea. La ICP está indicada como procedimiento invasivo temprano para pacientes con AI/IMEST sin morbilidad concurrente grave y que tienen lesiones susceptibles de corrección con este procedimiento[23]. La ICP incluye la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), colocación de endoprótesis vascular, aterectomía y trombectomía. El objetivo de la ICP es realizar el procedimiento en los 90 min siguientes al primer contacto médico del paciente («el intervalo de la puerta al globo»)[23].

La *ACTP con globo* es la dilatación de una placa ateroesclerótica causante de estenosis mediante un globo inflable (figura 32-8). El procedimiento es similar al cateterismo cardíaco para angiografía coronaria, ya que se introduce un catéter de doble lumen para dilatación con globo por vía percutánea en la arteria femoral o la braquial y se avanza bajo guía fluoroscópica hasta la zona de estenosis del vaso coronario afectado. Una vez ahí, se emplea para ampliar el lumen arterial coronario mediante estiramiento y desgarro de la placa ateroesclerótica y, en menor medida, mediante la distribución de la placa en su eje longitudinal. Este procedimiento a menudo se emplea junto con la colocación de endoprótesis, pero ahora rara vez se emplea solo. Las complicaciones agudas de la ACTP incluyen trombosis y disección del vaso; las complicaciones de largo plazo incluyen estenosis recidivante del vaso dilatado.

El empleo de *endoprótesis vasculares coronarias* mejora los resultados de corto y largo plazo en comparación con la ACTP sola. Los pacientes a los que se colocan endoprótesis reciben antiplaquetarios y anticoagulantes para prevenir la trombosis, que es un riesgo mayor del procedimiento[24]. Las endoprótesis metálicas desnudas de malla de alambre que se expanden por sí solas que se utilizaban en un principio conllevaban una tasa elevada de trombosis y se han sustituido por endoprótesis expandibles con el globo. La braquiterapia (radiación) se empleaba para mejorar las tasas de estenosis recidivante; implica la aplicación localizada de radiación intracoronaria para reducir la estenosis recidivante en la endoprótesis. Está registrado que el procedimiento inhibe la proliferación celular y la formación de lesiones vasculares, y previene la remodelación arterial constrictiva. Este procedimiento tiene limitaciones, incluida la necesidad de radioterapia y está demostrado que es inferior a las endoprótesis liberadoras de fármaco[24]. Las endoprótesis metálicas desnudas se utilizan en el 20% al 30% de los pacientes que requieren ICP.

Las endoprótesis liberadoras de fármaco (con sirolimus, paclitaxel,

zotarolimus y everolimus) también se emplean para suprimir la proliferación local de la neoíntima que causa estenosis recidivante de la arteria coronaria[24]. Estudios clínicos recientes concluyeron que se recomienda el consumo prolongado hasta por un año de ácido acetilsalicílico y clopidogrel para prevenir la estenosis recidivante. La *aterectomía* (corte de la placa ateroesclerótica con una hoja circular de alta velocidad desde dentro del vaso) es una técnica mecánica para eliminar el tejido ateroesclerótico durante la angioplastia. También se utilizan dispositivos para angioplastia por láser. Sin embargo, con la disponibilidad de las endoprótesis, estos procedimientos se utilizan con menor frecuencia que antes. La trombectomía (extracción del trombo) implica el empleo de un catéter especial para fracturar el trombo en pequeñas piezas y luego extraer los fragmentos fracturados por la punta del catéter para desplazarlos en sentido proximal y retirarlos.

Injerto para revascularización arterial coronaria. El IRAC es una de las operaciones practicadas con mayor frecuencia en el mundo, alivia la angina, mejora la tolerancia al ejercicio y prolonga la vida. El procedimiento implica la revascularización del miocardio afectado mediante la colocación de un injerto de vena safena entre la aorta y la arteria coronaria afectada, en un punto distal a la oclusión o mediante la utilización de la arteria mamaria interna para revascularizar la arteria coronaria descendente anterior o sus ramas (figura 32-9). A menudo se realizan de una a 5 anastomosis distales.

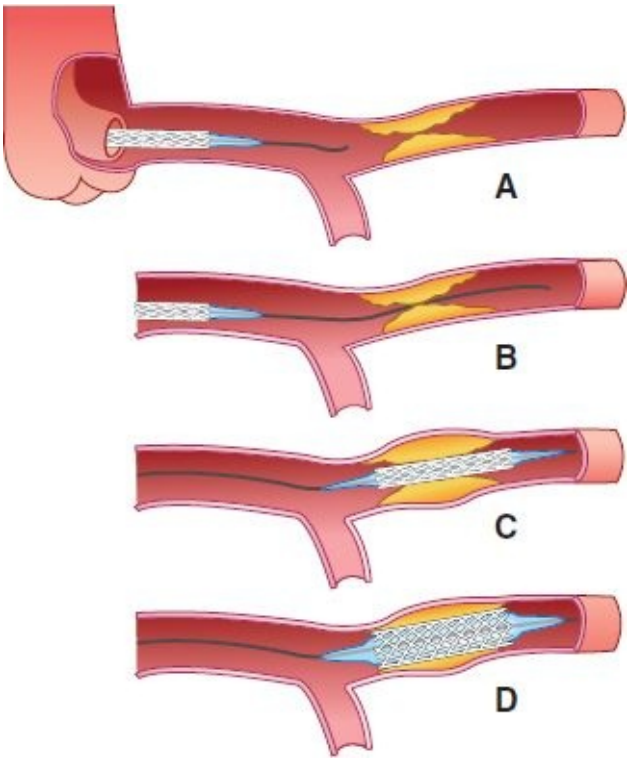


FIGURA 32-8 • Inserción de endoprótesis expandible con globo. (**A**) Inserción de un catéter guía con una endoprótesis expandible con globo colapsada montada sobre un alambre guía en la arteria coronaria. (**B**) Avance del alambre guía por la lesión coronaria. (**C**) Posición Colocación de la endoprótesis expandible con globo sobre la lesión. (**D**) Inflación del globo y expansión de la endoprótesis. Una vez que la endoprótesis está expandida, el sistema con el globo se retira.

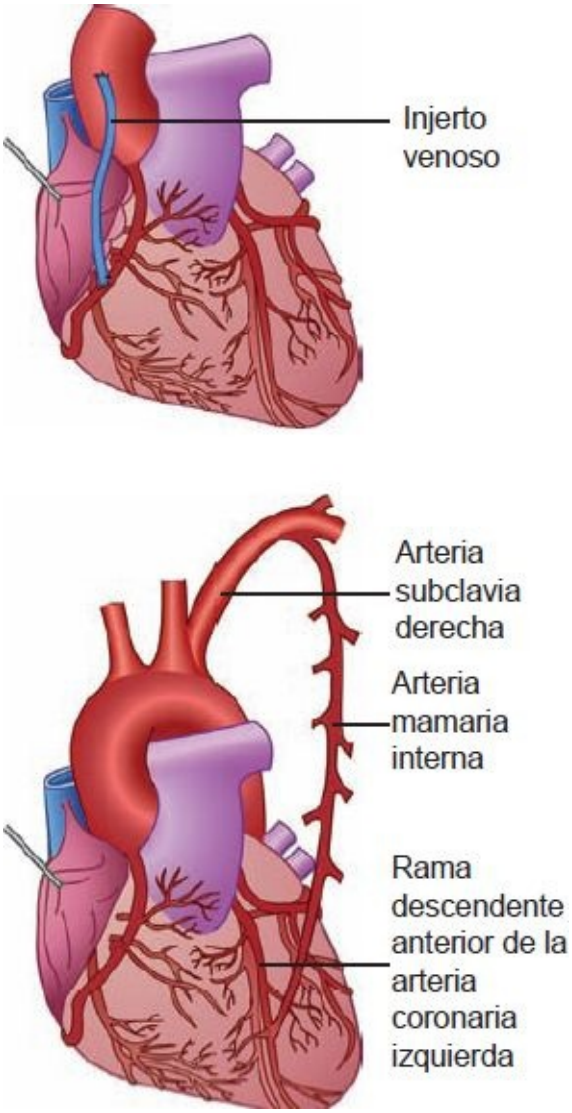


FIGURA 32-9 • Revascularización arterial coronaria. (Arriba) Injerto de vena safena para revascularización. El segmento de vena se sutura a la aorta ascendente y a la arteria coronaria derecha en un punto distal a la lesión oclusiva. (Abajo) Injerto de arteria mamaria para revascularización. Se forma una anastomosis de la arteria mamaria con la arteria coronaria izquierda descendente anterior para evitar el paso por la lesión obstructiva.

El IRAC urgente como estrategia para la reperfusión está indicado en situaciones como la ICP fallida con dolor persistente o inestabilidad hemodinámica, y en pacientes que no son prospectos para el ICP o el tratamiento fibrinolítico[6, 25]. Cuando se considera el IRAC como opción terapéutica, deben considerarse el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y otras complicaciones. La edad avanzada, la función ventricular izquierda deficiente y la urgencia con la que se realice la operación aumentan el riesgo de mortalidad temprana. Las complicaciones graves, como el accidente

cerebrovascular, mediastinitis y disfunción renal, también elevan la mortalidad y morbilidad relacionadas con el IRAC. El consumo de antibióticos preoperatorios y la administración preoperatoria y postoperatoria de β-bloqueadores ayudan a reducir la incidencia de infección y fibrilación auricular posoperatorias.

El IRAC no altera la evolución de la EAC y aunque la tasa de reincidencia de la angina es baja en los primeros 5 años, cerca del 50% de los injertos venosos están cerrados 10 años después de la operación. Sin embargo, la utilización de injertos de la arteria mamaria interna conlleva una tasa excelente de permeabilidad tardía. El ácido acetilsalicílico es el fármaco de elección para prevenir el cierre temprano del injerto de vena safena y se continúa de manera indefinida[2, 26]. Las nuevas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la EAC continúan en evolución en un esfuerzo por reducir los efectos adversos de la esternotomía medial, la circulación extracorpórea y el paro cardiopléjico. Algunas de estas opciones incluyen IRAC sin circulación extracorpórea, el desarrollo del injerto coronario robótico y la revacularización transmiocárdica con láser[2].

Período de recuperación posterior al infarto

Después de un infarto miocárdico, casi siempre existen 3 zonas de daño tisular: una región de tejido miocárdico necrótico por la falta absoluta de flujo sanguíneo; una zona circundante de células lesionadas, algunas de las cuales se recuperan; y una zona externa de células isquémicas que pueden salvarse si se restablece el flujo sanguíneo (figura 32-10). Los límites de estas zonas pueden cambiar con el tiempo después del infarto y con el éxito de las medidas terapéuticas para restablecer el flujo sanguíneo. Si éste puede restablecerse en 20 min a 40 min, la pérdida de viabilidad celular es nula o mínima. La progresión de la necrosis isquémica casi siempre comienza en la región subendocárdica y se extiende por el miocardio para afectar cada vez más el grosor transmural de la zona isquémica.

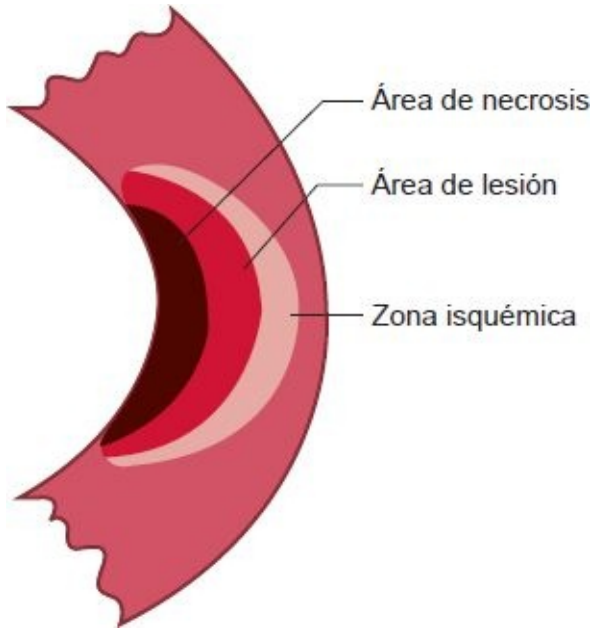


FIGURA 32-10 • Áreas de daño tisular después de un infarto de miocardio.

Las células miocárdicas que experimentan necrosis son sustituidas poco a poco por tejido cicatricial. Se desarrolla una respuesta inflamatoria aguda en el área de necrosis unos 2 a 3 días después del infarto. A partir de entonces, los macrófagos empiezan a eliminar el tejido necrótico; la región dañada se sustituye poco a poco por tejido de granulación muy vascularizado, que con el tiempo se vuelve menos vascular y más fibroso. En cerca de 4 a 7 días, el centro del área infartada está blando y amarillo; si ocurre la ruptura del ventrículo, del tabique interventricular o de estructuras valvulares, casi siempre ocurre en este período. El reemplazo del tejido miocárdico necrótico casi siempre se completa para la séptima semana. Las zonas de miocardio que se sustituyeron por tejido cicatricial no tienen capacidad de contraerse e iniciar o conducir potenciales de acción.

Complicaciones. Las etapas de la recuperación del IMEST dependen mucho del tamaño del infarto y los cambios que ocurran en el área infartada. El tejido cicatricial fibroso carece de las propiedades contráctiles, elásticas y de conducción del miocardio normal; los efectos residuales y las complicaciones dependen sobre todo de la extensión y localización de la lesión. Entre las complicaciones del IMEST están la muerte súbita, pericarditis, accidente cerebrovascular, tromboembolia y defectos mecánicos (p. ej., insuficiencia mitral, ruptura del tabique interventricular, ruptura de la pared ventricular izquierda y aneurisma ventricular izquierdo). Según la gravedad, el infarto de miocardio puede afectar la acción de bombeo del corazón. La insuficiencia

cardíaca y el *shock* cardiógeno son complicaciones temidas del IMEST.

Las arritmias que ponen en peligro la vida pueden ser el primer síntoma del SCA, su mecanismo difiere del de la angina estable. En el SCA, los mecanismos se relacionan con la reentrada, automatismo anómalo y desequilibrios electrolíticos, sobre todo del potasio y el magnesio. La bradicardia sintomática y el bloqueo cardíaco también son complicaciones del SCA y se tratan según las directrices para la implantación de marcapasos cardíacos y dispositivos antiarrítmicos[2, 27].

La pericarditis tiende a ocurrir en pacientes con grandes infartos, fracción de eyección más baja y mayor incidencia de insuficiencia cardíaca. Puede aparecer desde el segundo o tercer día después del infarto o hasta varias semanas más tarde. Esta complicación tardía, llamada *síndrome de Dressler*, ocurre semanas a meses después del IMEST y se cree que es una respuesta autoinmunitaria. En contraste con el dolor causado por el IMEST, el de la pericarditis es agudo y penetrante, se agrava con la inspiración profunda y los cambios de posición. Esta complicación se ha reducido mucho con el tratamiento de reperfusión.

El accidente cerebrovascular agudo es otra complicación del IMEST. Los factores de riesgo incluyen hipertensión, edad avanzada, antecedente de un accidente cerebrovascular previo, fracción de eyección disminuida y fibrilación auricular. La tromboembolia, que se presenta como trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, no es tan frecuente como antes gracias al tratamiento anticoagulante.

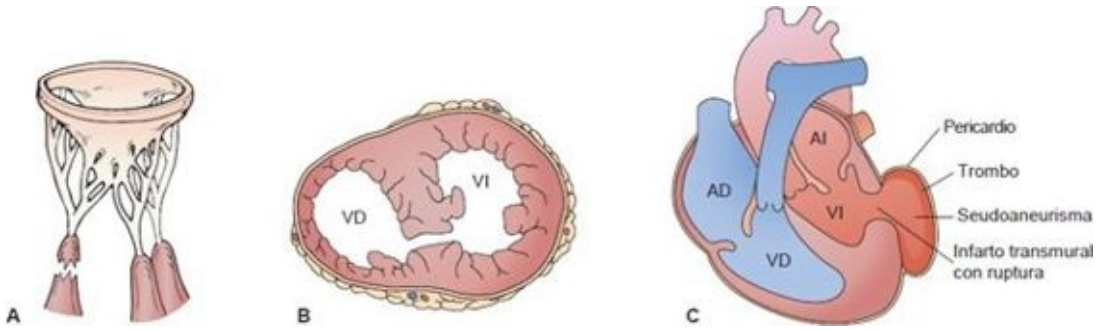


FIGURA 32-11 • Complicaciones mecánicas agudas del infarto de miocardio. (**A**) Ruptura del músculo papilar. (**B**) Ruptura del tabique interventricular. (**C**) Ruptura de la pared libre del VI con formación de seudoaneurisma (AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo).

Los defectos mecánicos se deben a los cambios que ocurren en el miocardio necrótico y luego inflamado, e incluyen ruptura del tabique interventricular, del músculo papilar o de la pared ventricular libre[21] (figura

32-11). La ruptura parcial o completa de un músculo papilar es una complicación rara, pero a menudo mortal del infarto de miocardio transmural[21]. Se detecta por la presencia de un nuevo soplo sistólico y deterioro clínico, a menudo con edema pulmonar. Lo más frecuente es que la insuficiencia mitral posterior a infarto se deba a la disfunción isquémica temprana del músculo papilar y el miocardio subyacente. La ruptura del tabique interventricular es menos frecuente que antes por la utilización del tratamiento de reperfusión. Aunque antes se pensaba que sólo ameritaba intervención quirúrgica en pacientes sintomáticos, ahora se recomienda la reparación quirúrgica para todas las personas con ruptura septal ventricular. La ruptura completa de la pared libre del ventrículo infartado se produce en el 1% al 6% de los casos y casi siempre causa la muerte inmediata[21]. Por lo general, ocurre 3 a 7 días después del infarto, casi siempre afecta la pared anterior y es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Es posible que el pericardio selle una ruptura parcial o incompleta, lo que crea un seudoaneurisma. Requiere intervención quirúrgica temprana porque es frecuente la ruptura completa tardía.

El aneurisma ventricular izquierdo es un área bien delimitada de tejido cicatricial que sobresale de manera paradójica durante la sístole (figura 32-12) y se desarrolla en el 10% de los pacientes con IMEST que mueren en el hospital.[24] Por lo general se forma en la parte anterior del VI después de la oclusión de la arteria coronaria descendente izquierda anterior y se vuelve evidente 4 a 8 semanas después del infarto. Rara vez se rompen, pero pueden relacionarse con embolia arterial, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca. Puede practicarse la resección quirúrgica para estas indicaciones cuando fallan otras medidas terapéuticas[24].

Rehabilitación cardíaca

Los programas de rehabilitación cardíaca se recomiendan después del SCA e incorporan estrategias para mejorar la observancia al tratamiento médico y los cambios en el estilo de vida. Los componentes de la rehabilitación cardíaca incluyen ejercicio, nutrición, terminación del tabaquismo, medidas psicosociales y educación. La educación es un elemento esencial de los programas de rehabilitación cardíaca y a menudo se incorpora con otros aspectos del programa. Se incluye la educación relacionada con el ejercicio, nutrición, eliminación del tabaquismo y medicamentos. La observancia del programa de rehabilitación cardíaca o de cualquiera de sus componentes puede ser difícil en extremo. Entre los factores que influyen en la participación

y cumplimiento están la referencia al médico, aspectos del reembolso, distancia y transporte, y apoyo social[28].

Un programa de ejercicio es parte integral de la rehabilitación cardíaca. Incluye actividades como marcha, natación y ciclismo. Estos ejercicios implican cambios en la longitud muscular y contracciones rítmicas de los grupos musculares. La mayoría de los programas de ejercicio se diseñan de manera individualizada para cubrir las necesidades físicas y psicológicas de la persona. El objetivo del programa de ejercicio es incrementar el consumo máximo de oxígeno en los tejidos musculares para que estos sujetos puedan realizar un mayor trabajo con frecuencia cardíaca y presión arterialmás bajas[28].

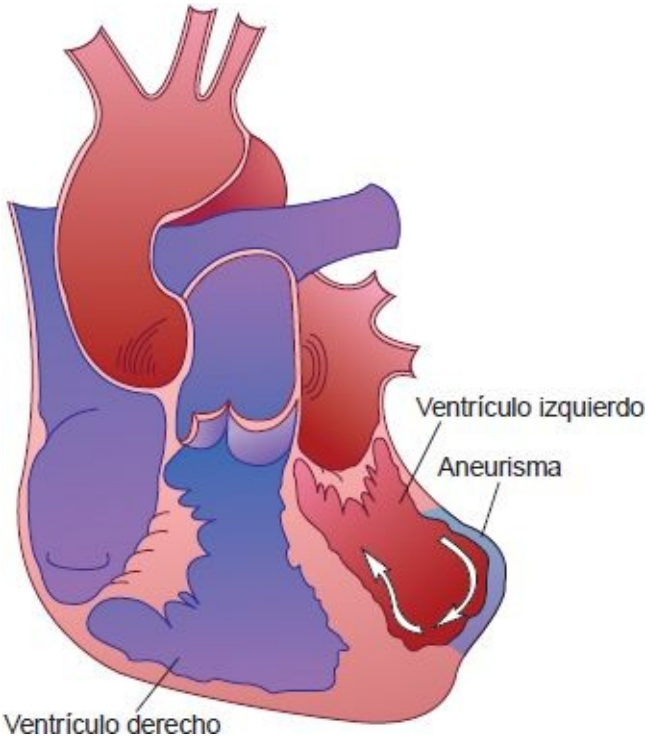


FIGURA 32-12 • Movimiento paradójico de un aneurisma ventricular izquierdo durante la sístole.

Además del ejercicio, la modificación de los factores de riesgo cardíacos incorpora estrategias para suspender el tabaquismo, perder peso, disminuir el estrés y controlar la hipertensión y diabetes, si existen. La asesoría nutricional tiene efectos directos en el peso, lípidos séricos, presión arterial, diabetes y otros factores. La elección de la dieta se basa en el efecto beneficioso, así como en las necesidades sociales y culturales del paciente. Se valoran los patrones dietéticos y se establecen objetivos específicos, que se comunican a la persona[28]. Los programas de rehabilitación cardíaca deben incluir una

valoración de los problemas psicosociales, como depresión, ansiedad y aislamiento social. Pueden suministrarse tratamiento conductual, como el desarrollo de habilidades para manejo del estrés, y tratamiento individual o grupal; también pueden hacerse referencias a otros especialistas.

Cardiopatía isquémica crónica

La isquemia de miocardio se produce cuando la capacidad de las arterias coronarias para suministrar sangre es insuficiente para cubrir las demandas metabólicas del corazón. Las limitaciones en el flujo sanguíneo coronario casi siempre son consecuencia de ateroesclerosis, aunque el vasoespasmo puede ser un factor desencadenante o contribuyente[29]. Existen varios tipos principales de enfermedad coronaria isquémica crónica: angina estable crónica, isquemia de miocardio asintomática, angina variante o por vasoespasmo, dolor precordial con angiografía normal y miocardiopatía isquémica.

Angina estable

La angina estable crónica se produce por obstrucción coronaria fija que causa disparidad entre el flujo sanguíneo coronario y las demandas metabólicas del miocardio. La angina estable es la manifestación inicial de la cardiopatía isquémica en casi la mitad de las personas con EAC[30]. Aunque la mayoría de los pacientes con angina estable tienen cardiopatía ateroesclerótica, la angina no se desarrolla en un número considerable de personas con ateroesclerosis coronaria avanzada. Es probable que esto se deba a su estilo de vida sedentario, al desarrollo de circulación colateral adecuada o a la incapacidad de estas personas para percibir el dolor. En muchos casos, el infarto de miocardio ocurre sin antecedente de angina.

Por lo general, la angina de pecho se desencadena por situaciones que aumentan la demanda de trabajo cardíaco, como el esfuerzo físico, exposición al frío y estrés emocional. El dolor casi siempre se describe como una sensación constrictiva, de compresión o sofocante. Por lo general, permanece estable, sólo aumenta de intensidad al principio y al final del ataque. El dolor de la angina a menudo se localiza en la región precordial o retroesternal; es similar al del infarto de miocardio en que puede irradiarse al hombro izquierdo, mandíbula, brazo y otras áreas del pecho (figura 32-13). En algunas personas, el dolor del brazo o del hombro se confunde con artritis; en otras, el dolor epigástrico se confunde con indigestión. La angina a menudo se clasifica

con base en su aparición con el ejercicio, en reposo, si es de inicio reciente o si tiene intensidad creciente.

Por lo general, la angina estable crónica se desencadena con el esfuerzo o el estrés emocional y se alivia en minutos con el reposo o el consumo de nitroglicerina. Un retraso mayor de 5 min al 10 min antes de obtener alivio sugiere que los síntomas no se deben a la isquemia o que se trata de isquemia grave. La angina que se manifiesta en reposo, que es de nuevo inicio o que se agrava en intensidad o duración indica un mayor riesgo de infarto de miocardio y debe valorarse de inmediato con los criterios para el SCA.

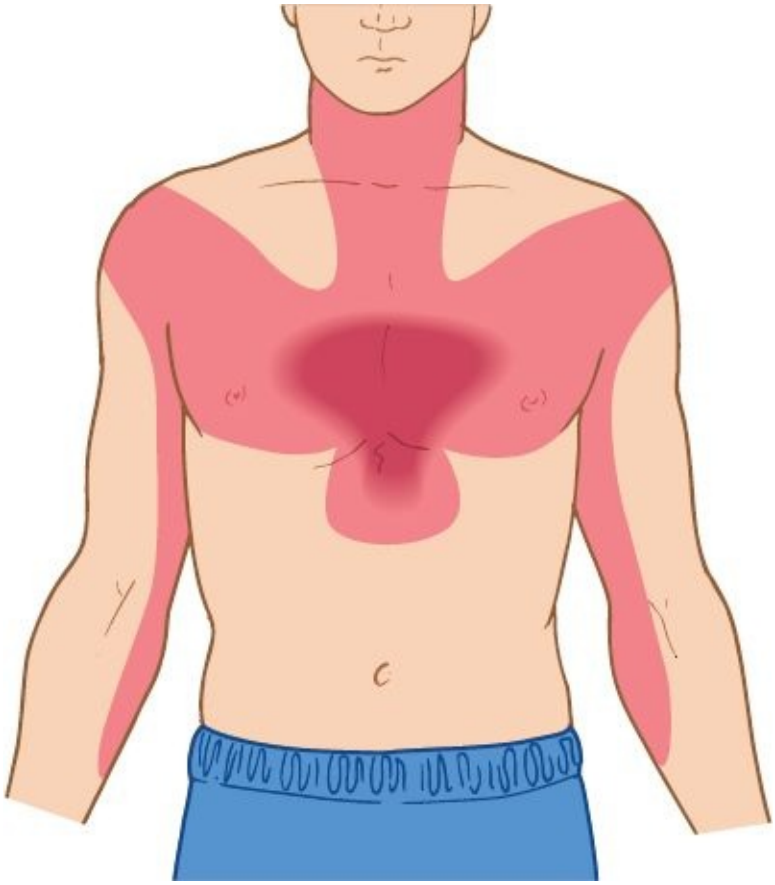


FIGURA 32-13 • Áreas de dolor por angina.

Isquemia de miocardio asintomática

La isquemia de miocardio asintomática ocurre en ausencia de dolor anginoso. Los factores que la causan parecen los mismos que los causantes de la angina: alteración del flujo sanguíneo por los efectos de la ateroesclerosis o vasoespasmo coronarios. La isquemia de miocardio asintomática afecta a 3 poblaciones: personas asintomáticas sin evidencia de EAC, sujetos que

tuvieron un infarto de miocardio y aún tienen episodios de isquemia asintomática, y personas con angina que también tienen episodios de isquemia asintomática[29]. Se desconoce la razón de los episodios indoloros de isquemia. Los episodios pueden ser más cortos y afectan a menos tejido miocárdico que los causantes de dolor. Otra explicación es que estas personas tienen defectos en el umbral del dolor o en la transmisión del mismo, o neuropatía autonómica con desnervación sensorial. Hay evidencia de una mayor incidencia de isquemia de miocardio silenciosa en personas con diabetes mellitus, quizá como resultado de la neuropatía autonómica, que es una complicación frecuente de la diabetes[29]. EL IMEST asintomático representa un porcentaje significativo de todos los IMEST en los adultos de edad avanzada.

Angina variante (por espasmo vascular)

La angina variante también se llama *vasoespástica* o *angina de Prinzmetal*. No se comprenden del todo las causas de la angina variante, pero es posible que la causa sea una combinación de procesos patológicos. Se ha sugerido que puede ser resultado de la disfunción endotelial, respuestas excesivas del sistema nervioso simpático, defectos en la utilización del calcio en el músculo liso vascular o de una alteración en la síntesis de óxido nítrico[29]. En algunas personas se acompaña de aumento en la contractilidad del músculo liso vascular y se acompaña de cefaleas migrañosas o fenómeno de Raynaud.

A diferencia de la angina inestable que ocurre con el esfuerzo o el estrés, la angina variante casi siempre ocurre en reposo o con ejercicio mínimo, a menudo durante la noche (entre medianoche y las 8 a. m.). Las arritmias son frecuentes cuando el dolor es intenso y la mayoría de las personas están conscientes de su presencia durante un ataque. Los cambios ECG durante el ataque son significativos. Incluyen elevación o depresión del segmento ST, ondas T puntiagudas, inversión de ondas U y trastornos de la frecuencia. Los pacientes con angina variante con arritmias graves durante los episodios dolorosos espontáneos tienen mayor riesgo de muerte súbita.

Dolor precordial con angiografía coronaria normal

El dolor precordial inducido por el ejercicio en presencia de angiografía coronaria normal a menudo se describe como *síndrome cardíaco X*. Este trastorno no debe confundirse con el síndrome metabólico, que antes se llamaba *síndrome S*. No se conoce la causa del dolor torácico, pero se cree que es reflejo de un problema microvascular o del aumento en la percepción del dolor cardíaco. Se sugirió el nombre alternativo *angina microvascular* para

este trastorno.

Miocardiopatía isquémica

La miocardiopatía isquémica describe la EAC que causa disfunción miocárdica. Puede manifestarse por síntomas de miocardiopatía sin antecedente conocido de EAC, en personas con múltiples IM o con arterias ocluidas. Es importante reconocer la diferencia entre la miocardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada (MCD), ya que la primera puede revertirse en cuanto se presenta. La miocardiopatía isquémica causada por múltiples infartos de miocardio tiene mal pronóstico, ya que existe mayor daño que en pacientes con oclusiones vasculares que pueden revertirse.

Diagnóstico

El diagnóstico de la angina se basa en el historial detallado del dolor, la presencia de factores de riesgo, estudios invasivos y no invasivos, y análisis de laboratorio. Hay que descartar las causas no coronarias de dolor torácico, como el reflujo gastroesofágico o los trastornos musculoesqueléticos.

Las pruebas no invasivas de la angina crónica estable incluye ECG, ecocardiografía, prueba de esfuerzo, estudios de imágenes nucleares, TC y quizá IRM cardíaca. Como la ECG en reposo a menudo es normal, a menudo se emplea la prueba de esfuerzo para valorar a los pacientes con angina. La isquemia asintomática en reposo se detecta mediante la inducción del dolor precordial típico o cambios en el segmento ST en la ECG. Aunque las pruebas no invasivas son valiosas en el diagnóstico de la angina crónica estable, se requieren cateterismo cardíaco y arteriografía coronaria para establecer el diagnóstico definitivo[29]. Los marcadores bioquímicos séricos de infarto de miocardio son normales en pacientes con angina crónica estable. Con frecuencia se detectan alteraciones metabólicas, como hipercolesterolemia y otras dislipidemias, intolerancia a los carbohidratos y resistencia a la insulina.

Tratamiento

Los pacientes con angina crónica estable requieren una valoración integral e individualizada, cambios en el estilo de vida y tratamiento. Los objetivos terapéuticos para la angina estable se enfocan en disminuir los síntomas y prevenir el infarto de miocardio con estrategias no farmacológicas, medicamentos e intervenciones coronarias. La ICP alivia los síntomas en personas con angina crónica estable, pero no prolonga la vida. Por lo general, está indicado el IRAC en pacientes con compromiso de 2 o de vasos[30].

Los métodos no farmacológicos se enfocan en controlar los síntomas y modificar el estilo de vida a fin de reducir los factores de riesgo para la enfermedad coronaria. Incluyen eliminación del tabaquismo en los fumadores, alivio del estrés, un programa de ejercicio regular, limitación de la ingestión en la dieta de colesterol y grasas saturadas, pérdida de peso en caso de obesidad y evitar el frío y otras causas de estrés que causan vasoconstricción. El objetivo de la terapéutica farmacológica de la angina es aliviar la isquemia y aliviar los síntomas; prevenir el infarto de miocardio y la muerte; y mejorar la calidad de vida. Los medicamentos utilizados en la angina estable crónica incluyen ácido acetilsalicílico o clopidogrel; β-bloqueadores en personas sin contraindicaciones o antagonistas del calcio, si los β-bloqueadores están contraindicados; e inhibidores de la ECA en pacientes que también tienen diabetes o disfunción sistólica ventricular (*v*. discusión previa en la sección sobre el síndrome coronario agudo). En personas con EAC establecida, incluida angina crónica estable, se recomienda el consumo de fármacos hipolipémicos o estatinas, incluso en presencia de aumentos leves a moderados de colesterol LDL.

Los nitratos, de acción corta o prolongada, son vasodilatadores empleados en el tratamiento de la angina crónica estable y en la isquemia de miocardio asintomática[29]. Los nitratos ejercen su efecto sobre todo porque disminuyen el retorno venoso al corazón, con el descenso consecuente en el volumen ventricular. La presión arterial también disminuye. El descenso en la presión y volumen intraventriculares se relacionan con un decremento en la tensión de la pared y el requerimiento miocárdico de oxígeno. Aunque no son vasodilatadores, los β-bloqueadores son muy útiles en el tratamiento de la angina desencadenada por el esfuerzo. Los beneficios de estos medicamentos se deben sobre todo a sus efectos hemodinámicos: descenso de la frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad miocárdica, con decremento en los requerimientos miocárdicos de oxígeno en reposo y durante el ejercicio. Los bloqueadores del conducto de calcio, también llamados *antagonistas del calcio*, bloquean los conductos de calcio tipo L activados y desactivados en el músculo cardíaco y liso. Los efectos terapéuticos de estos fármacos derivan de la dilatación arterial coronaria y periférica, y de la reducción en el metabolismo miocárdico relacionado con la contractilidad miocárdica disminuida. Los pacientes con angina variante casi siempre responden al tratamiento con antagonistas del calcio.

RESUMEN

La EAC es un trastorno por disminución del flujo coronario, casi siempre a causa de ateroesclerosis. La isquemia de miocardio se produce cuando existe disparidad entre el suministro y la demanda miocárdicos de oxígeno, y puede manifestarse como cardiopatía isquémica crónica o SCA. Los métodos diagnósticos de la EAC incluyen ECG, prueba de esfuerzo, estudios de imágenes nucleares, TC, IRM y angiografía en el laboratorio de cateterismo cardíaco.

El SCA, que incluye AI/IMNEST e IMEST, se debe a múltiples procesos patológicos, como placas ateroescleróticas inestables, agregación plaquetaria y formación de trombo. La angina inestable es una forma acelerada de angina en la que el dolor es más frecuente, más intenso y más prolongado que en la angina estable crónica. El

infarto de miocardio se refiere a la muerte isquémica del tejido miocárdico por obstrucción del flujo sanguíneo en las arterias coronarias a causa de la alteración de una placa y oclusión. El IMNEST y el IMEST difieren en términos de la extensión del daño miocárdico. Las complicaciones del IMEST incluyen arritmias que pueden ser mortales, insuficiencia cardíaca y *shock* cardiógeno, pericarditis, tromboembolia, ruptura de estructuras cardíacas y aneurismas ventriculares. Los métodos diagnósticos incluyen el empleo de vigilancia ECG y biomarcadores séricos. Los objetivos terapéuticos se enfocan en restablecer el flujo sanguíneo miocárdico mediante la reperfusión rápida de la arteria coronaria ocluida; prevención de la extensión del coágulo mediante el consumo de ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios y antitrombóticos; alivio del dolor, administración de oxígeno; y consumo de

vasodilatadores (nitroglicerina) y bloqueadores β-adrenérgicos para reducir las demandas de trabajo cardíaco.

La cardiopatía isquémica crónica incluye angina crónica estable, isquemia de miocardio asintomática, angina variante (vasoespástica), dolor precordial con angiografía normal y miocardiopatía isquémica. La angina crónica estable se produce por obstrucción ateroesclerótica fija, con dolor desencadenado por el aumento en la demanda de trabajo cardíaco y aliviado con el reposo. La angina variante puede producirse por espasmos de las arterias cardíacas y otra forma de disfunción. La isquemia de miocardio asintomática y la miocardiopatía isquémica ocurren sin síntomas de EAC.

MIOCARDIOPATÍAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *miocardiopatía* y su relación con la función

mecánica y eléctrica del miocardio.
- Diferenciar entre los cambios fisiopatológicos de la miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía ventricular derecha arritmógena, miocardiopatías dilatadas y miocarditis.
- Describir las estrategias terapéuticas de la miocardiopatía primaria y secundaria.

La definición y clasificación de las miocardiopatías ha evolucionado mucho con el avance de la genética molecular. La definición y clasificación de las miocardiopatías se actualizaron en una declaración científica de la AHA que no sólo incorpora las ventajas de la genética molecular cardíaca, sino otros trastornos recién diagnosticados, además de las conductopatías (canalopatías) iónicas[31]. Esta declaración científica define las miocardiopatías como:

- Un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio relacionadas con disfunción mecánica o eléctrica que casi siempre (aunque no siempre) incluyen hipertrofia o dilatación ventricular inadecuada y que tienen diversas causas, a menudo genéticas.
- Las miocardiopatías se limitan al corazón o forman parte de trastornos sistémicos generalizados, a menudo conducen a la muerte cardiovascular o discapacidad por insuficiencia cardíaca progresiva[31].

Con base en esta definición, la clasificación de miocardiopatías se divide en 2 grupos principales: *primarias* y *secundarias*. Las miocardiopatías primarias son trastornos cardíacos limitados de miocardio, mientras que las miocardiopatía secundarias son cambios miocárdicos que ocurren en diversos trastornos sistémicos (multiorgánicos). Las miocardiopatías casi siempre se relacionan con trastornos causados por mecanismos mecánicos (p. ej., insuficiencia cardíaca) o eléctricos (p. ej., arritmias que ponen en peligro la vida).

Miocardiopatías primarias

Las miocardiopatías primarias se clasifican como genéticas, mixtas o adquiridas, según su etiología[31]. Las miocardiopatías genéticas incluyen la miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (MCDA), miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo, trastornos hereditarios en el sistema de conducción y conductopatías iónicas. Las miocardiopatías mixtas, que incluyen MCD, son de origen genético y no genético. Las miocardiopatías adquiridas incluyen las que tienen un origen inflamatorio (p. ej., miocarditis), por estrés (pericarditis «tako-tsubo») o por embarazo (miocardiopatía periparto). En muchos casos se desconoce la causa, en cuyo caso se denomina *miocardiopatía idiopática*.

Miocardiopatías genéticas

Miocardiopatía hipertrófica. La MCH se caracteriza por hipertrofia ventricular izquierda inexplicable con engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular, llenado diastólico anómalo, arritmias cardíacas y en algunos casos, obstrucción intermitente del flujo de salida del ventrículo izquierdo (figura 32-14)[32]. Es uno de los tipos más frecuentes de miocardiopatía, ocurre en uno de cada 500 en la población general[32]. La MCH es la causa más frecuente de MSC en atletas jóvenes. La proclividad a la muerte súbita parece genética y los desfibriladores cardioversores implantables (DCI) han resultados salvadores[33]. Otras complicaciones incluyen fibrilación auricular, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.

La MCH es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en los genes que codifican proteínas contráctiles de las sarcómeras cardíacas. En el examen histológico, la MCH incluye hipertrofia de los miocitos con desacomodo de las miofibrillas y aumento de la fibrosis cardíaca. En la actualidad, en las pruebas genéticas pueden identificarse 9 genes vinculados con la MCH, los más frecuentes son los genes de la cadena pesada de la β-miosina y la proteína C de unión con miosina. Se han identificado más de 400 mutaciones individuales y son únicas de una familia a otra. Pueden establecerse algunas relaciones fenotípicas con mutaciones específicas, pero existen muchas excepciones, lo que indica que los modificadores genéticos y los factores ambientales también son importantes[32]. Aunque la MCH es hereditaria, puede evidenciarse en cualquier momento

desde la infancia temprana hasta la edad adulta avanzada, con una amplia variedad de manifestaciones y evolución clínica variable. Las alteraciones fisiológicas básicas de la MCH son disminución del tamaño de la cámara ventricular izquierda, escasa distensibilidad con volumen por latido reducido derivado del llenado diastólico alterado, insuficiencia mitral y en cerca del 25% de los casos, obstrucción dinámica de la salida ventricular izquierda.[33] Las mayoría de los casos puede mantenerse asintomática, pero puede haber disnea, dolor torácico durante el esfuerzo, intolerancia al ejercicio, síncope y arritmias. Debido a la hipertrofia masiva, la presión ventricular izquierda elevada y la alteración potencial de las arterias intramurales, a menudo existe isquemia de miocardio focal, incluso en ausencia de EAC, por lo que el dolor anginoso es frecuente. La MCH a menudo se acompaña de obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo durante el reposo o el esfuerzo, causado por el movimiento anterior sistólico de la válvula mitral y el contacto de la válvula mitral con el tabique ventricular. Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden evolucionar a la insuficiencia cardíaca en etapa terminal con remodelación ventricular izquierda y disfunción sistólica.

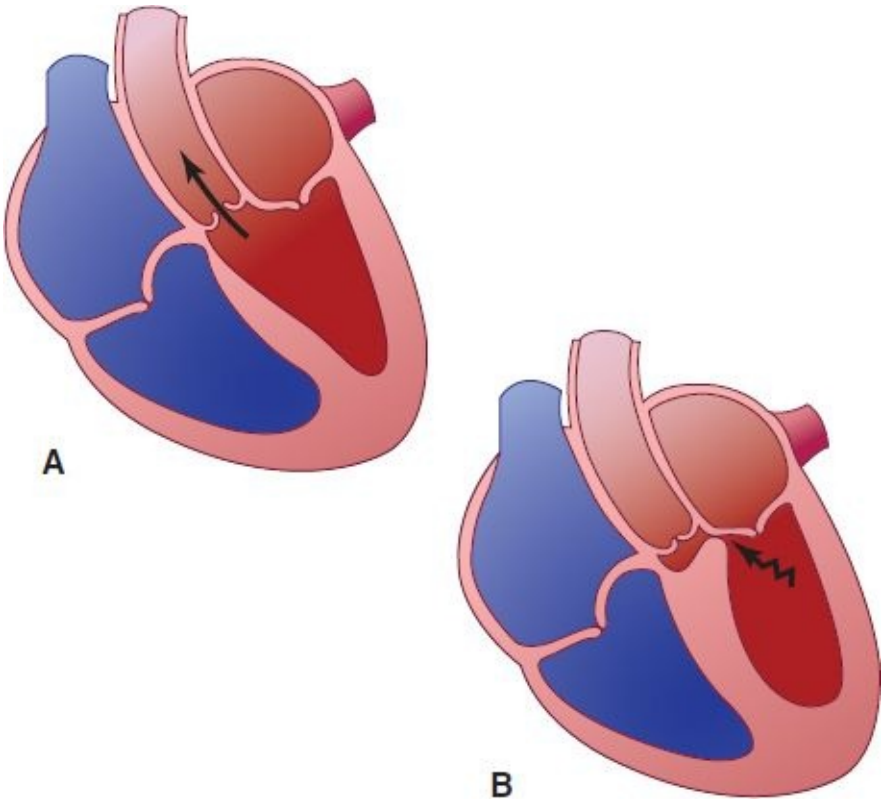


FIGURA 32-14 • Corte vertical del corazón que muestra (**A**) corazón normal y (**B**) corazón con miocardiopatía hipertrófica, con engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular que causa obstrucción intermitente de la salida ventricular izquierda.

El diagnóstico de MCH muchas veces se establece mediante ecocardiografía 2D, que demuestra la hipertrofia ventricular izquierda no dilatada, en ausencia de otras enfermedades cardíacas o sistémicas. La ECG es anómala en el 95% de los casos, muestra hipertrofia ventricular. La vigilancia ambulatoria continua ayuda a detectar arritmias. La IRM cardíaca también ayuda a determinar el sitio y extensión de la hipertrofia. El valor de las pruebas electrofisiológicas es controversial. Las pruebas genéticas, con análisis de secuencia bidireccional del ácido desoxirribonucleico (ADN), proporciona el diagnóstico exacto y permite identificar las mutaciones génicas, si el gen afectado es uno de los 9 que pueden identificarse en las pruebas[32].

El tratamiento médico de la MCH se enfoca sobre todo en las personas con obstrucción y síntomas. La primera opción para aliviar los síntomas son los medicamentos que bloquean los efectos de las catecolaminas que exacerban la obstrucción al flujo de salida y disminuyen la frecuencia cardíaca para mejorar el llenado diastólico. Por lo general, los bloqueadores β-adrenérgicos son la elección inicial para la MCH sintomática. También puede emplearse el bloqueador del conducto de calcio verapamilo. Sin embargo, puede exacerbar la obstrucción de la salida ventricular izquierda y no se recomienda para personas con obstrucción grave del flujo y síntomas intensos. Puede agregarse disopiramida al β-bloqueador o al verapamilo, ya que tiende a disminuir el gradiente y mejora los síntomas en algunas personas[34].

En la MCH resistente al tratamiento farmacológico, las alternativas terapéuticas incluyen la miectomía septal, la ablación con alcohol del tabique interventricular y el control de la frecuencia de 2 cámaras y biventricular. La fibrilación auricular se trata con medicamentos que controlan la frecuencia, cardioversión y coagulación. Debe emplearse un DCI en personas con MCH que tienen riesgo de muerte súbita cardíaca. Éstas incluyen a las que ya tuvieron un paro cardíaco, o que experimentaron taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, los que tienen un familiar en primer grado con MSC prematura vinculada con MCH, así como aquellos con taquicardia ventricular repetida, grosor >30 mm de la pared ventricular, respuesta hipotensiva al ejercicio y síncope reciente inexplicable[34]. Cerca del 5% de las personas desarrolla MCH en etapa terminal y requieren tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca, que incluye la consideración del trasplante cardíaco.

Miocardiopatía/displasia ventricular derecha arritmógena.

La miocardiopatía/displasia ventricular derecha arritmógena (C/DVDA) es una enfermedad miocárdica con infiltración fibroadiposa del miocardio

ventricular derecho, causa insuficiencia cardíaca derecha y varios trastornos de la frecuencia, en particular taquicardia ventricular[35]. Ocupa el segundo lugar, después de la MCH, como causa de MSC en atletas jóvenes. La incidencia de C/DVDA varía desde uno en 2 000 a uno en 5 000, afecta más a menudo a los varones. Se hereda como rasgo autosómico dominante en el 30% al 50% de los casos, con 8 genes identificados, aunque se han identificado algunas formas recesivas con manifestaciones un poco distintas[32, 35].

El trastorno se caracteriza por la pérdida progresiva de miocitos, con reemplazo parcial o completo del músculo ventricular derecho por tejido adiposo o fibroadiposo. Este trastorno se relaciona con taquiarritmias ventriculares por reentrada o de origen ventricular derecho, a menudo desencadenadas por la liberación de catecolaminas que causa el ejercicio. Se cree que las manifestaciones clínicas se dividen en 3 fases. En la «fase oculta» temprana, las personas casi siempre permanecen asintomáticas, pero tienen riesgo de MSC, sobre todo durante el esfuerzo. En la «fase eléctrica» el paciente a menudo tiene palpitaciones o síncope. Es durante esta fase que se identifican los cambios ventriculares derechos en la ecocardiografía. En la «enfermedad difusa» siguiente puede haber insuficiencia cardíaca biventricular[36]. Otros síntomas incluyen dolor abdominal y confusión mental[37].

El diagnóstico de C/DVDA se basa en los hallazgos clínicos, ECG, ecocardiográficos, del monitor Holter, IRM cardíaca, electrocardiografía con señal promediada (ECGSP) e histológicos. Son importantes los antecedentes personales y familiares, incluidos los parientes en primer y segundo grado. Los hallazgos característicos en la ECG de 12 derivaciones incluyen taquicardia ventricular con bloqueo de ramificación izquierda, inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas y ondas ε (pequeñas desviaciones justo después del complejo QRS). También puede haber bloqueo de rama ventricular derecha. Otros estudios diagnósticos que pueden emplearse en la valoración de la C/DVDA incluyen ECG de señal promediada, IRM y angiografía ventricular derecha.

El tratamiento de la C/DVDA se enfoca en la prevención de la MSC. Aunque esta enfermedad no puede curarse, el objetivo terapéutico es controlar la frecuencia cardíaca con anti-arrítmicos[37]. A menudo se emplean combinaciones de varios medicamentos. La ablación con radiofrecuencia se emplea en casos resistentes al tratamiento, aunque sólo tiene éxito total en el 30% al 65% de los casos, a veces se requieren múltiples ablaciones. La

colocación de un CDI también está indicado en casos resistentes al tratamiento y en los pacientes que sobrevivieron a un episodio de MSC. La colocación de un CDI en otros casos es discutible porque no existe un sistema para estratificación de riesgo. Las opciones terapéuticas finales incluyen ventriculotomía y trasplante cardíaco[37].

Ventrículo izquierdo no compactado. El ventrículo izquierdo no compactado es una miocardiopatía primaria congénita, al parecer resultado de la embriogénesis anómala, con falta de compactación trabecular del miocardio en desarrollo. Se caracteriza por la distintiva apariencia «esponjosa» del miocardio, sobre todo en la porción apical del VI. Este trastorno puede ser aislado o acompañarse de otras cardiopatías congénitas[31]. Se han identificado casos familiares y no familiares de miocardiopatía no compactada y existen informes de mutaciones en varios genes[31].

Las manifestaciones derivan sobre todo de las arritmias, fenómenos embólicos e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se hace casi siempre con ecocardiografía 2D y a color, aunque la IRM y la angiografía ventricular izquierda también pueden ser útiles[31]. El tratamiento se enfoca en prevenir los síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias, accidentes embólicos sistémicos y muerte súbita cardíaca.

Conductopatías iónicas. Los conductos iónicos son proteínas formadoras de poros que constituyen vías para el desplazamiento de iones a través de las membranas celulares. Las enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican las subunidades proteínicas de los conductos iónicos se llaman *conductopatías (canalopatías) iónicas*[31]. En el corazón, estos trastornos en los conductos iónicos incluyen síndrome de QT largo (SQTL), síndrome de QT corto (SQTC), síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

EL SQTL y el SQTC se producen por mutaciones en los genes de los conductos para sodio o potasio. El SQTL, que es quizá la conductopatía más frecuente, se identifica en la ECG de 12 derivaciones por el intervalo QT prolongado. Causa una taquicardia ventricular polimórfica conocida como *taquicardia helicoidal*. El síndrome de QT corto se describió por primera vez en 2000, se caracteriza por intervalo QT corto (<330 ms), lo que puede dar lugar a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular y MSC[31].

El síndrome de Brugada se describió por primera vez en 1992 como una entidad clínica relacionada con una mutación en el gen para el conducto de sodio. Se relaciona con MSC en personas jóvenes, sobre todo varones jóvenes

provenientes del sureste asiático que experimentan MSC durante el sueño. En la ECG, el trastorno se caracteriza por bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones pericárdicas anteriores[31]. La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica se produce por un receptor anómalo que regula la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Se desencadena por la actividad física vigorosa o las emociones intensas y causa síncope, taquicardia ventricular polimórfica y MSC. La ECG de una persona con síndrome de Brugada es característico, incluye un patrón de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en V1 a V3[35].

Miocardiopatías mixtas (genéticas y no genéticas)

Miocardiopatía dilatada.

La MCD es causa frecuente de insuficiencia cardíaca y la principal indicación para trasplante cardíaco. Se informa que cercan del 20% al 35% es familiar[38]. La mayoría de los casos familiares parecen transmitirse como rasgo autosómico dominante, aunque se han identificado patrones auto-sómicos recesivos, recesivos ligados a x y mitocondriales. Otras causas incluyen infecciones (virales, bacterianas, micóticas, micobacterianas, parasitarias), toxinas, alcoholismo, fármacos quimioterapéuticos, metales y muchos trastornos más. Con frecuencia no se identifica la causa, en cuyo caso suele llamarse *miocardiopatía dilatada idiopática*.

La MCD se caracteriza por crecimiento ventricular, disminución del grosor de la pared ventricular y disfunción sistólica de uno o ambos ventrículos (figura 32-15). En el examen histológico se caracteriza por fibras miocárdicas atróficas e hipertróficas, así como fibrosis intersticial. Los miocitos cardíacos, sobre todo los del subendocardio, a menudo muestran cambios degenerativos avanzados. Existe fibrosis intersticial, también más prominente en la región subendocárdica. Puede haber células inflamatorias dispersas.

Este trastorno puede manifestarse casi a cualquier edad. Por lo general, se identifica cuando aparecen las manifestaciones clínicas, como disnea, ortopnea y disminución de la capacidad para el ejercicio. En las etapas finales, los pacientes con MCD a menudo tienen fracciones de eyección inferiores al 25% (normal, del 50% al 60%)[38]. Conforme la enfermedad avanza, la estasis sanguínea en las paredes de las cámaras cardíacas pueden inducir la formación de trombos y émbolos sistémicos. Son frecuentes la insuficiencia mitral secundaria y la frecuencia cardíaca anómala. Por lo general, la muerte se debe a insuficiencia cardíaca o arritmias, y puede ser súbita.

El tratamiento de la MCD se enfoca en aliviar los síntomas de la insuficiencia cardíaca y reducir el trabajo del corazón. Los fármacos incluyen diuréticos para disminuir la precarga, β-bloqueadores para reducir la frecuencia cardíaca y la demanda miocárdica de oxígeno, fármacos reductores de la poscarga para mejorar la contractilidad y descender las presiones de llenado ventricular izquierdo e inhibidores de la ECA para prevenir la vasoconstricción. También pueden consumirse anticoagulantes para prevenir la formación de trombos y antiarrítmicos. Otros tratamientos incluyen marcapaso biventricular, un DCI biventricular y en casos resistentes al tratamiento, trasplante cardíaco. También es importante eliminar los fármacos causales (si se identifican); evitar los depresores cardíacos, incluido el alcohol; y ajustar el reposo con niveles asintomáticos de ejercicio o actividad.

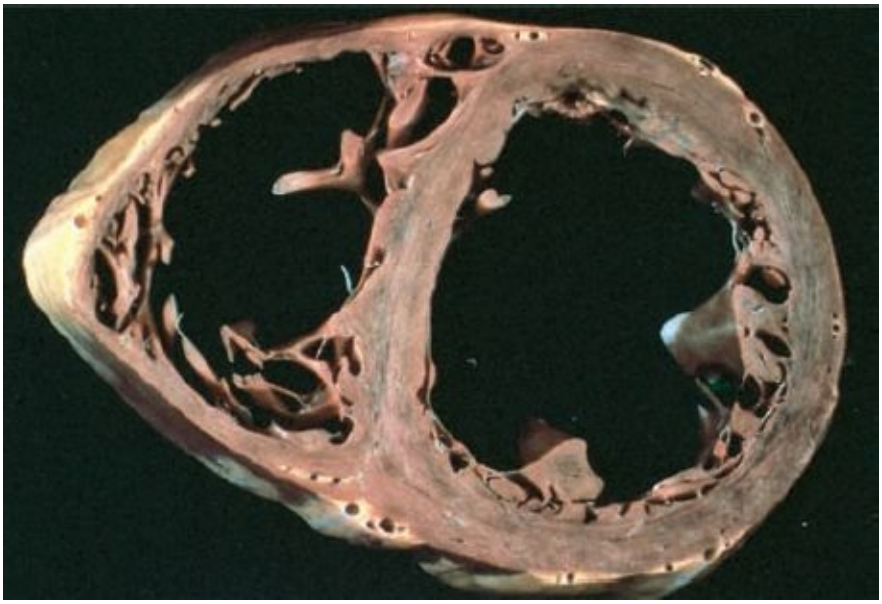


FIGURA 32-15 • Miocardiopatía dilatada idiopática. El corte transversal del corazón crecido revela dilatación conspicua de ambos ventrículos. Aunque la pared ventricular se ve adelgazada, el aumento en la masa del corazón indica hipertrofia considerable (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 524). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Miocardiopatía restrictiva primaria. La miocardiopatía restrictiva es una forma rara de enfermedad del músculo cardíaco en la que el llenado ventricular se limita por la rigidez excesiva de las paredes ventriculares[31]. La miocardiopatía restrictiva puede ser idiopática o relacionarse con enfermedades distintivas que afectan el miocardio, sobre todo fibrosis por radiación, amiloidosis, sarcoidosis o tumores metastásicos. También hay informes de factores genéticos que participan en las formas familiares[31].

Los síntomas de la miocardiopatía restrictiva incluyen disnea, disnea paroxística nocturna, ortopnea, hepatomegalia, edema periférica, ascitis, fatiga y debilidad. Las manifestaciones de esta enfermedad se parecen a las de la pericarditis constrictiva. En la etapa avanzada de la enfermedad existen todos los signos de insuficiencia cardíaca, salvo por la cardiomegalia.

Miocardiopatías adquiridas amatoria). La miocarditis es la inflamación del miocardio, pero su clasificación, diagnóstica y tratamiento son complejos. Las manifestaciones clínicas son muy variables, van desde síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias o disnea de esfuerzo, hasta colapso hemodinámico y muerte súbita. La incidencia y prevalencia de la miocarditis es difícil de confirmar por la amplia variación en el cuadro clínico.

Aunque existen varias causas relacionadas con la miocarditis, casi siempre se debe a una infección viral, más a menudo por un enterovirus (virus Coxsackie grupo B)[39]. Los adenovirus y parvovirus tambié están están identificados como causa en niños pequeños. Otras etiologías incluyen infecciones bacterianas o micóticas, hipersensibilidad a ciertos fármacos y enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico. La miocarditis es un hallazgo patológico frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque no estáclaro si se debe a la infección misma por el virus de inmunodeficiencia humana o a una infección secundaria.

La miocarditis viral aguda parece evolucionar en 3 fases: la infección viral aguda, activación autoinmunitaria y lesión miocárdica continuada, lo que genera la MCD[39]. Las 3 fases tienen manifestaciones clínicas variables y distintas indicaciones para el tratamiento. Las fases 1 y 2 producen respuestas inflamatorias a la infección viral inicial. Sin embargo, la activación del sistema inmunitario como respuesta a antígenos virales específicos también puede inducir respuestas inflamatorias, independientes de la infección viral, que causan daño a los tejidos del hospedador. Conforme los leucocitos, linfocitos y macró penetran el miocardio, el edema intersticial y la necrosis focal de miocitos da lugar al reemplazo fibroso[39]. Se ha sugerido que las células T autorreactivas y las citocinas generadas por el hospedador, incluidos el factor de necrosis tumoral α, interleucina-1 e interleucina-6, pueden tener una participación prominente en los cambios miocarditis evolucionan a la fase 3, caracterizada por lesión miocárdica continuada, que al final causa MCD aguda o crónica, insuficiencia ventricular izquierda grave o arritmias que ponen en peligro la vida.

El cuadro clínico de la miocarditis varía desde la ausencia de

manifestaciones hasta el *shock* cardiógeno. Algunos pacientes se presentan con un síndrome viral que incluye fiebre, escalofrío, náuseas, vómito, artralgia y mialgia, que ocurre hasta 6 semanas antes del diagnóstico de miocarditis. Otras personas se presentan con insuficiencia cardíaca puede ser gradual o súbito y fulminante. Es posible la embolia por el efecto procoagulante de las citocinas combinadas con disminución de la contractilidad miocárdica. En ocasiones el cuadro clínico se parece al SCA, con cambios en el segmento ST y la onda T, marcadores cardíacos positivos y alteraciones en el movimiento regional de la pared, a pesar de que las arterias coronarias son normales. También es factible que los pacientes se presenten con bloqueo AV o cardíaco completo. La miocarditis vital en niños o adultos jóvenes a menudo es inespecífica, con síntomas como fiebre y disminución en el consumo de alimentos.

No existen directrices para la práctica clínica, aunque se han propuesto directrices diagnósticas estandarizadas (criterios Dallas). Estos criterios separan las biopsias iniciales en ausencia de miocarditis, miocarditis limítrofe y miocarditis. Se han identificado varios factores que sugieren que ya no son adecuados[40].

Los hallazgos de la biopsia endomiocárdica, obtenidos por cateterismo cardíaco, se mantienen como el estándar de referencia para establecer el diagnóstico de miocarditis, a pesar de la exactitud limitada[40,41]. Otros métodos diagnósticos incluyen el empleo de biomarcadores cardíacos (CK, TnI, TnT) y tinción inmunohistoquímica. Por lo general, la ecocardiografía se realiza en la evaluación inicial por sospecha de miocarditis, aunque los hallazgos pueden ser inespecíficos. Otras técnicas de imágenes cardíacas que están en evaluación incluyen imágenes nucleares con anticuerpos contra miosina marcados con galio o indio, e IRM.

Muchos casos de miocarditis son leves y se autolimitan, por lo que el tratamiento de primera línea es de apoyo[39, 41]. Las medidas iniciales incluyen oxígeno complementario, reposo en cama y antibióticos, en caso necesario. En personas con miocarditis más grave, a veces se requiere apoyo hemodinámico con vasopresores e inotrópicos positivos. Pueden utilizarse inhibidores de la ECA, β-bloqueadores y espironolactona (un antagonista de la aldosterona) para prevenir el deterioro clínico adicional de pacientes con MCD secundaria a miocarditis[39]. Debe considerarse un DCI en sujetos con arritmias documentadas que ponen en peligro su vida. El compromiso de ambos ventrículos casi siempre conlleva un mal pronóstico. El tratamiento inmunosupresor continúa en investigación como alternativa en la miocarditis y

no se respalda su utilización habitual.

Miocardiopatía periparto. La miocardiopatía periparto es un raro trastorno del músculo cardíaco que ocurre en el último trimestre del embarazo o los primeros 5 o 6 meses después del parto. Este trastorno es relativamente raro en Estados Unidos, pero en algunas regiones de África se encuentra hasta en el 1% de las embarazadas. La incidencia es mayor en mujeres afroamericanas, multíparas o de edad más avanzada, así como en mujeres con embarazo gemelar, preeclampsia o en las que se emplea tratamiento tocolítico para prevenir el trabajo de parto y parto prematuros[42, 43].

Aunque se desconoce la etiología de la miocardiopatía periparto, se han propuesto varias causas, incluidas infecciosas inmunitarias, nutricionales, farmacológicas y genéticas. En las biopsias cardíacas de algunas mujeres obtenidas durante la fase sintomática de la enfermedad existen células inflamatorias, lo que sugiere una respuesta inmunitaria alterada. Se manifiesta como la disfunción sistólica VI, con disnea en reposo y de esfuerzo, palpitaciones, edema y ortopnea.

EL diagnóstico de la miocardiopatía periparto puede ser difícil porque los síntomas que pueden ser normales en el embarazo avanzado son similares a las manifestaciones tempranas de la insuficiencia cardíaca. En 1997, en un taller conjunto del National Heart, Lung, and Blood Institute y la Office of Rare Diseases de los National Institutes of Health se identificaron 4 criterios para la definición de la miocardiopatía periparto:

1. Insuficiencia cardíaca en el último mes del embarazo o en los 5 meses siguientes al parto.
2. Ausencia de una causa identificable de la insuficiencia cardíaca.
3. Ausencia de causa identificable de la insuficiencia cardíaca antes del último mes de embarazo.
4. Evidencia de disfunción sistólica[44].

El tratamiento de la miocardiopatía periparto incluye medidas estándar para la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es necesario considerar los posibles efectos teratógenos y la excreción de medicamentos en la leche materna. El objetivo del tratamiento es reducir la ingestión de líquido y sal; reducir la precarga y la poscarga; aumentar la contractilidad miocárdica; y tratar de prevenir las complicaciones, como la mortalidad. El pronóstico depende de la resolución de la insuficiencia cardíaca. Casi la mitad de las mujeres con miocardiopatía periparto recupera de manera espontánea la función cardíaca

normal; la otra mitad queda con disfunción ventricular izquierda que evoluciona a insuficiencia cardíaca manifiesta y muerte temprana[42, 43].

Miocardiopatía por estrés o «tako-tsubo». La miocardiopatía por estrés fue descrita por primera vez en Japón, donde ha ocurrido la mayoría de los casos, aunque su incidencia ha aumentado en Estados Unidos[31]. En Japón, se le llamó *tako-tsubo*, que es una vasija de pesca con cuello estrecho y base amplia que se utiliza para atrapar pulpos. También se ha empleado el término *dilatación apical ventricular izquierda transitoria* para describir este síndrome.

La miocardiopatía por estrés se identifica en la clínica como disfunción ventricular izquierda transitoria y reversible desarrollada como respuesta al estrés psicológico o emocional intenso. El síndrome se produce sobre todo en mujeres de edad madura que se presentan con IMEST agudo, pero sin evidencia de EAC en el cateterismo cardíaco. Sin embargo, hay compromiso de la contractilidad cardíaca caracterizado por dilatación apical del VI con contractilidad exacerbada en la base del VI[45, 46].

Se desconoce el mecanismo del aturdimiento miocárdico en la miocardiopatía por estrés, aunque algunas teorías sugieren isquemia por espasmo arterial coronario, espasmo microvascular, predisposición hormonal o lesión directa de los miocitos. Cuando la concentración de catecolaminas se normaliza, el gradiente interventricular se resuelve y la función ventricular izquierda se recupera[45, 46]. El tratamiento es el mismo que para la insuficiencia cardíaca, con un curso corto de anticoagulantes; la mayoría de los pacientes muestra una rápida mejoría y su pronóstico es excelente.

Miocardiopatías secundarias

La miocardiopatía secundaria es una enfermedad del músculo cardíaco en presencia de un trastorno multisistémico (recuadro 32-2). Existen muchos trastornos conocidos que afectan el miocardio; algunos de ellos producen acumulación de sustancias anómalas entre los miocitos (extracelulares), mientras que otras causan acumulación de sustancias anómalas dentro de los miocitos (intracelulares).

Casi 100 enfermedades miocárdicas distintivas pueden causar las manifestaciones clínicas de la MCD. Incluyen miocardiopatías relacionadas con fármacos, diabetes mellitus, distrofia muscular, trastornos autoinmunitarios y fármacos para tratar el cáncer (radiación y fármacos antineoplásicos)[31]. La miocardiopatía alcohólica es la causa individual

identificable más frecuente de MCD en Estados Unidos y Europa. La doxorrubicina y otras antraciclinas usadas en el tratamiento del cáncer son fármacos potentes cuya utilidad se limita por la toxicidad cardíaca dependiente de la dosis acumulativa. Otro fármacos quimioterapéutico con potencial cardiotóxico es la ciclofosfamida. A diferencia de la lesión primaria en el miocito causada por la doxorrubicina, parece que el principal daño con la ciclofosfamida es vascular, lo que causa hemorragia miocárdica.

RECUADRO 32-2 TRASTORNOS RELACIONADOS CON MIOCARDIOPATÍAS SECUNDARIAS*

Trastornos autoinmunitarios
Lupus eritematoso sistémico.
Artritis reumatoide.
Esclerodermia.
Poliarteritis nodosa.

Trastornos endocrinos
Acromegalia.
Diabetes mellitus.
Hipotiroidismo e hipertiroidismo.
Hiperparatiroidismo.

Enfermedades familiares por almacenamiento
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno.
Mucopolisacaridosis.
Hemocromatosis.

Trastornos infiltrativos
Amiloidosis.
Sarcoidosis.
Fibrosis inducida por radiación.

Trastornos neuromusculares/neurológicos
Ataxia de Friedreich.
Distrofia muscular.

Neurofibromatosis.

Insuficiencias nutricionales
Tiamina (beriberi).
Proteína (kwashiorkor).

Toxinas
Alcohol y sus metabolitos.
Arsénico.
Agentes quimioterapéuticos para cáncer (antraciclinas, [doxorrubicina, daunorrubicina], ciclofosfamida).
Catecolaminas.
Hidrocarburos.

*No es una lista exhaustiva.

EN RESUMEN

Las miocardiopatías conllevan causas mecánicas y eléctricas de disfunción miocárdica. En la actualidad se clasifican en miocardiopatías primarias y secundarias con base en el compromiso genético o de otro sistema orgánico. Los síntomas de la mayoría de las miocardiopatías, ya sean primarias o secundarias, son los de la insuficiencia cardíaca y la MSC. Los tratamientos se enfocan en el control de los síntomas y la prevención de arritmias

mortales.

Las miocardiopatías primarias son de tipo genético, mixto o adquirido. Las miocardiopatías genéticas incluyen MCH, miocardiopatía ventricular derecha arritmógena, miocardiopatía con ventrículo izquierdo no compactado, trastornos hereditarios en el sistema de conducción y conductopatías iónicas. Las miocardiopatías mixtas, que incluyen MSC, son de origen genético y adquirido. Las miocardiopatías adquiridas son las que se producen por un proceso inflamatorio (p. ej., miocarditis), por estrés (pericarditis *tako-tsubo*) o embarazo (miocardiopatía periparto). En muchos casos se desconoce la causa y se denomina *miocardiopatía idiopática*.

Las miocardiopatías secundarias son enfermedades cardíacas en las que el compromiso miocárdico es parte de un trastorno sistémico generalizado (multiorgánico). Incluyen miocardiopatías

relacionadas con fármacos, diabetes mellitus, distrofia muscular, trastornos autoinmunitarios y fármacos terapéuticos para el cáncer (radiación y fármacos quimioterapéuticos).

TRASTORNOS INFECCIOSOS E INMUNITARIOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Distinguir entre los papeles de los organismos infecciosos en la endocarditis infecciosa y la fiebre reumática.
- Describir la relación entre las vegetaciones infecciosas relacionadas con la endocarditis infecciosa y las manifestaciones extracardíacas de la enfermedad.
- Describir los efectos de la fiebre reumática a largo plazo y las estrategias para la prevención primaria y secundaria para la fiebre reumática y la cardiopatía reumática.

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección grave de la superficie interna del corazón que puede poner en peligro la vida. Se caracteriza por colonización o invasión de las válvulas cardíacas y el endocardio mural por un agente microbiano, lo que conduce al desarrollo de vegetaciones voluminosas y friables, con destrucción de los tejidos cardíacos subyacentes[46].

La incidencia, demografía y características de la EI han cambiado en la última década. El cuadro típico de una persona con cardiopatía reumática (CPR) y bacteriemia adquirida en la comunidad ya no representa la mayoría de los casos de EI. Ahora, las causas más frecuentes son el prolapso de la válvula mitral y los dispositivos implantables, como marcapasos y desfibriladores[46, 47]. Los factores predisponentes del hospedador incluyen neutropenia, inmunodeficiencia, neoplasias malignas, inmunosupresión terapéutica,

diabetes y consumo de alcohol o fármacos intravenosos. Las infecciones de estos dispositivos intracardíacos, arteriales y venosos se adquieren en los centros médicos de todos los países desarrollados[46].

Lo usual ha sido clasificar la EI con base en el cuadro clínico en forma aguda o subaguda-crónica, según el inicio, etiología y gravedad de la enfermedad. Por lo general, el inicio de los casos agudos es rápido y afecta a pacientes con válvulas cardíacas normales que están saludables y tal vez tengan antecedente de consumo de fármacos intravenosos, o estén debilitados. Los casos subagudos-crónicos evolucionan durante meses; estos pacientes casi siempre tienen alteraciones valvulares. El desarrollo de cepas de microorganismos resistentes a los medicamentos por el consumo indiscriminado de antibióticos y el aumento en el número de personas inmunocomprometidas ha dificultado más la clasificación de los casos agudos y subagudos-crónicos[48].

Etiología y patogénesis

Las infecciones estafilocócicas ya se convirtieron en la principal causa de EI, los estreptococos y enterococos son las otras 2 causas más frecuentes. Otros agentes causales incluyen el grupo llamado HACEK (especie *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), bacilos gramnegativos y hongos[45]. Los agentes causales difieren un poco en los grupos de alto riesgo. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* es la causa principal en los consumidores de fármacos intravenosos, mientras que en la EI en válvulas prostéticas, la causa suelen ser estafilococos coagulasa-negativos (p. ej., *Staphylococcus epidermidis*). Además, *S. epidermidis* se ha relacionado con dispositivos implantables e infecciones vinculadas con atención médica[45]. Lo principal entre los factores que conducen al desarrollo de la EI es la siembra de microbios en la sangre. La vía de entrada a la sangre puede ser una infección evidente, un procedimiento dental o quirúrgico que cause bacteriemia transitoria, la inyección directa a la sangre de una sustancia contaminada entre drogadictos o una fuente oculta en la cavidad bucal o el intestino. La lesión endotelial, la bacteriemia y la alteración hemodinámica pueden inducir la formación de un trombo de fibrina y plaquetas en el endotelio. El trombo es susceptible a la siembra bacteriana por la bacteriemia transitoria, lo que causa activación continua de los monocitos y citocinas, y síntesis de factor tisular. Esto produce crecimiento progresivo de las vegetaciones valvulares infectadas.

En la forma aguda y subaguda-crónica de la EI se forman vegetaciones

friables, voluminosas y potencialmente destructivas en las válvulas cardíacas (figura 32-16). Las válvulas aórtica y mitral son los sitios de infección más frecuentes, aunque también el lado derecho puede estar afectado, sobre todo entre los consumidores de fármacos intravenosos. Estas lesiones vegetativas consisten en una acumulación de organismos infectantes y detritos celulares contenidos en la red de hebras de fibrina de la sangre coagulada. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, pueden crecer hasta medir varios centímetros y casi siempre se encuentran unidas de manera laxa con los bordes libres de la válvula[45]. Los focos infecciosos liberan bacterias de manera continua hacia la corriente sanguínea y son fuente de bacteriemia persistente. Conforme las lesiones crecen, causan destrucción valvular, lo que causa insuficiencia valvular, abscesos en el anillo valvular con bloqueo cardíaco, pericarditis, aneurisma y perforación valvular.

Las lesiones vegetativas intracardíacas también tienen efectos locales y sistémicos distantes.[45] La organización laxa de estas lesiones permite que los organismos y fragmentos de las lesiones formen émbolos y viajen en la corriente sanguínea, por lo que causan émbolos cerebrales, sistémicos o pulmonares. Los fragmentos pueden alojarse en los vasos sanguíneos pequeños, causan pequeñas hemorragias, abscesos e infarto tisular. La bacteriemia también puede iniciar respuestas inmunitarias consideraras causantes de las manifestaciones cutáneas, poliartritis, glomerulonefritis y otros trastornos inmunitarios.

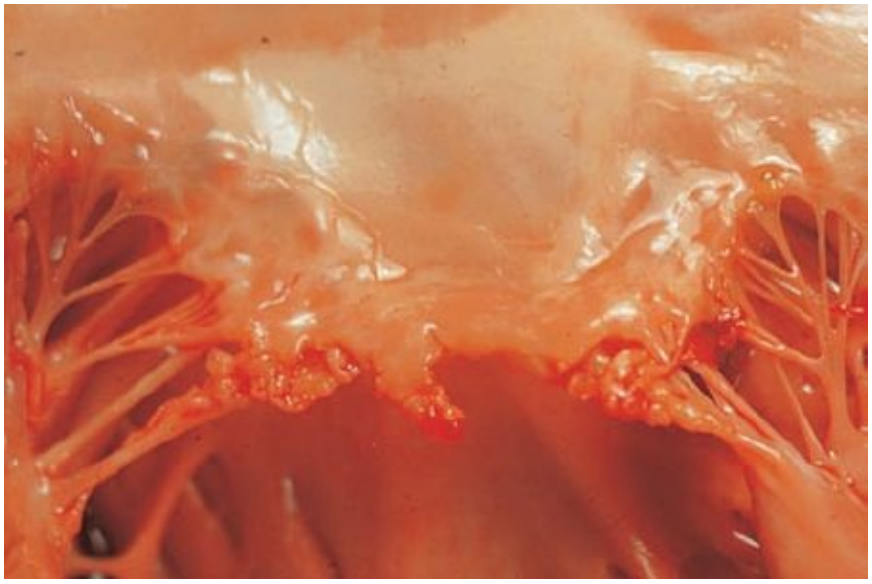


FIGURA 32-16 • Endocarditis bacteriana. La válvula mitral muestra vegetaciones destructivas que erosionaron el borde libre de la valva (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology:*

Clinicopathologic foundations of medicine (6ª ed., p. 516). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

El período de incubación para el inicio de los síntomas es de 2 semanas o menos en más del 80% de las personas. Sin embargo, si la infección es por *Candida*, el período de incubación puede ser de hasta 5 meses. Los síntomas iniciales de la EI incluyen fiebre y signos de infección sistémica, cambio en el carácter de un soplo cardíaco preexistente y evidencia de distribución embólica de las lesiones vegetativas[46]. En la forma aguda, la fiebre casi siempre es en espigas y se acompaña de escalofrío. En la forma subaguda, la fiebre casi siempre es ligera, de inicio gradual y a menudo se acompaña de otros signos sistémicos de inflamación, como esplenomegalia, anorexia, malestar y letargo. A menudo se forman pequeñas hemorragias petequiales cuando los émbolos se alojan en los vasos diminutos de la piel, lechos ungueales y mucosas. Son frecuentes las hemorragias en astilla (líneas rojas oscuras) bajo las uñas de las manos y pies[46]. Puede haber tos, disnea, artralgia o artritis, diarrea y dolor abdominal o en el flanco como resultado de la embolia sistémica. Es factible que haya insuficiencia cardíaca congestiva por destrucción valvular, embolia arterial coronaria o miocarditis. La insuficiencia renal también es posible por destrucción o toxicidad de antibióticos.

Diagnóstico

La EI todavía presenta desafíos sustanciales para el diagnóstico y tratamiento, a pesar de los avances en su epidemiología y microbiología. El diagnóstico de EI no puede hacerse mediante alguna prueba sencilla, sino que incluye los hallazgos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos[46, 48 a 50]. Los criterios de Duke, que fueron modificados por un comité de la AHA en 2005, proporcionan a los médicos una valoración estandarizada de los pacientes con sospecha de EI; integran la evidencia de infección en el hemocultivo, hallazgos ecocardiográficos, hallazgos clínicos e información de laboratorio[49]. Los criterios de Duke modificados se clasifican en mayores (hemocultivo positivo para EI, evidencia de compromiso endocárdico) y menores (predisposición a la EI, trastornos cardíaco predisponente o consumo de fármacos intravenosos; fiebre con temperatura >38 °C; fenómeno vascular como evidencia de embolia arterial; fenómeno inmunitario como glomerulonefritis; evidencia microbiológica como hemocultivo que no cumpla los criterios mayores). Los casos se clasifican como «definitivos» si cumplen 2 criterios mayores, uno

mayor más 2 menores o 5 menores. Los casos se definen como «posibles» si cumplen un criterio mayor y uno menor o 3 criterios menores. El diagnóstico de EI se descarta si se hace un diagnóstico alternativo, si la infección se resuelve con tratamiento anti-biótico por 4 días o menos, o si no hay evidencia histológica de infección[46].

El hemocultivo se mantiene como el procedimiento diagnóstico más definitivo y es esencial para guiar el tratamiento. Deben obtenerse 3 juegos separados de hemocultivos de 3 sitios distintos de punción venosa en 24 h. Sin embargo, el consumo indiscriminado de antibióticos ha hecho mucho más difícil la identificación del organismo causal. Los criterios de Duke modificados recomiendan la inclusión de *S. aureus* como criterio mayor, ya sea como infección intrahospitalaria o adquirida en la comunidad, así como *Streptococcus viridans, Streptococcus bovis* y los microorganismos del grupo HACEK. Un hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetti* y un título de anticuerpo antifase IgG >1:800 también se consideran criterios mayores. Es posible que los hemocultivos sean negativos, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento, y tiene un profundo efecto en el resultado[49]. Esto puede ocurrir por la administración previa de antibióticos o porque los microorganismos causales son de crecimiento lento, requieren un medio de cultivo especial o no son fáciles de cultivar.

La ecocardiografía es la principal técnica para detectar vegetaciones y complicaciones cardíacas de la EI, y es una herramienta importante para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El ACC/AHA recomienda la ecocardiografía a todos los pacientes con sospecha de EI. La evidencia ecocardiográfica del compromiso endocárdico ahora es el principal criterio en los criterios de Duke modificados. Se recomienda utilizar la ecocardiografía transtorácica cuando el riesgo o la sospecha clínica son bajos, y la ecocardiografía transesofágica cuando la sospecha clínica es moderada o alta. Las personas con sospecha elevada incluyen aquellas con válvulas prostéticas, EI previa, enfermedad congénita compleja, insuficiencia cardíaca o soplo cardíaco de reciente aparición[46].

Tratamiento

EL tratamiento de la EI se enfoca en la identificación y eliminación del microorganismo causal, lo que minimiza los efectos cardíacos residuales, y en corregir los efectos de las embolias. La elección del antibiótico depende del microorganismo cultivado y de que se encuentre en una válvula natural o una prostética. *S. aureus*, la causa más frecuente de EI, casi siempre causa

infecciones intrahospitalarias por catéteres intravasculares, heridas quirúrgicas y dispositivos prostéticos permanentes. Las directrices para la prevención y tratamiento de las infecciones relacionadas con dispositivos cardiovasculares se encuentran en la bibliografía[48, 51]. El surgimiento diseminado de organismos resistentes a múltiples fármacos, incluido *S. aureus*, impone un desafío terapéutico difícil para el tratamiento de la EI. Además del tratamiento antibiótico, es posible que se requiera cirugía para una infección no resuelta, insuficiencia cardíaca grave y embolia significativa.

La mayoría de los pacientes con EI se cura con tratamiento médico o quirúrgico. Los que han tenido endocarditis infecciosa deben recibir instrucción sobre los signos y síntomas, además de estar informados sobre la posibilidad de recaída o recurrencia. Deben buscar atención médica inmediata si recurren las manifestaciones clínicas. La prevención de la EI con antibióticos es controversial. Las recomendaciones actuales concluyen que sólo una cantidad muy pequeña de casos de EI puede prevenirse con profilaxis antibiótica antes de procedimientos dentales. Por lo tanto, la profilaxis sólo se recomienda para personas con EI previa, cardiopatía congénita (como cardiopatía cianógena no reparada, reparada con material prostético o con defectos residuales), válvulas cardíacas prostéticas y trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía. No se recomienda con base sólo en un riesgo de por vida más alto para contraer EI[47, 51].

Cardiopatía reumática

La fiebre reumática (FR) y la cardiopatía reumática (CPR) son complicaciones de la respuesta inmunitaria a la infección faríngea por estreptococo del grupo A (hemolítico β)[9]. El aspecto más grave de la FR es el desarrollo de trastornos valvulares que causan disfunción cardíaca permanente y a veces insuficiencia cardíaca mortal años más tarde. Aunque la FR y la CPR son raras en países desarrollados, todavía son problemas de salud graves en países no desarrollados, donde la atención sanitaria inadecuada, la desnutrición y las condiciones de hacinamiento prevalecen[52].

Patogénesis

Los estreptococos hemolíticos β se dividen en varios grupos serológicos con base en su antígeno polisacárido de la pared celular. El grupo A se subdivide en más de 130 tipos M distintos, que son los causantes de la mayoría de las infecciones. La proteína M define mejor la virulencia de la bacteria y se ha

estudiado de manera intensiva respecto a su reactividad cruzada con el tejido cardíaco[53]. Aunque el estreptococo del grupo A (EGA) causa faringitis e infecciones cutáneas (impétigo), sólo la faringitis se vincula con FR y CPR.

La patogénesis de la FR aún se desconoce. El marco temporal para el desarrollo de síntomas en relación con la faringitis y la presencia de anticuerpos contra EGA son muy sugestivos del origen inmunitario[53, 54]. Se cree que los anticuerpos dirigidos contra la proteína M de ciertas cepas de estreptococos tienen reacción cruzada con los antígenos glucoproteína en el corazón, articulaciones y otros tejidos, donde inducen una respuesta autoinmunitaria mediante un fenómeno llamado *mimetismo molecular*[52]. El inicio de los síntomas 2 o 3 semanas después de la infección y la ausencia de estreptococos en la lesión apoyan esta idea. Aunque sólo un pequeño porcentaje de personas con faringitis por EGA desarrolla FR, la incidencia de recurrencia con una infección subsiguiente no tratada es mucho mayor. Estas observaciones y los estudios más recientes sugieren una predisposición genética al desarrollo de la enfermedad. Además, los elementos ambientales pueden influir en el desarrollo de la FR. Se ha observado que las personas que viven en áreas hacinadas, como barracas militares, tienen mayor incidencia de FR por la elevada virulencia y transmisión rápida[53].

Manifestaciones clínicas

La FR puede manifestarse como un trastorno agudo, recurrente o crónico. La *etapa aguda* de la FR incluye el antecedente de una infección estreptocócica y compromiso subsiguiente de elementos del tejido conectivo del corazón, vasos sanguíneos, articulaciones y tejidos subcutáneos. Un elemento común es una lesión llamada *cuerpo de Aschoff*[52, 53], que es una zona localizada de necrosis tisular rodeada por células inmunitarias. La *fase recurrente* casi siempre implica extensión de los efectos cardíacos. La *fase crónica* de la FR se caracteriza por deformidad permanente de las válvulas cardíacas y es causa frecuente de estenosis mitral. La CPR crónica casi nunca aparece hasta al menos 10 años después del ataque inicial, a veces décadas más tarde.

La mayoría de las personas con FR tiene antecedente de faringitis, cefalea, fiebre (38,3 °C a 40 °C), dolor abdominal, náuseas, vómito, ganglios inflamados (casi siempre en el ángulo mandibular) y otras manifestaciones de infección estreptocócica. Otras manifestaciones clínicas del episodio agudo de la FR se relacionan con el proceso inflamatorio agudo y las estructuras afectadas por la enfermedad. La evolución de este trastorno se caracteriza por un conjunto de hallazgos que incluyen poliartritis migratoria de articulaciones

grandes, carditis, eritema marginado, nódulos subcutáneos y corea de Sydenham[52, 53]. Los marcadores de laboratorio para la inflamación aguda incluyen aumento del conteo de leucocitos, de la VES y de la PCR. Esta elevación de los reactantes de fase aguda no es específica de la FR, pero aportan evidencia de una respuesta inflamatoria aguda.

Poliartritis. La poliartritis es la manifestación más frecuente, y a menudo la primera, de FR en el 75% de los casos. Puede ser el único criterio mayor en adolescentes y adultos. La artritis, que varía desde artralgia hasta artritis incapacitante, con frecuencia afecta articulaciones grandes, en particular rodillas y tobillos; es menos frecuente en muñecas, codos, hombros y caderas. Casi siempre es migratoria, afecta una articulación y luego cambia a otra. Sin tratamiento, la artritis dura alrededor de 4 semanas. Una característica llamativa de la artritis reumática es la respuesta drástica (casi siempre en 48 h) a los salicilatos. Por lo general, la artritis cura por completo y no deja secuelas funcionales.

Carditis. La carditis reumática aguda, que complica la fase aguda de la FR, puede afectar el endocardio, miocardio o pericardio. El compromiso del endocardio y las estructuras valvulares es la causa de los efectos permanentes e incapacitantes de la FR. La carditis se manifiesta casi siempre como insuficiencia mitral, menos a menudo como insuficiencia aórtica, aunque puede afectar las 4 válvulas. Durante la etapa inflamatoria aguda de la enfermedad, las estructuras valvulares se encuentran rojas e inflamadas, y se desarrollan pequeñas lesiones vegetativas en las valvas valvulares. Los cambios inflamatorios agudos avanzan de manera gradual hasta el desarrollo de tejido cicatricial fibroso, que tiende a contraerse y deforman las valvas, con acortamiento de las cuerdas tendinosas. En algunos casos, los bordes o comisuras de las valvas se fusionan conforme procede la curación.

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis/valvulitis sin antecedente de CPR incluyen un soplo holosistólico apical de insuficiencia mitral o soplo diastólico temprano basal de insuficiencia aórtica. En algunos pacientes con antecedente de CPR, un cambio en las características de estos soplos o un nuevo soplo indicaría carditis reumática aguda.

Nódulos subcutáneos, eritema marginado y corea de Sydenham. Los *nódulos subcutáneos* son duros, indoloros y móviles, casi siempre se encuentran en los músculos extensores de la muñeca, codo, tobillo y rodilla; su tamaño varía desde 0,5 cm a 2 cm. Los nódulos subcutáneos rara vez aparecen

solos en la FR, suelen formarse en presencia de carditis moderada o grave.

Las lesiones del *eritema marginado* son máculas semejantes a mapas que, por lo general, aparecen en el tronco o cara interna del brazo o muslo, pero nunca en la cara. Aparecen en una fase temprana de un ataque reumatoide y tienden a acompañarse de nódulos subcutáneos, como en la carditis. Estas manchas son transitorias y desaparecen durante la evolución de la enfermedad.

La *corea de Sydenham* es la principal manifestación del sistema nervioso central en la FR. Se observa con mayor frecuencia en niñas pequeñas y rara vez ocurre después de los 20 años de edad. Por lo general existe irritabilidad y otros trastornos del comportamiento de inicio insidioso. El niño a menudo está inquieto, llora con facilidad, comienza a caminar con torpeza y deja caer objetos. Los movimientos coreiformes son espontáneos, rápidos, sin propósito, erráticos que interfieren con las actividades voluntarias. Son frecuentes los gestos faciales, incluso puede afectar el habla. La corea se autolimita, casi siempre evoluciona en semanas o meses, pero no son infrecuentes las recurrencias. Sólo es posible detectar una infección estreptocócica previa en 2 tercios de los casos, lo que dificulta más el diagnóstico diferencial.

Diagnóstico

No hay pruebas de laboratorio específicas que puedan establecer el diagnóstico de FR. Debido a la variedad de signos y síntomas, se diseñaron los criterios de Jones para el diagnóstico de FR, propuestos por primera vez en 1944 y sometidos a múltiples revisiones de la AHA y la Organización Mundial de la Salud (OMS), para ayudar a estandarizar el diagnóstico de la FR[52, 53]. Los criterios de Jones dividen las manifestaciones clínica en una categoría mayor y otra menor con base en la prevalencia y especificidad. La presencia de 2 signos mayores (carditis, poliartritis, corea, eritema marginado y nódulos subcutáneos) o un signo mayor y 2 menores (artralgia, fiebre y elevación de la VES, PCR o conteo de leucocitos), acompañados de evidencia de una infección previa por EGA, señalan una probabilidad alta de FR. La revisión más reciente de la OMS, en 2004, propone el diagnóstico de un episodio primario de FR, ataques recurrentes de FR con o sin CPR, corea reumática, carditis reumática de inicio insidioso y CPR crónica[53]. La situación epidemiológica en la que se hace el diagnóstico de FR también se considera importante.

El empleo de la ecocardiografía ha mejorado la comprensión de la CPR aguda y crónica. Ayuda a valorar la gravedad de la estenosis o insuficiencia valvular; el tamaño de las cámaras y la función ventricular; y la presencia y

tamaño de derrames pleurales. La ultrasonografía Doppler puede ayudar a identificar lesiones cardíacas en personas que no tienen signos típicos de compromiso cardíaco durante un ataque de FR, pero por ahora no se considera en criterio de Jones mayor o menor[53].

Tratamiento y prevención

Es importante el diagnóstico y tratamiento temprano de las infecciones estreptocócicas para prevenir la FR. El estándar de referencia para detectar la infección estreptocócica es el cultivo faríngeo. Sin embargo, se requieren 24 h a 48 h para obtener los resultados, lo que retrasa el tratamiento. El desarrollo de pruebas rápidas para detección de antígenos de EGA representa una solución al problema, al menos parcial. Tanto el cultivo faríngeo como las pruebas rápidas de antígeno son muy específicas para la infección por EGA, pero están limitadas por su sensibilidad (el paciente puede tener un resultado negativo, pero tiene infección estreptocócica). Cuando se sospecha la infección, un resultado negativo de la prueba de antígeno debe confirmarse con un cultivo faríngeo[53]. La presencia de EGA en la vía respiratoria superior puede indicar un estado portador o infeccioso; este último puede definirse por una respuesta ascendente de anticuerpos. Las pruebas serológicas para anticuerpos estreptocócicos (antiestreptolisina O y antidesoxirribonucleasa B) se realizan para obtener información retrospectiva de infecciones estreptocócicas recientes en personas con sospecha de FR aguda. Sin embargo, no hay una prueba de laboratorio individual que sea patognomónica para FR aguda o recurrente.

El tratamiento de la FR se diseñó para controlar la respuesta inflamatoria aguda y prevenir las complicaciones cardíacas y la recurrencia de la enfermedad. Durante la fase aguda, se prescriben antibióticos, antiinflamatorios y restricción selectiva de actividades. Ningún aislado clínico de EGA es resistente a la penicilina; por lo tanto, la penicilina u otro antibiótico (en pacientes hipersensibles a la penicilina) son el tratamiento de elección para la infección por EGA[53]. Las cefalosporinas de espectro estrecho también se administran con éxito, pero deben evitarse en personas con antecedente de reacción anafiláctica a la penicilina. Pueden consumirse salicilatos y corticoesteroides para suprimir la respuesta inflamatoria, pero no deben administrarse hasta que se confirme el diagnóstico de FR. La cirugía está indicada para la valvulopatía reumática crónica y depende de la gravedad de los síntomas o la evidencia de que la función cardíaca tiene daño significativo. Los procedimientos utilizados incluyen comisurotomía mitral

cerrada, reparación valvular y reemplazo valvular.

La persona que ya ha tenido un ataque de FR tiene riesgo alto de recurrencia después de infecciones faríngeas subsiguientes por EGA. La penicilina es el tratamiento de elección para la profilaxis secundaria, pero pueden consumirse sulfadiazina o eritromicina en personas alérgicas a penicilina. La duración de la profilaxis depende de que haya o no alteraciones valvulares residuales. Se recomienda que las personas con valvulopatía persistente reciban profilaxis al menos durante 5 años después del último episodio de FR aguda o hasta los 21 años de edad en ausencia de carditis[53]. En la carditis moderada se recomienda que la reciban 10 años o hasta los 21 años de edad y en caso de CPR se recomienda profilaxis por 10 años o hasta los 40 años de edad. La observancia de un plan para la administración profiláctica de penicilina requiere que el paciente y su familia comprendan la justificación de tales medidas. También es necesario instruirlos para que informen las posibles infecciones estreptocócicas a su médico e informen a su odontólogo sobre la enfermedad para que reciban la protección adecuada durante procedimientos dentales que puedan causar traumatismos a la mucosa bucal.

RESUMEN

La EI implica la invasión del endocardio por patógenos que producen lesiones vegetativas en la superficie endocárdica. La organización laxa de estas lesiones permite que los organismos y los fragmentos de las lesiones se diseminen por la circulación sistémica. Aunque varios organismos pueden causar el trastorno, los estafilococos ya se convirtieron en la principal

causa de EI. El tratamiento de la EI se enfoca en la identificación y eliminación del microorganismo causal, lo que minimiza los efectos cardíacos residuales, y en la corrección de los efectos patológicos de los émbolos.

La FR, relacionada con un antecedente de infección faríngea por EGA, es una causa importante de cardiopatía. Sus efectos más graves e incapacitantes se deben al compromiso de las válvulas cardíacas. Como no hay una prueba de laboratorio, signo o síntoma individual patognomónicos de la FR aguda, se utilizan los criterios de Jones para establecer el diagnóstico durante la fase aguda de la enfermedad. Las estrategias de prevención primaria y secundaria se enfocan en el tratamiento antibiótico apropiado.



CARDIOPATÍA VALVULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Señalar la función de las válvulas cardíacas y las alteraciones relacionadas en la función hemodinámica del corazón que ocurren en la enfermedad valvular.
- Comparar los efectos de la cardiopatía valvular por estenosis o insuficiencia mitral y aórtica en la función cardiovascular.

En las décadas pasadas se han realizado avances notables en el tratamiento y pronóstico de las personas con cardiopatía valvular. No hay duda de que se debe a los mejores métodos para la vigilancia invasiva de la función ventricular, mejoría en las válvulas prostéticas, avances en los procedimientos de reconstrucción valvular y el desarrollo de directrices útiles para mejorar el momento de las intervenciones quirúrgicas[55]. Sin embargo, la cardiopatía valvular todavía causa mortalidad y morbilidad considerables.

Trastornos hemodinámicos

La función de las válvulas cardíacas es asegurar el flujo unidireccional de la sangre por las cámaras cardíacas. La disfunción de las válvulas cardíacas puede ser consecuencia de muchos trastornos, como defectos congénitos, traumatismo, daño isquémico, cambios degenerativos e inflamación. Aunque cualquiera de las 4 válvulas cardíacas puede alterarse, el compromiso más frecuente ocurre en las válvulas mitral y aórtica. Los trastornos de las válvulas pulmonar y tricúspide no son tan frecuentes debido a la presión baja en las cámaras derechas del corazón.

Las válvulas cardíacas consisten en hojas delgadas de tejido fibroso resistente y flexible cubierto con endotelio y adheridas con firmeza por su base con los anillos valvulares fibrosos. En la base de la valva existen capilares y músculo liso, pero no se extienden por ella. Las valvas de las válvulas cardíacas pueden dañarse o convertirse en el sitio de un proceso inflamatorio que deforma su línea de cierre. La reparación de las valvas a menudo se relaciona con aumento del contenido de colágeno y cicatrización, lo que hace que las valvas se acorten y se vuelvan más rígidas. Los bordes de las valvas en cicatrización pueden fusionarse, por lo que la válvula no se abre o cierra de manera apropiada.

En la cardiopatía valvular existen 2 tipos de alteraciones mecánicas: estrechamiento de la abertura valvular, por lo que no se abre de manera adecuada, y distensión de la válvula, por lo que no se cierra de manera normal (figura 32-17). La *estenosis* se refiere al estrechamiento del orificio valvular y

la incapacidad de las válvulas para abrirse de manera normal. El flujo sanguíneo por una válvula sana puede aumentar hasta 5 o 7 veces respecto al flujo en reposo; por consiguiente, la estenosis valvular debe ser grave para causar problemas. El estrechamiento significativo del orificio valvular aumenta la resistencia al flujo sanguíneo por la válvula, lo que convierte el flujo laminar suave en un flujo turbulento menos eficiente.

Esto incrementa el volumen y el trabajo para el vaciamiento de la cámara a través de una válvula estrecha, la aurícula izquierda en el caso de la estenosis mitral y el VI en la estenosis aórtica. Los síntomas casi siempre aparecen en situaciones con aumento en el flujo, como el ejercicio. Una válvula incompetente o insuficiente permite el flujo retrógrado cuando la válvula debiera estar cerrada, el flujo regresa hacia el VI durante la diástole cuando hay compromiso de la válvula aórtica y regresa a la aurícula izquierda durante la sístole cuando la afectada es la válvula mitral.

Los efectos de la cardiopatía valvular en la función cardíaca se deben a la alteración del flujo sanguíneo a través de la válvula y el aumento consecuente en la demanda de trabajo al corazón. Muchos defectos valvulares cardíacos se caracterizan por soplos cardíacos causados por el flujo sanguíneo turbulento a través de una válvula anómala. Los trastornos en el flujo valvular y el tamaño de las cámaras cardíacas para las valvulopatías aórtica y mitral se ilustran en la figura 32-18.

La ecocardiografía, descrita antes en este capítulo, permite visualizar el movimiento valvular, los patrones de flujo y los patrones de cierre. La ultrasonografía Doppler en pulsos proporciona una estimación semicuantitativa o cualitativa de la gravedad de los gradientes transvalvulares, la presión sistólica ventricular derecha y la insuficiencia valvular. El Doppler de flujo a color presenta un patrón visual de la velocidad del flujo en una imagen ecocardiográfica 2D o tridimensional. Esto permite demostrar la turbulencia por las válvulas estenóticas e insuficientes.

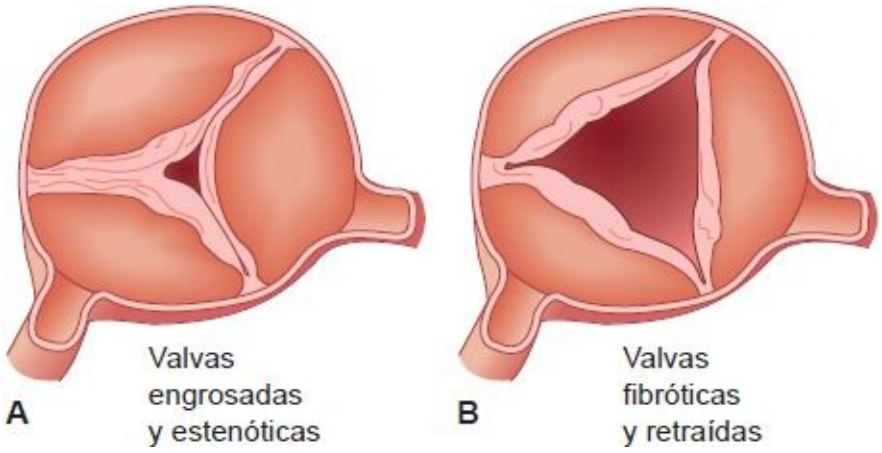


FIGURA 32-17 • Enfermedad de la válvula aórtica vista desde la aorta. (**A**) Estenosis de la abertura valvular. (**B**) Válvula incompetente o insuficiente que no se cierra por completo.

La ecocardiografía transesofágica con ultrasonografía Doppler se emplea para obtener datos ecocardiográficos cuando la transmisión superficial de las ondas sonoras es deficiente. Proporciona imágenes más claras y permite visualizar mejor las válvulas AV y las válvulas cardíacas prostéticas.

Trastornos de la válvula mitral

La válvula mitral controla la dirección del flujo entre la aurícula izquierda y el VI. Los márgenes o cúspides de las válvulas AV son más delgados que los de las válvulas semilunares; están fijos a los músculos papilares mediante las cuerdas tendinosas. Durante gran parte de la sístole, la válvula mitral está sometida a la presión alta generada por el VI que bombea sangre a la circulación sistémica. Durante este período de presión alta, las cuerdas tendinosas previenen la eversión de las valvas hacia la aurícula izquierda.

PUNTOS CLAVE

CARDIOPATÍA VALVULAR

- Las válvulas cardíacas determinan la dirección del flujo sanguíneo por las cámaras cardíacas.
- Los defectos cardíacos valvulares obstruyen el flujo sanguíneo (estenosis valvulares) o permiten el flujo retrógrado de la sangre (insuficiencia valvular).

Estenosis valvular mitral

La estenosis mitral es la abertura incompleta de la válvula mitral durante la diástole, con distensión auricular izquierda y llenado anómalo del VI. Por lo general, la estenosis mitral es resulta do de FR[55, 56]. Con menor frecuencia, el defecto es congénito y se manifiesta durante la lactancia o infancia temprana, o se produce en adultos de edad avanzada por calcificación del anillo valvular. La estenosis mitral es un trastorno progresivo que continúa toda la vida, con evolución lenta y estable en los primeros años, y aceleración progresiva en los subsiguientes.

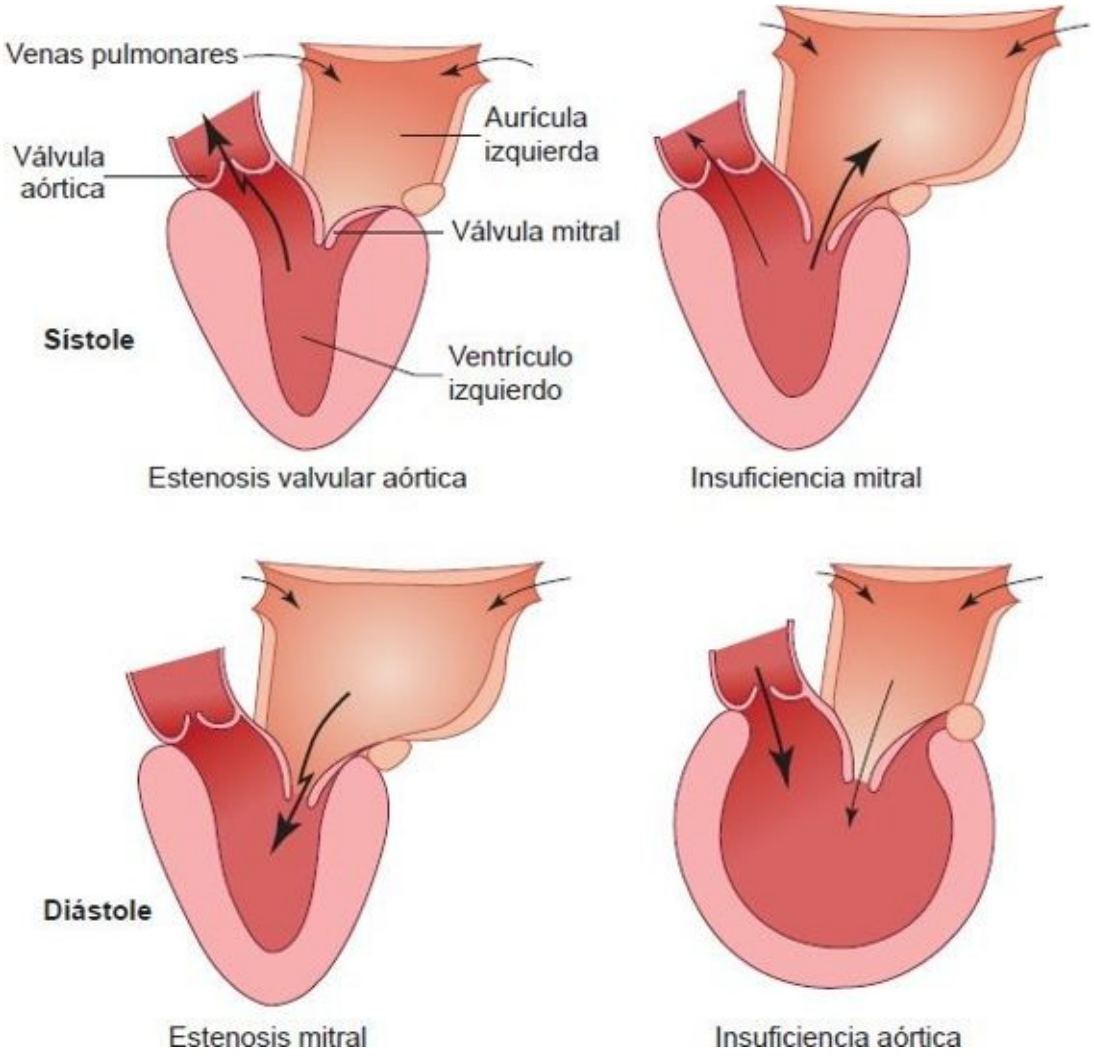


FIGURA 32-18 • Alteraciones hemodinámicas que acompañan a la estenosis valvular aórtica, insuficiencia mitral, estenosis mitral e insuficiencia aórtica. Las flechas delgadas indican la dirección del flujo normal y las flechas gruesas señalan la dirección del flujo anómalo.

Patogénesis. La estenosis mitral se caracteriza por el reem plazo valvular del

tejido valvular por fibroso, además de rigidez y fusión del aparato valvular (figura 32-19). Por lo general, las cúspides mitrales se fusionan por los bordes y el compromiso de las cuerdas tendinosas causa acortamiento, lo que tira de las estructuras valvulares hacia un plano más profundo en los ventrículos. Conforme aumenta la resistencia al flujo por la válvula, la aurícula izquierda se dilata y la presión auricular izquierda se eleva[56]. Al final, el aumento en la presión auricular izquierda se transmite al sistema venoso pulmonar, lo que causa congestión pulmonar.

La velocidad del flujo a través de la vás de la vávula depende deltamaño del orificio valvular, la presión de impulso (o sea, la presión auricular menos la ventricular) y el tiempo disponible para el flujo durante la diástole. La superficie normal de la válvula mitral es de 4 cm^2 a 5 cm^2. Los síntomas se desarrollan conforme se incrementa el gradiente a través de la válvula, por lo que la presión auricular izquierda se vuelve mayor que la ventricular izquierda. Conforme el trastorno avanza, aparecen síntomas de descenso en el gasto cardíaco durante el esfuerzo extremo u otras situaciones que causen taquicardia y, por tanto, acorten el tiempo de llenado diastólico. En las etapas avanzadas de la enfermedad, la resistencia vascular pulmonar aumenta y se desarrolla hipertensión pulmonar; esto aumenta la presión contra la que debe bombear el ventrículo derecho y al final causa insuficiencia cardíaca derecha.

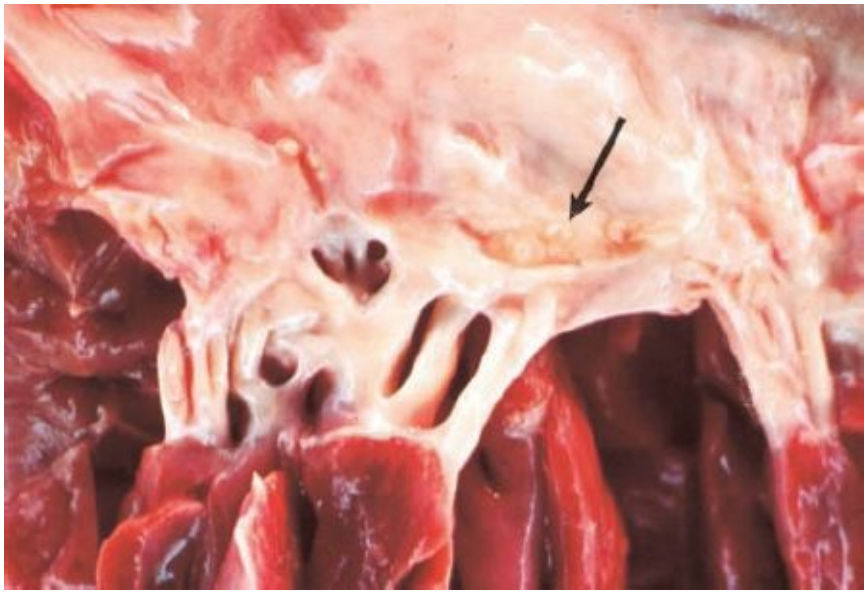


FIGURA 32-19 • Valvulitis reumática crónica. Una vista de la válvula mitral desde la aurícula izquierda muestra las valvas rígidas, engrosadas y fusionadas, con un orificio estrecho, lo que crea la apariencia típica en «boca de pez» de la estenosis mitral reumática (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 512). Philadelphia, PA: Lippincott

Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de la estenosis mitral dependen de la gravedad de la obstrucción y se relacionan con el aumento en la presión auricular izquierda y la congestión pulmonar, descenso del gasto cardíaco por el llenado ventricular izquierdo alterado y el crecimiento auricular izquierdo con desarrollo de arritmias auriculares y trombos murales. Los síntomas son los de la insuficiencia cardíaca, con congestión pulmonar, disnea paroxística nocturna y ortopnea. Las palpitaciones, dolor torácico, debilidad y fatiga son quejas frecuentes.

Los latidos auriculares prematuros, la taquicardia auricular paroxística y la fibrilación auricular pueden ser resultado de la distensión de la aurícula izquierda. La fibrosis de los haces internodales e interauriculares, junto con el daño al nodo senoauricular, pueden ser resultado del proceso reumático mismo. Entre el 30% y el 40% de los pacientes con estenosis mitral sintomática desarrolla fibrilación auricular[57]. En conjunto, la fibrilación y la distensión predisponen a la formación de trombos murales. El riesgo de embolización arterial, en particular un accidente cerebrovascular, es mucho mayor en las personas con fibrilación auricular.

Diagnóstico. El soplo de la estenosis mitral se escucha durante la diástole, cuando la sangre fluye por el orificio valvular estrecho; por lo general, es un soplo grave y retumbante, se escucha mejor en la punta del corazón. El primer ruido cardíaco a menudo se acentúa y retrasa por el aumento de la presión auricular izquierda; es probable que un chasquido de abertura preceda al soplo diastólico como resultado del aumento en la presión auricular izquierda. Las ecocardiografías 2D y Doppler son las herramientas más usuales para diagnosticar la estenosis mitral. Estas ecocardiografías confirman el diagnóstico de estenosis mitral; permiten evaluar la morfología valvular mitral y la hemodinámica; y proporcionan medidas de la presión arterial pulmonar. También permiten descartar otras causas de estenosis mitral y ayudan a identificar el tratamiento más apropiado.

Tratamiento. El tratamiento médico de la estenosis mitral se enfoca en aliviar los signos del gasto cardíaco bajo y de la congestión pulmonar. Se inician diuréticos de asa para aliviar parte de la congestión. En la fibrilación auricular, los objetivos son controlar la frecuencia ventricular y prevenir la embolización sistémica con tratamiento anticoagulante. Se recomienda la profilaxis antibiótica contra la FR recurrente. Puede recurrirse a las intervenciones quirúrgicas, incluida la valvotomía con globo, comisurotomía

y reparación o reemplazo valvular, para corregir la valvulopatía mitral degenerativa y funcional[55 a 57]. La valvotomía mitral con globo es superior a la comisurotomía cerrada y abierta. Aunque en algunos países todavía se practica la comisurotomía cerrada, la mayoría de los centros eligen realizar el reemplazo valvular mitral si la valvotomía mitral con globo falla. El tipo de válvula de reemplazo depende un poco de las preferencias del paciente. Si se emplea una prótesis mecánica, es necesaria la anticoagulación de por vida.

Insuficiencia valvular mitral

La insuficiencia mitral se caracteriza por el cierre incompleto de la válvula mitral, el volumen por latido del ventrículo izquierdo se divide entre el volumen por latido anterógrado que fluye por la aorta y el volumen por latido regurgitante que regresa a la aurícula izquierda durante la sístole (figura 32-18).

Etiología y patogénesis. La insuficiencia mitral puede ser resultado de muchos procesos. La CPR se relaciona con una válvula rígida y engrosada que no se abre o cierra por completo. Además de la CPR, la insuficiencia mitral puede ser consecuencia de la ruptura de las cuerdas tendinosas o los músculos papilares, disfunción del músculo papilar o estiramiento de las estructuras valvulares por dilatación del VI o el orificio valvular. El prolapso de la válvula mitral es causa frecuente de la insuficiencia mitral.

La insuficiencia mitral aguda puede ocurrir en forma súbita, como en la disfunción del músculo papilar después de un infarto de miocardio, perforación valvular en la EI o ruptura de las cuerdas tendinosas en el prolapso de la válvula mitral. En la insuficiencia mitral aguda grave, la sobrecarga de volumen aguda aumenta la precarga ventricular izquierda, lo que permite un aumento modesto en el volumen por latido del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el volumen por latido anterógrado (el que pasa por la aorta a la circulación sistémica) se reduce y el volumen por latido regurgitante produce un aumento rápido de la presión auricular izquierda, edema pulmonar y descenso del gasto cardíaco. La insuficiencia mitral aguda casi siempre causa síntomas. Si es grave, a menudo está indicado el reemplazo valvular.

Los cambios hemolíticos relacionados con la insuficiencia mitral crónica son más lentos, permiten la activación de mecanismos compensatorios. El aumento en el volumen ventricular izquierdo al final de la diástole permite aumentar el volumen por latido total, con restauración del flujo anterógrado hacia la aorta. La precarga aumentada y la poscarga normal o reducida (producida por la descarga del VI hacia la aurícula izquierda) facilitan la

expulsión ventricular normal. Al mismo tiempo, un aumento gradual en el tamaño del ventrículo izquierdo permite que se adapte al volumen regurgitante con una presión de llenado más baja.

Manifestaciones clínicas. El aumento en el trabajo por volumen relacionado con la insuficiencia mitral es relativamente bien tolerado y muchas personas con el trastorno permanecen asintomáticas por muchos años, desarrollan síntomas entre 6 y 10 años después del diagnóstico. El grado de crecimiento ventricular izquierdo refleja la gravedad de la insuficiencia[58]. Conforme el trastorno evoluciona, la función ventricular izquierda se altera, el volumen por latido anterógrado (aórtico) disminuye y la presión auricular izquierda aumenta, con el desarrollo subsiguiente de congestión pulmonar. Los síntomas típicos son los de la insuficiencia cardíaca del VI, como disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y ortopnea. La cirugía debe realizarse antes de que aparezcan estos síntomas.

Una manifestación característica de la insuficiencia mitral es el crecimiento del VI, un impulso ventricular izquierdo hiperdinámico y un soplo pansistólico (durante toda la sístole). Como la estenosis mitral, la insuficiencia mitral predispone a la fibrilación auricular.

Diagnóstico y tratamiento. La ecocardiografía Doppler 2D es útil en la insuficiencia mitral para evaluar el tamaño del ventrículo y aurícula izquierdos, medir la fracción de expulsión y ayudar en la toma de decisiones sobre la cirugía mediante la valoración de la gravedad de la insuficiencia. En algunas personas con insuficiencia mitral, la reducción de la precarga puede ser provechosa y puede tratarse con inhibidores de la ECA y control de la frecuencia biventricular. Las cirugías utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia mitral incluyen reparación valvular y reemplazo valvular, con o sin retiro del aparato mitral. La cirugía valvular mitral se recomienda en la insuficiencia mitral grave o en pacientes sintomáticos, cuando es posible que la insuficiencia mitral se subestime. La reparación valvular mitral evita el empleo de anti-coagulantes necesarios en caso de implantar válvulas artificiales[58].

Prolapso de la válvula mitral

En ocasiones se denomina *síndrome de válvula mitral floja*, el prolapso mitral ocurre en el 1% al 2,5% de la población general.[57] El trastorno es más frecuente en mujeres que en varones y tiene una base familiar. El prolapso mitral familiar se transmite como rasgo autosómico y se han identificado

varios locus cromosómicos. Aunque casi siempre se desconoce la causa del trastorno, se relaciona con síndrome de Marfan, osteogénesis imperfecta y otros trastorno del tejido conectivo, así como con trastornos cardíacos, hemáticos, neuroendocrinos, metabólicos y psicológicos.

Patogénesis. Los hallazgos patológicos en personas con prolapso de la válvula mitral incluyen degeneración mixedematosa (mucinosa) de las valvas que aumenta su tamaño y las vuelve laxas, por lo que se prolapsan o regresan hacia la aurícula izquierda durante la sístole (figura 32-20)[55].

Los cambios fibróticos secundarios reflejan el estrés y la lesión que los movimientos de peloteo imponen a la válvula. Ciertas formas de prolapso mitral pueden deberse a trastornos miocárdicos que imponen un estrés excesivo a la válvula mitral por el movimiento anómalo de la pared ventricular o el músculo papilar. El prolapso de la válvula mitral puede o no causar insuficiencia mitral.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. La mayoría de las personas con prolapso de la válvula mitral permanece asintomática y el trastorno se descubre durante un examen clínico de rutina. Una minoría de los sujetos tiene dolor torácico semejante a angina, disnea, fatiga, ansiedad, palpitaciones y sensación de desmayo. A diferencia de la angina, el dolor torácico a menudo es prolongado, poco definido y no se relaciona con ejercicio ni esfuerzo. El dolor se atribuye a la isquemia causada por la tracción de las valvas prolapsadas. La ansiedad, palpitaciones y arritmias pueden ser consecuencia de la función anómala del sistema nervioso autónomo que a menudo acompaña al trastorno. Este problema se caracteriza por un conjunto de hallazgos en la auscultación que van desde una forma silenciosa hasta uno o más chasquidos mesosistólicos seguidos por un soplo holosistólico o sistólico tardío. Los chasquidos se producen por la tensión súbita del aparato valvular mitral cuando las válvulas prolapsan. La ecocardiografía Doppler y la 2D son estudios no invasivos valiosos para el diagnóstico del prolapso de la válvula mitral.

Tratamiento. El tratamiento del prolapso valvular mitral se enfoca en aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones[57]. Las personas con palpitaciones y taquiarritmias leves o aumento de las manifestaciones adrenérgicas, así como aquellas con molestia torácica, ansiedad y fatiga, a menudo responden al tratamiento con bloqueadores β-adrenérgicos. En muchos casos, la eliminación de estimulantes como la cafeína, alcohol y cigarrillos puede ser

suficiente para controlar los síntomas. Los ataques isquémicos transitorios son más frecuentes en personas con prolapso de la válvula mitral. Por lo tanto, en personas con episodios confirmados que mantienen la frecuencia sinusal y no tienen trombos auriculares, se recomienda el tratamiento diario con ácido acetilsalicílico. A la mayoría de los pacientes con prolapso mitral se les alienta a practicar ejercicio regular y llevar una vida normal. Las personas que desarrollan disfunción valvular grave a veces requieren cirugía valvular.

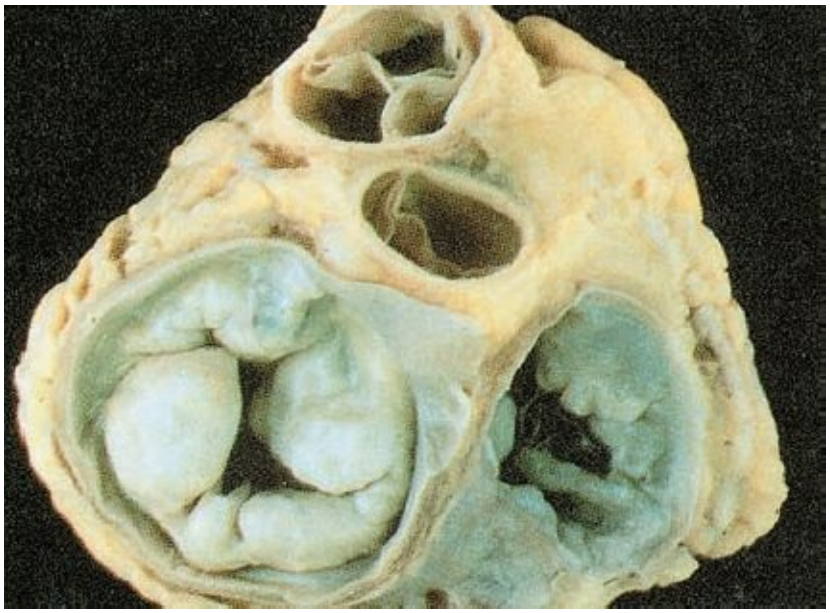


FIGURA 32-20 • Prolapso de la válvula mitral. Una vista de la válvula mitral desde la aurícula izquierda muestra las valvas redundantes y deformadas que se inflan hacia la cavidad auricular izquierda (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 518). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Trastornos valvulares aórticos

La válvula aórtica se localiza entre el VI y la aorta. Tiene 3 cúspides y a veces se denomina *válvula semilunar aórtica* porque sus valvas tienen forma de media luna (figura 32-17). La válvula aórtica no tiene cuerdas tendinosas. Aunque sus estructuras son similares, las cúspides de la válvula aórtica son más gruesas que las de mitrales. La capa media de la válvula aórtica está engrosada cerca del medio, donde las 3 valvas se unen, lo que asegura un sello hermético. Entre el tejido engrosado y los márgenes libres, las valvas son más delgadas y ligeras.

Un aspecto importante de la válvula aórtica es la localización de los orificios para las 2 arterias coronarias principales, que se sitúan detrás de la

válvula y en ángulos rectos con la dirección del flujo sanguíneo. La presión lateral en la aorta es lo que impulsa la sangre hacia las arterias coronarias. Durante la fase de expulsión del ciclo cardíaco, la presión lateral disminuye por la conversión de la energía potencial en energía cinética conforme la sangre se desplaza hacia la aorta. Este proceso se exagera en la estenosis valvular aórtica porque la velocidad del flujo es muy alta.

Estenosis valvular aórtica

La estenosis valvular aórtica, a menudo referida sólo como *estenosis aórtica*, se caracteriza por aumento en la resistencia a la expulsión de sangre del VI a la aorta (figura 32-18). Las causas más frecuentes de estenosis aórtica son malformaciones congénitas de la válvula y calcificación adquirida de la válvula normal con 3 valvas. Las malformaciones congénitas pueden dar lugar a válvulas con una cúspide, bicúspides o con valvas malformadas. La estenosis aórtica adquirida casi siempre es consecuencia de la calcificación relacionada con el «desgaste y desgarro» normal de una válvula aórtica hasta entonces normal o de válvulas bicúspides congénitas (en cerca del 1% de la población)[59]. La incidencia de estenosis valvular aórtica adquirida es del 2% al 4% en los adultos mayores de 65 años de edad[59].

Patogénesis. La progresión de la estenosis aórtica calcificada casi siempre es lenta y varía mucho de una persona a otra. Los cambios valvulares varían desde el engrosamiento leve sin obstrucción a la calcificación grave con alteración del movimiento de las valvas y obstrucción al flujo de salida del VI[59]. Los procesos en el desarrollo de la valvulopatía aórtica calcificada son similares a los de la EAC. Ambos trastornos son más frecuentes en varones, personas de edad avanzada y personas con hipercolesterolemia; y ambos se deben en parte a un proceso inflamatorio[59]. Las lesiones tempranas de la esclerosis aórtica muestran lesiones subendoteliales similares a placas, parecidas a la lesión ateroesclerótica en su fase inicial. La esclerosis aórtica se distingue de la estenosis aórtica por el grado de compromiso valvular. En la esclerosis aórtica, las valvas están engrosadas, pero la obstrucción al flujo es mínima, mientras que en la estenosis aórtica, el área funcional de la válvula ha disminuido lo suficiente para causar obstrucción mensurable al flujo de salida. La calcificación de la válvula aórtica evoluciona de la base de las cúspides a las valvas. Esto reduce el movimiento de las valvas y la superficie efectiva, pero sin fusión de las comisuras. Conforme avanza la calcificación, las valvas se vuelven más rígidas, se agrava la obstrucción al flujo de salida ventricular izquierdo y la fusión de las comisuras causa estenosis aórtica.

Como la estenosis aórtica se desarrolla en forma gradual, el VI tiene tiempo para adaptarse. Con el aumento en la presión sistólica secundario a la obstrucción, la pared ventricular izquierda se vuelve más gruesa, o experimenta hipertrofia, pero se conserva el volumen normal de la cámara. Este aumento en el grosor de la pared puede mantener una fracción de expulsión normal. Existen pocas alteraciones hemodinámicas conforme el área de la válvula se reduce de su cifra normal a la mitad (de los 3 cm^2 a 4 cm^2 normales a 1,5 cm^2 a 2 cm^2). Sin embargo, una reducción adicional del área valvular, de la mitad a un cuarto de la superficie normal, produce una obstrucción grave al flujo, con sobrecarga de presión progresiva en el VI. En ese momento, el trabajo aumentado del corazón empieza a rebasar la reserva de flujo sanguíneo coronario, lo que causa disfunción sistólica y diastólica, y signos de insuficiencia cardíaca[55, 59, 60].

Diagnóstico. La estenosis aórtica casi siempre se diagnostica por primera vez por auscultación de un soplo sistólico de expulsión intenso o un segundo ruido cardíaco único o con separación paradójica. Al final se desarrollan las manifestaciones típicas de angina, síncope e insuficiencia cardíaca, aunque debe vigilarse de cerca la aparición de signos más sutiles de disminución en la tolerancia al ejercicio o disnea de esfuerzo. La angina ocurre en casi 2 tercios de las personas con estenosis aórtica avanzada y es similar a la observada en la EAC. La disnea, fatiga notable, cianosis periférica y otros signos de insuficiencia cardíaca con gasto bajo no son prominentes hasta una etapa avanzada de la enfermedad. La razón más frecuente del síncope (desmayo) es el decremento de la circulación cerebral que ocurre durante el esfuerzo, cuando la presión arterial disminuye como consecuencia de la vasodilatación en presencia del gasto cardíaco fijo.

Puede emplearse la ecocardiografía para evaluar la gravedad de las lesiones aórticas calcificadas, el tamaño y la función del ventrículo izquierdo, el grado de hipertrofia ventricular, y la presencia de trastornos valvulares relacionados. Esta herramienta forma parte importante en la toma de decisiones para el reemplazo valvular aórtico. La evaluación ecocardiográfica se recomienda:

- Cada año en personas con estenosis aórtica grave.
- Cada 1 a 2 años en caso de estenosis moderada.
- Cada 3 a 5 años con estenosis leve.

Tratamiento. No existe un tratamiento médico para la estenosis aórtica grave,

aunque está indicada la modificación intensiva de los factores de riesgo, como la reducción de lípidos y el tratamiento antihipertensivo[59 a 61]. En niños con estenosis aórtica congénita, las valvas están sólo fusionadas y la valvulotomía con globo puede producir un beneficio sustancial; el reemplazo valvular es el tratamiento más efectivo. Las intervenciones médicas se prescriben para aliviar los síntomas de la insuficiencia cardíaca en pacientes inelegibles para la intervención quirúrgica. Para pacientes con estenosis aórtica sintomática, el reemplazo valvular casi siempre mejora los síntomas.

Insuficiencia valvular aórtica

La insuficiencia valvular aórtica (insuficiencia aórtica) es resultado de la incompetencia valvular que permite el reflujo de sangre al VI durante la diástole (figura 32-18). Como resultado, el VI debe aumentar su volumen por latido para incluir la sangre que entra de los pulmones y la que refluye por la válvula insuficiente.

Etiología y patogénesis. Este defecto puede ser resultado de trastornos que causan cicatrización de las valvas o aumento del orificio valvular a un grado tal que las valvas ya no pueden cerrar. Hay varias causas de insuficiencia aórtica: FR, dilatación idiopática de la aorta, anomalías congénitas, EI y síndrome de Marfan. Otras causas incluyen hipertensión, traumatismo y fallo de una válvula prostética.

La insuficiencia aórtica aguda se caracteriza por la llegada de un gran volumen regurgitante súbito al VI de tamaño normal que no tuvo tiempo para adaptarse a la sobrecarga de volumen. Por lo general se debe a trastornos como la EI, traumatismo o disección aórtica. Aunque el corazón responde mediante mecanismos explicados por la ley de Frank-Starling y aumento en la frecuencia cardíaca, estos mecanismos compensatorios no pueden mantener el gasto cardíaco. Como resultado, hay un aumento intenso en la presión ventricular izquierda al final de la diástole que se transmite a la aurícula izquierda y las venas pulmonares, lo que culmina con edema pulmonar. El descenso en el gasto cardíaco activa la estimulación simpática, con aumento consecuente en la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica que agravan la insuficiencia valvular. La muerte por el edema pulmonar, arritmias ventriculares o colapso circulatorio es frecuente en la insuficiencia aórtica aguda grave.

La insuficiencia aórtica crónica, casi siempre de inicio gradual, es un trastorno que combina sobrecarga de volumen y presión en el ventrículo izquierdo. Conforme aumenta la deformidad valvular, el flujo regurgitante

hacia el VI aumenta, la presión arterialdiastólica cae y el VI crece cada vez más. Desde el punto de vista hemodinámico, el aumento en el volumen ventricular izquierdo deriva en la expulsión de un volumen por latido grande, casi siempre adecuado para mantener el gasto cardíaco anterógrado hasta una fase avanzada de la enfermedad. La mayoría de las personas se mantiene asintomática durante esta fase compensada, que puede durar décadas. Es posible que durante muchos años el único signo sea un soplo aórtico sistólico suave.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Conforme la enfermedad avanza, aparecen los signos y síntomas de insuficiencia ventricular izquierda, que incluyen disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. En la insuficiencia aórtica, la falta de cierre valvular aórtico durante la diástole causa una caída anómala en la presión diastólica. Como el flujo sanguíneo coronario es mayor durante la diástole, el descenso de la presión diastólica reduce la perfusión coronaria. Aunque la angina es rara, puede ocurrir cuando la frecuencia cardíaca y la presión diastólica caen mucho. Las personas con insuficiencia aórtica grave a menudo se quejan de una conciencia incómoda de sus latidos cardíacos, sobre todo cuando están acostados, y molestia torácica causada por el golpeteo del corazón contra la pared torácica. La taquicardia que ocurre durante el estrés emocional o el esfuerzo puede causar palpitaciones, sensación de golpeteo en la cabeza y contracciones ventriculares prematuras.

Los principales hallazgos físicos se relacionan con la ampliación de la presión del pulso arterial. Los sonidos de Korotkoff pueden persistir hasta cero, aunque la presión intraarterial rara vez es menor de 30 mm Hg[59]. El volumen por latido grande y la presión amplia del pulso pueden causar pulsaciones carotídeas prominentes en el cuello (pulso de Corrigan), inclinaciones de la cabeza (signo de de Musset), pulsaciones sistólicas en el lecho ungueal de la mano bajo presión suave (pulso de Quincke), pulsos periféricos intensos y *shock* ventricular izquierdo que causa movimiento torácico con cada latido. El pulso hipercinético de la insuficiencia aórtica más grave, llamado *pulso en martillo hidráulico*, se caracteriza por distensión y colapso rápido de la arteria. La turbulencia del flujo a través de la válvula aórtica produce un soplo holodiastólico descendente que se escucha mejor en el borde esternal izquierdo En la insuficiencia aórtica grave puede escucharse un retumbo mesodiastólico en la punta llamado soplo de *Austin-Flint*.

Tratamiento. El tratamiento para la insuficiencia aórtica crónica grave es el

reemplazo de la válvula. La cirugía se recomienda siempre que los pacientes tengan síntomas, sin importar cuál sea la función ventricular izquierda. En pacientes asintomáticos existe controversia acerca del reemplazo valvular. Sin embargo, en sujetos con disfunción ventricular izquierda o con dilatación ventricular izquierda grave también se recomienda el reemplazo valvular, incluso en ausencia de síntomas[59].

El tratamiento médico en la insuficiencia aórtica ha evaluado en estudios clínicos. Su objetivo es mejorar el volumen por latido anterógrado y reducir el volumen regurgitante, casi siempre con fármacos que reducen la poscarga. No hay una indicación sólida para el tratamiento médico según los estudios clínicos. Sólo existe una recomendación débil para disminuir la poscarga. El medicamento de primera línea recomendado para pacientes con insuficiencia aórtica grave asintomática, sobre todo en hipertensos, es un inhibidor de la ECA, La cirugía se mantiene como la principal terapéutica para la insuficiencia aórtica grave[59].

EN RESUMEN

La disfunción de las válvulas cardíacas puede ser consecuencia de diversos trastornos, como defectos congénitos, traumatismo, cardiopatía isquémica, cambios degenerativos e inflamación. La endocarditis reumática es una causa frecuente. Los efectos de la cardiopatía valvular se producen por trastornos en el flujo sanguíneo. Un defecto valvular estenótico es el que causa una reducción

del flujo sanguíneo a través de una válvula, lo que altera el vaciamiento y aumenta las demandas de trabajo de la cámara cardíaca que se vacía a través de la válvula afectada. La insuficiencia valvular permite que el flujo sanguíneo continúe cuando la válvula se cierra. Las cardiopatías valvulares generan turbulencia en el flujo sanguíneo y a menudo se detectan en la auscultación cardíaca.

ENFERMEDAD CARDÍACA EN LACTANTES Y NIÑOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el flujo sanguíneo en la circulación fetal; describir la función de la ventana oval y el conducto arterioso; y describir los cambios en la función circulatoria que ocurren durante el nacimiento.
- Describir los efectos anatómicos y los patrones alterados del flujo sanguíneo en niños con defectos en el tabique interauricular, defectos en el tabique interventricular, defectos en el cojinete endocárdico, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, persistencia del conducto arterioso, trasposición de grandes vasos, coartación aórtica y anatomía con ventrículo único.
- Describir las manifestaciones presentes en las fases aguda, subaguda y convaleciente de la enfermedad de Kawasaki.

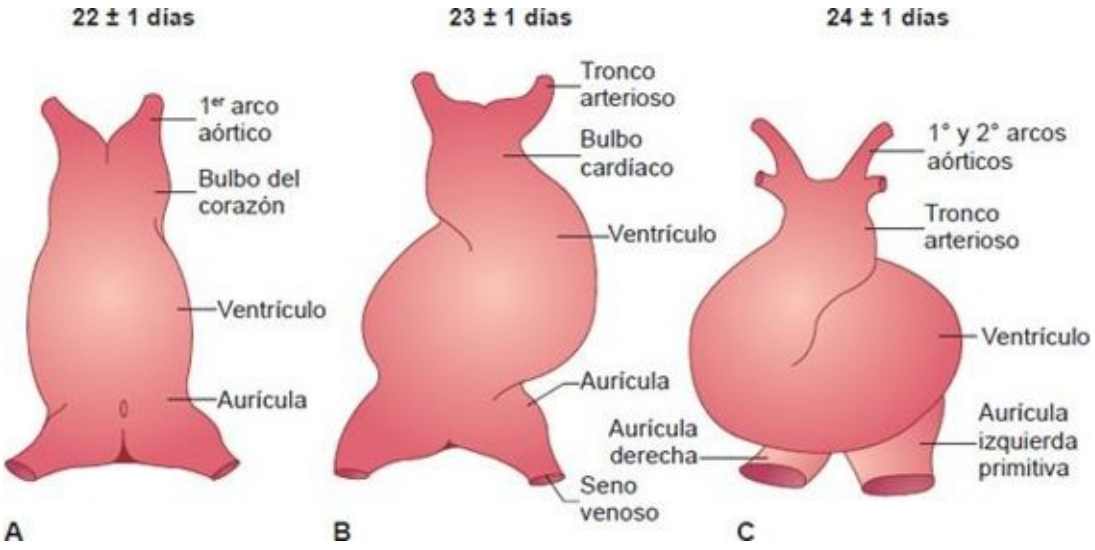


FIGURA 32-21 • Prolapso de la válvula mitral. Una vista de la válvula mitral desde la aurícula izquierda muestra las valvas redundantes y deformadas que se inflan hacia la cavidad auricular izquierda (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 518). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque cada año miles de lactantes tendrá una cardiopatía congénita, otros niños desarrollarán un trastorno cardíaco adquirido, incluida la enfermedad de Kawasaki.

Desarrollo embrionario del corazón

El corazón es el primer órgano funcional del embrión. Sus primeros movimientos pulsátiles comienzan en la tercera semana después de la concepción. Este desarrollo temprano del corazón es esencial para el embrión que crece con rapidez como una forma de circular los nutrimentos y eliminar los productos de desecho. La mayor parte del desarrollo del corazón y los vasos sanguíneos ocurre entre la tercera y la octava semanas de vida embrionaria[62].

El corazón en desarrollo comienza como 2 tubos de endotelio que se fusionan en una sola estructura tubular[62]. Las estructuras cardíacas tempranas se desarrollan conforme el corazón se alarga y adquiere dilataciones y constricciones alternadas. Primero se desarrollan una sola aurícula y un ventrículo, junto con el bulbo del corazón (figura 32-21). A esto le sigue la formación del tronco arterioso y el seno venoso, un espacio venoso grande que recibe sangre del embrión y la placenta en desarrollo. Los movimientos pulsátiles tempranos del corazón comienzan en el seno venoso y desplazan la

sangre fuera del corazón a través del bulbo del corazón, el tronco arterioso y los arcos aórticos.

El ritmo de crecimiento distinto de las estructuras cardíacas primitivas, junto con la fijación del corazón en sus extremos venoso y arterial, hacen que el corazón tubular se flexione sobre sí mismo. Conforme el corazón se dobla, la aurícula y el seno venoso quedan detrás del bulbo cardíaco, el tronco arterioso y el ventrículo. Este plegamiento del corazón primitivo da lugar a la alineación del corazón en el lado izquierdo del tórax, con la aurícula situada detrás del ventrículo. La rotación anómala durante la formación del asa ventricular puede causar varias posiciones anómalas, como la dextroposición del corazón.

El corazón embrionario continúa su desarrollo con la división de las cámaras. El fraccionamiento del conducto AV, la aurícula y el ventrículo comienza en la cuarta semana, para la quinta está completo. La tabicación del corazón comienza cuando se forman paquetes tisulares llamados *cojinetes endocárdicos* en la parte media de las paredes dorsal y ventral del corazón, en la región del conducto AV, y comienzan a crecer hacia el centro. Hasta que comienza la tabicación, existe un solo conducto AV ente las aurículas y los ventrículos. Conforme crecen los cojinetes endocárdicos, se unen y fusionan para separar los conductos AV derecho e izquierdo (figura 32-22). Las válvulas mitral y tricúspide se desarrollan en estos conductos. Los cojinetes endocárdicos también contribuyen a la formación de partes de los tabiques auricular y ventricular. Los defectos en la formación del cojinete endocárdico pueden causar anomalías septales auriculares y ventriculares, defectos completos en el conducto AV y anomalías en las válvulas mitral y tricúspide.

La separación de los ventrículos comienza con el crecimiento del tabique interventricular desde el piso del ventrículo hacia arriba, a los cojinetes endocárdicos. La fusión de los cojinetes endocárdicos con el tabique interventricular se completa hacia el final de la séptima semana.

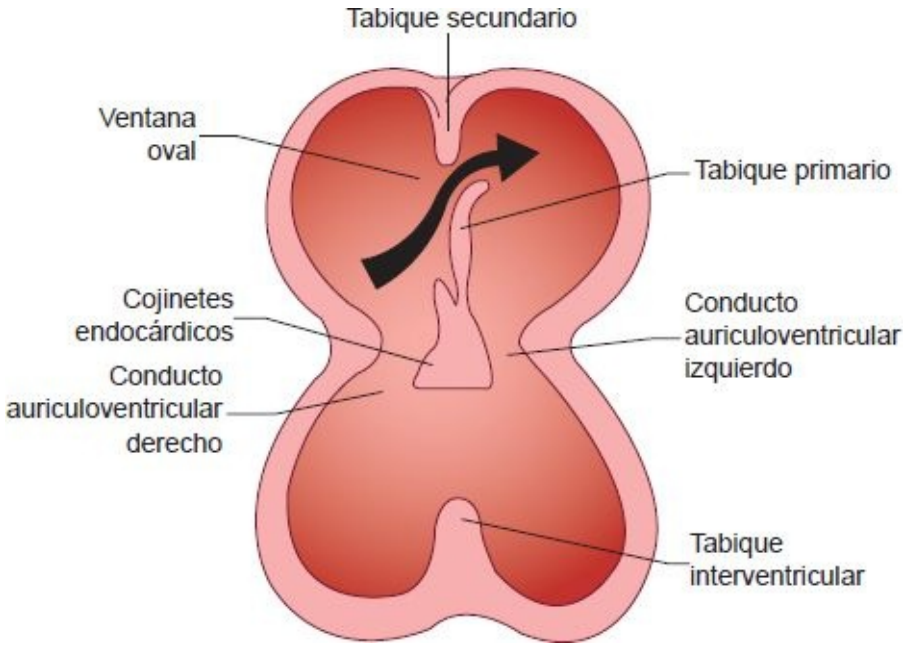


FIGURA 32-22 • Desarrollo de los cojinetes endocárdicos; conductos auriculoventriculares derecho e izquierdo; tabique interventricular; y tabique primario y tabique secundario de la ventana oval. Nótese que la sangre de la aurícula derecha fluye por la ventana oval a la aurícula izquierda.

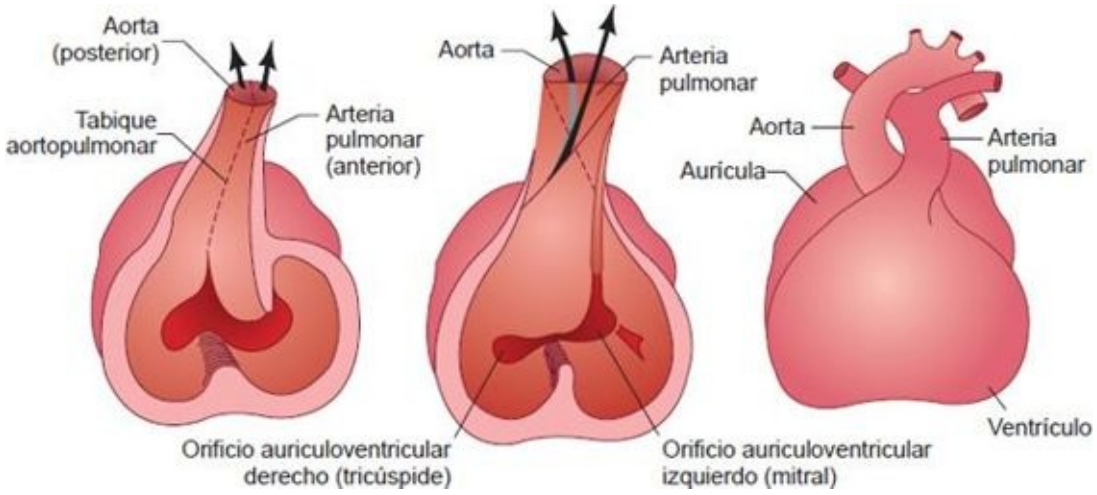


FIGURA 32-23 • Separación y giro del tronco arterioso para formar la arteria pulmonar y la aorta.

La división del tabique auricular es más compleja y ocurre en 2 etapas; comienza con la formación de una delgada membrana en forma de medialuna llamada *tabique primario* que surge de la parte anterosuperior del corazón y crece hacia los cojinetes endocárdicos, pero deja una abertura llamada *orificio primario* (*foramen primum*) entre su borde inferior y los cojinetes endocárdicos. Una segunda membrana, llamada *tabique secundario*, también comienza a crecer de la pared superior de la aurícula, a la derecha del tabique

primario. Conforme esta membrana crece hacia los cojinetes endocárdicos, se superpone poco a poco sobre una abertura en la parte superior del tabique primario, con lo que se forma una abertura oval con una válvula del tipo solapa llamada *ventana oval* (figura 32-22). La parte superior del tabique primitivo desaparece de manera gradual, la parte restante se convierte en la válvula de la ventana oval. La ventana oval constituye una vía de comunicación entre las 2 cámaras superiores del corazón. Esta abertura, que casi siempre se cierra poco después del nacimiento, permite que la sangre de la vena umbilical llegue de manera directa al lado izquierdo del corazón, sin pasar por los pulmones.

Para completar la transformación en un corazón de 4 cámaras, debe haber mecanismos que separen la sangre bombeada del lado derecho del corazón, que se desvía a la circulación pulmonar, de la sangre bombeada por el lado izquierdo del corazón, que se dirige a la circulación sistémica. Esta separación del flujo se acompaña de cambios en el desarrollo de los conductos de salida del corazón tubular, el *bulbo del corazón* y el *tronco arterioso* (figura 32-23). Conforme estos vasos adquieren una forma espiral y se dividen, la aorta toma su posición posterior y a la derecha de la arteria pulmonar. La formación alterada de espirales durante esta etapa del desarrollo puede generar defectos como la *trasposición de los grandes vasos*.

En el proceso de formar un tronco pulmonar y aorta separados, se desarrolla un vaso llamado *conducto arterioso*. Este vaso, que conecta la arteria pulmonar y la aorta, permite que la sangre que entra al tronco pulmonar se desvíe hacia la aorta como una forma de evitar el paso por los pulmones. Como la ventana oval, el conducto arterioso casi siempre se cierra poco después del nacimiento[62].

Circulación fetal y perinatal

La circulación fetal tiene diferencias anatómicas y fisiológicas con respecto a la circulación posnatal. El flujo sanguíneo en la circulación fetal es paralelo, no en serie, la mayor parte del gasto del ventrículo derecho se dirige a la placenta para captación de oxígeno y el VI bombea sangre al corazón, cerebro y a la parte superior del feto, sobre todo[63]. Antes del nacimiento, la oxigenación sanguínea ocurre en la placenta, después del nacimiento ocurre en los pulmones. El feto se mantiene en un estado con baja oxigenación (PO_2 30 mm Hg a 35 mm Hg; saturación de hemoglobina con O_2, del 60% al 70%). Para compensarlo, el gasto cardíaco fetal es más alto que en cualquier otra

etapa de la vida (400 ml/kg/min a 500 ml/kg/min) y la hemoglobina fetal tiene una mayor afinidad por el oxígeno[63]. Además, los vasos pulmonares del feto están muy constreñidos porque los pulmones están llenos de líquido y porque en el feto existe un estímulo hipóxico intenso para la vasoconstricción. Como resultado, el flujo sanguíneo por los pulmones es menor que en cualquier otro momento de la vida.

En el feto, la sangre entra a la circulación por la vena umbilical y regresa a la placenta por las 2 arterias umbilicales (figura 32-24). Un vaso llamado *conducto venoso* permite que la mayor parte de la sangre de la vena umbilical evite el paso por la circulación hepática y llegue directamente a la vena cava inferior. La sangre fluye de la vena cava inferior a la aurícula derecha, donde cerca del 40% del volumen sanguíneo pasa por la ventana oval a la aurícula izquierda, luego al ventrículo izquierdo y se expulsa a la aorta ascendente para irrigar la cabeza y las extremidades superiores. De esta manera, la sangre mejor oxigenada de la placenta se utiliza para la perfusión cerebral. Al mismo tiempo, la sangre venosa de la cabeza y las extremidades superiores regresa al lado derecho del corazón a través de la vena cava superior, pasa al ventrículo derecho y se expulsa por la arteria pulmonar. Debido a la resistencia vascular pulmonar muy alta, casi el 90% de la sangre expulsada a la arteria pulmonar se desvía por el conducto arterioso a la aorta descendente. Esta sangre irriga las extremidades inferiores y regresa a la placenta por las arterias umbilicales.

Al nacer, el lactante respira por primera vez y cambia de la oxigenación placentaria de la sangre a la oxigenación pulmonar. Los cambios más drásticos en la circulación después del nacimiento son la eliminación del lecho vascular placentario de baja resistencia y la vasodilatación pulmonar marcada que se produce con el inicio de la ventilación. Unos minutos después del nacimiento, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta de 35 ml/kg/min a 160 ml/kg/min o 200 ml/kg/min[63]. La presión en la circulación pulmonar y el lado derecho del corazón cae conforme el líquido pulmonar se sustituye por aire y conforme la expansión pulmonar disminuye la presión transmitida a los vasos sanguíneos pulmonares. Con la inflación pulmonar, la tensión alveolar de oxígeno aumenta, lo que revierte la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxemia en la circulación fetal. El pinzamiento del cordón y la eliminación de la circulación placentaria de baja resistencia producen un aumento en la resistencia vascular sistémica, con un aumento consecuente en la presión ventricular izquierda. El descenso resultante en la presión auricular derecha y el incremento en la presión auricular izquierda producen el cierre de la válvula de tapa de la ventana oval. La reversión del estado hipoxémico fetal

también causa constricción del músculo liso ductal, lo que contribuye al cierre del conducto arterioso a las 72 h después del nacimiento. Luego del descenso súbito inicial de la resistencia vascular pulmonar, existe un descenso más gradual en la resistencia vascular pulmonar derivado de la regresión de la capa muscular lisa medial en las arterias pulmonares. Durante las primeras 2 a 9 semanas de edad, el adelgazamiento gradual de la capa de músculo liso produce descensos adicionales en la resistencia vascular pulmonar. Para cuando un lactante a término saludable tiene varias semanas de edad, la resistencia vascular pulmonar ya descendió a los niveles del adulto.

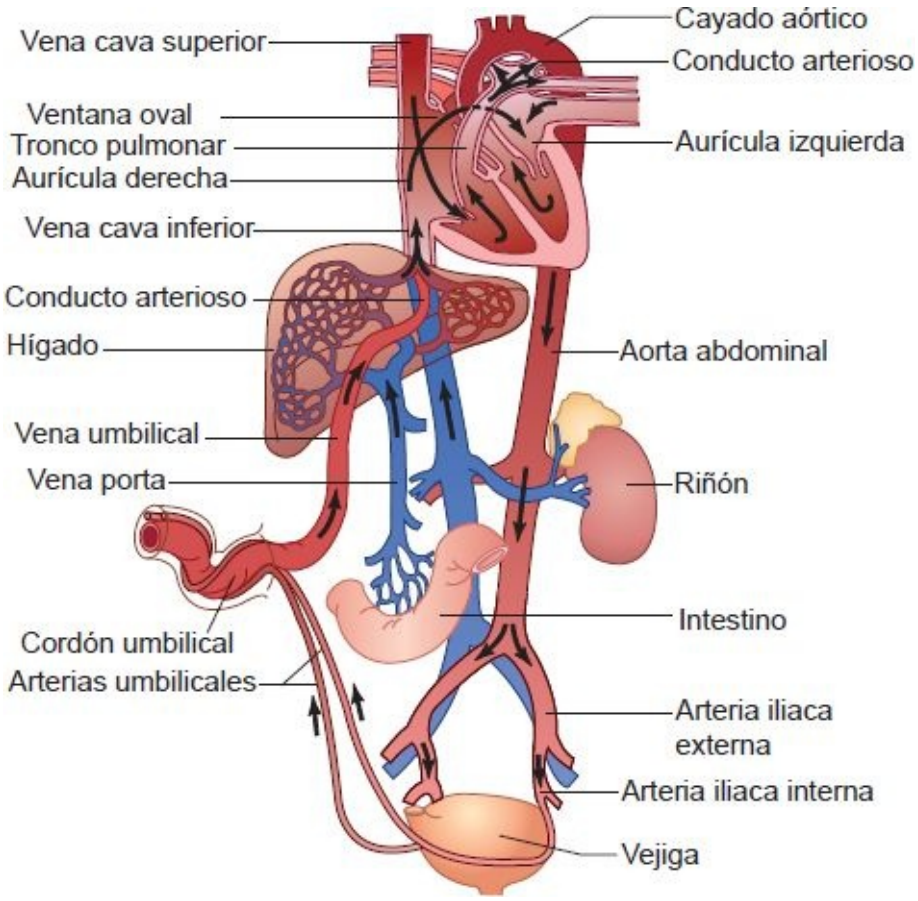


FIGURA 32-24 • Circulación fetal.

El desarrollo vascular pulmonar posnatal puede alterarse por varios factores, que incluyen hipoxia alveolar, premadurez, enfermedad pulmonar y defectos cardíacos congénitos. La hipoxia alveolar es uno de los estímulos más potentes para la vasoconstricción pulmonar y la hipertensión pulmonar en el recién nacido. Durante este período, las arterias pulmonares se mantienen muy reactivas y pueden constreñirse como respuesta a la hipoxia, acidosis,

hiperinflación alveolar e hipotermia. Por tanto, la hipoxia durante los primeros días de edad puede retrasar o impedir el descenso normal en la resistencia vascular pulmonar.

Gran parte del desarrollo de la capa muscular lisa en las arteriolas pulmonares ocurre durante la gestación; como resultado, los lactantes prematuros tienen menos músculo liso en la túnica media. Estos lactantes siguen el mismo patrón de regresión del músculo liso, pero como existe menor cantidad de músculo, la capa muscular regresa en menos tiempo. El músculo liso vascular pulmonar de los lactantes prematuros también tiene menor capacidad de respuesta a la hipoxia. Por estas razones, un lactante prematuro puede tener un descenso más marcado en la resistencia vascular pulmonar, con la desviación consecuente de sangre de la aorta por el conducto arterioso a la arteria pulmonar unas horas después de nacer.

Defectos cardíacos congénitos

El desarrollo principal del corazón fetal ocurre entra la cuarta y la séptima semanas de gestación, y la mayoría de los defectos cardíacos congénitos se producen en ese período. Se cree que la mayoría de los defectos cardíacos congénitos son de origen multifactorial, se deben a la interacción de la predisposición genética al desarrollo de estas anomalías y las influencias ambientales.

El conocimiento de la base genética de los defectos cardíacos congénitos ha aumentado mucho en los últimos años. Esta área de investigación adquiere una importancia particular, ya que más personas con cardiopatías congénitas sobreviven hasta la edad adulta y consideran tener hijos. El conocimiento reciente sugiere que la contribución genética a la cardiopatía congénita se había subestimado hasta ahora[64]. Algunos defectos cardíacos, como la estenosis aórtica, defecto en el tabique interauricular del tipo secundario, estenosis valvular pulmonar, tetralogía de Fallot y ciertos defectos en el tabique interventricular, tienen una predisposición familiar más marcada que otros.

Los defectos cardíacos congénitos también se han vinculado con anomalías cromosómicas, hasta el 30% de los niños con cardiopatía congénita tiene alguna anomalía cromosómica. Existe enfermedad cardíaca casi en el 100% de los niños con trisomía 18, en el 50% de los que tienen trisomía 21 y en el 35% de aquellos con síndrome de Turner[64]. Otro síndrome que a menudo incluye malformaciones cardíacas es el de Williams (microdelección

7q11,23), que se relaciona con estenosis aórtica supravalvular y estenosis pulmonar[64].

Hasta el 30% de los defectos cardíacos congénitos pueden atribuirse a factores de riesgo identificables y modificables, como influencias teratógenas y trastornos maternos como enfermedades febriles, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, consumo materno de alcohol y tratamiento con anticonvulsivos, retinoides, litio y otros fármacos con o sin prescripción. La atención prenatal adecuada, sobre todo la ingestión de multivitamínico con ácido fólico antes y después de la concepción, puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca en el feto[65].

Fisiopatología

Los principales efectos de los defectos cardíacos congénitos ocurren por la desviación anómala de la sangre, generación de cianosis y alteración del flujo sanguíneo pulmonar.

Desviación anómala de la sangre. La desviación de la sangre se refiere al cambio del flujo sanguíneo de un sistema a otro: del sistema arterial al venoso (cortocircuito de izquierda a derecha) o del sistema venoso al arterial (cortocircuito de derecha a izquierda). La desviación de sangre en los defectos cardíacos congénitos depende de la presencia, posición y tamaño de una abertura anómala entre las circulaciones derecha e izquierda, y del grado de resistencia al flujo a través de la abertura.

La resistencia vascular de las circulaciones sistémica y pulmonar influye en la dirección del cortocircuito. Debido a la elevada resistencia vascular pulmonar en el recién nacido, los defectos en el tabique interauricular e interventricular casi nunca producen una desviación significativa o síntomas durante las primeras semanas de edad.

Conforme el músculo liso vascular pulmonar regresa en el recién nacido, la resistencia de la circulación pulmonar cae por debajo de la resistencia en la circulación sistémica; en los defectos septales auriculares o ventriculares no complicados, la sangre se desvía del lado izquierdo del corazón al derecho. En los defectos más complicados del tabique interventricular, la resistencia alta al flujo de salida puede afectar el patrón de la derivación. Por ejemplo, los defectos que aumentan la resistencia al flujo de salida aórtico (p. ej., estenosis valvular aórtica, coartación aórtica, síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda) aumentan el cortocircuito de izquierda a derecha, y los defectos que obstruyen el flujo de salida pulmonar (p. ej., estenosis valvular pulmonar, tetralogía de Fallot) aumentan el cortocircuito de derecha a izquierda[65]. El

llanto, la defecación e incluso el estrés de la alimentación pueden aumentar la resistencia vascular pulmonar e incrementar el cortocircuito de derecha a izquierda y la cianosis en lactantes con defectos septales.

Trastornos cianóticos y no cianóticos. Las cardiopatías congénitas a menudo se dividen en 2 categorías: no cianóticas y cianóticas. Los defectos que producen un cortocircuito de izquierda a derecha casi siempre se clasifican como no cianóticos porque no afectan la oxigenación sanguínea en la circulación pulmonar.

Los defectos que desvían la sangre del lado derecho del corazón al izquierdo o que obstruyen el flujo sanguíneo pulmonar se clasifican como trastornos cianóticos[66]. La cianosis, una coloración azulada de la piel, más notable en los lechos ungueales y las mucosas, aparece cuando suficiente sangre desoxigenada del lado derecho del corazón se mezcla con sangre oxigenada del lado izquierdo del corazón. El color anómalo se vuelve evidente cuando la saturación de oxígeno es menor del 80% en los capilares (equivale a 5 g de hemoglobina desoxigenada).

Un cortocircuito de derecha a izquierda hace que la sangre desoxigenada del lado derecho del corazón pase al lado izquierdo y luego se expulse a la circulación sistémica. Con un cortocircuito de izquierda a derecha, la sangre oxigenada que debía expulsarse a la circulación sistémica regresa al lado derecho del corazón y de nuevo a los pulmones. Este aumento del volumen distiende el lado derecho del corazón y la circulación pulmonar, incrementa la carga de trabajo del ventrículo derecho. Un niño con un defecto que produce un cortocircuito de izquierda a derecha casi siempre tiene crecimiento del lado derecho del corazón y los vasos sanguíneos pulmonares. De los defectos congénitos descritos en este capítulo, la persistencia del conducto arterioso, defectos septales auriculares y ventriculares, defectos en el cojinete endocárdico, estenosis valvular pulmonar y coartación aórtica se consideran defectos con cianosis leve o nula; la tetralogía de Fallot, la trasposición de grandes vasos y la anatomía con ventrículo único son defectos con cianosis.

Alteración del flujo sanguíneo pulmonar. Muchas de las complicaciones de las cardiopatías congénitas se deben al descenso o aumento en el flujo sanguíneo pulmonar. Los defectos que reducen el flujo sanguíneo pulmonar (p. ej., estenosis pulmonar) casi siempre causan fatiga, disnea y falta de progreso. En contraste con las arteriolas de la circulación sistémica, las de la circulación pulmonar son vasos de paredes delgadas que se adaptan a diversos niveles de volumen por latido expulsado del ventrículo derecho. El adelgazamiento de

los vasos pulmonares ocurre durante las primeras semanas después del nacimiento, durante las cuales la media de los vasos se adelgaza y la resistencia vascular pulmonar disminuye. En un lactante a término con un defecto cardíaco congénito que incrementa mucho el flujo sanguíneo pulmonar (p. ej., defecto septal ventricular), el flujo aumentado estimula la vasoconstricción pulmonar y retrasa o reduce el adelgazamiento involutivo normal de las pequeñas arteriolas pulmonares. En la mayoría de los casos, durante la lactancia temprana la resistencia vascular sólo aumenta un poco y la contribución principal a la hipertensión pulmonar es el aumento en el flujo sanguíneo. Sin embargo, en algunos lactantes con un cortocircuito grande de derecha a izquierda, la resistencia vascular pulmonar nunca disminuye.

Los defectos cardíacos congénitos que producen una elevación persistente del flujo sanguíneo pulmonar o la resistencia vascular pulmonar tienen la capacidad de causar hipertensión pulmonar y cambios patológicos irreversibles en los vasos sanguíneos pulmonares. Cuando la desviación del flujo sanguíneo sistémico hacia la circulación pulmonar puede causar lesión permanente a los vasos pulmonares, debe practicarse un procedimiento quirúrgico para reducir el flujo de manera temporal o permanente. La colocación de bandas en la arteria pulmonar consiste en aplicar una banda constrictiva alrededor de la arteria pulmonar principal, lo que aumenta la resistencia al flujo de salida del ventrículo derecho. Esta técnica es una medida temporal para aliviar síntomas y proteger los vasos sanguíneos pulmonares como anticipación a una reparación quirúrgica ulterior del defecto.

Manifestaciones y tratamiento

Cada vez es más frecuente el diagnóstico prenatal de los defectos cardíacos[67]. En este caso, el lactante puede evaluarse poco después del nacimiento para confirmar el diagnóstico y desarrollar un plan terapéutico. Pueden obtenerse imágenes diagnósticas confiables del corazón fetal desde las 16 semanas de gestación, y existen estudios en los que se emplea la ecografía transvaginal para visualizar el corazón incluso antes de eso. Entre los trastornos que pueden diagnosticarse con certeza mediante ecocardiografía fetal están los defectos en el tabique AV, síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda, estenosis valvular aórtica, miocardiopatía hipertrófica, estenosis valvular pulmonar y trasposición de grandes arterias. Es más probable que se detecten los trastornos que producen alguna alteración en la vista de 4 cámaras, una imagen típica durante la ecografía prenatal de rutina[67].

En el período posnatal, los defectos cardíacos congénitos pueden

manifestarse con muchos signos y síntomas. Se han descrito más de 40 tipos distintos de defectos cardíacos congénitos e incluso las lesiones individuales tienen espectros amplios de gravedad. Por lo tanto, no existe una forma estándar de manifestación entre los lactantes y niños con cardiopatía congénita. Algunos defectos, como la persistencia del conducto arterioso y los defectos pequeños en el tabique interventricular, se cierran de manera espontánea. Otros defectos menos graves a veces no causan manifestaciones evidentes y el trastorno se detecta en un examen médico de rutina. La cianosis, congestión pulmonar, insuficiencia cardíaca y la hipoperfusión periférica son las principales preocupaciones en niños con defectos más graves. Estos defectos a menudo causan problemas desde el nacimiento o en la lactancia temprana. Es posible que el niño tenga cianosis, dificultad respiratoria y fatiga fácil, y es probable que tenga dificultad para alimentarse y falta de progreso. La cianosis generalizada que persiste más de 3 h después del nacimiento sugiere cardiopatía congénita[68].

Una prueba de exposición a oxígeno (administración de oxígeno al 100% por 10 min) ayuda a determinar si existe cardiopatía congénita en un recién nacido cianótico. Durante el período de exposición se obtiene una muestra de sangre arterial. Si la presión parcial de oxígeno (PO_2) es mayor de 250 mm Hg, puede descartarse la cardiopatía cianótica; si la PO_2 está entre 160 mm Hg y 250 mm Hg, la cardiopatía es improbable; la falta de aumento en la PO_2 hasta estas cifras es muy sugestiva de cardiopatía cianótica[66]. Como la cianosis infantil puede verse como coloración oscura de la piel, es importante valorar el color de las mucosas, las uñas de las manos y pies, la lengua y los labios. La congestión pulmonar en un lactante produce aumento de la frecuencia respiratoria, ortopnea, gruñidos, sibilancias, tos y estertores. Una radiografía torácica permite distinguir con rapidez entre los lactantes con disminución de las marcas vasculares pulmonares (densidades) de los que tienen marcas normales o aumentadas. El lactante con disminución marcada de la perfusión periférica puede estar en estado de *shock*.

La insuficiencia cardíaca se manifiesta como taquipnea o disnea en reposo o con el esfuerzo. Para el lactante, esto suele suceder durante la alimentación. También puede haber infecciones respiratorias recurrentes y transpiración excesiva. Además puede haber síncope o casi síncope. La falta de crecimiento se debe a la insuficiencia cardíaca no resuelta[69]. El plan terapéutico casi siempre incluye medidas de apoyo (p. ej., digoxina, diuréticos y complementación alimentaria) diseñadas para ayudar al lactante a compensar las limitaciones en la reserva cardíaca y a prevenir las complicaciones. A

menudo es necesaria la intervención quirúrgica para los defectos graves; puede hacerse en las primeras semanas de edad o, si las condiciones lo permiten, se pospone hasta que el niño sea mayor. Los niños con cardiopatía congénita estructural y los que se sometieron a cirugía correctiva tienen un riesgo de EI mayor al anticipado.

Se sugiere el tratamiento antibiótico profiláctico antes de procedimientos dentales u otros períodos de riesgo elevado de bacteriemia para niños con:

1. Cardiopatía cianótica no reparada, incluidos los que tienen cortocircuitos y conductos paliativos.
2. Cardiopatía congénita reparada por completo con material o un dispositivo prostéticos, ya sea que se sitúen en una intervención quirúrgica o por catéter, durante los 6 meses siguientes al procedimiento.
3. Cardiopatía congénita reparada con defectos residuales en el sitio o junto al sitio de un parche, o un dispositivo prostético (que inhibe la endotelización) y antes de IE51, 70, 71.

Tipos de defectos

Los defectos cardíacos congénitos pueden afectar casi cualquier estructura del corazón o de los vasos sanguíneos centrales. Los defectos incluyen comunicación entre las cámaras cardíacas; desarrollo interrumpido de las cámaras cardíacas o estructuras valvulares; posición anómala de las cámaras cardíacas y grandes vasos; y cierre anómalo de los conductos fetales de comunicación. El defecto particular refleja la etapa del desarrollo embrionario en el que ocurrió. Es frecuente que haya defectos múltiples en un niño y en el caso de algunos defectos, como la tetralogía de Fallot, que incluyan varias anomalías.

El desarrollo del corazón es simultáneo y secuencial; un defecto cardíaco puede reflejar los múltiples episodios del desarrollo que ocurrían al mismo tiempo o en secuencia. La mayoría de los lactantes con cardiopatía congénita no tiene problemas mayores durante la lactancia. Sólo cerca de un tercio de los lactantes con anomalías tiene una enfermedad crítica. Se han identificado más de 40 tipos de defectos, los más frecuentes son los que afectan el tabique interventricular (del 28% al 42%)[68].

Persistencia del conducto arterioso. El conducto arterioso tiene un papel vital para desviar sangre del lado derecho del corazón y los pulmones hacia la circulación sistémica durante la etapa fetal (figura 32-25G). Con el inicio de la

respiración espontánea después del nacimiento, este vaso casi siempre se cierra por constricción muscular del tejido ductal. Se cree que el primer paso del cierre ductal en el lactante sano es el aumento súbito en la saturación arterial de oxígeno y la caída subsiguiente de la resistencia vascular pulmonar después del nacimiento. Los factores adicionales considerados contribuyentes al cierre ductal son la caída en la concentración de prostaglandinas y adenosinas, y la liberación de sustancias vasoactivas. Después de la constricción, el lumen del conducto se sella de manera permanente con tejido fibroso en 2 o 3 semanas.

Para el 90% de los lactantes a término, el conducto se mantiene funcionalmente cerrado a las 48 h de edad[72]. Es más probable que el conducto arterioso se mantenga permeable en los lactantes a término con anomalías circulatorias o ventilatorias y en los lactantes prematuros. La oxigenación arterial, las prostaglandinas circulantes, los factores genéticos y otros factores desconocidos interactúan para determinar el mecanismo de cierre ductal[72]. La concentración de prostaglandina circulante tiene relación directa con la edad gestacional y la incidencia de persistencia del conducto arterioso en lactantes que pesan menos de 1 000 g al nacer puede ser de hasta el 50%[72].

La permeabilidad persistente del conducto arterioso se define como el que permanece abierto después de 3 meses en un lactante a término. El tamaño del conducto permeable y la diferencia entre la resistencia vascular sistémica y la pulmonar determinan las manifestaciones clínicas. Por lo general, la sangre se desvía por el conducto del lado izquierdo de presión más alta (circulación sistémica) al lado derecho de presión menor (circulación pulmonar). Por lo general, se detecta un soplo días o semanas después del nacimiento. El soplo es más intenso en el segundo espacio intercostal izquierdo, es continuo durante la sístole y la diástole, y tiene un sonido característico de «maquinaria»[68, 72]. A menudo, la presión ampliada del pulso se debe al flujo continuo de sangre aórtica hacia la arteria pulmonar. Los métodos diagnósticos incluyen radiografía torácica y ecocardiografía. En la radiografía torácica se observa aumento en las marcas pulmonares y crecimiento del lado izquierdo del corazón por el incremento del retorno venoso si el cortocircuito es grande. Las radiografías torácicas son normales si el cortocircuito es pequeño[68]. La ecocardiografía se emplea para determinar la presencia, tamaño, dirección (o sea, de izquierda a derecha o de derecha a izquierda) y las consecuencias físicas del cortocircuito.

Un conducto permeable no tratado puede causar complicaciones sustanciales en el largo plazo que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva,

EI, enfermedad vascular pulmonar, formación de aneurisma, tromboembolia y calcificación[68]. La posibilidad de complicaciones y la morbilidad y mortalidad tan bajas del procedimiento justifican el cierre del conducto arterioso permeable, incluso cuando el cortocircuito sea pequeño. En el lactante prematuro, el conducto permeable puede causar dificultad respiratoria e impedir la separación del ventilador mecánica. La indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandina, es efectiva hasta en el 79% de los lactantes prematuros[68]. También se ha obtenido cierto éxito con el consumo de ibuprofeno, pero todavía se desconocen los efectos de largo plazo en la enfermedad pulmonar crónica y la hipertensión pulmonar.

Cuando este tratamiento médico falla, se recomienda la intervención quirúrgica. En el lactante a término o el niño mayor, el cierre puede hacerse por ligadura quirúrgica u oclusión con un dispositivo. Por lo general, la cirugía implica una toracotomía izquierda pequeña o toracoscopia que permita ligar el vaso. Los dispositivos implantables, casi siempre espirales, permiten el cierre exitoso del conducto en el laboratorio de cateterismo como procedimiento ambulatorio. La anatomía del conducto y el tamaño del paciente son los factores clave para decidir si esta técnica es aplicable.

Aunque siempre se recomienda el cierre del conducto arterioso cuando existe como lesión aislada, el mantenimiento deliberado de la permeabilidad del conducto puede ser una medida salvadora de la vida en niños con formas complejas de cardiopatía congénita que tienen flujo sanguíneo pulmonar o sistémico dependiente del conducto, o en pacientes con mezcla obligada de las circulaciones arterial y venosa (trasposición de grandes arterias). La infusión intravenosa de prostaglandina E_1 ha sido muy efectiva para mantener la permeabilidad del conducto o reabrir el conducto en los recién nacidos. En la actualidad, este tratamiento se emplea siempre en los recién nacidos con sospecha de defectos cardíacos congénitos hasta que puedan trasladarse a un centro especializado donde se confirme un diagnóstico[68].

Defectos en el tabique interauricular. Cualquier abertura persistente que permita la desviación de la sangre a través del tabique interauricular se considera un defecto septal auricular. La anomalía puede ser única o múltiple y varía desde una pequeña abertura asintomática hasta una grande causante de síntomas. La tipología del defecto depende de su posición y puede incluir un defecto auricular secundario (la forma más frecuente), un defecto en el orificio primario, un defecto en el seno venoso o persistencia de la ventana oval (figura 32-25A). La anomalía es más frecuente en las niñas que en los

varones, con una proporción de hasta 2:1[68]. Hasta el 50% de los niños con cardiopatía congénita tienen un defecto septal auricular como parte del diagnóstico.

Muchos defectos en el tabique interauricular son asintomáticos y se descubren durante un examen médico de rutina a los pocos años de edad[72]. El cortocircuito intracardíaco casi siempre es de izquierda a derecha y puede aumentar con la edad, conforme aumenta la distensibilidad del ventrículo derecho. En la mayoría de los casos existe un cortocircuito moderado que causa dilatación de las cámaras cardíacas derechas y perfusión excesiva de la circulación pulmonar. El aumento en el volumen de sangre que debe expulsarse de las cámaras cardíacas derechas prolonga el cierre de la válvula pulmonar y produce una separación (división fija) de los componentes aórtico y pulmonar del segundo ruido cardíaco. Los niños con defectos auriculares no diagnosticados tienen riesgo de enfermedad vascular pulmonar, aunque esto es raro antes de los 20 años de edad. En casos raros, los lactantes con un cortocircuito grande desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva y falta de progreso, lo que obliga al cierre temprano del defecto[68, 72].

Es improbable que los defectos septales auriculares que miden 8 mm o más se cierren de manera espontánea. Los defectos más pequeños pueden mantenerse en observación en espera del cierre espontáneo en el niño pequeño. Sin embargo, se recomienda el cierre quirúrgico o a través de un catéter en niños con defectos persistentes para reducir el riesgo de largo plazo de enfermedad vascular pulmonar y arritmias auriculares[72]. Tanto el cierre con dispositivo por catéter como el quirúrgico son efectivos y de bajo riesgo. El empleo de la técnica transcatéter depende de la posición y tamaño del defecto. El cierre con esta técnica ha sido muy efectivo para defectos septales de tipo secundario pequeños a medianos y para la persistencia de la ventana oval. Los defectos en el seno venoso, a menudo relacionados con retorno venoso pulmonar anómalo parcial y defectos del orificio primario, requieren cierre quirúrgico. La cirugía incluye el empleo de circulación extracorpórea e hipotermia leve. La mayoría de los defectos puede cerrarse con el tejido septal natural del paciente o un parche de pericardio o material sintético. La incidencia de secuelas residuales o necesidad de una nueva intervención es muy baja si el cierre se hace durante los primeros 20 años de edad.

Defectos septales ventriculares. Un defecto septal ventricular es una abertura en el tabique interventricular causado por la separación incompleta de los ventrículos durante el desarrollo fetal temprano (figura 32-25B). Estos defectos pueden ser únicos o múltiples y se encuentran en cualquier sitio del

tabique interventricular. Los defectos septales ventriculares son la forma más frecuente de cardiopatía congénita, representan del 28% al 42% de todos los casos[73]. La distribución entre varones y mujeres es casi igual. Es posible que el defecto septal ventricular sea la única anomalía cardíaca o que se relacione con múltiples alteraciones cardíacas.

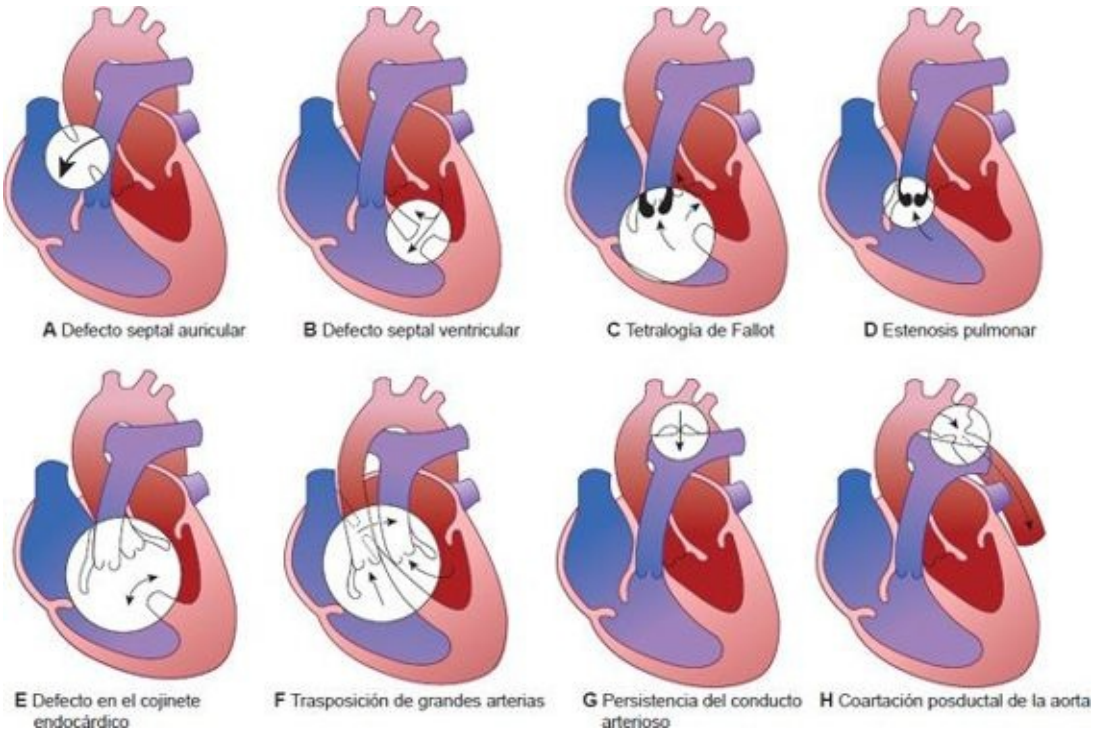


FIGURA 32-25 • Defectos cardíacos congénitos. (**A**) Defecto septal auricular. La sangre se desvía de izquierda a derecha. (**B**) Defecto septal ventricular. La sangre casi siempre se desvía de izquierda a derecha. (**C**) Tetralogía de Fallot. Incluye un defecto septal ventricular, dextroposición de la aorta, obstrucción al flujo de salida del ventrículo derecho e hipertrofia ventricular derecha. La sangre se desvía de derecha a izquierda. (**D**) Estenosis pulmonar, con disminución del flujo sanguíneo pulmonar e hipertrofia ventricular derecha. (**E**) Defectos en los cojinetes endocárdicos. La sangre fluye entre las cámaras del corazón. (**F**) Trasposición de grandes arterias. La arteria pulmonar nace del lado izquierdo del corazón y la aorta del lado derecho. (**G**) Persistencia del conducto arterioso. La sangre a alta presión de la aorta se desvía de nuevo a la arteria pulmonar. (**H**) Coartación posductal de la aorta.

El tabique interventricular tiene 2 orígenes: la hendidura interventricular del corazón tubular plegado que da lugar a la parte muscular del tabique y los cojinetes endocárdicos que se extienden para formar la porción membranosa del tabique. La porción membranosa superior del tabique es la última zona en cerrar, casi siempre para la séptima semana de gestación, y es ahí donde se encuentra la mayoría de los defectos. Los signos y síntomas de estas anomalías dependen del tamaño de la abertura y de la resistencia vascular pulmonar; van desde un soplo asintomático hasta la insuficiencia cardíaca congestiva[68].

El tamaño del defecto septal ventricular es un factor determinante del cortocircuito de izquierda a derecha, pero no es el único. La magnitud del cortocircuito también depende de la resistencia vascular pulmonar respecto a la resistencia vascular sistémica. En una comunicación pequeña (<5 cm^2), la presión más alta del VI impulsa el flujo sanguíneo a la izquierda y el tamaño del defecto limita la magnitud del cortocircuito. La mayoría de los niños con estas anomalías permanece asintomática y tiene bajo riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar.

En un cortocircuito más grande y sin restricción (casi siempre >1 cm^2), la presión de los ventrículos derecho e izquierdo se iguala y la magnitud del cortocircuito depende de la proporción entre la resistencia vascular pulmonar y la sistémica. En lactantes con grandes defectos septales ventriculares, después del nacimiento la resistencia vascular pulmonar puede mantenerse más alta de lo normal y es factible que en un principio, el tamaño del cortocircuito de izquierda a derecha sea limitado. Conforme continúa el descenso en la resistencia vascular pulmonar en las primeras semanas después del nacimiento por la involución normal de la media de las pequeñas arteriolas pulmonares, crece la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha. Al final se establece un cortocircuito de izquierda a derecha y aparecen las manifestaciones clínicas (p. ej., taquipnea, diaforesis, sobre todo durante la alimentación, y falta de progreso). En la mayoría de los casos durante la lactancia, la presión vascular pulmonar sólo se eleva un poco y el principal contribuyente a la hipertensión pulmonar es el aumento en el flujo pulmonar. En algunos lactantes con un defecto septal amplio, el grosor arteriolar pulmonar nunca disminuye. Con la exposición constante al flujo sanguíneo pulmonar elevado, se desarrolla enfermedad pulmonar vascular obstructiva. En pacientes sin tratamiento, la resistencia vascular pulmonar al final rebasa la resistencia sistémica. En este caso, el flujo del cortocircuito se revierte y el niño experimenta cianosis progresiva porque la sangre desoxigenada pasa del lado derecho al lado izquierdo del corazón. Estos síntomas, aunados a los cambios irreversibles en los vasos sanguíneos pulmonares, representan la forma en etapa final de la cardiopatía congénita, llamada *complejo de Eisenmenger*. Las personas que desarrollan este trastorno tienen una esperanza de vida cercana a 43 años, la causa de muerte es insuficiencia cardíaca progresiva[68].

El tratamiento de un defecto septal ventricular depende del tamaño de la anomalía, los trastornos hemodinámicos acompañantes y el cuadro clínico. Los niños con defectos pequeños o medianos pueden vigilarse sin intervenir si

no aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión pulmonar. Los defectos ventriculares no crecen, algunos se cierran de manera espontánea con el tiempo[72]. Por lo general, la ecocardiografía 2D detallada es adecuada para diagnosticar el tamaño y la posición de un defecto, así como para calcular las presiones pulmonares. Por lo general, el cateterismo cardíaco se reserva para casos en los que es necesario confirmar el grado de reversibilidad de la resistencia vascular pulmonar.

La insuficiencia cardíaca congestiva se trata con medicamentos. Los lactantes sintomáticos a veces requieren suplementos alimentarios o alimentación por sonda para favorecer el crecimiento y el desarrollo. En los lactantes sintomáticos en los que no puede hacerse la reparación completa por el tamaño u otras lesiones que complican el caso, es posible realizar un procedimiento paliativo para disminuir los síntomas. La colocación de una banda sintética alrededor de la arteria pulmonar principal puede reducir el flujo sanguíneo pulmonar hasta que sea factible la reparación completa. El cierre quirúrgico del defecto se completa con la colocación de un parche sintético o autólogo para ocluir la desviación por el tabique ventricular. Estos procedimientos casi siempre se hacen en forma electiva en el lactante o el niño pequeño, sus tasas de morbilidad y mortalidad son bajas. El cierre de los defectos septales ventriculares con un dispositivo a través de un catéter es un área de interés, pero la dificultad para situar con éxito los dispositivos ha limitado su aplicabilidad.

Defectos en el cojinete endocárdico. El conducto AV conecta las aurículas con los ventrículos durante el desarrollo cardíaco temprano. Los cojinetes endocárdicos rodean este conducto y aportan tejido a la parte inferior del tabique interauricular, la parte superior del tabique interventricular, la valva septal de la válvula tricúspide y la valva anterior de la válvula mitral[73].
Cualquier fallo en el desarrollo de estos tejidos genera un defecto en el cojinete endocárdico. Cerca del 3% de todas las anomalías cardíacas congénitas es un defecto en el cojinete endocárdico, con incidencia casi igual en varones y mujeres. Estos defectos tienen una relación marcada con el síndrome de Down y se encuentran hasta en el 50% de los niños con este síndrome[68].

Existen diversas variaciones en los defectos del cojinete endocárdico. La anomalía puede describirse como *parcial* o *completa*. La anatomía de la válvula AV determina el tipo. En los defectos parciales del conducto AV, los 2 anillos valvulares AV están completos y separados. El tipo más frecuente de

anomalías parciales del conducto AV es el del orificio primario, a menudo vinculado con una hendidura en la válvula mitral. En un defecto completo hay un orificio valvular AV común, junto con defectos en el tejido septal auricular y ventricular (figura 32-35E). Otras anomalías cardíacas pueden relacionarse con defectos en el cojinete endocárdico y la mayoría incluye posición anómala cardíaca y tetralogía de Fallot[74].

Desde el punto de vista fisiológico, los defectos del cojinete endocárdico producen alteraciones similares a las descritas para las anomalías en el tabique auricular o ventricular. La dirección y magnitud de un cortocircuito en un niño con un defecto en el cojinete endocárdico dependen de la combinación de las anomalías y de la resistencia vascular pulmonar y sistémica. Los efectos hemodinámicos de un defecto aislado en el orificio primario son los ya descritos para el defecto septal auricular. Estos niños permanecen casi asintomáticos durante la infancia. Con una anomalía completa en el conducto AV, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta cuando la resistencia vascular pulmonar desciende a causa de la desviación de izquierda a derecha a través de los defectos septales ventricular y auricular. Los niños con defectos completos a menudo son intolerantes a los esfuerzos, se fatigan con facilidad, tienen falta de progreso, padecen infecciones recurrentes y otros signos de insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo cuando el cortocircuito es grande. Si la lesión no se corrige, se producen hipertensión pulmonar y aumento en la resistencia vascular pulmonar.

El momento de la corrección de defectos en el cojinete endocárdico depende de la gravedad de la lesión y de los síntomas. En caso de un defecto en el orificio primario, la reparación quirúrgica casi siempre se planifica como un procedimiento electivo antes que el niño llegue a la edad escolar. La anomalía en el tabique auricular se cierra con un parche y se realiza valvuloplastia mitral, si existe insuficiencia de la válvula. La cirugía correctiva es necesaria para todos los defectos completos del conducto AV. Por lo general, se realiza a edad temprana en el lactante con un parche en ambos defectos septales, ventricular y auricular, además de separación del aparato valvular AV para crear válvulas mitral y tricúspide competentes. Los lactantes con síntomas graves a ameritan un procedimiento paliativo en el que se coloca una banda elástica a la arteria pulmonar principal para reducir el flujo sanguíneo pulmonar. Esto casi siempre mejora la capacidad del lactante para crecer y desarrollarse hasta que pueda realizarse una reparación completa. La reparación quirúrgica total de los defectos completos del conducto AV conllevan un riesgo bajo. En cerca del 11,7% de los niños es necesaria una nueva operación.

Estenosis pulmonar. La obstrucción del flujo sanguíneo del ventrículo derecho a la circulación pulmonar se denomina *estenosis pulmonar*. La obstrucción puede ocurrir como una lesión valvular aislada, dentro de la cámara ventricular derecha, en las arterias pulmonares o como combinación de estenosis en varias zonas. Es un defecto relativamente frecuente, se calcula que representa cerca del 10% de todos los casos de cardiopatía congénita y a menudo se relaciona con otras anomalías[72].

Los defectos valvulares pulmonares, el tipo más frecuente de obstrucción, casi siempre producen cierta alteración del flujo sanguíneo pulmonar e incremento del trabajo impuesto al ventrículo derecho (figura 32-25D). La mayoría de los niños con estenosis valvular pulmonar tienen estenosis leve que no se agrava con el tiempo. Estos niños permanecen casi asintomáticos y el diagnóstico se establece por el hallazgo de un soplo sistólico. La estenosis moderada o grave evoluciona con el tiempo, sobre todo antes de los 12 años de edad, por lo que estos niños ameritan un seguimiento cuidadoso. La estenosis pulmonar crítica en el recién nacido se manifiesta con cianosis por el cortocircuito de derecha a izquierda entre las aurículas e hipertensión ventricular derecha. Estos lactantes requieren prostaglandina E_1 para mantener la circulación a los pulmones a través del conducto arterioso[72].

La valvotomía pulmonar es el tratamiento de elección para todos los defectos valvulares con gradientes de presión mayores de 30 mm Hg entre el ventrículo derecho y la circulación pulmonar. La valvuloplastia con globo transcatéter ha sido muy exitosa para esta lesión. La estenosis en las arterias pulmonares periféricas también puede tratarse con angioplastia por globo[72]. En fecha reciente se han utilizado endoprótesis vasculares en niños con estenosis arterial pulmonar para mantener los vasos abiertos. Esto se emplea cuando hay fallo en la dilatación con globo[68].

Tetralogía de Fallot. La tetralogía de Fallot es la cardiopatía congénita cianótica más frecuente[68]. Como su nombre implica, consiste en 4 defectos relacionados:

1. Un defecto septal ventricular que afecta el tabique membranoso y la parte anterior del tabique muscular.
2. Dextroposición o desplazamiento a la derecha de la aorta, por lo que queda sobre el ventrículo derecho y se comunica con el defecto septal.
3. Obstrucción o estrechamiento de la vía de salida pulmonar, que incluye estenosis valvular pulmonar, reducción de tamaño del tronco pulmonar

o ambos.

4. Hipertrofia del ventrículo derecho por aumento del trabajo necesario para bombear la sangre por los conductos pulmonares obstruidos[75] (figura 32-25C).

Las variaciones del defecto incluyen cayado aórtico derecho y vena cava superior izquierda persistente. Cuando esto ocurre, el trastorno puede llamarse *pentalogía de Fallot*[68].

La cianosis se debe al cortocircuito de derecha a izquierda a través del defecto septal ventricular. La magnitud de la cianosis depende de la restricción del flujo sanguíneo en el lecho pulmonar. La obstrucción al flujo de salida ventricular derecho hace que la sangre desoxigenada del ventrículo derecho se desvíe por el defecto septal y se expulse a la circulación sistémica. El grado de obstrucción puede ser cambiante, aumenta durante períodos de estrés, lo que causa ataques de cianosis intensa («ataques de tetralogía»). Estas crisis casi siempre ocurren por la mañana durante el llanto, la alimentación o la defecación. Estas actividades aumentan el requerimiento de oxígeno del lactante. El llanto y la defecación pueden además elevar la resistencia vascular pulmonar, lo que intensifica el cortocircuito de derecha a izquierda y reduce el flujo sanguíneo pulmonar. En la crisis cianótica, el lactante experimenta cianosis aguda, hiperpnea, se encuentra irritable y diaforético. Más tarde, el lactante queda lánguido y puede perder la conciencia. La colocación del lactante en una posición genupectoral aumenta la resistencia vascular sistémica, lo que incrementa el flujo sanguíneo pulmonar y reduce el cortocircuito de derecha a izquierda. Durante una crisis de cianosis, los lactantes mayores y los niños a veces asumen la posición en cuclillas de manera espontánea, que funciona como la posición genupectoral para aliviar la crisis. El flujo turbulento por la vía de salida ventricular derecha estrecha produce un soplo sistólico de expulsión áspero característico. La auscultación durante una crisis cianótica revela la disminución o ausencia del soplo debido al descenso drástico en el flujo sanguíneo pulmonar[75].

Todos los niños con tetralogía de Fallot necesitan la corrección quirúrgica completa. Sin embargo, antes de la operación debe corregirse la anemia ferropénica para prevenir un accidente cerebrovascular. Se mantiene una vigilancia estrecha para detectar deshidratación a fin de prevenir las complicaciones trombóticas, puede administrarse propranolol para prevenir las crisis hipóxicas y, en caso de acidosis, bicarbonato de sodio y agonistas α-adrenérgicos.

Hoy en día se sugiere la reparación definitiva temprana en la lactancia en

la mayoría de los centros experimentados en cirugía intracardíaca en lactantes. Cuando existe cianosis extrema en un lactante pequeño o cuando también hay hipoplasia marcada de las arterias pulmonares, a veces es necesario un procedimiento paliativo para facilitar el flujo sanguíneo pulmonar. Esto se hace mediante la colocación de un cortocircuito prostético entre una arteria sistémica y la arteria pulmonar (cortocircuito de BlalockTaussig modificado). La dilatación con globo de la válvula pulmonar también puede resultar paliativa en algunos lactantes. La corrección total se realiza más tarde durante la lactancia o la infancia temprana. La reparación completa incluye cierre con parche del defecto septal ventricular y alivio de cualquier obstrucción a la vía de salida del ventrículo derecho. La reparación se conlleva una tasa de mortalidad menor del 3%, pero los pacientes necesitan seguimiento prolongado para detectar lesiones residuales, dilatación o disfunción ventricular derecha y arritmias[75]. También deben vigilarse porque el riesgo de EI persiste.

Trasposición de grandes arterias. En la trasposición de las grandes arterias, la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar se origina en el VI (figura 32-25F). La trasposición completa ocurre en uno de cada 4 000 nacidos vivos y es la razón más frecuente de referencia cardiológica pediátrica en las primeras 2 semanas de edad.

La cianosis es el síntoma inicial más frecuente, se produce porque la anomalía permite que la sangre venosa circule por el lado derecho del corazón y se circule de nuevo a los pulmones a través del VI y la arteria pulmonar principal[68]. En lactantes nacidos con este defecto, la supervivencia depende de la comunicación entre los lados derecho e izquierdo del corazón a través del conducto arterioso permeable o un defecto septal. El 50% de los lactantes con trasposición de grandes arterias tiene defectos septales ventriculares, pequeños en el 10%, y permiten la mezcla efectiva de la sangre. Debe administrarse prostaglandina E_1 a los recién nacidos en los que se sospecha esta lesión en un esfuerzo por mantener la permeabilidad del conducto arterioso. Puede recurrirse a la septotomía auricular con globo para aumentar el flujo sanguíneo entre los 2 lados del corazón. En este procedimiento se introduce un catéter con punta de globo en el corazón a través de la vena cava y luego por la ventana oval hasta la aurícula izquierda. A continuación, se infla el globo y se tira de él a través de la ventana oval, con lo que se aumenta el tamaño de la abertura.

La cirugía correctiva es esencial para la supervivencia prolongada. Un procedimiento de cambio arterial, la técnica de elección actual, conlleva tasas

de supervivencia mayores del 90%[68]. Es preferible realizar este procedimiento, que corrige la relación de los flujos sanguíneos sistémico y pulmonar, en las primeras 2 o 3 semanas de edad, antes del descenso posnatal en la resistencia vascular pulmonar. Las arterias coronarias se desplazan a la arteria grande izquierda y cualquier defecto septal ventricular se cierra durante el mismo procedimiento. Las complicaciones del procedimiento de cambio arterial incluyen insuficiencia coronaria, estenosis pulmonar supravalvular, insuficiencia neoaórtica y alteraciones de la frecuencia[74].

Coartación aórtica. La coartación aórtica es un estrechamiento localizado de la aorta, proximal (preductal), distal (posductal) u opuesto a la entrada del conducto arterioso (yuxtaductal, figura 32-25H). Cerca del 98% de las coartaciones son de tipo yuxtaductal. Se cree que la causa de la obstrucción es la constricción de tejido ductal anómalo que se extiende hasta la pared aórtica[72]. La anomalía es más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción de hasta 3:1. A menudo se relaciona con otras lesiones cardíacas congénitas, por lo general, válvula aórtica bicúspide en el 46%; además se encuentra en casi el 10% de los sujetos con síndrome de Turner, lo que sugiere un vínculo genético[68, 72].

El signo típico de la coartación aórtica es la disparidad en las pulsaciones y presión arterial entre brazos y piernas. Las pulsaciones femoral, poplítea y dorsal del pie son débiles o tardías con respecto a los pulsos saltones de los brazos y carótidas. En condiciones normales, la presión arterial sistólica medida en las piernas con el método de manguito es 10 a 20 mm Hg más alta que en los brazos. En la coartación, la presión en las piernas es menor y puede ser difícil de obtener. Los pacientes con coartación a menudo se identifican durante un estudio diagnóstico para hipertensión. La mayoría de las personas con coartación aórtica moderada se mantiene asintomática gracias a los vasos colaterales que se forman alrededor de la zona estrechada. Sin embargo, sin tratamiento la coartación causa hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo, con hipertensión sistémica significativa. Los lactantes con coartación grave tienen síntomas tempranos de insuficiencia cardíaca y pueden presentarse en condiciones críticas cuando se cierra el conducto. Si es posible, en este grupo se requieren la reapertura del conducto arterioso con prostaglandina E_1 y cirugía urgente[72].

Lo ideal es que los niños con coartación que genera un gradiente de presión arterialentre brazos y piernas de 20 mm Hg o más reciban tratamiento antes de los 2 años de edad para disminuir la probabilidad de hipertensión

persistente[72]. La corrección quirúrgica suele incluir resección del segmento estrecho de la aorta y anastomosis terminoterminal entre el tejido sano. Por lo general, esto puede hacerse sin circulación extracorpórea, con una tasa de mortalidad cercana a cero. También se ha empleado la angioplastia con globo, con o sin colocación de endoprótesis, aunque la presencia de gradientes residuales y la confiabilidad del acceso quirúrgico han limitado esta técnica[68, 72]. Las complicaciones más frecuentes después de la reparación de la coartación son hipertensión persistente y coartación recidivante. Las tasas de mortalidad quirúrgica aumentan si existe algún defecto relacionado.

Anatomía funcional de ventrículo único. Varias formas de cardiopatía congénita compleja generan un solo ventrículo funcional. Puede haber un ventrículo único derecho o izquierdo, o un ventrículo con morfología indeterminada. La anatomía funcional de ventrículo único es la forma más frecuente de cardiopatía congénita diagnosticada durante la etapa fetal por la incapacidad para obtener la vista de 4 cámaras en la ecografía prenatal de rutina. El síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda es la forma más frecuente de anatomía con ventrículo único derecho. La atresia de la válvula tricúspide es la causa más frecuente de un VI único. Se han descrito varias formas más de ventrículo de entrada doble, pero todas las formas de este trastorno tienen efectos patológicos similares y siguen una vía común de intervención[68].

Todas las formas de anatomía con ventrículo único incluyen una cámara mezcladora común de la sangre venosa pulmonar y sistémica, con grados variables de cianosis. El ventrículo único debe irrigar las circulaciones pulmonar y sistémica[68]. La magnitud del flujo sanguíneo en cada circulación depende de la resistencia en cada sistema. Conforme la resistencia vascular pulmonar cae, se genera preferencia hacia el flujo en la circulación pulmonar y se reduce la circulación sistémica. En algunos defectos, como el síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda, el flujo sistémico depende del conducto arterioso permeable. Los recién nacidos con esta lesión casi siempre se presentan con cianosis extrema y síntomas de insuficiencia cardíaca cuando el conducto empieza a cerrarse[72].

Aunque la anatomía funcional de ventrículo único no puede repararse por completo, la paliación quirúrgica de estos defectos ha sido uno de los logros más innovadores en la intervención para cardiopatía congénita. El objetivo de la paliación quirúrgica es redirigir el retorno venoso directamente a la arteria pulmonar y permitir que el ventrículo único suministre sangre oxigenada a la circulación sistémica. Esto se logra en una serie de 2 o 3 intervenciones

quirúrgicas por etapas durante los primeros años de edad del niño. En la actualidad se practica la operación de Fontan y Baudet modificada. El objetivo es evitar el paso por el lado derecho del corazón, por lo que la sangre venosa sistémica se dirige a las arterias pulmonares; esto permite que el ventrículo único bombee a la circulación sistémica. También se recurre al trasplante cardíaco para las formas más complejas de la cardiopatía congénita con ventrículo único (figura 32-26).

Las tasas de supervivencia para los niños con formas complejas de cardiopatía con ventrículo único han mejorado mucho, pero los resultados de largo plazo aún son inciertos. La disfunción ventricular, arritmias y trombosis son muy frecuentes en esta población de pacientes. La definición de las estrategias terapéuticas médicas y quirúrgicas para estos pacientes se mantiene como un área de investigación activa en la cardiología pediátrica y la cirugía cardíaca[68, 76].

Adultos con cardiopatía congénita

El tratamiento exitoso de la cardiopatía congénita en la población pediátrica ha dado origen a una población creciente de adultos sobrevivientes con diversas lesiones cardíacas congénitas reparadas, no reparadas y paliadas. Un estudio epidemiológico sobre la prevalencia y distribución por edad de la cardiopatía congénita identificó una prevalencia de 6 por cada 1000 adultos[77, 78].

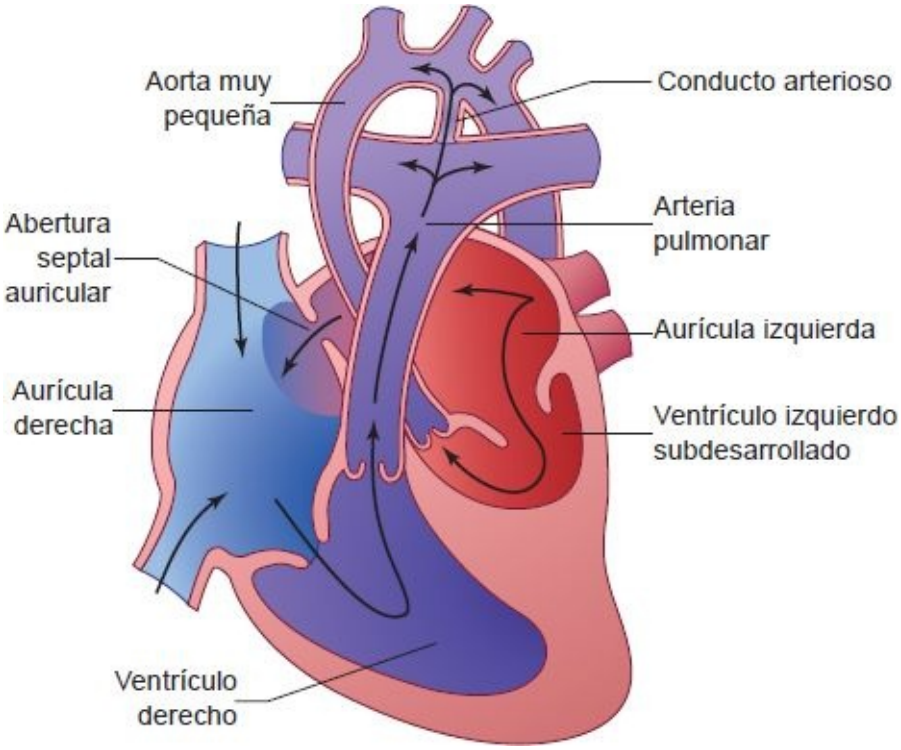


FIGURA 32-26 • Anatomía funcional de ventrículo único con VI subdesarrollado y aorta ascendente pequeña. Debido a la marcada disminución en la distensibilidad ventricular izquierda, la mayor parte de la sangre venosa pulmonar que regresa a la aurícula izquierda se desvía de izquierda a derecha en la aurícula. La sangre arterial pulmonar fluye hacia las arterias pulmonares y también de derecha a izquierda a través del conducto arterioso permeable hacia la aorta.

Aunque la mayoría de los adultos con cardiopatía congénita se sometió a tratamiento y quizá a cirugía durante la infancia, la mayoría de los defectos cardíacos congénitos debe considerarse como una enfermedad crónica que requiere vigilancia y atención de largo plazo. Sólo las lesiones más sencillas, como la persistencia del conducto arterioso y el defecto septal auricular del tabique secundario no complicado, pueden considerarse reparados por completo[79]. Las preocupaciones fisiológicas crónicas incluyen arritmias, trastornos hemodinámicos, complicaciones de la cianosis prolongada, endocarditis, lesiones residuales y la necesidad de una nueva operación. También es factible que la anomalía cardíaca tenga implicaciones significativas en otros aspectos de la salud, como la tolerancia al ejercicio, cirugía no cardíaca y embarazo. También es preciso considerar varios aspectos psicosociales importantes, como los logros neurocognitivos, empleo, posibilidad de contratar un seguro, planificación familiar, observancia terapéutica y comprensión del trastorno subyacente y los riesgos. La esperanza de vida con algunas de las lesiones más complejas (p. ej., síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda) se desconoce porque los sobrevivientes de mayor edad hasta ahora nacieron en la década de 1980. Ha surgido una nueva especialidad médica creciente para suministrar a los adultos con cardiopatía congénita los servicios especializados que necesitan por parte de médicos que comprendan las complejidades de sus problemas cardíacos y otros aspectos de la atención a la saludo del adulto.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki, también conocida como *síndrome de ganglio linfático mucocutáneo*, es un trastorno febril agudo de niños pequeños. El Dr. Tomisaku Kawasaki fue el primero en describirlo en 1967 en Japón: afecta la piel, cerebro, ojos, articulaciones, hígado, ganglios linfáticos y el corazón. Esta enfermedad es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños pequeños, del 15% al 25% de los casos causan aneurismas o ectasias en las arterias coronarias que pueden causar infarto de miocardio, muerte súbita o insuficiencia coronaria crónica[80]. Cada año se hospitalizan más de 4000 niños con enfermedad de Kawasaki en Estados Unidos[80]. Más del 80% de los

pacientes con este trastorno tiene 4 años de edad o menos, con una proporción entre varones y mujeres de 1,5:1. Aunque es más frecuente en Japón, la enfermedad afecta niños de muchas etnias, ocurre en todo el mundo y su frecuencia va en aumento.

Patogénesis

La enfermedad se caracteriza por vasculitis (o sea, inflamación de los vasos sanguíneos) que comienza en los vasos pequeños (arteriolas, vénulas y capilares) y avanza hasta afectar algunas de las arterias más grandes, como las coronarias. Se desconoce la causa y patogénesis exactas de la enfermedad, pero se cree que es de origen inmunitario[54]. Durante la fase aguda de la enfermedad se han detectado alteraciones inmunitarias, como aumento en la activación de células T cooperadoras y concentraciones altas de mediadores inmunitarios y anticuerpos que destruyen las células endoteliales. Se formuló la hipótesis de que algún antígeno desconocido, quizá un agente infeccioso frecuente, desencadena la respuesta inmunitaria en un niño con predisposición genética.

Manifestaciones clínicas

La evolución clínica de la enfermedad se describe en 3 fases: aguda, subaguda y convalencencia[54,80]. La *fase aguda* comienza con fiebre de inicio súbito, seguida de conjuntivitis, exantema, compromiso de la mucosa bucal, enrojecimiento e inflamación de manos y pies, además de crecimiento de los ganglios linfáticos cervicales (figura 32-27). La fiebre casi siempre es alta, alcanza los 40 °C o más, tiene un patrón errático en espigas, no responde a los antibióticos y persiste por 5 días o más. La conjuntivitis es bilateral, comienza poco después de la fiebre, persiste durante todo el período febril y puede durar hasta 4 a 8 semanas. No hay exudado, secreción ni ulceración conjuntival, lo que la distingue de muchos otros tipos de conjuntivitis. Por lo general, el exantema es eritematoso intenso y puede adquirir varias formas, la más frecuente es la urticarial no pruriginosa con grandes placas eritematosas, o un tipo semejante al sarampión. Aunque el exantema casi siempre es generalizado, puede acentuarse en las regiones centrales o periféricas. Algunos niños tienen exantema perianal con distribución en la zona del pañal. Las manifestaciones bucofaríngeas incluyen fisuras en los labios, eritema difuso de la bucofaringe e hipertrofia de las papilas linguales, lo que crea una apariencia en «fresa». Las manos y pies se encuentran inflamados y dolorosos, con enrojecimiento de palmas y plantas. El exantema, las manifestaciones

bucofaríngeas y los cambios en manos y pies aparecen 1 a 3 días después del inicio de la fiebre y casi siempre desaparecen cuando ésta cede. El compromiso ganglionar es la característica menos constante de la enfermedad. La adenopatía es cervical y unilateral con un único ganglio linfático crecido y firme, por lo general, mayor de 1,5 cm de diámetro.

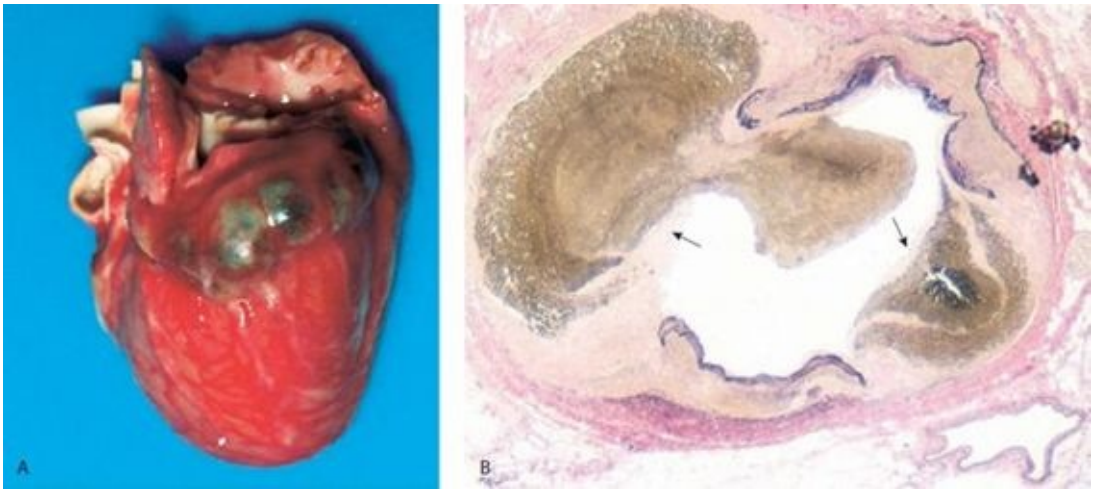


FIGURA 32-27 • Enfermedad de Kawasaki. (**A**) El corazón de un niño que murió por enfermedad de Kawasaki muestra aneurismas arteriales coronarios conspicuos. (**B**) En corte microscópico de una arteria coronaria del mismo paciente se indican con flechas los pequeños aneurismas ocupados con trombos (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 468). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La *fase subaguda* comienza con la defervescencia sintomática y dura hasta que todos los signos de la enfermedad desaparecen. Durante la fase subaguda comienza la descamación de la piel en las puntas de los dedos de manos y pies, y avanza hasta afectar toda la superficie de palmas y plantas. En algunos niños hay descamación en parches en zonas distintas a las manos y pies. La etapa de convalecencia persiste desde la resolución completa de los síntomas hasta que desaparecen todos los signos de inflamación. Por lo general, esto tarda 8 semanas, aunque los cambios inflamatorios en las arterias coronarias pueden persistir hasta por 4 años.

Además de las principales manifestaciones que aparecen en la etapa aguda de la enfermedad, existen varios rasgos menos específicos de la misma que incluyen artritis, uretritis y piuria, manifestaciones gastrointestinales (p. ej., diarrea, dolor abdominal), hepatitis e hidropesía vesicular. Existen artritis y artralgia en casi el 30% de los niños con la enfermedad, caracterizadas por inflamación articular simétrica que afecta articulaciones grandes y pequeñas. En casi todos los niños hay compromiso del sistema nervioso central,

caracterizado por irritabilidad intensa y labilidad del estado de ánimo.

El compromiso cardíaco es la manifestación más importante de la enfermedad de Kawasaki. Cerca del 15% al 25% de los niños desarrollan alteraciones coronarias, manifestadas por dilatación arterial coronaria y desarrollo de aneurisamas, confirmadas en la ecocardiografía 2D. Las manifestaciones del compromiso arterial coronario incluyen signos y síntomas de isquemia de miocardio y raras veces, infarto de miocardio manifiesto o ruptura de un aneurisma. También puede haber pericarditis, insuficiencia mitral, derrames pericárdicos, miocarditis, endocarditis, insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca y arritmias. La tasa de mortalidad estimada por enfermedad de Kawasaki es del 2% y, por lo general, se debe al compromiso cardíaco, casi siempre durante la fase de convalecencia de la enfermedad, por trombosis o aneurismas arteriales coronarios[54].

Diagnóstico y tratamiento

No hay una prueba diagnóstica específica para la enfermedad de Kawasaki, por lo tanto, el diagnóstico se hace con base en el cuadro clínico y acorde con las directrices publicadas[54, 80]. Las direc ebre persistente al menos por 5 días sin otra causa, acompañada de al menos 4 manifestaciones principales: cambios orales que pueden incluir eritema ao fisuras labiales, lengua en fresa y eritema de la mucosa bucal; conjuntivitis bilateral no exudativa; exantema polimorfo, casi siempre troncal, no vesicular; cambios en las extremidades que incluyen eritema y edema de manos y pies, así como descamación de dedos en manos y pies 1 a 3 semanas después del inicio de la enfermedad; y linfadenopatía cervical, a menudo unilateral, con al menos un ganglio con diámetro de 1,5 cm[54]. Las radiografías torácicas, ECG y ecocardiografía 2D se emplean para detectar el compromiso arterial coronario y seguir su evolución. La angiografía coronaria puede emplearse para determinar la magnitud del compromiso arterial coronario.

La gammaglobulina intravenosa (2 g/kg en infusión única) y el ácido acetilsalicílico se consideran las mejores medidas terapéuticas para prevenir las alteraciones coronarias en los niños con enfermedad de Kawasaki. Durante la fase aguda de la enfermedad, el ácido acetilsalicílico casi siempre se administra en dosis altas (80 mg/kg a 100 mg/kg al día dividida en 4 tomas) por sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos. Después de controlar la fiebre se reduce la dosis (3 mg/kg a 5 mg/kg al día, dosis única), el fármaco se administra por sus efectos contra la agregación plaquetaria hasta por 8 semanas[54].

Las recomendaciones para la evaluación cardíaca de seguimiento (pruebas de esfuerzo y a veces angiografía coronaria) se basan en la magnitud de los cambios coronarios. Se recomienda el tratamiento anticoagulante para los niños con aneurismas coronarios múltiples o grandes. Se recomiendan algunas restricciones en las actividades, como los deportes competitivos, en algunos niños con alteraciones coronarias significativas[54, 80].

RESUMEN

Los defectos cardíacos congénitos se originan durante el desarrollo cardíaco fetal, que ocurre durante las semanas 3 a 8 después de gestación y reflejan la etapa de desarrollo al momento del fenómeno causal. Varios factores contribuyen al desarrollo de anomalías cardíacas congénitas: influencias genéticas y cromosómicas, virus y agentes ambientales como los fármacos y la radiación. A menudo se desconoce la causa exacta del defecto. Estas alteraciones son relativamente frecuentes y son la causa más frecuente de muerte vinculada con un defecto congénito.

La cardiopatía congénita puede carecer de

efectos o puede afectar mucho la función del corazón. Algunos defectos crean un cortocircuito de sangre del lado derecho al izquierdo del corazón o del izquierdo al derecho. Los cortocircuitos de izquierda a derecha casi siempre aumentan el volumen del lado derecho del corazón y la circulación pulmonar; los cortocircuitos de derecha a izquierda trasladan sangre desoxigenada del lado derecho del corazón al izquierdo, lo que diluye el contenido de oxígeno que se expulsa a la circulación sistémica y causa cianosis. La dirección y la magnitud del cortocircuito dependen del tamaño y posición del defecto que conecta ambos lados del corazón y de la diferencia en la resistencia entre los 2 lados de la circulación. La cardiopatía congénita a menudo se clasifica en defectos que causan cianosis y los que producen poca o ninguna cianosis. Según la gravedad del defecto, la anomalía congénita es susceptible al tratamiento médico o quirúrgico. En los niños con defectos

graves a menudo están indicados ambos tipos de tratamiento.

La enfermedad de Kawasaki es un trastorno febril agudo de niños pequeños que afecta la piel, cerebro, ojos, articulaciones, hígado, ganglios linfáticos y el corazón. La enfermedad puede generar aneurismas en las arterias coronarias y es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en los niños pequeños.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un hombre de 45 años de edad acude a la sala de urgencias, se queja de dolor torácico retroesternal que también percibe en el hombro izquierdo. Está disneico y tiene náuseas. Su presión arteriales 160/90 mm Hg y su frecuencia cardíaca es de 100 l/min. La ECG muestra elevación del segmento ST en las derivaciones II, III y aVF. Se le administra oxígeno, ácido acetilsalicílico y nitroglicerina. Los análisis sanguíneos revelan incremento de CK-MB y TnI.

   A. ¿Cuál es la causa probable de los síntomas de este paciente?

   B. ¿Cuál es la relevancia de los cambios en el segmento ST?

   C. ¿Cuál es la importancia del aumento en la CK-MB y la TnI? D. Relacione las acciones del ácido acetilsalicílico, la nitroglicerina y el oxígeno con el tratamiento del trastorno de este sujeto.

2. Una mujer de 50 años de edad acude porque tiene disnea paroxística nocturna y ortopnea, palpitaciones y fatiga. La ecocardiografía demuestra que la válvula mitral está inmóvil y engrosada, las valvas anterior y posterior se mueven juntas; el llenado diastólico temprano del ventrículo es lento y existe crecimiento de la aurícula izquierda.

   A. ¿Cuál es la causa probable de los síntomas de esta mujer?

B. Explique la relevancia patológica del llenado diastólico temprano lento, la dilatación de la aurícula izquierda y las palpitaciones.

C. Con base en los hallazgos ecocardiográficos, ¿qué tipo de soplo cardíaco esperaría encontrar en esta paciente?

D. ¿Qué parte de la circulación (sistémica o pulmonar) esperaría que se alterara conforme avance el trastorno mitral de esta paciente?

3. Un lactante masculino de 4 meses de edad es traído a la clínica pediátrica por su madre. Refiere que en las últimas semanas notó que los labios, boca y uñas de manos y pies de su hijo han adquirido un color gris azulado. También señala que parece cansarse con facilidad e incluso el amamantar parece agotarlo. A últimas fechas ha tenido varias crisis en las que de pronto adquiere un color azul, tiene dificultad para respirar y se torna muy irritable. Durante uno de estos ataques quedó lánguido y pareció desmayado por un corto tiempo. La ecocardiografía revela engrosamiento de la pared ventricular derecha con superposición de la aorta, un defecto septal ventricular subaórtico amplio y estrechamiento de la salida pulmonar con estenosis de la válvula pulmonar.

A. ¿Cuál es el diagnóstico probable de este lactante?

B. Describa el cortocircuito sanguíneo que se produce en este trastorno y su relación con el desarrollo de cianosis.

C. La creación quirúrgica de una comunicación entre la aorta y la arteria pulmonar puede realizarse como un procedimiento paliativo en los lactantes con hipoplasia marcada de la arteria pulmonar, y la cirugía correctiva se practica más tarde, en la infancia. Explique cómo este procedimiento aumenta el flujo sanguíneo a los pulmones.

Referencias

1. Ganziano T. A., Gaziano J. M. (2012). Global burden of cardiovascular disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.) *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1–20). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M., et al. (2010). Heart disease and stroke statistics—2010 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 121, e1–e170.
3. LeWinter M. M., Tischler M. D. (2012). Pericardial diseases. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1651–1671). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
4. Ariyarajah V., Spodick D. H. (2007). Acute pericarditis: Diagnostic cues and common electrocardiographic manifestations. *Cardiology in Review* 15, 24–30.

5. Imazio M., Brucato A., Maestroni S., et al. (2011). Prevalence of C-Protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis. *Circulation* 123, 1092–1097.
6. Antman E. M., Anbe D. T., Armstrong P. W., et al. (2004). ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 110, e82–e293.
7. Guyton A., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 195–196, 246–253). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
8. Canty J. M. (2012). Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1049–1075). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
9. Opie L. H., Hasenfuss G. (2012). Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 459–486). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
10. Myers J (2010). Exercise testing. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al., (Eds.), *Cardiac nursing* (6th ed., pp. 420–435). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Connolly H. M., Oh J. K. (2005). Echocardiography. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 200–276). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
12. Udelson J. E., Dilsizian V., Bonow R. O. (2012). Nuclear cardiology. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 293–339). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
13. Kong R. Y. (2012). Cardiovascular magnetic resonance. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 340–361. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
14. Taylor A. J. (2012). Computed tomography of the heart. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 362–382). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
15. Davidson C. J., Bonow R. O. (2012). Cardiac catheterization. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 383–440). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
16. Falk E., Fuster V. (2011). Atherothrombosis: Disease burden, activity, and vulnerability. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1215–1223). New York: McGraw-Hill.
17. Badiman J., Ibanez B., Fuster V., et al. (2011). Coronary thrombosis: Local and systemic factors. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1224–1236). New York: McGraw-Hill.
18. Aouizerat B., Gardner P., Altman G. (2010). Atherosclerosis, Inflammation, and acute coronary syndrome. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing* (6th ed., pp. 111–126). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Cavusoglu E., Sharma S. K., Frishman W. (2001). Unstable angina pectoris and non q wave myocardial infarction. *Heart Disease* 3, 116–130.
20. Mirvis D. M., Goldberger A. L. (2012). Electrocardiography. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 26–167). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
21. Antman E. M., Morrow D. A. (2012). ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features; and ST-elevation myocardial infarction: Management. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D, et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1087–1110, 1111–1171). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
22. Cannon C. P., Braunwald E. (2012). Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp.1178–1209). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
23. Smith S. C. Jr, Feldman T. E., Hirshfeld J. W. Jr, et al. (2006). ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update

for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 113, 156–175.
24. Popma J. J., Bhatt D. (2012). Percutaneous coronary and valvular interventions. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1270–1300). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
25. Levine G. N., Berer P. B., Cohen D. J., et al. (2006). Newer pharmacotherapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: A guide for pharmacists and other health care professionals. *Pharmacotherapy* 26, 1537–1556.
26. Eagle K. A., Guyton R. A., Davidoff R., et al. (2004). ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 110, 1168–1176.
27. Epstein A. E., Dimarco J. P., Ellenbogen K. A., et al. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 guideline for device based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Journal of the American College Cardiology* 51, 1–62.
28. Thompson P. D. (2012). Exercise-based, comprehensive rehabilitation. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1036–1041). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
29. Morrow D. A., Boden W. B. (2012). Stable ischemic heart disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1210–1269). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
30. Gibbons R. J., Abrams J., Chatterjee K., et al. (2007). 2007 Focused update on the ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. *Journal of American Academy of Cardiology* 50, 2264–2274.
31. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., et al. (2006). Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 113, 1807–1816.
32. Hershberger R. E., Cowan J., Morales A., et al. (2009). Progress with genetic cardiomyopathies: Screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2, 253–261.
33. Moran B. J., McKenna W. J., Danielson G. K., et al. (2003). ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* 24, 1965–1991.
34. Ho C. Y., Seidman C. E. (2006). A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 113, 858–862.
35. Marian A. J., Brugada R., Roberts R. (2011). Cardiovascular diseases caused by genetic abnormalities. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1783–1826). New York: McGraw-Hill.
36. Saffitz J. E. (2008). The heart. In Rubin E., Strayer D. E. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 465–474). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
37. Anderson E. L. (2006). Arrhythmic right ventricular dysplasia. *American Family Physician* 73, 1391–1398.
38. Mestroni L., Gilbert E., Lowes B., et al. (2011). Dilated cardiomyopathies. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 821–836). New York: McGraw-Hill.
39. Pinney S., Mancini D. (2011). Myocarditis and specific cardiomyopathies. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 876–893). New York: McGraw-Hill.
40. Baughman K. L. (2006). Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas criteria. *Circulation* 113, 593–595.
41. Magnani J. W., Dec G. W. (2006). Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 113, 876–890.
42. Pyatt J. R., Dubey G. (2010). Peripartum cardiomyopathy: Current understanding, comprehensive management review and new developments. *Post Graduate Medical Journal* 87, 34–39.
43. Mandal D., Mandal S., Mukherjee D., et al. (2011). Pregnancy and subsequent pregnancy outcomes in peripartum cardiomyopathy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 37(3), 222–227.
44. Pearson G. D., Veille J. C., Rahimtoola S., et al. (2000). Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) Workshop Recommendations and Review. *Journal of the American Medical Association* 283, 1183–1188.

45. Tarkin J. M., Khetyar M, Kaski J. C. (2008). Management of Takotsubo syndrome. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 22, 71–77.
46. Karchmer A. W. (2012). Infective endocarditis. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1540–1560). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
47. Le K., Sahail M., Friedman P., et al. (2011). Clinical predictors of cardiovascular implantable electronic device-related infective endocarditis. *PACE* 34, 450–459.
48. Holcomb S. (2005). Infective endocarditis guidelines assist in early identification. *Nurse Practitioner* 30(11), 7–17.
49. Haldar S., O'Gara P. (2006). Infective endocarditis: Diagnosis and management. *Cardiovascular Medicine* 3(6), 310–317.
50. Devlin R. K., Andrews M. M., von Reyn C. F. (2004). Recent trends in infective endocarditis: Influence of case definitions. *Current Opinion in Cardiology* 19, 134–139.
51. Wilson W., Taubert K. A., Gewitz M., et al. (2008). Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *JADA* 139(1) 3s–24s.
52. Badour L., Wilson W., Bayor A. (2005). Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 111, 394–433.
53. Raju B. S., Turi Z. G. (2012). Rheumatic fever. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.). *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1868–1875). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
54. Forte-Villa A., Mandell B. G. (2012). Rheumatic diseases and the cardiovascular system. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.). *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1876–1892). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
55. Otto C. M. Bonow R. O. (2012). Valvular heart disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1553–1632). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
56. Carabello B. A. (2011). Mitral stenosis. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1884–1913). New York: McGraw-Hill.
57. Bonow R. O., Carabello B. A., Chatterjee K., et al. (2006). ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 114, e84–e231.
58. Adams D. H., Carabello B. A., Castillo J. G. (2011). Mitral valve regurgitation. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1721–1737. New York: McGraw-Hill.
59. Freeman R. V., Otto C. M. (2011). Aortic valve disease. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1692–1720). New York: McGraw-Hill.
60. Freeman R. V., Otto C. M. (2005). Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111, 3316–3326.
61. Parolari A., Tremoli E., Cavalotti L., et al. (2011). Do statins improve outcomes and delay the progression of non-rheumatic calcific aortic stenosis? *Heart* 97, 523–529.
62. Van Praagh R. (2006). Embryology. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 13–25). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
63. Freed M. D. (2006). Fetal and transitional circulation. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 75–79). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
64. Pierpont M. E., Basson C. T., Benson D. W., et al. (2007). Genetic basis for congenital heart defects: Current knowledge. *Circulation* 115, 1–24.
65. Jenkins K. J., Correa A., Feinstein J. A., et al. (2007). Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge. *Circulation* 115, 2995–3014.
66. Nadas A. S., Fyler D. C. (2006). Hypoxemia. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 97–101). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
67. Webb G.D. Samllhorn J. F., Therrien J., et al. (2012). Congenital heart disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*

(9th ed., pp. 1411–1467). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
68. Brown D. W. Fulton D. R. (2011). Congenital heart disease in children and adolescents. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1827–1883). New York: McGraw-Hill.
69. Colan S. D. (2006). Cardiomyopathies. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 415–445). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
70. Wilson W., Taubert K. A., Gewitz M., et al. (2007). Prevention of infective endocarditis. *Circulation* 10^6, 1–20.
71. Nishimura R. A., Carabello Y., Faxon D. P., et al. (2008). ACC/AHA 2008 guideline update on valvular disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologist, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118(8),887–896.
72. Keane J. F., Geva T., Fyler D. C. (2006). Atrial septal defect, ventricular septal defect, coarctation of the aorta, single ventricle, pulmonary stenosis. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 527–558, 603–616, 627–644, 743–752). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
73. Marx G. R., Fyler D. C. (2006). Endocardial cushion defects. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 663–674). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
74. Fulton D. R., Fyler D. C. (2006). d-Transposition of the great arteries. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 645–662). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
74. LoBreitbart R. E., Fyler D. C. (2006). Tetralogy of Fallot. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 559–580). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
76. Cashen K., Gupta P., Lai-Lieh M., et al. (2011). Infants with single ventricle physiology in the emergency department: Are physicians prepared? *The Journal of Pediatrics* 159, 273–277.
77. Marelli A. J., Mackie A. S., Ionescu-Ittu R., et al. (2007). Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation* 115, 163–172.
78. Aboulhosn J. A. Child J. S. (2011). Congenital heart disease in adults. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1884–1913). New York: McGraw-Hill.
79. Landzberg M. (2006). Adult congenital heart disease. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 833–841). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
80. Fulton D. R., Newburger J. W. (2006). Kawasaki disease. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 401–413). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la conducción y frecuencia cardíacas

www.meddics.com

33

Jaclyn Conelius

SISTEMA CARDÍACO DE CONDUCCIÓN
Potenciales de acción
Fases del potencial de acción
Respuestas rápida y lenta
Períodos refractarios absolutos y relativos
Electrocardiografía
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y LA CONDUCCIÓN CARDÍACAS
Mecanismos de arritmias y trastornos de la conducción
Tipos de arritmias y trastornos de la conducción
Arritmias del nodo sinusal
Arritmias de origen auricular
Arritmias de la unión
Trastornos de la conducción y frecuencia ventricular
Síndrome de QT largo y taquicardia helicoidal
Arritmias ventriculares
Trastornos de la conducción auriculoventricular
Tipos hereditarios de arritmias
Métodos diagnósticos

ECG superficial
Vigilancia ECG Holter
Grabadora ECG cíclica implantable
Prueba de esfuerzo
Pruebas electrofisiológicas

Tratamiento

Tratamiento farmacológico
Intervenciones eléctricas
Ablación e intervenciones quirúrgicas

El músculo cardíaco es único por su capacidad de generar y conducir con rapidez sus propios impulsos eléctricos o potenciales de acción. Estos potenciales de acción estimulan las fibras de todo el miocardio. La generación y conducción de impulsos producen corrientes eléctricas débiles que se extienden por todo el cuerpo. Son estos impulsos los que se registran en una ecocardiografía. Los trastornos en la generación y conducción del impulso cardíaco varían desde arritmias benignas hasta los que causan una alteración grave en la función cardíaca con muerte súbita.

SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el sistema de conducción cardíaca, incluidas las 5 fases del potencial de acción cardíaco.
- Delinear un trazo ECG y señalar el origen de los elementos del mismo.

En ciertas áreas del corazón, las células miocárdicas se modifican para convertirse en células especializadas del sistema de conducción. Estas células especializadas tienen la capacidad de iniciar y conducir impulsos[1]. El sistema de conducción es el que mantiene la eficiencia de bombeo del corazón. Las células marcapasos especializadas generan impulsos a una frecuencia más rápido que las células de otros tipos de tejido cardíaco y el tejido de conducción transmite estos impulsos a mayor velocidad que otros tipos de células cardíacas. Gracias a estas propiedades, un sistema de conducción

normal controla la frecuencia del corazón.

El sistema especializado estimulante y de conducción del corazón consiste en el nodo senoauricular (SA), en el que se genera un impulso rítmico; las vías internodales entre las aurículas y los ventrículos; el nodo auriculoventricular (AV) y el haz de His, que conduce el impulso de las aurículas a los ventrículos; y las fibras de Purkinje, que conducen los impulsos por todo el tejido de los ventrículos derecho e izquierdo (figura 33-1).

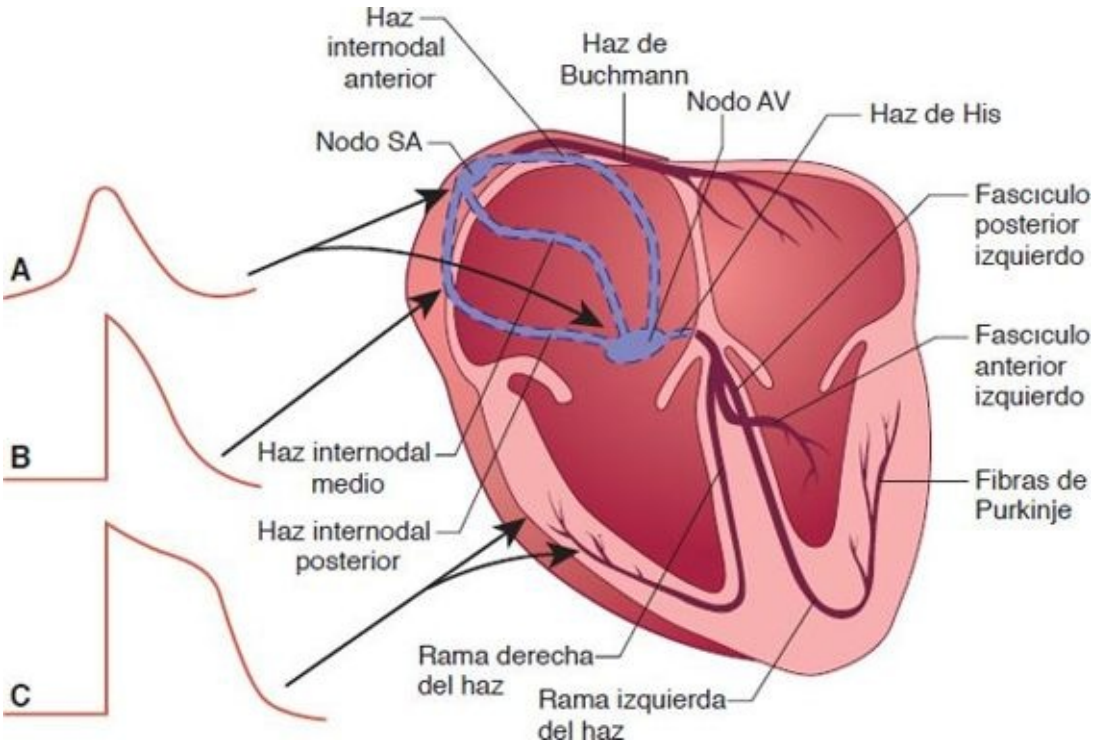


FIGURA 33-1 • Sistema de conducción del corazón y potenciales de acción. (**A**) Potencial de acción de los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV); (**B**) potencial de acción muscular auricular; (**C**) potencial de acción del músculo ventricular y las fibras de Purkinje.

El corazón tiene 2 sistemas de conducción: uno que controla la actividad auricular y uno que controla la actividad ventricular. La conducción auricular comienza en el nodo SA, que tiene la frecuencia intrínseca de disparo más rápido (60 lpm a 100 lpm) y actúa como el marcapasos normal del corazón. Es una franja fusiforme de tejido muscular especializado de 10 mm a 20 mm de largo y de 2 mm a 3 mm de ancho, situada en la pared posterior de la aurícula derecha, justo debajo de la abertura de la vena cava superior y a menos de 1 mm de la superficie epicárdica[2]. Se ha sugerido que no hay una célula individual en el nodo SA que funcione como marcapasos, sino que las células nodales sinusales emiten descargas sincrónicas por la estimulación

mutua[3]. Como resultado, el disparo de las células de emisiones más rápidas se enlentece por las de descarga más lenta y la frecuencia de disparo de las células lentas se acelera por influencia de las células rápidas, lo que produce la sincronización de sus frecuencias de disparo y esto no permite que la conducción de las aurículas a los ventrículos sea demasiado rápida.

Los impulsos que se originan en el nodo SA se transmiten por las aurículas al nodo AV. Debido a la localización anatómica del nodo SA, la progresión de la despolarización auricular sigue una dirección inferior, izquierda y un poco posterior, y la aurícula derecha se despolariza un poco antes que la izquierda[1, 3]. Existen 3 vías internodales entre el nodo SA y el nodo AV: los haces anterior (de Bachmann), medio (de Wenckebach) y posterior (de Thorel). Estos 3 haces se unen antes de llegar al nodo AV. Este haz muscular grande se origina a lo largo del borde anterior del nodo SA y transcurre hacia atrás, alrededor de la aorta hacia la aurícula izquierda[1, 4].

La unión AV conecta los 2 sistemas de conducción y establece una conducción unidireccional entre las aurículas y los ventrículos. El nodo AV es una estructura ovoide compacta que mide alrededor de 1 mm × 3 mm × 5 mm y se localiza en la pared posterior, un poco debajo del endocardio auricular derecho, anterior a la abertura del seno coronario y justo por arriba de la inserción de la valva septal de la válvula tricúspide[1, 4]. Es importante señalar que en todo el corazón sano, excepto el nodo AV, el músculo auricular está separado del músculo ventricular para impedir el disparo de impulsos cardíacos inadecuados.

El nodo AV se divide en 3 regiones funcionales:

- La región AN o de transición, situada entre las aurículas y el resto del nodo.
- La región N o medial (o sea, el propio nodo).
- La región NH, en la que las fibras nodales se fusionan con el haz de His, que es la porción superior del sistema especializado de conducción[1, 5].

En la porción AN del nodo, las fibras auriculares se conectan con fibras de la unión muy pequeñas del nodo mismo. La velocidad de conducción por las fibras AN y N es muy baja (casi la mitad de la del músculo cardíaco normal), lo que retrasa mucho la transmisión del impulso[1, 4]. Existe un retraso adicional cuando el impulso se transmite por la región N hacia la región NH, que se conecta con el *haz de His* (también llamado *haz AV*). Este retraso proporciona una ventaja mecánica, ya que las aurículas completan la expulsión de sangre antes que comience la contracción ventricular. En condiciones normales, el

nodo AV es la única conexión entre los sistemas de conducción auricular y ventricular. Su principal trabajo es coordinar la conducción auricular y ventricular. Si se bloqueara la transmisión de los impulsos por el nodo AV, las aurículas y los ventrículos se contraerían de manera independiente.

El *sistema de Purkinje*, que inicia la conducción ventricular, tiene fibras grandes que permiten la conducción rápida. Una vez que el impulso entra al sistema de Purkinje, se extiende casi de inmediato al ventrículo completo (0,03 s)[1]. Esta rapidez de conducción por todo el sistema de Purkinje es necesaria para la expulsión rápida y eficiente de sangre del corazón. Las fibras del sistema de Purkinje se originan en el nodo AV y luego forman el haz de His, que se extiende por el tejido fibroso entre las válvulas cardíacas y en el sistema ventricular. Debido a su proximidad con la válvula aórtica y el anillo valvular mitral, el haz de His está predispuesto a la inflamación y depósito de detritos calcificados que pueden interferir con la conducción del impulso[1]. El haz de His penetra en las *ramas derecha* e *izquierda* que se extienden a ambos lados del tabique interventricular. Las ramas de las arterias coronarias descendentes anterior y posterior irrigan el haz de His, lo que vuelve su conducción menos susceptible al daño isquémico, a menos que el daño sea excesivo[2]. Las ramas del haz se distribuyen por los tejidos subendocárdicos hacia los músculos papilares y luego se subdividen en fibras de Purkinje, que se ramifican y se distribuyen por las paredes externas de los ventrículos. El tronco principal de la rama izquierda se extiende 1 cm o 2 cm antes de dividirse en múltiples ramas a su entrada al área septal para separarse además en 2 segmentos: los *fascículos izquierdos posterior* y *anterior*. En el sistema de conducción sano, estas fibras de Purkinje transmiten el impulso casi al mismo tiempo al endocardio ventricular derecho e izquierdo.

Cuando las fibras nodales AV no se estimulan, emiten descargas una frecuencia intrínseca de 40 lpm a 60 lpm, las fibras de Purkinje emiten de 15 a 40 descargas por min. Aunque el nodo AV y el sistema de Purkinje tienen la capacidad de controlar la frecuencia del corazón, en condiciones normales no lo hacen porque la frecuencia de descarga del nodo SA es mucho más rápida. Cada vez que el nodo SA emite una descarga, el impulso se conduce al nodo AV y las fibras de Purkinje, y hace que éstos emitan una descarga. El nodo AV puede asumir la función de marcapasos del corazón en caso que el nodo SA no emita descargas y el sistema de Purkinje puede asumir la función de marcapasos ventricular si el nodo AV no conduce impulsos de las aurículas a los ventrículos. En estas circunstancias, la frecuencia cardíaca también refleja la frecuencia intrínseca de descarga de las estructuras prevalecientes.

PUNTOS CLAVE

SISTEMA CARDÍACO DE CONDUCCIÓN

- En condiciones normales, los impulsos generados en el nodo SA, que tiene la frecuencia de descarga más alta, y se propagan por el nodo AV hacia el sistema de Purkinje en los ventrículos.
- Los potenciales de acción cardíacos se dividen en 5 fases: fase 0, el ascenso rápido del potencial de acción; fase 1 o repolarización temprana; fase 2 o meseta; fase 3 o período de repolarización final; y fase 4 o período de repolarización diastólica.

Potenciales de acción

Un potencial de acción es un cambio secuencial en el potencial eléctrico que ocurre a través de una membrana celular cuando se produce la excitación que se conduce por las aurículas y los ventrículos. Estos potenciales o diferencias de voltaje, a menudo llamados potenciales de membrana, representan el flujo de corriente producido por el paso de iones a través de conductos iónicos en la membrana celular. Los iones sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}) son los principales portadores de carga en las células miocárdicas. Cada vez se considera más probable que los trastornos en los conductos iónicos y la interrupción del flujo de estos iones portadores de corriente estén vinculados con el origen de las arritmias cardíacas y los trastornos de la conducción.

Los potenciales de acción pueden dividirse en 3 fases:

1. Estado en reposo o no excitado.
2. Despolarización.
3. Repolarización.

Durante la fase de reposo, las células cardíacas mantienen un potencial de membrana en reposo que varía entre −60 mV y −90 mV. El signo negativo previo al voltaje indica que el interior de la membrana tiene carga negativa en relación con el exterior (figura 32-2A). Aunque existen distintos tipos de iones en el interior y el exterior de la membrana, el potencial de membrana depende sobre todo del Na^+ y el K^+, así como de la permeabilidad de la membrana a éstos iones. Durante la fase de reposo del potencial de membrana, ésta

mantiene permeabilidad selectiva al K^+ y es casi impermeable al Na^+. Como resultado, el K^+ difunde fuera de la célula en favor de su gradiente de concentración, lo que causa una pérdida relativa de iones positivos del interior de la membrana. El resultado es una distribución desigual de la carga, con la negatividad en el interior y la positividad en el exterior.

La *despolarización* es el período (medido en milisegundos [ms]) durante el cual se revierte la polaridad del potencial de membrana. Ocurre cuando la membrana celular se vuelve selectivamente permeable de manera súbita a un ion portador de corriente, como el Na^+, lo que permite su entrada a la célula y cambia el potencial de membrana, que se vuelve positivo en el interior y negativo en el exterior (figura 32-2B).

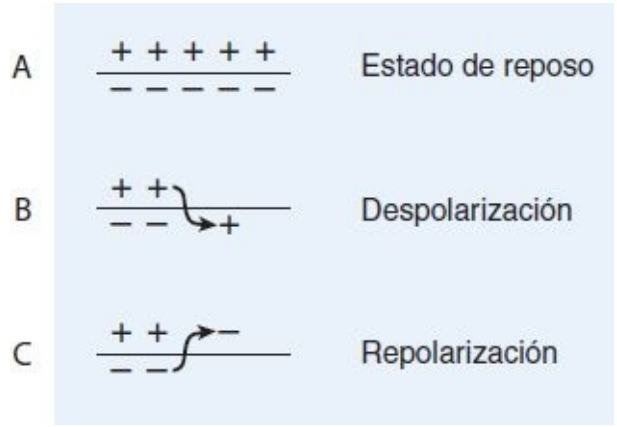


FIGURA 33-2 • El flujo de la carga durante la generación del impulso en el tejido excitable. En el estado de reposo (**A**), las cargas opuestas están separadas por la membrana celular. La despolarización (**B**) representa el flujo de la carga a través de la membrana; y la repolarización (**C**) señala el regreso del potencial de membrana a su estado de reposo.

La *repolarización* es el restablecimiento del potencial de membrana en reposo. Es un proceso complejo y algo lento, incluye el flujo de salida de cargas eléctricas de la célula y el regreso del potencial de membrana a su estado de reposo[6]. Durante la repolarización, la permeabilidad de la membrana para K^+ aumenta de nuevo, lo que permite que el K^+ con carga positiva salga a través de la membrana. Este desplazamiento hacia el exterior elimina cargas positivas del interior de la célula; por tanto, el voltaje a través de la membrana se vuelve negativo de nuevo en el interior y positivo en el exterior (figura 32-2C). La bomba de sodio-potasio dependiente de trifosfatasa de adenosina (ATPasa) ayuda a la repolarización mediante el bombeo de las cargas positivas hacia fuera a través de la membrana celular y el regreso de K^+ hacia el interior de la membrana[7].

Fases del potencial de acción

Los potenciales de acción en el músculo cardíaco casi siempre se dividen en 5 fases:

1. *Fase 0*: ascenso o despolarización rápida.
2. *Fase 1:* período de repolarización rápida.
3. *Fase 2*: meseta
4. *Fase 3:* período de repolarización final rápida.
5. *Fase 4:* despolarización diastólica (figura 33-3B).

El músculo cardíaco tiene 3 tipos de conductos iónicos de membrana que contribuyen a los cambios en el voltaje que ocurren durante las distintas fases del potencial de acción cardíaco. Son los conductos rápidos de Na^{+}, conductos lentos de calcio (Na^{2+}) y conductos de K^{+}.

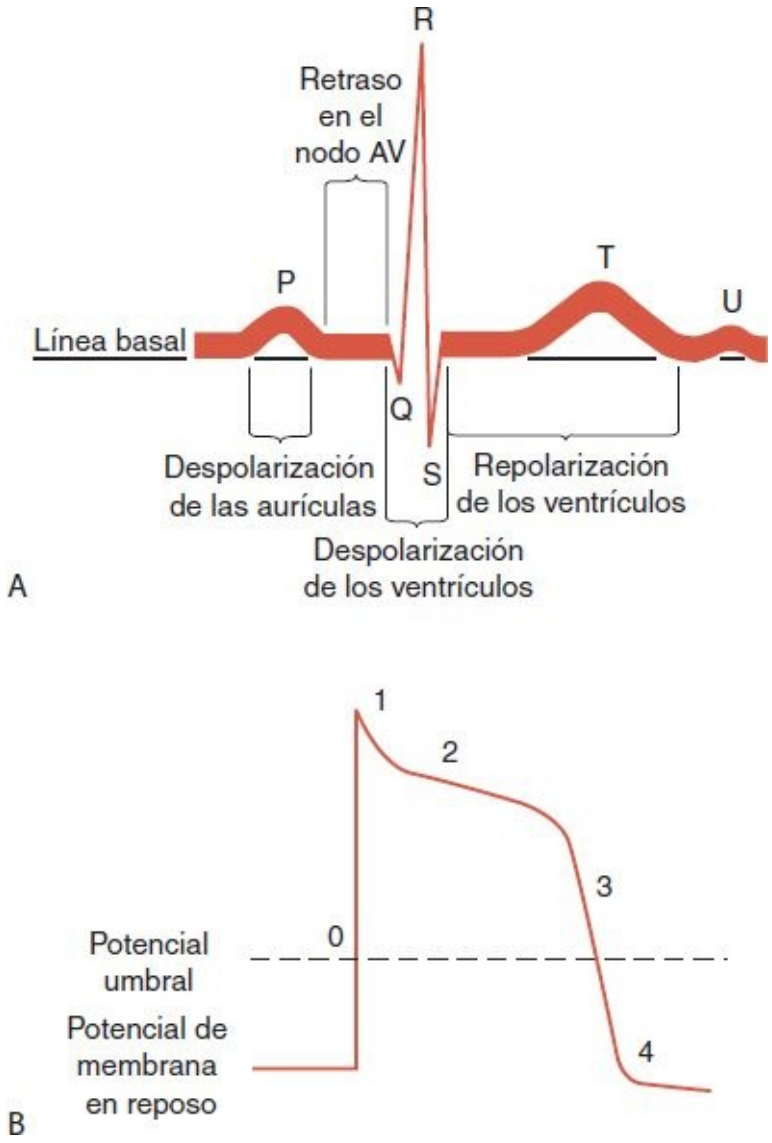


FIGURA 33-3 • Relación entre (**A**) la electrocardiografía y (**B**) las fases del potencial de acción ventricular.

Durante la *fase 0*, se estimula a los conductos de Na^+ de la membrana celular para abrirse, lo que permite la entrada rápida de Na^+; esto ocurre en el músculo auricular y ventricular, y en las fibras de Purkinje. El punto en que los conductos de Na^+ se abren se llama *umbral de despolarización.* Cuando la célula llega a este umbral, se produce la entrada rápida de Na^+. El exterior de la célula queda con carga negativa en relación con el interior celular muy positivo. Esta entrada de Na^+ produce un cambio rápido en el potencial de membrana dirigido a la polaridad positiva, lo que genera la espiga eléctrica y ascenso excesivo durante la fase 0 del potencial de acción[2, 6]. El potencial de membrana cambia desde un valor cercano a90 mV hasta +20 mV. La

despolarización rápida que comprende la fase 0 es la causa del complejo QRS en la electrocardiografía (ECG) (figura 33-3A). La despolarización de una célula cardíaca tiende a producir despolarización de las células adyacentes porque la espiga de voltaje de la célula que se despolariza abre los conductos de Na^+ en las células cercanas. Por lo tanto, cuando una célula cardíaca se estimula y se despolariza, se propaga una onda de despolarización por el corazón, célula por célula.

La *fase 1* ocurre en el pico del potencial de acción y señala la desactivación de los conductos rápidos de Na^+ con un descenso súbito en la permeabilidad al sodio. Se cree que la ligera pendiente descendente se debe a la entrada de una pequeña cantidad de iones cloruro con carga negativa y salida de potasio.[2] La disminución de la positividad intracelular reduce el potencial de membrana a un nivel cercano a 0 mV, a partir del cual surge la meseta, o fase 2.

La *fase 2* representa la meseta del potencial de acción. Si la permeabilidad al K^+ aumentara hasta su nivel en reposo para este momento, como sucede en las fibras nerviosas o el músculo esquelético, la célula se repolarizaría con rapidez. En lugar de eso, la permeabilidad al K^+ es baja, lo que permite que la membrana se mantenga despolarizada durante toda la meseta de la fase 2. La entrada concurrente de Ca^{2+} a la célula por los conductos lentos de Ca^{2+} contribuye a la meseta de la fase 2[2, 6]. Los iones calcio que entran al músculo durante esta fase también tienen un papel clave en el proceso contráctil. Estas características únicas de la meseta fase 2 generan el potencial de acción del músculo cardíaco (varios cientos de milisegundos), que dura 3 a 15 veces más que el del músculo esquelético y produce una contracción más prolongada, en consecuencia[1]. La meseta de la fase 2 coincide con el segmento ST de la ECG.

La *fase 3* refleja la repolarización rápida y comienza con el descenso del potencial de acción. Durante el período de repolarización de la fase 3, los conductos lentos de Ca^{2+} se cierran y la entrada de Ca^{2+} y Na^+ cesa. Existe un aumento agudo en la permeabilidad al K^+, lo que contribuye al desplazamiento rápido de K^+ al exterior y restablecimiento del potencial de membrana en reposo (-90 mV). Al final de la fase 3, la distribución de K^+ y Na^+ normaliza el estado de reposo de la membrana. La onda T de la ECG corresponde a la fase 3 del potencial de acción.

La *fase 4* representa el potencial de membrana en reposo. Durante esta fase, la actividad de la bomba de Na^+/K^+-ATPasa contribuye al mantenimiento del potencial de membrana en reposo mediante el transporte de Na^+ fuera de la

célula y el regreso del K^+ hacia el interior. La fase 4 corresponde a la diástole[2].

Respuestas rápida y lenta

Existen 2 tipos principales de potenciales de acción en el corazón: la respuesta rápida y la respuesta lenta. La *respuesta rápida* ocurre en las células miocárdicas normales de las aurículas, los ventrículos y las fibras de Purkinje (figura 33-4A). Se caracteriza por la abertura de conductos de Na^+ dependiente de voltaje llamados *conductos rápidos de sodio*. Las células cardíacas de respuesta rápida no inician potenciales de acción en condiciones normales. Las células de respuesta rápida tienen un potencial de reposo constante, despolarización rápida y luego un período más largo de despolarización sostenida antes de la repolarización. Esto permite la conducción rápida del impulso a las células adyacentes. Las fibras miocárdicas con respuesta rápida son capaces de conducir actividad eléctrica a frecuncias relativamente rápidas (0,5 m/s a 5,0 m/s), lo que representa un factor de alta seguridad para la conducción[8].

La *respuesta lenta* ocurre en el nodo SA, que es el marcapasos natural del corazón, y las fibras de conducción del nodo AV (figura 33-4B). La característica distintiva de estas células marcapasos es la despolarización espontánea en la fase 4. La permeabilidad de la membrana de estas células permite el escape lento al interior de la corriente a través de los conductos lentos durante la fase 4. Esta fuga continúa hasta que se alcanza el umbral para la descarga, momento en el cual la célula se despolariza de manera espontánea. En condiciones normales, la respuesta lenta, a veces llamada *corriente de calcio*, no contribuye mucho a la despolarización de las aurículas y los ventrículos. Su papel principal en las células auriculares y ventriculares normales es permitir la entrada de calcio para el mecanismo de excitacióncontracción que acopla la actividad eléctrica con la contracción muscular.

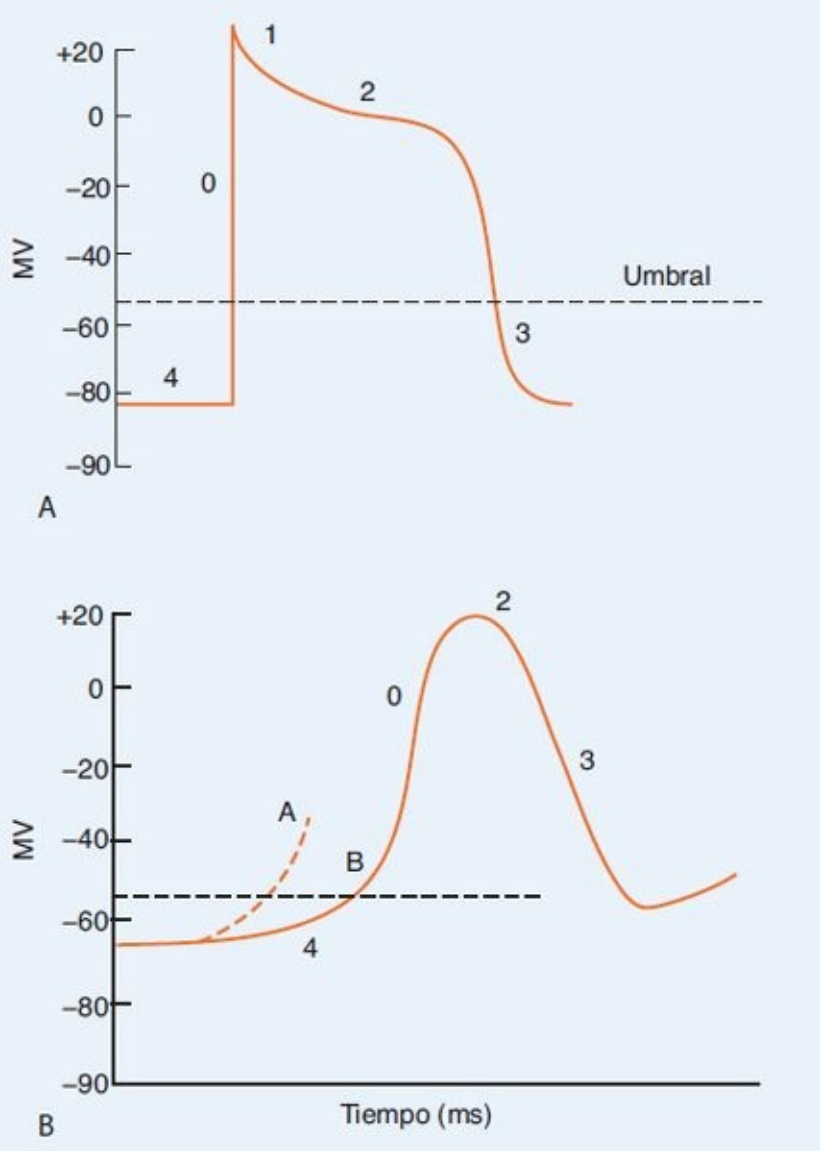


FIGURA 33-4 • Cambios en el potencial de acción registrado en una célula miocárdica de respuesta rápida (**A**) y de los nodos SA y AV de respuesta lenta **(B**). Las fases del potencial de acción se identifican con números: fase 4, potencial de membrana en reposo; fase 0, despolarización; fase 1, período breve de repolarización; fase 2, meseta; y fase 3 repolarización. La respuesta lenta se caracteriza por una elevación espontánea lenta en la fase 4 del potencial de membrana hasta el umbral; tiene menor amplitud y duración que la respuesta rápida. El aumento del automatismo (**A**) se produce cuando aumenta la velocidad de despolarización en la fase 4.

La velocidad con la que las células marcapasos emiten descargas varía con el potencial de membrana en reposo y la pendiente de la despolarización de la fase 4 (figura 33-3). Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) elevan la frecuencia cardíaca porque aumentan la pendiente o la frecuencia de despolarización en la fase 4. La acetilcolina, un mediador parasimpático, reduce la frecuencia cardíaca porque disminuye la pendiente de la fase 4.

La respuesta rápida del músculo auricular y ventricular puede convertirse en una respuesta de marcapasos lenta en ciertas condiciones. Por ejemplo, esta conversión puede ocurrir de manera espontánea en sujetos con enfermedad coronaria grave, en áreas del corazón en las que el suministro sanguíneo está muy reducido. Los impulsos generados por estas células pueden generar latidos ectópicos y arritmias graves.

Períodos refractarios absolutos y relativos

La acción de bombeo del corazón requiere la contracción y relajación alternadas. Existe un período en el potencial de acción durante el cual la membrana no puede estimularse para generar otro potencial de acción (figura 33-5). Este período, llamado *período refractario absoluto* o *efectivo*, incluye las fases 0, 1 y 2, y parte de la fase 3. Durante este intervalo, la célula no puede despolarizarse de nuevo en ninguna circunstancia. Esto actúa como margen de seguridad cardíaca a fin de prevenir cualquier estímulo o la generación de latidos adicionales. Cuando la repolarización regresó el potencial de membrana por debajo del umbral, aunque aún no sea el potencial de membrana en reposo (−90 mV), la célula es capaz de responder a un estímulo mayor de lo normal. Esta condición se conoce como *período refractario relativo*. El período refractario relativo comienza cuando el potencial de membrana en la fase 3 alcanza el umbral y termina justo antes del final de la fase 3. Después del período refractario relativo existe un intervalo corto llamado *período excitatorio supranormal*, durante el cual un estímulo débil puede inducir una respuesta. Este período va desde la parte final de la fase 3 hasta el inicio de la fase 4. Durante ese período es que se desarrollan las arritmias cardíacas[8].

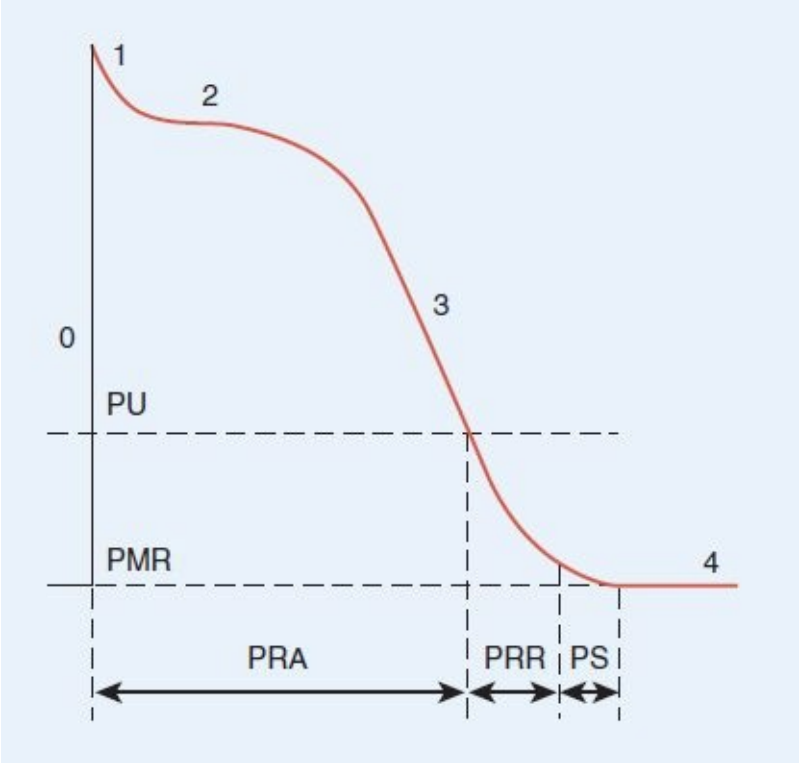


FIGURA 33-5 • Diagrama de un potencial de acción de una célula muscular ventricular que muestra el potencial umbral (PU), el potencial de membrana en reposo (PMR), el período refractario absoluto (PRA), período refractario relativo (PRR) y el período supranormal (PS).

En el músculo esquelético, el período refractario de es muy corto con respecto a la contracción, por lo que puede iniciarse una contracción antes que termine la primera y esto produce una contracción tetánica sumada. En el músculo cardíaco, el período refractario absoluto es casi tan largo como la contracción misma, lo que asegura que no pueda iniciarse una segunda contracción hasta que la primera se complete. La mayor duración del período refractario absoluto es importante para mantener la contracción alternada con la relajación, esencial para la acción de bombeo del corazón y para prevenir las arritmias mortales.

Electrocardiografía

La ECG es un registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón o una imagen del corazón mientras se contrae. La corriente eléctrica generada por el corazón se extiende por el cuerpo hasta la piel, donde puede percibirse con electrodos en sitios apropiados, amplificarse y presentarse en un osciloscopio o registro gráfico.

Los puntos de desviación en una ECG se designan con las letras P, Q, R, S, y T. La onda P representa la despolarización del nodo SA y las aurículas; el complejo QRS (o sea, del inicio de la onda Q al final de la onda S) muestra la despolarización ventricular; y la onda T representa la repolarización ventricular. La línea isoeléctrica entre la onda P y la onda Q representa la despolarización del nodo AV, las ramas y el sistema de Purkinje. La repolarización auricular ocurre durante la despolarización ventricular y queda oculta en el complejo QRS. La figura 33-6 muestra la actividad eléctrica del sistema de conducción en un trazo ECG.

La ECG registra la diferencia potencial en la carga entre 2 electrodos conforme las ondas de despolarización y repolarización avanzan por el corazón y se conducen a la superficie de la piel. La forma del trazo en el registro depende de la dirección en la que el impulso se propaga por el músculo cardíaco en relación con el sitio del electrodo. Una onda de despolarización que se mueve hacia el electrodo de registro se marca como una desviación positiva, ascendente. Por el contrario, si el impulso se propaga en sentido contrario al electrodo de registro, la desviación es hacia abajo o negativa. Cuando no hay flujo o cambio entre los electrodos, el potencial es cero y se registra una línea recta en la línea basal de la gráfica.

Por convención se obtiene el registro en 12 derivaciones (6 derivaciones en extremidades y 6 derivaciones torácicas) para la ECG diagnóstica; cada una proporciona una vista única de las fuerzas eléctricas del corazón desde una posición distinta en la superficie del cuerpo. Las 6 derivaciones de las extremidades perciben las corrientes eléctricas a su paso por el corazón en el plano frontal o vertical. Los electrodos se conectan con las 4 extremidades o zonas representativas en el cuerpo cerca de los hombros y la parte inferior torácica o abdominal. El potencial eléctrico registrado en cualquier extremidad debe ser el mismo, sin importar el punto en la extremidad donde se coloque el electrodo. Las 6 derivaciones torácicas proporcionan una vista de las corrientes eléctricas a su paso por el corazón en el plano horizontal. Se mueven a distintas posiciones en el pecho, incluidos los bordes esternales derecho e izquierdo y la superficie anterior izquierda (figura 33-7). La derivación de la extremidad inferior derecha se usa como electrodo de tierra[8]. Cuando está indicado, pueden aplicarse más electrodos en otras áreas del cuerpo, como la espalda o la región anterior derecha del tórax.

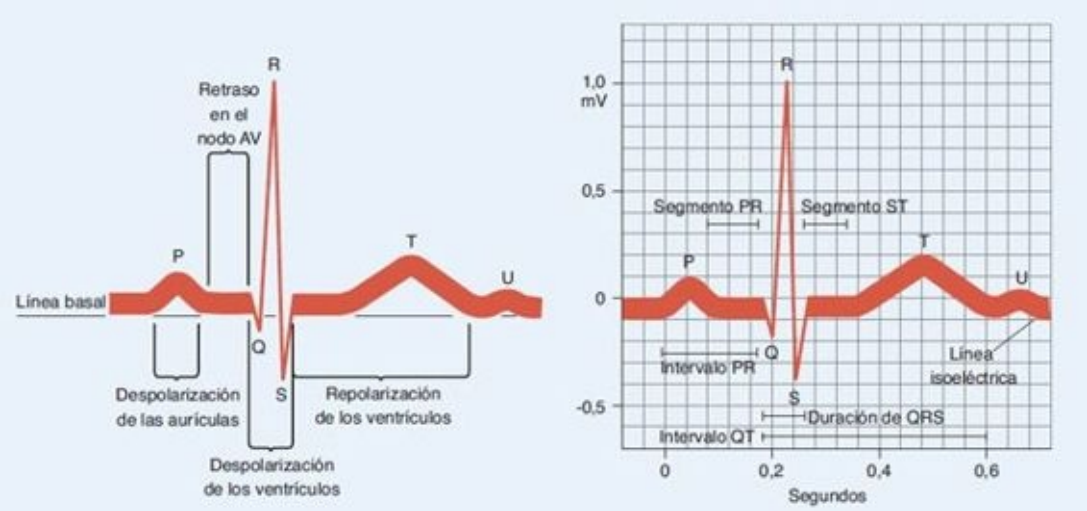


FIGURA 33-6 • Diagrama de la ECG (derivación II), y despolarización y repolarización representativas de las aurículas y los ventrículos. La onda P representa la despolarización auricular, el complejo QRS la despolarización ventricular y la onda T la repolarización ventricular. La repolarización auricular ocurre durante la despolarización ventricular y queda oculta bajo el complejo QRS.

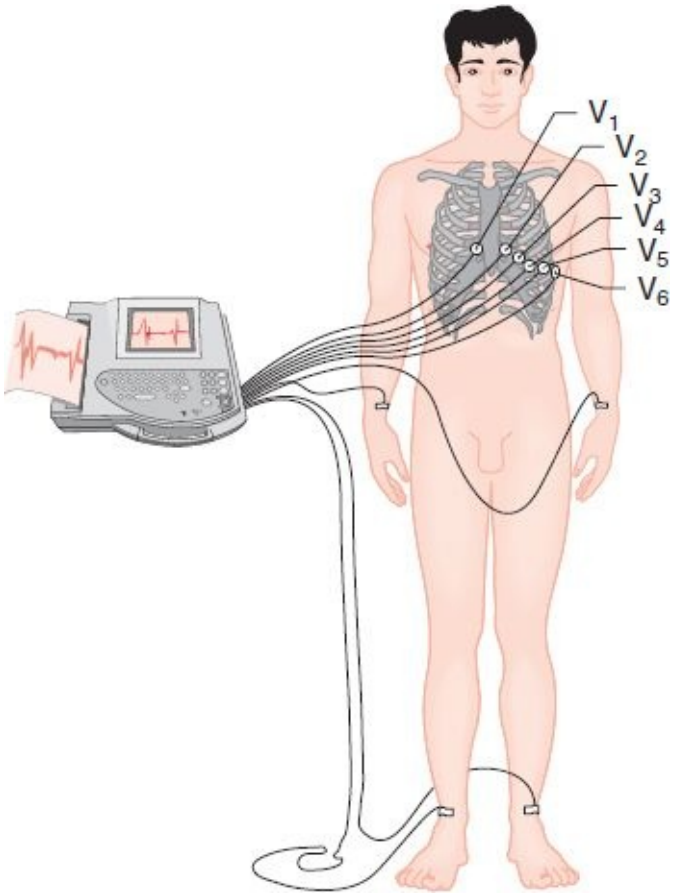


FIGURA 33-7 • Colocación de electrodos para las derivaciones de las extremidades y precordiales. Los electrodos de las extremidades pueden situarse en cualquier parte de los brazos y piernas. Los electrodos

torácicos se sitúan de la siguiente manera: *V1* en el cuarto espacio intercostal en el borde esternal derecho; *V2*, en el cuarto espacio intercostal, en el borde esternal derecho; *V3* a la mitad entre *V2* y *V4* en una línea recta; *V4*, quinto espacio intercostal izquierdo sobre la línea media clavicular; *V5*, quinto espacio intercostal izquierdo sobre la línea axilar anterior; *V6*, en el quinto espacio intercostal izquierdo en la línea media axilar (de Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., y cols. (Eds.). (2010). *Cardiac nursing* (6ª ed., p. 304). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque la colocación exacta y la selección de las derivaciones son aspectos importantes en la vigilancia ECG, hay muchos estudios que identificaron 2 errores frecuentes: colocación inexacta de los electrodos y selección incorrecta de las derivaciones para situaciones clínicas específicas[9]. La colocación incorrecta de los electrodos puede cambiar mucho la morfología del complejo QRS, lo que conduciría a un diagnóstico incorrecto de arritmias cardíacas o falta de detección de defectos en la conducción existentes. También puede hacer que las personas reciban tratamientos inadecuados que pueden ser dañinos.

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), que incluye angina inestable e infarto de miocardio (IM) con o sin elevación del segmento ST, la vigilancia ECG cuidadosa es obligada.[10] Las personas con SCA tienen riesgo de que se extienda el área infartada, isquemia de miocardio constante y arritmias que ponen en peligro su vida. La investigación mostró que la vigilancia ECG es más sensible que el informe de síntomas del sujeto para identificar la isquemia de miocardio transitoria. La vigilancia ECG también permite la detección más exacta y oportuna de fenómenos isquémicos que predicen complicaciones tempranas. Asimismo, la vigilancia ECG es esencial para decidir las opciones terapéuticas, como la reperfusión[11]. Se recomienda usar las 12 derivaciones ECG para vigilar a los pacientes con SCA porque los cambios isquémicos pueden ser evidentes en distintas derivaciones en diferentes momentos[12].

En fecha reciente, la American Heart Association publicó los estándares prácticos para la vigilancia ECG en el hospital[13]. Este sistema de calificación incluye 3 categorías:

- Clase I: la vigilancia cardíaca es necesaria en la mayoría, si no en todas las personas de este grupo.
- Clase II: la vigilancia cardíaca puede ser provechosa en algunas personas, pero no es un elemento esencial de la atención de estos pacientes.
- Clase III: la vigilancia cardíaca no está indicada porque el riesgo de un incidente adverso en estas personas es tan bajo que la vigilancia no se considera terapéutica.

Los ejemplos de pacientes incluidos en la clase I son los que se reanimaron de un paro cardíaco; que están en la fase temprana de un SCA; tienen un síndrome coronario inestable o lesiones coronarias de alto riesgo recién diagnosticadas; o que se sometieron a cirugía cardíaca en las 48 h a 72 h previas. Además, se incluyen recomendaciones para asignación de personal, entrenamiento, documentación y estrategias para mejorar la calidad de la vigilancia ECG. Se recomienda seguir los estándares para la práctica cuando se toman decisiones sobre la vigilancia ECG.

RESUMEN

La contracción y relajación rítmica del corazón dependen de las células especializadas del sistema de conducción cardíaca. Las células especializadas en el nodo SA tienen la frecuencia inherente más alta de generación de impulsos y actúan como el marcapasos del corazón. Los impulsos del nodo SA se desplazan por las aurículas hasta el nodo AV y luego al haz AV y el sistema de Purkinje ventricular. El nodo AV es la única conexión entre los sistemas de conducción auricular y ventricular. Las aurículas y los ventrículos funcionan de manera independiente cuando se bloquea la conducción AV.

Los potenciales de acción representan los cambios secuenciales en los potenciales eléctricos derivados del desplazamiento de iones con carga a través de conductos iónicos en la membrana celular. Los potenciales de acción del músculo cardíaco se dividen en 5 fases: la fase 0 representa la despolarización y se caracteriza por el ascenso rápido del potencial de acción; la fase 1 es un período breve de repolarización; la fase 2 consiste en una meseta que prolonga el potencial de acción; la fase 3 señala la repolarización; y la fase 4 se refiere al potencial de membrana en reposo. Después de un potencial de acción existe un período refractario durante el que la membrana es resistente a un segundo estímulo. Durante el período refractario absoluto, la membrana es insensible a la estimulación. A éste le sigue el período refractario relativo, durante el cual se requiere un estímulo más intenso para iniciar un potencial de

acción. Luego del período refractario relativo existe un período excitatorio supranormal, durante el cual un estímulo débil puede inducir una respuesta.

El ECG es una forma de vigilar la actividad eléctrica del corazón. Por convención se usan 12 derivaciones (6 derivaciones en extremidades y 6 derivaciones torácicas) para obtener una ECG diagnóstica; cada una proporciona una vista única de la corriente eléctrica del corazón desde un sitio distinto en la superficie del cuerpo. Este procedimiento permite la detección de arritmias y la identificación temprana de los cambios derivados de la isquemia o infarto en personas con SCA.



TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y LA CONDUCCIÓN CARDÍACAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar los efectos de las arritmias cardíacas en la frecuencia cardíaca, incluidos el flúter auricular y la fibrilación auricular (FA).
- Describir las características de los bloqueos cardíacos de primero,

segundo y tercer grado, la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular.

Existen 2 tipos de trastornos del sistema de conducción cardíaca: trastornos de la frecuencia y trastornos en la conducción del impulso. Existen muchas causas de arritmias cardíacas y trastornos de la conducción que incluyen defectos congénitos o cambios degenerativos en el sistema de conducción; isquemia e infarto de miocardio; desequilibrios hidroelectrolíticos; y efectos de fármacos. Las arritmias no siempre son patológicas, puede ocurrir en corazones sanos o enfermos. El efecto nocivo de los trastornos de la frecuencia cardíaca deriva de la interferencia con la capacidad de bombeo del corazón. La frecuencia cardíaca demasiado rápida (taquiarritmia) reduce el tiempo de llenado diastólico que, a su vez, disminuye el volumen por latido y la perfusión coronaria, además de incrementar la necesidad miocárdica de oxígeno. La frecuencia cardíaca demasiado lenta (bradiarritmia) afecta el flujo sanguíneo a los órganos vitales, como el cerebro.

PUNTOS CLAVE

BASE FISIOLÓGICA DE LA GENERACIÓN DE LA ARRITMIA

- Las arritmias son trastornos de la frecuencia cardíaca derivados de alteraciones en el automatismo, excitabilidad, conductividad o carácter refractario de las células especializadas del sistema de conducción del corazón.

Mecanismos de arritmias y trastornos de la conducción

Las células especializadas en el sistema de conducción tienen 4 propiedades inherentes que contribuyen al origen de todas las frecuencias cardíacas normales y anómalas: automatismo, excitabilidad, conductividad y carácter refractario. Una alteración en cualquiera de estas 4 propiedades puede generar arritmias o defectos en la conducción.

La capacidad de ciertas células del sistema de conducción para iniciar un impulso o potencial de acción de manera espontánea se conoce como

automatismo. El nodo SA tiene una frecuencia inherente de descarga de 60 veces/min a 100 veces/min. En condiciones normales actúa como marcapasos del corazón porque alcanza el umbral de excitación antes que otras partes del sistema de conducción se hayan recuperado lo suficiente para despolarizarse. Si el nodo SA se descarga con más lentitud o se bloquea su conducción, otro sitio con capacidad de automatismo funciona como marcapasos[1, 3]. Otras regiones con esta capacidad son las fibras auriculares que tienen potenciales de acción tipo meseta, el nodo AV, el haz de His y las fibras de la rama de Purkinje. Estos marcapasos tienen una menor velocidad de descarga que el nodo SA. La frecuencia de descarga del nodo AV es de 40 veces/min a 60 veces/min y el sistema de Purkinje se descarga a una frecuencia de 15 veces/min a 40 veces/min. Es posible que aunque el nodo SA funcione en forma adecuada, existan factores que determinen que otras células cardíacas adquieran una propiedad de automatismo y comiencen a generar impulsos. Estos factores incluyen lesión, hipoxia, trastornos electrolíticos, crecimiento o hipertrofia de aurículas y ventrículos, exposición a ciertos agentes químicos o fármacos.

Un *marcapasos ectópico* es un foco excitable fuera del nodo SA normal. Estos marcapasos pueden encontrarse en otras partes del sistema de conducción o en las células musculares de las aurículas o ventrículos. Una contracción prematura se produce cuando un marcapasos ectópico inicia un latido. Las contracciones prematuras no siguen las vías de conducción normales, no están acopladas con los fenómenos mecánicos normales y a menudo vuelven al corazón refractario o incapaz de responder al siguiente impulso normal generado en el nodo SA. Ocurren sin contratiempos en personas con corazón normal como respuesta a estímulos del sistema nervioso simpático u otros estimulantes, como la cafeína. En el corazón enfermo, las contracciones prematuras pueden dar lugar a arritmias más graves.

La *excitabilidad* describe la capacidad de una célula para responder a un impulso y generar un potencial de acción. Las células miocárdicas lesionadas o sustituidas por tejido cicatricial no conservan la excitabilidad normal. Por ejemplo, durante la fase aguda de un incidente isquémico, las células afectadas se despolarizan. Estas células isquémicas mantienen el vínculo eléctrico con al área no isquémica adyacente; la corriente de la zona isquémica puede inducir una nueva excitación de las células de la zona no isquémica.

La *conductividad* es la capacidad para conducir impulsos y el *carácter refractario* se refiere al grado en que la célula puede responder a un estímulo entrante. El período refractario del músculo cardíaco es el intervalo en el período de repolarización durante el cual una célula excitable no se ha

recuperado lo suficiente para estimularse de nuevo. Los trastornos en la conductividad o en el carácter refractario predisponen a las arritmias.

Este fenómeno, conocido como reentrada, es la causa de muchas taquiarritmias[1, 5]. En condiciones normales, un impulso eléctrico se conduce por el corazón en forma secuencial y ordenada. A continuación, el impulso eléctrico se desvanece y no reingresa al tejido adyacente porque éste ya se despolarizó y es refractario a la estimulación inmediata. Sin embargo, las fibras que no se activaron durante la ola inicial de despolarización pueden recuperar la excitabilidad antes que los impulsos iniciales se desvanezcan y pueden servir como vínculo para estimular de nuevo las áreas del corazón recién descargadas y que ya se recuperaron de la despolarización inicial[2]. Esta actividad altera la secuencia normal de conducción. Para que exista la reentrada debe haber áreas con conducción lenta y un bloqueo de conducción unidireccional (figura 33-8). Para que las zonas ya despolarizadas se repolaricen de manera adecuada y puedan conducir un impulso de nuevo, es necesaria la conducción lenta. Se requiere un bloqueo unidireccional para que exista una vía de un solo sentido a fin de que reingrese el impulso original, con lo que bloquea la entrada de otros impulsos en sentido contrario que extinguirían el circuito de reentrada[8]. La reentrada necesita un estímulo desencadenante, como una extrasístole, para iniciar el circuito. Si ya pasó tiempo suficiente para que termine el período refractario en el área de reentrada, puede iniciarse un movimiento cíclico que se perpetúa a sí mismo y se produce una arritmia[2].

La reentrada puede ocurrir en cualquier punto del sistema de conducción. Los componentes funcionales de un circuito de reentrada pueden ser grandes e incluir un sistema de conducción especializada completo, o puede tratarse de un circuito microscópico. Puede incluir tejido miocárdico, células del nodo AV, tejido de la unión o los ventrículos. Los factores que contribuyen al desarrollo de un circuito de reentrada incluyen isquemia, infarto y aumento en la concentración de potasio. El tejido cicatricial interrumpe las vías normales de baja resistencia entre las células miocárdicas viables, lo que ralentiza la conducción, induce la activación miocárdica asincrónica y predispone al bloqueo de conducción unidireccional. Existen varias formas de reentrada. La primera es la reentrada anatómica. Incluye un obstáculo anatómico alrededor del cual debe pasar la corriente circulante y genera una onda de estimulación que trascurre por una vía establecida[2]. Las arritmias que surgen como resultado de una reentrada anatómica son taquiarritmias supraventriculares paroxísticas, como se ve en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, FA, flúter

auricular, reentrada nodal AV y algunas taquicardias ventriculares. La reentrada funcional no depende de una estructura anatómica para establecer el ciclo, sino de las diferencias locales en la velocidad de conducción y el carácter refractario entre las fibras vecinas que permiten la circulación repetida de un impulso alrededor de una zona[2, 13,14]. Se inicia por una onda de corriente que no se propaga de manera normal después de encontrar el tejido refractario. El extremo roto de la onda se desvía en espiral, forma un vórtice y gira de manera permanente. Este fenómeno suprime la actividad de marcapasos normal y puede causar FA[14, 15]. Es probable que las arritmias con reentrada funcional sean polimórficas debido a los circuitos cambiantes[2]. En ocasiones, la reflexión se considera otra forma de reentrada, puede ocurrir en vías paralelas de tejido miocárdico o la red de Purkinje. En caso de reflexión, el impulso cardíaco llega a una zona con conducción disminuida, activa al tejido circundante y luego regresa en sentido retrógrado a través de una región muy deprimida. La reflexión difiere de la reentrada real en que el impulso se desplaza por la misma vía en ambos sentidos y no requiere un circuito[2].

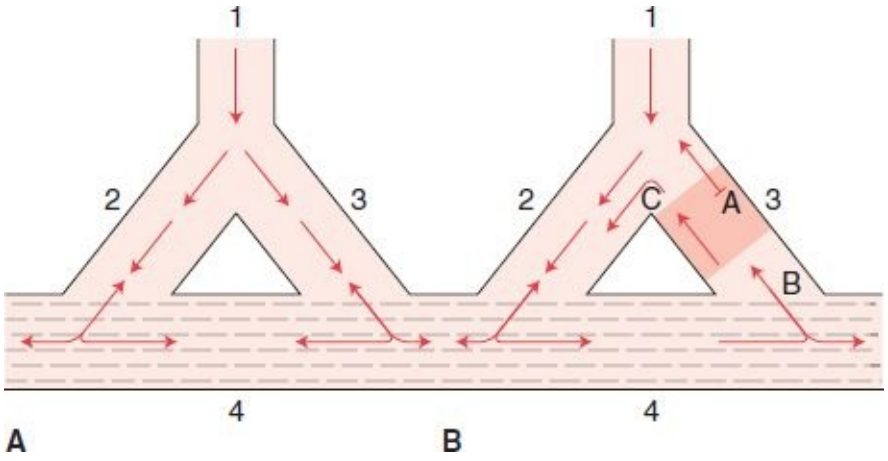


FIGURA 33-8 • (**A**) Conducción normal de un impulso por las fibras de Purkinje y la fibra muscular ventricular de Purkinje *A* (*1*) que se divide en 2 ramas *2* y *3*, y transporta el impulso hacia el músculo ventricular (*4*). En condiciones normales, los impulsos de todas las fibras de Purkinje «chocan» en el ventrículo y se extinguen, lo que genera una despolarización ventricular. (**B**) Reentrada debida a la conducción retrógrada y lenta (*área sombreada*). El impulso entra por la fibra de Purkinje *1* y despolariza la fibra de Purkinje *2* de manera normal, pero se bloquea su estimulación de la fibra *3* en el punto *A*. Continúa por la fibra *2* para despolarizar el músculo ventricular (*4*) y entra a la fibra *3* desde el área inferior al bloqueo unidireccional. El impulso puede propagarse despacio hacia atrás a través del segmento deprimido (*flecha punteada*) y reingresar a la fibra *2* en el punto *C* para estimularlo de nuevo (de Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., y cols. (Eds.). (2010). *Cardiac nursing* (6ª ed., p. 337). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tipos de arritmias y trastornos de la conducción

Arritmias del nodo sinusal

En el corazón sano activado por descargas del nodo sinusal, la frecuencia varía entre 60 lpm y 100 lpm. En la ECG puede observarse una onda P previa a cada complejo QRS. La frecuencia sinusal normal se considera la frecuencia «normal» de un corazón sano. En la frecuencia sinusal normal, la una onda P precede a todos los complejos QRS y los intervalos R-R se mantienen constantes en el tiempo (figura 33-9). Las alteraciones en la función del nodo SA inducen cambios en la frecuencia o ritmo del latido cardíaco.

Por ejemplo, la arritmia sinusal respiratoria es una frecuencia cardíaca caracterizada por enlentecimiento y acortamiento graduales de los intervalos R-R (figura 33-9). Esta variación en los ciclos cardíacos se relaciona con los cambios en la presión intratorácica ocurridos durante la respiración y con las alteraciones en el control autonómico del nodo SA. La inspiración aumenta la frecuencia cardíaca y la espiración la reduce; no amerita tratamiento alguno. La arritmia sinusal respiratoria explica la mayor parte de la variabilidad en la frecuencia cardíaca de las personas sanas. Dicha variabilidad es la modificación latido a latido de la señal cardíaca y se considera un signo del balance del sistema nervioso autónomo. La reducción de la variabilidad en la frecuencia cardíaca se vincula con trastornos como el IM, insuficiencia cardíaca, hipertensión, angina estable, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[16].

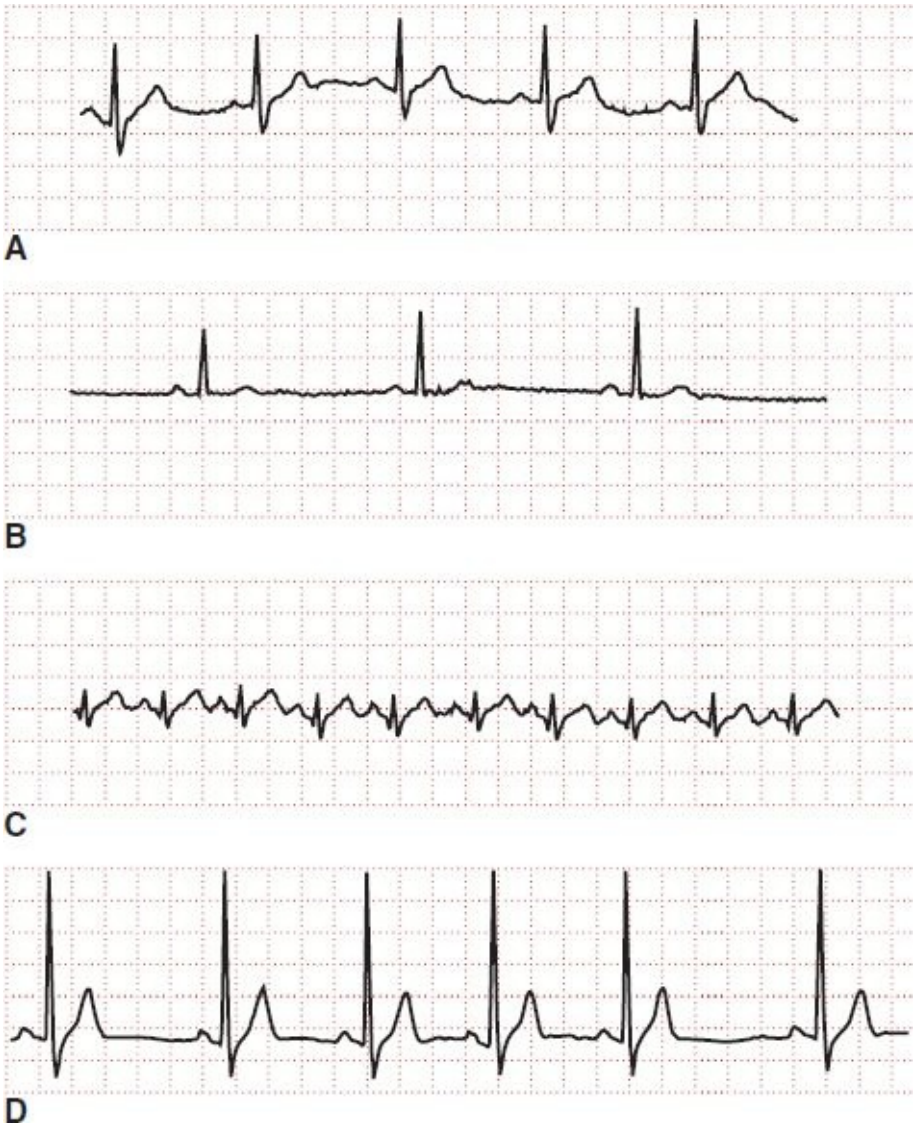


FIGURA 33-9 • Trazos electrocardiográficos de las frecuencias originadas en el nodo sinusal. (**A**) Frecuencia sinusal normal (60 lpm a 100 lpm). (**B**) Bradicardia sinusal (<60 lpm). (**C**) Taquicardia sinusal (>100 lpm). (**D**) Arritmia sinusal respiratoria, caracterizada por prolongación y acortamiento graduales de los intervalos R-R.

Bradicardia sinusal. La bradicardia sinusal describe una frecuencia cardíaca baja (<60 lpm) (figura 33-9). En la bradicardia sinusal, una onda P precede a cada complejo QRS. La onda P e intervalo PR (0,12 s a 0,20 s) normales indican que el impulso se originó en el nodo SA, no en otra área del sistema de conducción con una frecuencia inherente menor. La estimulación vagal y ciertos medicamentos disminuyen la frecuencia de descargas del nodo SA y la conducción por el nodo AV, por lo que reducen la frecuencia cardíaca. Esta frecuencia puede ser normal en atletas entrenados, que mantienen un volumen por latido más grande, y durante el sueño. Por lo general, la bradicardia

sinusal es benigna, a menos que se acompañe de descompensación metabólica. También puede ser una indicación de mal pronóstico cuando se presenta en el IM agudo y después de la reanimación de un paro cardíaco[17].

Pausa o paro sinusal. El paro sinusal se refiere a la falta de descargas del nodo SA y causa irregularidad del pulso. Se desarrolla una frecuencia de escape cuando otro marcapasos toma el control. El paro sinusal puede causar períodos prolongados de asistolia y a menudo predispone a otras arritmias. Las causas de paro sinusal incluyen enfermedad del nodo SA, toxicidad por digital, accidente cerebrovascular, IM, miocarditis aguda, tono vagal excesivo, apnea durante el sueño, quinidina, lidocaína, hiperpotasemia e hipopotasemia[17, 18].

Bloqueo de salida sinusal. El bloqueo de salida sinusal ocurre cuando el nodo sinusal no despolariza las aurículas. Hay 3 tipos de bloqueos de salida sinusal: bloqueo de salida tipo I, tipo II y completo. En el bloqueo de salida tipo I, el intervalo P-P se acorta antes de la pausa. El bloqueo de salida tipo II se parece al paro sinusal, excepto por el intervalo P-P. Los intervalos durante el bloqueo de salida sinusal son múltiplos exactos del ciclo sinusal. El bloqueo de salida sinusal completo es la ausencia de ondas P y es difícil de diagnosticar porque es semejante al paro sinusal. Por lo general, el bloqueo de salida sinusal es corto, sólo se requiere tratamiento si es prolongado y causa síntomas[17, 19].

Taquicardia sinusal. La taquicardia sinusal se refiere a la frecuencia cardíaca elevada (>100 lpm) originada en el nodo SA (figura 33-9). El complejo QRS debe ir acompañado de una onda P e intervalo PR normales. El mecanismo de la taquicardia sinusal es el incremento del automatismo derivado de la estimulación simpática o la eliminación del tono vagal. La taquicardia sinusal es una respuesta normal durante la fiebre, pérdida sanguínea, ansiedad, dolor y ejercicio, así como en situaciones que inducen la estimulación simpática. Puede relacionarse con insuficiencia cardíaca congestiva, IM e hipertiroidismo. También puede deberse al consumo de fármacos como atropina, isoproterenol, epinefrina y quinidina.

Síndrome de seno enfermo. Síndrome de seno enfermo (SSE) es un término que describe varias formas de generación del impulso cardíaco y alteraciones en la conducción intraauricular y AV[17, 19 a 23]. Las causas más frecuentes del síndrome es la destrucción total o casi total del nodo SA; zonas de discontinuidad nodal-auricular; cambios inflamatorios o degenerativos de los nervios y ganglios que rodean al nodo; y cambios patológicos en la pared

auricular[17]. Además, la oclusión del la arteria del nodo sinusal puede ser un factor contribuyente significativo. El SSE casi siempre es idiopático, aunque puede encontrarse en pacientes con enfermedad arterial coronaria, procesos infecciosos con fibrosis, por el consumo de ciertos fármacos y en enfermedades vasculares de colágeno[19, 23]. En los niños, el síndrome casi siempre se relaciona con anomalías cardíacas congénitas, en particular después de la cirugía cardíaca correctiva[17].

Las arritmias vinculadas con el SSE incluyen bradicardia sinusal persistente espontánea que no va acorde con las circunstancias fisiológicas; paro sinusal prolongado o bloqueo de salida sinusal; combinaciones de trastornos en la conducción del nodo SA o el AV; o paroxismos alternados de taquiarritmias auriculares regulares o irregulares y con períodos de frecuencias auriculares o ventriculares bajas (síndrome bradicardia-taquicardia)[17, 19, 23]. Lo más frecuente es que el término *síndrome del seno enfermo* se use para referirse al síndrome de bradicardia-taquicardia. La bradicardia se debe a la enfermedad del nodo sinusal (u otras vías de conducción intraauriculares) y la taquicardia se produce por arritmias auriculares paroxísticas o de la unión. Las personas con este síndrome a menudo permanecen asintomáticas. Las manifestaciones más frecuentes del SSE son sensación de desmayo, mareo y síncope, y estos síntomas se deben a las bradiarritmias[23]. Cuando los pacientes con SSE experimentan palpitaciones, casi siempre son resultado de las taquiarritmias y sugieren la presencia de síndrome de bradicardia-taquicardia.

El tratamiento depende del trastorno de la frecuencia y a menudo incluye la implantación de un marcapasos permanente. En el síndrome bradicardia-taquicardia a menudo es necesario el control de la frecuencia por bradicardia, combinado con tratamiento farmacológico para corregir la taquicardia[17]. Los medicamentos que influyen en la descarga del nodo SA deben consumirse con cautela si no se implanta un marcapasos.

PUNTOS CLAVE

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES Y VENTRICULARES

- Las arritmias supraventriculares son trastornos de la frecuencia o conducción cardíacos iniciados arriba de los ventrículos.
- Las arritmias ventriculares son trastornos de la frecuencia o

conducción ventriculares, pueden poner en peligro la vida.

Arritmias de origen auricular

Los impulsos del nodo SA pasan por las vías de conducción de las aurículas al nodo AV. Las arritmias de origen auricular incluyen contracciones auriculares prematuras (CAP), taquicardia auricular multifocal focal, flúter auricular y FA (figura 33-10).

Contracciones auriculares prematuras. Las CAP son contracciones que se originan en las vías de conducción auricular o en las células miocárdicas auriculares y ocurren antes del siguiente impulso esperado del nodo SA. Este impulso para la contracción casi siempre se transmite al ventrículo y de vuelta al nodo SA. La localización del foco ectópico determina la configuración de la onda P. En general, mientras más cerca esté el foco ectópico del nodo SA, más se parece el complejo ectópico al complejo sinusal normal. La transmisión retrógrada al nodo SA a menudo interrumpe el momento la programación del siguiente latido sinusal, por lo que hay una pausa entre los 2 latidos conducidos de manera normal. En personas sanas, las CAP pueden ser resultado de estrés, consumo de alcohol, tabaco o cafeína. También se relacionan con IM, toxicidad por digital, concentraciones séricas bajas de potasio o magnesio e hipoxia.

Taquicardia auricular multifocal y focal. La taquicardia auricular multifocal es resultado de la descarga en varios focos ectópicos en la aurícula, lo que genera al menos 3 morfologías distintivas de la onda P a una velocidad mayor de 100 lpm. Como esta frecuencia es irregularmente irregular, puede confundirse con FA. Por lo general, se observa en adultos de edad avanzada con EPOC, hipoxia y trastornos electrolíticos. La base para la corrección de la frecuencia es tratar la causa subyacente.

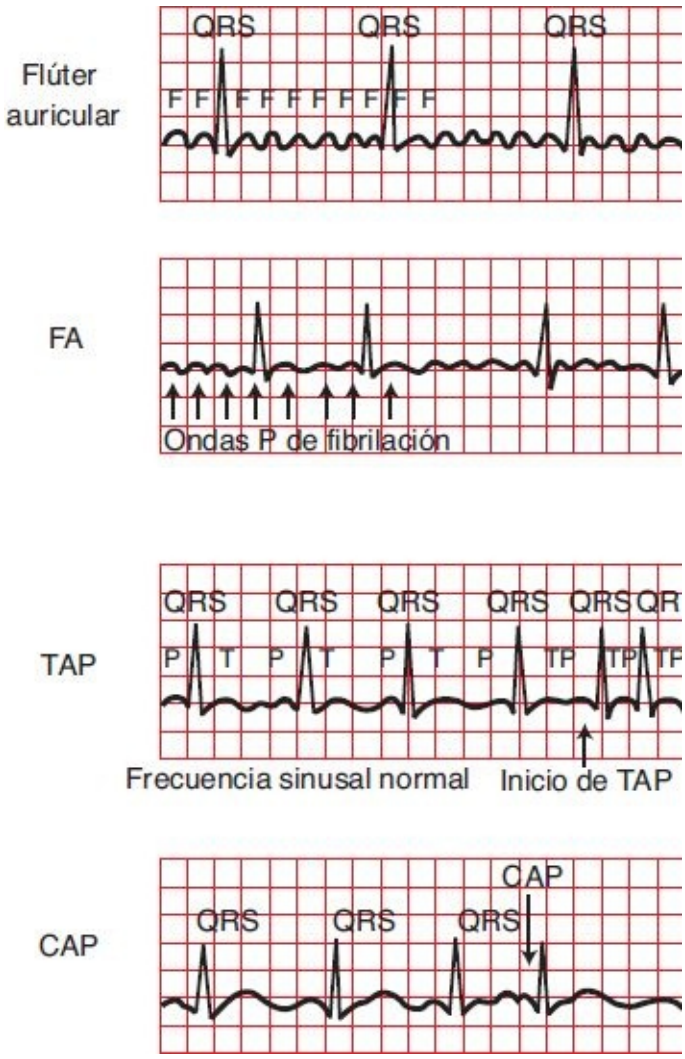


FIGURA 33-10 • Trazos electrocardiográficos de arritmias auriculares. El flúter auricular (*primer trazo*) se caracteriza por las ondas de flúter auricular (*F*) que tienen una frecuencia de 240 lpm a 450 lpm. La frecuencia ventricular se mantiene regular porque se conduce cada sexta contracción auricular. En la FA (*segundo trazo*) existe actividad eléctrica auricular muy desorganizada, irregular en frecuencia y ritmo. La respuesta ventricular es irregular y no hay ondas P distintivas. El *tercer trazo* ilustra la TAP, precedida por frecuencia sinusal normal. El *cuarto trazo* ilustra las contracciones auriculares prematuras (CAP).

La taquicardia auricular focal tiene una frecuencia de 100 lpm a 250 lpm, originada en el miocardio auricular. Proviene de un solo foco en la aurícula derecha o izquierda. Puede denominarse taquicardia auricular paroxística (TAP) porque comienza y termina de manera súbita. La taquicardia auricular incesante que dura más de 12 h puede ser más dañina debido a la frecuencia ventricular rápida que la acompaña. Por lo general, se relaciona con consumo de cafeína o alcohol; valvulopatía mitral; cardiopatía reumática; IM agudo; EPOC; hipopotasemia; y toxicidad por digital. Puede corregirse mediante la identificación de la causa subyacente, con antiarrítmicos o, lo anterior falla,

con ablación por catéter de radiofrecuencia del foco ectópico generador der la taquicardia auricular[19].

Flúter auricular. El flúter auricular es la taquicardia auricular ectópica rápida, con frecuencia de 2 409 lpm a 450 lpm. Existen 2 tipos de flúter auricular[17, 20]. La forma típica (a veces llamada tipo i) es resultado de la frecuencia de reentrada en la aurícula derecha que puede captarse e interrumpirse con técnicas de control de la frecuencia auricular. La frecuencia auricular en el flúter tipo I suele ser cercana a 300 lpm, aunque varía desde 240 lpm a 340 lpm. Otras formas de flúter auricular (el llamado flúter atípico o de tipo II) ahora se reconocen como tipos distintivos e incluyen una macro reentrada auricular causada por cicatrices quirúrgicas, fibrosis idiopática en zonas de la aurícula u otras barreras anatómicas o funcionales en las aurículas[17]. Como las barreras que limitan estas formas de flúter son variables, el patrón ECG del flúter atípico es diverso. A menudo, la onda de flúter cambia de morfología durante el mismo episodio de arritmia, lo que indica múltiples circuitos o barreras variables a la conducción[17].

En el flúter auricular típico, la ECG revela un patrón definido en dientes de sierra en las derivaciones aVF, V_1 y V_5[24]. La frecuencia y la regularidad de la respuesta ventricular son variables y dependen de la secuencia de conducción AV. Cuando es regular, la frecuencia de respuesta casi siempre es una fracción definida de la frecuencia auricular (p. ej., cuando la conducción de las aurículas a los ventrículos es 2:1, una frecuencia de flúter auricular de 300 genera una frecuencia de respuesta ventricular de 150 lpm). El complejo QRS puede ser normal o no, según la presencia o ausencia de defectos preexistentes en la conducción ventricular o de conducción ventricular anómala.

El flúter auricular rara vez se encuentra en personas sanas. Puede encontrarse en sujetos de cualquier edad en presencia de alteraciones auriculares subyacentes. Los grupos con un riesgo elevado particular para desarrollar flúter auricular incluyen niños, adolescentes y adultos jóvenes que se sometieron a cirugía correctiva para cardiopatías congénitas complejas[20, 25].

Fibrilación auricular. La fibrilación auricular (FA) se describe como la activación auricular desorganizada rápida y contracciones descoordinadas de las aurículas[25]. En la mayoría de los casos surgen múltiples circuitos de reentrada pequeños de manera constante en las aurículas que colisionan, se

extinguen y surgen de nuevo. La fibrilación se produce cuando las células auriculares no pueden repolarizarse a tiempo para el siguiente estímulo. En la ECG, la FA se observa como un patrón muy desorganizado de actividad eléctrica auricular, irregular en cuanto a ritmo y frecuencia, con ausencia de ondas P discernibles. La actividad auricular se manifiesta por ondas de fibrilación (f) de amplitud, duración y morfología variables. Estas ondas f aparecen como una oscilación aleatoria en la línea basal. Debido a la conducción aleatoria por el nodo AV, los complejos QRS aparecen con un patrón irregular.

La FA se clasifica en 3 categorías: paroxística, persistente y permanente[26]. La FA paroxística se termina por sí sola y no dura más de 7 días, mientras que la persistente dura más de 7 días y casi siempre amerita intervención, como la cardioversión. La FA se considera permanente cuando fallan los intentos para terminarla y el paciente permanece en FA. Durante la FA, la frecuencia auricular casi siempre varía entre 400 lpm y 600 lpm, con muchos impulsos bloqueados en el nodo AV. La respuesta ventricular es del todo irregular, varía entre 80 lpm y 180 lpm sin tratamiento. Debido a los cambios en el volumen por latido derivados de los períodos variables de llenado diastólico, no todos los latidos ventriculares producen un pulso palpable. La diferencia entre la frecuencia apical y los pulsos periféricos palpables se llama *deficiencias del pulso*. La deficiencia del pulso aumenta cuando la frecuencia ventricular es alta.

La FA puede encontrarse en personas sin enfermedad aparente o en pacientes con enfermedad coronaria, valvulopatía mitral, cardiopatía isquémica, hipertensión, IM, pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, toxicidad por digital e hipertiroidismo. Es frecuente la conversión espontánea a frecuencia sinusal en menos de 24 h después del inicio de la FA, ocurre hasta en 2 tercios de las personas con este trastorno[25]. Si la duración de la FA es mayor de 24 h, la probabilidad de conversión disminuye y después de una semana de arritmia persistente, la conversión espontánea es rara[25].

La FA es la arritmia crónica más frecuente, la incidencia y prevalencia aumentan con la edad. Por ejemplo, ocurre en menos del 0,5% de la población menor de 50 años de edad y aumenta en 2% entre los 60 y 69 años de edad. La prevalencia es más alta en varones que en mujeres[25].

Los síntomas de la FA varían. Algunos pacientes tienen síntomas mínimos, otros tienen síntomas graves, sobre todo al principio de la arritmia. Los síntomas varían desde palpitaciones hasta edema pulmonar agudo. Son frecuentes la fatiga y otros síntomas inespecíficos en los adultos mayores. Este

trastorno predispone al sujeto a la trombosis en las aurículas, con el riesgo consecuente de accidente cerebrovascular embólico.

El tratamiento de la FA depende de la causa, la forma de inicio y la persistencia. Puede tratarse con fármacos antiarrítmicos para controlar la frecuencia o convertir a frecuencia sinusal. Además, pueden utilizarse anticoagulantes para prevenir el accidente cerebrovascular embólico, según el riesgo de esta complicación[27]. Puede considerarse la cardioversión en algunas personas, sobre todo en caso de edema pulmonar o estado cardíaco inestable. Como la conversión la frecuencia sinusal se relaciona con un aumento en el riesgo de tromboembolia, casi siempre se administra un anticoagulante durante al menos 3 semanas antes de intentar la cardioversión en pacientes en los que la duración de la FA se desconoce o es mayor de 2 a 3 días[26]. Puede emplearse la ecocardiografía transesofágica para detectar un trombo auricular y la cardioversión guiada con esta técnica de imagen es una forma de asegurar la ausencia de trombos auriculares cuando se intente la cardioversión. Por lo general, el anticoagulante se continúa después de la cardioversión.

Taquicardia supraventricular paroxística. La taquicardia supraventricular paroxística se refiere a las taquiarritmias que se originan antes de la bifurcación del haz de His, el inicio y la terminación son súbitos. La frecuencia cardíaca puede ser de 140 lpm a 240 lpm y, en ocasiones, mantiene la regularidad a pesar del ejercicio o el cambio de posición. La mayoría de los pacientes permanece asintomático, salvo por la conciencia del latido cardíaco rápido, pero algunos experimentan disnea, sobre todo si los episodios son prolongados. El mecanismo más frecuente de la taquicardia supraventricular paroxística es la reentrada. Es probable que se deba a la reentrada nodal AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White (causado por una vía de conducción accesoria entre las aurículas y los ventrículos) o la reentrada intraauricular o en el nodo sinusal.

Arritmias de la unión

El nodo AV puede actuar como marcapasos en caso que el nodo SA no inicie un impulso. Las frecuencias de la unión pueden ser transitorios o permanentes, y casi siempre generan una frecuencia de 40 lpm a 60 lpm. Las fibras de la unión en el nodo AV o el haz de His también pueden actuar como marcapasos ectópicos, producen complejos de la unión prematuros. Otra frecuencia que se origina en los tejidos de la unión es la taquicardia de la unión no paroxística. Esta frecuencia casi siempre es de inicio y terminación graduales, aunque puede aparecer en forma abrupta si el marcapasos dominante es lo bastante

lento. La frecuencia relacionada con la taquicardia de la unión varía entre 70 lpm y 130 lpm, aunque puede ser mayor[2]. Las ondas P pueden preceder, quedar ocultas en el complejo o seguir al complejo QRS, según el sitio donde se originen los impulsos. La relevancia clínica de la taquicardia de la unión no paroxística es la misma que para las taquicardias auriculares. La ablación con catéter se ha usado con éxito en el tratamiento de algunos pacientes con taquicardia de la unión recurrente o intratable por otros medios. La taquicardia de la unión no paroxística es más frecuente en personas con cardiopatía subyacente, como IM de la pared inferior o miocarditis, o después de una cirugía cardíaca abierta. También puede encontrarse en caso de toxicidad por digital.

Trastornos de la conducción y frecuencia ventricular

Las fibras de la unión en el nodo AV se acoplan al haz de His, que se divide para formar las ramas derecha e izquierda del haz. Las ramas del haz se dividen más y forman las fibras de Purkinje, que se distribuyen por las paredes de los ventrículos (figura 33-1). Cuando el impulso cardíaco sale de las fibras de la unión, se propaga por el haz AV. A continuación, el impulso desciende por las ramas derecha e izquierda del haz que se disponen debajo del endocardio a ambos lados del tabique. Luego se extienden por las paredes de los ventrículos. La interrupción en la conducción del impulso por las ramas del haz se denomina *bloqueo de rama*. Por lo general, estos bloqueos no alteran la frecuencia ni los latidos cardíacos, sino que el bloqueo de rama interrumpe el avance normal de la despolarización, por lo que un ventrículo se despolariza después del otro porque los impulsos trascurren por el tejido muscular en lugar del tejido de conducción especializado. Esta conducción prolongada hace que el complejo QRS sea más ancho de los 0,08 s a 0,12 s normales. La rama izquierda del haz se bifurca en los fascículos izquierdos anterior y posterior. La interrupción de uno de estos fascículos se conoce como *hemibloqueo*.

Síndrome de QT largo y taquicardia helicoidal

El *síndrome de QT largo* (SQTL) se caracteriza por la prolongación del intervalo QT, lo que puede generar un tipo característico de taquicardia ventricular polimórfica llamada *taquicardia helicoidal* y muerte súbita cardíaca[17, 19, 28]. La *taquicardia helicoidal* (porque «gira o rota alrededor de un punto») es un tipo específico de taquicardia ventricular (figura 33-11). El término se refiere a la polaridad del complejo QRS, que cambia de positiva a

negativa y viceversa. La anomalía del complejo QRS se caracteriza por complejos QRS grandes, anómalos, polimórficos que varían en amplitud y dirección, a menudo de un latido al siguiente, además de la rotación de los complejos alrededor de la línea isoeléctrica. La frecuencia en esta taquicardia es de 100 lpm a 180 lpm, aunque puede llegar hasta 200 lpm a 300 lpm. La frecuencia es muy inestable y puede conducir a la fibrilación ventricular o revertirse a frecuencia sinusal.

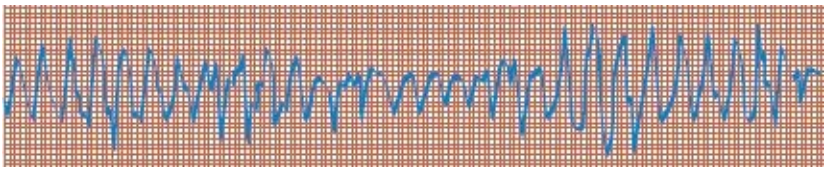


FIGURA 33-11 • Taquicardia helicoidal (de Morton P. G. & Fontaine, DK. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 286). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven).

Varios fármacos y condiciones que reducen la magnitud de las corrientes salientes de potasio repolarizadoras e intensifican la magnitud del flujo entrante despolarizante de sodio y calcio pueden causar SQTL. Por tanto, se retrasa la repolarización de los ventrículos con desarrollo de pospoteciales de despolarización temprana que inician la arritmia. Por lo general, el intervalo QT se mide en una derivación en la que la onda T sea prominente, como V_2 o V_3. Como el intervalo QT se acorta con la taquicardia y se prolonga con la bradicardia, casi siempre se corrige respecto a la frecuencia cardíaca y se indica como QT_c[10]. No obstante, un QT_c mayor de 440 ms en varones o de 460 ms en mujeres se relaciona con episodios de síndromes de muerte súbita por arritmia. Además, con frecuencia la morfología de la onda T es anómala en los sujetos con SQTL[2].

El SQTL se clasifica en las formas hereditaria y adquirida, ambas relacionadas con el desarrollo de taquicardia helicoidal y muerte súbita cardíaca. Las formas hereditarias de SQTL se deben a trastornos en las proteínas de conductos iónicos de la membrana, existen defectos en el conducto del potasio o en el conducto del sodio[19, 29].

El SQTL adquirido se vincula con diversas condiciones, como el consumo de cocaína, exposición a compuestos organofosforados, desequilibrios electrolíticos, bradicardia marcada, IM, hemorragia subaracnoidea, neuropatía autonómica, infección con el virus de inmunodeficiencia humana y ayuno con ahorro de proteínas[30]. Los medicamentos relacionados con el SQTL incluyen digital, antiarrítmicos (p.

ej., amiodarona, procainamida y quinidina), verapamilo (bloqueador del conducto de calcio), haloperidol (antipsicótico) y eritromicina (antibiótico)[20, 30]. Las formas adquiridas del SQTL a menudo se clasifican como dependientes de pausa porque la taquicardia helicoidal derivada de ellas casi siempre ocurren con frecuencias cardíacas bajas o como respuesta a secuencias de intervalo R-R corto-largocorto. El tratamiento de las formas adquiridas del SQTL se enfoca sobre todo en la identificación y eliminación del agente nocivo, aunque las medidas de emergencia que modulan la función de las corrientes iónicas transmembranarias pueden salvar la vida del paciente.

Arritmias ventriculares

Las arritmias que se originan en los ventrículos casi siempre se consideran más graves que las generadas en las aurículas porque conllevan la posibilidad de interferir con la acción de bombeo del corazón.

Contracciones ventriculares prematuras.

Una contracción ventricular prematura (CVP) se produce por un marcapasos ventricular ectópico. Después de la CVP, el ventrículo casi siempre es incapaz de repolarizarse lo suficiente para responder al siguiente impulso proveniente del nodo SA. Este retraso, a menudo denominado *pausa compensatoria*, ocurre mientras el ventrículo puede restablecer su frecuencia previa (figura 33-12). Cuando se produce una CVP, el volumen diastólico casi siempre es insuficiente para la expulsión al sistema arterial; por lo tanto, la CVP casi nunca genera un pulso variable o la amplitud del pulso está muy disminuida. EN ausencia de cardiopatía, las CVP casi siempre carecen de relevancia clínica. La incidencia de las CVP es mayor en presencia de isquemia, IM agudo, antecedente de IM, hipertrofia ventricular, infección, aumento en la actividad del sistema nervioso simpático o aumento de la frecuencia cardíaca.[31] También pueden ser resultado de trastornos electrolíticos o medicamentos.

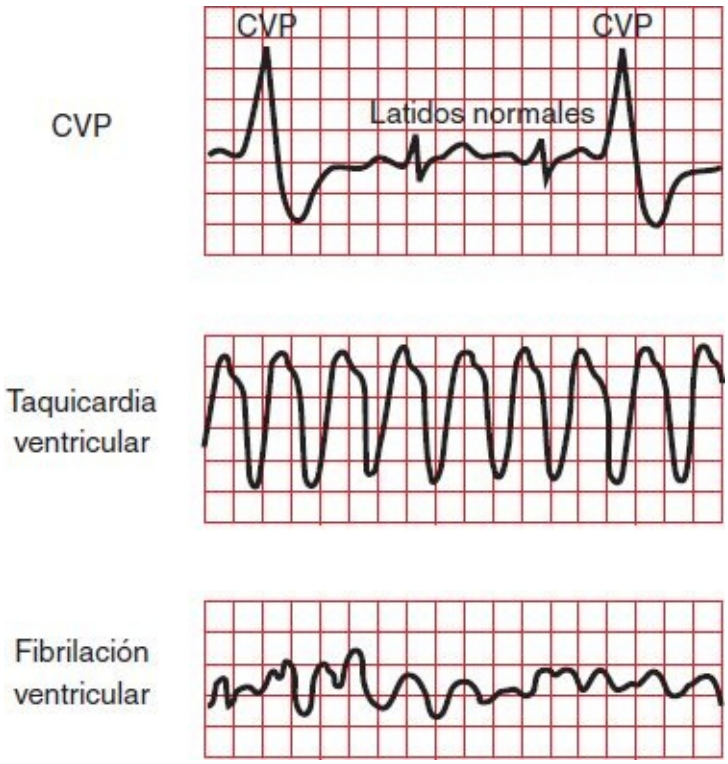


FIGURA 33-12 • Trazos electrocardiográficos (ECG) de arritmias ventriculares. Las contracciones ventriculares prematuras (CVP) (*trazo superior*) se originan en un foco ectópico en los ventrículos, causa distorsión del complejo QRS. Como el ventrículo casi nunca puede repolarizarse lo suficiente para responder al siguiente impulso generado en el nodo SA, a menudo una CVP va seguida de una pausa compensatoria. La taquicardia ventricular (*trazo intermedio*) se caracteriza por una frecuencia ventricular rápida de 70 lpm a 250 lpm y ausencia de ondas P. En la fibrilación ventricular (*trazo inferior*), no hay contracciones ventriculares regulares o efectivas y el trazo ECG está completamente desorganizado.

Existe un patrón especial de CVP llamado *bigeminismo ventricular* en el que cada latido normal va seguido de una CVP. Este patrón a menudo es indicación de toxicidad por digital o cardiopatía. La presencia de CVP frecuentes en el corazón enfermo predispone al desarrollo de otras arritmias más graves, como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Taquicardia ventricular. La taquicardia ventricular describe una frecuencia cardíaca originada después de la bifurcación del haz de His, en el sistema de conducción especializado del músculo ventricular o en ambos[2]. Se caracteriza por una frecuencia ventricular de 70 lpm a 250 lpm; el inicio puede ser súbito o insidioso. Por lo general, la taquicardia ventricular se manifiesta en la ECG por complejos QRS anchos, altos y anómalos que persisten más de 0,12 s (figura 33-12). Los complejos QRS pueden tener apariencia uniforme (*monomórficos*) o pueden variar al azar, en forma repetitiva (p. ej., taquicardia helicoidal), con un patrón alternado (p. ej., bidireccional) o en forma estable,

pero cambiante, en cuyo caso se denominan polimórficos[19]. La taquicardia ventricular puede ser sostenida, cuando dura más de 30 s y amerita intervención, o no sostenida y se termina en forma espontánea. Esta frecuencia es peligrosa porque elimina el impulso auricular y puede reducir el tiempo de llenado diastólico hasta el grado que el gasto cardíaco esté muy disminuido o sea inexistente.

Flúter y fibrilación ventriculares. Estas arritmias son trastornos graves de la frecuencia cardíaca que causan la muerte en minutos, a menos que se tomen pronto medidas correctivas. El patrón ECG en el flúter ventricular tiene forma de onda sinusoidal, con grandes oscilaciones a una frecuencia de 150 lpm a 300 lpm[17]. En la fibrilación ventricular, el ventrículo tiembla, pero no se contrae. El patrón ECG típico de la fibrilación ventricular es de desorganización evidente sin ondas ni intervalos identificables (figura 33-12). Cuando los ventrículos no se contraen, no existe gasto cardíaco y no hay pulsos palpables o audibles. Es obligatoria la desfibrilación inmediata con un *shock* eléctrico de corriente directa no sincronizada para la fibrilación ventricular y para el flúter ventricular que produjo pérdida de la conciencia[17].

Trastornos de la conducción auriculoventricular

En condiciones normales, la unión AV, consistente en el nodo AV con sus conexiones a las vías internodales auriculares entrantes, el haz AV y la parte no ramificada del haz de His, es la única vía para la transmisión de impulsos entre los sistemas de conducción auricular y ventricular. Las fibras de la unión en el nodo AV tienen características de alta resistencia que retrasan la transmisión de impulsos de las aurículas a los ventrículos. Este retraso proporciona el tiempo óptimo para la contribución auricular al llenado ventricular y protege a los ventrículos de las frecuencias demasiado rápidas originadas en las aurículas. Los defectos en la conducción del nodo AV casi siempre se relacionan con fibrosis o tejido cicatricial del sistema de conducción. Los defectos de conducción también pueden ser consecuencia de medicamentos, como la digoxina, bloqueadores β-adrenérgicos, bloqueadores del conducto de calcio y antiarrítmicos clase IA[32]. Otros factores contribuyentes incluyen desequilibrios electrolíticos, IM agudo, fibrosis idiopática del sistema de conducción, enfermedad inflamatoria o cirugía cardíaca. Algunas causas menos frecuentes son trastornos infecciosos, autoinmunitarios, oncológicos y yatrógenos.

El bloqueo cardíaco es la alteración en la conducción del impulso. Puede ser normal, fisiológico (p. ej., tono vagal) o patológico. Es posible que se deba

a un bloqueo en la conducción en la aurícula, en las fibras nodales AV o en el haz AV (haz de His), que se continúa con el sistema de conducción de Purkinje que se distribuye en los ventrículos. El intervalo PR de la ECG corresponde al tiempo que tarda el impulso cardíaco en pasar del nodo SA a las vías ventriculares. En condiciones normales, el intervalo PR varía de 0,12 s a 0,20 s.

Bloqueo AV de primer grado. El bloqueo AV de primer grado se caracteriza por intervalo PR prolongado (>0,20 s; figura 33-13). El intervalo PR prolongado indica retraso en la conducción AV, pero todos los impulsos auriculares se transmiten a los ventrículos. Esta condición casi siempre produce una frecuencia auricular y ventricular regular. La prolongación del intervalo PR con relevancia clínica puede producirse por retrasos en la conducción en el nodo AV mismo, en el sistema His-Purkinje o en ambos.[17]

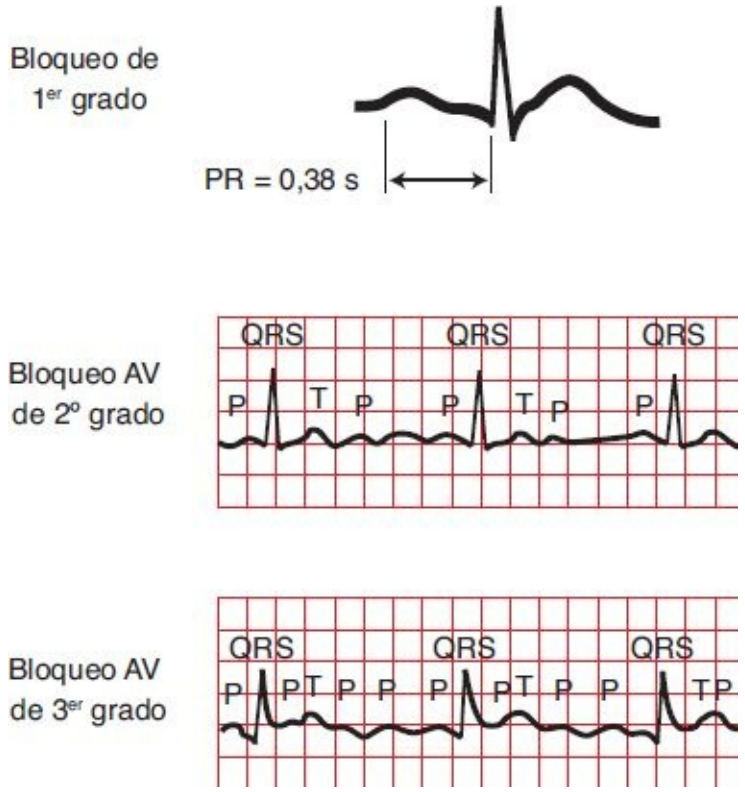


FIGURA 33-13 • Cambios electrocardiográficos que ocurren con las alteraciones en la conducción en el nodo AV. El *trazo superior* muestra la prolongación del intervalo PR, característico del bloqueo AV de primer grado. El *trazo intermedio* ilustra el bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II, en el que se bloquea la conducción de una o más ondas P. En el bloqueo AV de tercer grado (*trazo inferior*), los impulsos conducidos por el nodo AV se bloquean por completo, las aurículas y los ventrículos generan sus impulsos a su priopia frecuencia.

Cuando el complejo QRS tiene forma y duración normales, el retraso AV casi siempre se encuentra en el nodo AV, rara vez en el haz de His. En contraste, cuando el complejo QRS se ensancha, con patrón de bloqueo de rama, es probable que el retraso en la conducción se encuentre en el nodo AV o en el sistema HisPurkinje. El bloqueo de primer grado puede ser consecuencia de enfermedad en el nodo AV, como en la isquemia o infarto, o de infecciones como la fiebre reumática o la miocarditis[19, 32]. El bloqueo cardíaco de primer grado aislado casi nunca causa síntomas; no está indicado el control temporal o permanente de la frecuencia cardíaca, pero debe mantenerse bajo vigilancia.

Bloqueo AV de segundo grado. El bloqueo AV de segundo grado se caracteriza por insuficiencia intermitente en la conducción de uno o más impulsos de las aurículas a los ventrículos. La onda P no conducida puede aparecer de manera intermitente o frecuente. Un rasgo distintivo del bloqueo AV de segundo grado es que las ondas P conducidas se acompañan de complejos QRS con intervalos PR recurrentes; o sea, la relación de ondas P con complejos QRS no es aleatoria[17]. El bloqueo AV de segundo grado se divide en 2 tipos: tipo I (Mobitz tipo I o fenómeno de Wenckebach) y tipo II (Mobitz tipo II). Un bloqueo AV *Mobitz tipo I* se caracteriza por la prolongación progresiva del intervalo PR hasta que se bloquea un impulso y la secuencia inicia de nuevo. A menudo ocurre en personas con IM de la pared inferior, sobre todo con infarto ventricular derecho concurrente. Este trastorno casi siempre se acompaña de una frecuencia ventricular adecuada y rara vez causa síntomas. Por lo general, es transitorio y no requiere control temporal de la frecuencia[17]. En el bloqueo AV *Mobitz tipo II*, existe bloqueo intermitente de los impulsos auriculares, con intervalo PR constante (figura 33-13). A menudo acompaña al IM de la pared inferior y puede ameritar control temporal o permanente de la frecuencia. Este trastorno conlleva una elevada tasa de mortalidad. Además se relaciona con otros tipos de cardiopatía orgánica y muchas veces evoluciona al bloqueo cardíaco completo.

Bloqueo AV de tercer grado. El bloqueo AV de tercer grado, o completo, ocurre cuando se pierde el vínculo de la conducción entre las aurículas y los ventrículos, lo que hace que las despolarizaciones auriculares y ventriculares estén controladas por distintos marcapasos (figura 33,13). El marcapasos auricular puede ser sinusal o ectópico; el ventricular casi siempre se localiza justo debajo de la región del bloqueo. Por lo general, las aurículas conservan una frecuencia normal de latidos y los ventrículos desarrollan su propia frecuencia, que suele ser baja (30 lpm a 40 lpm). Las frecuencias auricular y

ventricular son regulares, pero están disociadas. El bloqueo AV de tercer grado puede ser resultado de una interrupción en el nodo AV, en el haz de His o en el sistema de Purkinje. Los bloqueos de tercer grado en el nodo AV casi siempre son congénitos, mientras que los situados en el sistema de Purkinje suelen ser adquiridos. Por lo general, cuando el bloqueo es proximal al haz de His los complejos QRS son normales, con frecuencias de 40 lpm a 60 lpm complejos por min.

El bloqueo cardíaco completo reduce el gasto cardíaco, con posibilidad de episodios de síncope (desmayo), conocidos como *ataque de Stokes-Adams*[17]. Otras manifestaciones incluyen mareo, fatiga, intolerancia al ejercicio o episodios de insuficiencia cardíaca aguda.[32] La mayoría de las personas con bloqueo cardíaco completo requieren un marcapasos permanente.

Tipos hereditarios de arritmias

Por lo general, las arritmias ocurren en presencia de enfermedad cardíaca, trastornos electrolíticos u otras alteraciones demostrables. La cardiopatía isquémica es la principal causa de fibrilación ventricular y los defectos estructurales cardíacos, como las miocardiopatías hipertrófica y dilatada, explican la mayoría de los casos restantes. Sin embargo, entre los pacientes que durante muchos años tuvieron el diagnóstico de *fibrilación ventricular idiopática*, el 30% queda sin explicación después de la necropsia[33]. En las últimas décadas se ha reunido evidencia considerable sugestiva de que estos casos implican alteraciones de origen genético en las proteínas de los conductos iónicos que controlan la actividad eléctrica del corazón. Al menos 9 genes se han vinculado con miocardiopatías arritmógenas y se espera que se identifiquen más y se relacionen con la muerte súbita en personas que tenían un corazón en apariencia sano[33]. Entre los trastornos arritmógenos hereditarios están el SQTL, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Síndrome de QT largo congénito. El SQTL congénito es una enfermedad arritmógena hereditaria caracterizada por arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida. Se han identificado cientos de mutaciones génicas en los 3 genes mayores y los 9 menores susceptibles para el SQTL[34]. El rasgo ECG del SQTL consiste en un intervalo QT prolongado, morfología anómala de la onda T y una taquicardia ventricular polimórfica característica (taquicardia helicoidal). Por lo general, los síntomas aparecen en los primeros 20 años de

vida, incluso en el período neonatal, en el que puede diagnosticarse de manera errónea como muerte súbita infantil[33]. La gravedad de las manifestaciones clínicas del SQTL varían, van desde la enfermedad manifiesta con prolongación marcada del intervalo QT y síncope recurrente, hasta las formas subclínicas con prolongación limítrofe del intervalo QT, sin arritmias ni episodios de síncope.

Las formas hereditarias del SQTL casi siempre se consideran dependientes de la adrenalina porque casi siempre se desencadenan con el aumento en la actividad del sistema nervioso simpático[33]. Según el gen afectado, a menudo son efectivos el tratamiento de largo plazo con bloqueadores del receptor β-adrenérgico, el control permanente de la frecuencia o la desnervación simpática cardíaca izquierda[33]. Se recomienda la colocación de un cardioversor-desfibrilador implantable en personas con síncope recurrente, arritmias ventriculares sostenidas o paro cardíaco súbito a pesar del tratamiento.

Síndrome de QT corto. El síndrome de QT corto (SQTC) se describió por primera vez en 2000 y se caracteriza por un intervalo QT menor de 320 ms. Todavía hay pocos datos sobre este síndrome. Sin embargo, según la investigación realizada, la mayoría de las personas con este trastorno permanece asintomática y cerca del 25% tiene antecedente de síncope[33, 35]. Se han descubierto 5 genes susceptibles para el SQTC, pero aún no se aclaran las relaciones.

Síndrome de Brugada. Descrito por primera vez en 1992, el síndrome de Brugada es un trastorno autosómico dominante caracterizado por elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V_1 a V_3, bloqueo de rama derecha y susceptibilidad a la taquicardia ventricular[33]. Hasta ahora se relaciona con un solo gen que codifica el conducto cardíaco para sodio. El trastorno casi siempre se manifiesta en el adulto con penetrancia muy incompleta y un alto porcentaje de portadores de la mutación permanece asintomático[36]. Los incidentes cardíacos ocurren, por lo general, durante el sueño o el reposo. Aunque el trastorno se hereda como rasgo autosómico, entre los pacientes con manifestaciones existe una proporción 8:1 entre varones y mujeres.[33]

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) se describió por primera vez en 1978[33]. Se informó que el trastorno se caracterizaba por taquicardia

ventricular, síncope y muerte súbita en casos familiares o esporádicos en ausencia de enfermedad cardíaca o alteraciones ECG.

La ECG de los individuos con TVPC suele ser normal, salvo por bradicardia sinusal en algunos de ellos. La actividad física y las emociones súbitas son los desencadenantes específicos de arritmias en personas con TVPC. La complejidad de las arritmias aumenta de manera progresiva conforme se incrementa la poscarga, desde latidos prematuros aislados hasta bigeminismo y episodios de taquicardia ventricular. Aunque el diagnóstico clínico de TVPC es elusivo por la ausencia de hallazgos anómalos en la ECG, los análisis genéticos permiten identificar las mutaciones en cerca del 60% de las personas con el trastorno[33]. Esto es muy importante porque sin tratamiento, este síndrome es maligno, aunque el pronóstico mejora mucho una vez que el problema se identifica de manera correcta y se implementa el tratamiento[36].

Un régimen antiadrenérgico con β-bloqueadores es la base terapéutica de la TVPC. Es necesario el empleo de un cardioversor-desfibrilador implantable cuando la prueba de esfuerzo y la vigilancia Holter indican que los β-bloqueadores no proporcionan una protección completa contra la arritmia[33].

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de los trastornos de la frecuencia y la conducción cardíacas casi siempre se hace con base en la ECG superficial, vigilancia ECG Holter o registro ECG en ciclos implantable. Es posible aclarar mejor los defectos de la conducción y las arritmias con la prueba de esfuerzo físico y pruebas electrofisiológicas.

ECG superficial

La ECG superficial en reposo registra en la superficie del cuerpo los impulsos originados en el corazón. Estos impulsos se registran por un tiempo limitado y durante períodos de inactividad. Aunque el procedimiento carece de complicaciones, los errores relacionados con un diagnóstico erróneo pueden generar enfermedad cardíaca yatrógena[3]. La ECG en reposo es la primera herramienta para el diagnóstico clínico, pero se limita a los fenómenos que ocurren durante el período de vigilancia ECG.

La ECG con señal promediada es un tipo especial de ECG que se usa para detectar los potenciales de acción ventriculares tardíos que se consideran originados en las áreas de conducción lenta del miocardio[37]. Los potenciales de acción tardíos ventriculares son ondas de baja amplitud y alta frecuencia en

el complejo QRS terminal y persisten por décimas de milisegundos en el segmento ST. La presencia de potenciales tardíos indica un riesgo elevado de desarrollar taquicardia ventricular y muerte súbita cardíaca. Estos potenciales tardíos son detectables en las derivaciones de la ECG superficial cuando se hace el promedio de la señal.

La intención del promediado de la señal es reducir el ruido que dificulta el análisis de la ECG superficial. Esta técnica promedia múltiples muestras de las ondas QRS y crea un trazo que es el promedio de todas las señales repetitivas. Se usa un filtro de paso alto para registrar los potenciales tardíos. Como resultado, cuando se combina varias señales que representan el mismo caso, se refuerza la señal coherente y el ruido se cancela.

El promedio de la señal es un proceso informatizado. La señal de cada electrodo se amplifica, se realiza un muestreo del voltaje o se mide a intervalos de 1 milisegundo o menos, y cada muestra se convierte en un número digital[37]. La onda de la ECG se convierte de una onda análoga a números digitales que se convierten en una ECG legible para el ordenador.

Vigilancia ECG Holter

La vigilancia Holter es una forma de vigilancia de largo plazo durante el que una persona utiliza un dispositivo que hacer un registro digital de 2 o 3 derivaciones ECG hasta por 48 h. Durante ese tiempo, la persona lleva un diario de sus actividades y síntomas, que más tarde se relacionan con el registro ECG. La mayoría de los dispositivos de registro también tiene un botón marcador de accidentes que el individuo puede presionar cuando experimente síntomas, lo cual ayuda al técnico o al médico a relacionar el diario, los síntomas y los cambios ECG durante el análisis. Las grabadoras Holter más modernas son capaces de producir una ECG de 12 derivaciones calculadas. La vigilancia Holter ayuda a documentar arritmias, alteraciones de la conducción y cambios en el segmento ST. La exactitud de la interpretación de los registros Holter de largo plazo varía según el sistema que se use y la experiencia del médico. La mayoría de los paquetes de software computacional usados para examinar los registros Holter son lo bastante exactos para cumplir la demanda clínica. La mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica presenta CVP, sobre todo los que experimentaron un IM poco tiempo antes[37]. La frecuencia de las CVP aumenta cada vez más en las primeras semanas y disminuye alrededor de 6 meses después del infarto. Los registros Holter también se usan para confirmar la eficacia de los fármacos antiarrítmicos, episodios de isquemia miocárdica, prolongación de QT y variabilidad de la

frecuencia cardíaca.

Las grabadoras intermitentes de ECG, que son grabadoras de accidentes, también se usan en el diagnóstico de las arritmias y defectos de la conducción. Hay 2 tipos básicos de grabadoras que realizan este tipo de vigilancia[37]. El primero vigila de manera constante la frecuencia cardíaca y está programada para detectar las anomalías. El segundo tipo de unidad no vigila la ECG de manera continua, por lo que no puede detectar las alteraciones de manera automática. En este caso, es necesario que el paciente active la unidad cuando percibe síntomas. Los datos se almacenan en la memoria o se transmiten por teléfono a un receptor de ECG, en el que se graban. Estos tipos de registros ECG son útiles en personas con síntomas transitorios y se usan hasta por 30 días.

Grabadora de ECG cíclica implantable

Si los monitores Holter y de accidentes no aportan información diagnóstica, puede implantarse una grabadora de ciclos. Este dispositivo se implanta bajo la piel en la parte superior izquierda del pecho. Vigila de manera constante la ECG del individuo y puede programarse para que almacene los accidentes activados por el paciente cuando tenga síntomas. La grabadora cíclica puede permanecer instalada hasta por un año. Ayuda a documentar arritmias, la eficacia de fármacos antiarrítmicos, episodios de isquemia miocárdica, prolongación de QT, trastornos en la frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Prueba de esfuerzo

En la prueba de esfuerzo se induce la respuesta del cuerpo a los aumentos medidos en el ejercicio agudo. Esta técnica aporta información sobre los cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial, respiración e intensidad percibida de ejercicio. Ayuda a identificar las alteraciones inducidas por el ejercicio en la respuesta hemodinámica y los cambios isquémicos en el segmento ST; también permite detectar y clasificar los trastornos de la frecuencia y conducción cardíacos vinculados con el ejercicio. Estos cambios son indicativos de un mal pronóstico en personas con enfermedad coronaria conocida e IM reciente.

Pruebas electrofisiológicas

Las pruebas electrofisiológicas se usan para el diagnóstico y tratamiento de arritmias complejas. Implica el paso de 2 o más catéteres con electrodo hacia

el lado derecho del corazón. Estos catéteres se introducen en las venas femoral, subclavia, yugular interna o antecubital y se sitúa con ayuda fluoroscópica en la parte alta de la aurícula derecha, cerca del nodo sinusal, el área del haz de His, el seno coronario que está en la hendidura AV posterior y en el ventrículo derecho[6]. Los catéteres con electrodo se usan para estimular el corazón y registrar las ECG intracardíacas. Durante el estudio, a veces son necesarios el control de la frecuencia a sobremarcha, la cardioversión o desfibrilación para terminar la taquicardia inducida con los procedimientos de estimulación.

Las principales indicaciones para las pruebas electrofisiológicas son:

- Determinar la posibilidad de desarrollo de arritmia en una persona.
- Evaluar el síncope recurrente de origen cardíaco, cuando la ECG ambulatoria no proporciona el diagnóstico.
- Diferenciar las arritmias supraventriculares de las ventriculares.
- Localizar focos arritmógenos para intervenciones terapéuticas, como procedimientos de ablación con catéter o dispositivos contra la taquicardia[38].

Las pruebas también permiten definir las características que inducen una arritmia reproducible, que luego pueden utilizarse para evaluar la eficacia terapéutica de una modalidad terapéutica particular.

Los métodos electrofisiológicos también pueden utilizarse como intervenciones, las cuales incluyen control de la frecuencia en un paciente con taquicardia o tratamiento de ablación. La ablación es la destrucción de tejido miocárdico mediante la aplicación de energía eléctrica con electrodos instalados en un catéter que se sitúa junto a una zona que genera o mantiene las arritmias.

Los riesgos relacionados con las pruebas electrofisiológicas son bajos. La mayoría de estos procedimientos no incluyen acceso al lado izquierdo del corazón, por lo que el riesgo de IM, accidente cerebrovascular o embolia sistémica es menor que el de una arteriografía coronaria. La adición de maniobras terapéuticas, como la ablación, al procedimiento eleva el riesgo de complicaciones, las cuales incluyen trombosis y embolia pulmonar[39].

Tratamiento

El tratamiento de los trastornos de la frecuencia y la conducción cardíacas se

enfoca en controlar la arritmia, corregir la causa y prevenir las arritmias más graves o mortales. La corrección puede implicar tan sólo el ajuste de un trastorno electrolítico o suspender un medicamento como la digital. La prevención de arritmias más graves a menudo incluye fármacos, estimulación eléctrica o intervención quirúrgica.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos antiarrítmicos actúan al modificar la formación y conducción alteradas de los impulsos que inducen la contracción miocárdica. Estos medicamentos se clasifican en 4 grupos principales (clase I a clase iv) según el efecto del compuesto en el potencial de acción de las células cardíacas[7, 38, 40]. Aunque los fármacos de una categoría tengan efectos similares en la conducción, pueden tener variaciones sustanciales en sus efectos hemodinámicos. Dos tipos más de antiarrítmicos, los glucósidos cardíacos y la adenosina, no se incluyen en este esquema de clasificación. Los glucósidos cardíacos (fármacos de la digital) disminuyen la frecuencia cardíaca y se usan en el tratamiento de arritmias como la taquicardia auricular, flúter auricular y FA. La adenosina, un nucleósido endógeno presente en todas las células, se usa para el tratamiento intravenoso urgente de la taquicardia supraventricular paroxística que afecta al nodo AV. Interrumpe la conducción del nodo AV y reduce la frecuencia de descargas del nodo SA.

Fármacos clase I. Los medicamentos clase I actúan mediante el bloqueo de los conductos rápidos de sodio. Estos compuestos influyen en la conducción del impulso, excitabilidad y automatismo en varios grados, por lo que se dividieron en 3 grupos IA, IB y IC. Los fármacos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida y disopiramida) disminuyen el automatismo porque deprimen la fase 4 del potencial de acción, reducen la conductividad mediante la prolongación moderada de la fase 0 y prolongan la repolarización mediante la extensión de la fase 3 del potencial de acción[40, 41]. Como estos fármacos son efectivos para suprimir los focos ectópicos y tratar las arritmias por reentrada, se usan para las arritmias supraventriculares y ventriculares. Los fármacos de la clase IB (p. ej., lidocaína y mexiletina) disminuyen el automatismo porque deprimen la fase 4 del potencial de acción, tienen poco efecto en la conductividad, disminuyen el carácter refractario al disminuir la fase 32 y acortan la repolarización porque aminoran la fase 3. Estos medicamentos tienen poco o ningún efecto en los conductos de sodio en las células en reposo. Sin embargo, acortan el potencial de acción y son inhibidores potentes de la conducción dependiente de sodio en las células

despolarizadas, lo que los vuelve efectivos para impedir la conducción en las áreas isquémicas del corazón[40, 41]. Los compuestos de este grupo se usan para tratar sólo arritmias ventriculares y tienen poco o ningún efecto en la contractilidad miocárdica. Los fármacos de la clase IC (p. ej., propafenona, moricizina y flecainida), disminuyen la conductividad mediante la depresión marcada de la fase 0 del potencial de acción, pero tienen poco efecto en el carácter refractario o en la repolarización. Su principal acción es inhibir la abertura de los conductos de sodio. Los medicamentos de esta clase se usan para las arritmias ventriculares las taquicardias ventriculares que ponen en peligro la vida.

Fármacos clase II. Los fármacos clase II (p. ej., propranolol, metoprolol, atenolol, timolol y sotalol) son bloqueadores β-adrenérgicos que actúan al amortiguar el efecto del estímulo nervioso simpático en el corazón, con lo que inhiben la abertura de los conductos de calcio. Estos medicamentos disminuyen el automatismo porque deprimen la fase 4 del potencial de acción. También aminoran la frecuencia cardíaca y la contractilidad cardíaca. Son efectivos en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y las taquiarritmias porque contrarrestan la acción arritmógena de las catecolaminas. Sin embargo, no son muy efectivos para corregir las arritmias graves, como la taquicardia ventricular recurrente[40, 41].

Fármacos clase III. Los fármacos clase III (p. ej., amiodarona, bretilio, ibutilida, dofetilida y sotalol) actúan por inhibición de la corriente de potasio y la despolarización, lo que prolonga el potencial de acción y el período refractario. Tienen poco efecto inhibidor en las corrientes despolarizantes. El sotalol tiene propiedades bloqueadoras del receptor β-adrenérgico (clase II) y prolongadoras del potencial de acción (clase III). Puede prolongar el intervalo QT y debe suspenderse si se detecta un aumento mayor al 15% con respecto al valor inicial. El sotalol se utiliza para tratar la FA y la taquicardia ventricular relacionada con un IM antiguo. La amiodarona no sólo puede prolongar el intervalo QT, también tiene otros efectos colaterales extracardíacos, como toxicidad tiroidea, hepática y pulmonar. Es necesario vigilar la aparición de estos efectos tóxicos de manera regular y tomarlos en cuenta cuando se decida iniciar el tratamiento para la FA y arritmias ventriculares. La dofetilida se usa en el tratamiento de la FA y flúter auricular, así como para prevenir las recurrencias y para controlar la frecuencia cardíaca. A diferencia de la amiodarona, no tiene efectos tóxicos, pero prolonga el intervalo QT. La ibutilida también puede prolongar el intervalo QT, pero éste se normaliza 3 h

a 4 h después de suspender la infusión. Estos medicamentos se usan en el tratamiento de arritmias ventriculares graves.

Fármacos clase IV. Los fármacos clase IV (p. ej., verapamilo, diltiazem y mibefradilo) actúan mediante el bloqueo de los conductos lentos de calcio, lo que deprime la fase 4 y prolonga las fases 1 y 2 del potencial de acción. Al bloquear la liberación de iones calcio intracelulares, estos compuestos aminoran la fuerza de la contracción cardíaca, lo que reduce la demanda miocárdica de oxígeno. Se usan para enlentecer el marcapasos nodal SA e inhibir la conducción en el nodo AV, lo que retrasa la respuesta ventricular en las taquicardias auriculares, también terminan las taquicardias supraventriculares paroxísticas por reentrada cuando el nodo AV actúa como la vía de reentrada[40, 41].

Intervenciones eléctricas

La corrección de los defectos de conducción, bradicardias y taquicardias puede ameritar la utilización de un marcapasos, cardioversión o desfibrilación. Las intervenciones eléctricas pueden emplearse en situaciones urgentes y electivas. Los esfuerzos dirigidos a la electroestimulación cardíaca comenzaron hace más de un siglo. Durante este tiempo se han hecho enormes avances en la efectividad del control de la frecuencia cardíaca.

Marcapasos cardíaco. Un marcapasos cardíaco es un dispositivo electrónico que emite un estímulo eléctrico al corazón. Se utiliza para iniciar latidos cardíacos en situaciones en las que falla el marcapasos cardíaco natural. Estas situaciones incluyen ciertos tipos de bloqueo AV, bradicardia sintomática en la que la frecuencia de la contracción cardíaca y el gasto cardíaco consecuente son insuficientes para la perfusión de los tejidos vitales y otras arritmias cardíacas. Un marcapasos puede utilizarse como medida temporal o permanente. Las derivaciones del marcapasos pueden controlar las frecuencias de las aurículas, los ventrículos o las aurículas y los ventrículos en secuencia, también puede utilizarse el control de la frecuencia por sobremarcha. El control de la frecuencia por sobremarcha se emplea en la taquicardia ventricular recurrente; para taquiarritmias auriculares o ventriculares con reentrada; y para terminar el flúter auricular.

Los marcapasos temporales son útiles para el tratamiento de bradicardias sintomáticas y para el control de la frecuencia por sobremarcha. Pueden situarse por vía transcutánea, transvenosa o epicárdica. El control de la frecuencia temporal externa, también conocida como *control transcutáneo de*

la frecuencia, implica la colocación de grandes electrodos de parche en las paredes anterior y posterior del tórax que luego se conectan con un cable a un generador de pulsos externo. Muchos desfibriladores actuales tienen capacidad para control transcutáneo de la frecuencia.

El control interno temporal, también llamado *control transvenoso de la frecuencia*, es la introducción de un catéter venoso con electrodos en la punta hasta la aurícula o ventrículo derechos, donde se apone al endocardio. El electrodo se conecta con un generador de pulsos externo. Este procedimiento se realiza bajo guía fluoroscópica o dirección electrocardiográfica. Durante los procedimientos de toracotomía abierta a veces se colocan alambres epicárdicos para controlar la frecuencia. Estos alambres se extraen directamente por la pared torácica y también pueden conectarse con un generador de pulsos externo, en caso necesario.

Los marcapasos cardíacos permanentes pueden volverse necesarios por varias razones. Estos dispositivos requieren un generador de pulsos y la implantación de alambres en el epicardio que emiten los estímulos eléctricos[31]. Es necesaria la evaluación periódica de la percepción, descarga y vida de la batería del marcapasos.

Cardioversión sincronizada y desfibrilación. La cardioversión sincronizada y la desfibrilación son 2 métodos confiables para tratar la taquicardia ventricular, y la cardioversión es el tratamiento definitivo para la FA. La emisión de una descarga eléctrica sincronizada con la onda R de la ECG se conoce como *cardioversión sincronizada* y la descarga no sincronizada se llama *desfibrilación*. El objetivo de estas 2 técnicas es aplicar un pulso eléctrico al corazón de tal manera que lo despolarice por completo durante el paso de la corriente. Esta corriente eléctrica interrumpe los impulsos desorganizados, lo que permite que el nodo SA recupere el control del corazón. La desfibrilación y la cardioversión sincronizadas pueden aplicarse de manera externa a través de grandes electrodos de parche sobre el tórax, o de manera interna mediante pequeños electrodos de paleta situados directamente sobre el miocardio, electrodos de parche suturados al epicardio o alambres transvenosos situados en el ventrículo derecho. Existen en la investigación dispositivos eléctricos que combinan el control de la frecuencia para corregir la taquicardia, cardioversión, desfibrilación y control de la frecuencia en la bradicardia.

Los cardioversores desfibriladores implantables automáticos (CDIA) se usan con éxito en el tratamiento de pacientes con taquiarritmias ventriculares que ponen en peligro la vida mediante la aplicación de un contrashock

eléctrico intratorácico[42]. La percepción y detección confiables de las taquiarritmias ventriculares son esenciales para el funcionamiento correcto del CDIA. La percepción y la detección se hacen mediante derivaciones endocárdicas. El CDIA responde a la taquiarritmia ventricular con la aplicación de un *shock* eléctrico entre los electrodos intratorácicos en los 10 s a 20 s siguientes a su inicio. Este marco temporal determina una probabilidad cercana al 100% de reversión de la arritmia, lo que respalda la utilidad de este dispositivo como una forma confiable y efectiva de prevenir la muerte súbita cardíaca en los sobrevivientes de un paro cardíaco fuera del hospital.

Ablación e intervenciones quirúrgicas

El tratamiento de ablación se usa para corregir taquiarritmias supraventriculares y ventriculares recurrentes que ponen en peligro la vida. Este tratamiento puede realizarse a través de un catéter o con técnicas quirúrgicas. Implica la destrucción localizada, aislamiento o excisión del tejido cardíaco que se considera generador de la arritmia[6, 43 a 45].

Los primeros procedimientos de ablación por catéter se realizaron con *shocks* de corriente directa, pero esta fuente de energía ya casi se sustituyó por radiofrecuencia (RF), que se aplica mediante un generador externo y destruye el tejido mediante la generación de calor[44]. Esta forma de ablación emplea ondas de RF para destruir las vías de conducción eléctrica defectuosas o anómalas. La crioablación es la aplicación directa de una sonda fría en extremo al tejido cardíaco arritmógeno. La crioablación aplicada mediante un catéter causa daño mediante la congelación de estructuras celulares en las vías de conducción eléctrica anómalas[43 a 46].

Puede recurrirse a intervenciones quirúrgicas adicionales, como la revascularización arterial coronaria, ventriculotomía y resección endocárdica, para mejorar la oxigenación miocárdica, eliminar focos arritmógenos o alterar las vías de conducción eléctrica[47, 48]. La cirugía para revascularización arterial coronaria mejora la oxigenación cardíaca porque incrementa el suministro sanguíneo al miocardio. La ventriculotomía es la extirpación de tejido aneurismático, con sutura de las paredes miocárdicas para eliminar el movimiento ventricular paradójico y los focos de arritmia. En la resección endocárdica, se extirpa el tejido endocárdico que se identificó como arritmógeno en las pruebas electrofisiológicas o en el mapeo transoperatorio. La ventriculotomía y la resección endocárdica se han realizado con crioablación o ablación por láser como tratamiento adjunto.

RESUMEN

Los trastornos de la frecuencia cardíaca se originan por alteraciones en la generación o conducción de impulsos en el corazón. La frecuencia sinusal normal y la arritmia sinusal respiratoria (o sea, la frecuencia cardíaca aumenta y disminuye en concierto con el ciclo respiratorio) se consideran frecuencias cardíacas normales. No todas las arritmias cardíacas son patológicas; existen en corazones sanos y enfermos. Las arritmias sinusales se originan en el nodo SA. Incluyen la bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <60 lpm); taquicardia sinusal (frecuencia cardíaca >100 lpm); paro sinusal, en el que existen períodos prolongados de asistolia; y síndrome del seno enfermo, un trastorno caracterizado por intervalos de bradicardia alternados con taquicardia.

Las arritmias auriculares se producen por alteraciones en la generación de impulsos en las vías de conducción o el miocardio auricular. Incluyen las CAP, flúter auricular (frecuencia de despolarización auricular de 240 lpm a 450 lpm) y FA (despolarización auricular muy desorganizada, irregular en cuanto a frecuencia y ritmo). Las arritmias auriculares a menudo pasan inadvertidas, a menos que se transmitan a los ventrículos.

Las arritmias que se originan en los ventrículos a menudo se consideran más graves que las originadas en las aurículas, ya que pueden interferir con la función de bomba del corazón. El SQTL es la prolongación del intervalo QT y puede dar lugar a taquicardia helicoidal y muerte súbita cardíaca. Una CVP se origina en un marcapasos ventricular ectópico. La taquicardia ventricular se caracteriza por una frecuencia ventricular de 70 lpm a 250 lpm. La fibrilación ventricular (frecuencia

ventricular >350 lpm) es una arritmia mortal, a menos que se termine mediante desfibrilación. Las miocardiopatías arritmógenas son trastornos hereditarios de los conductos iónicos que controlan la actividad eléctrica del corazón. Entre los trastornos arritmógenos hereditarios están el SQTL congénito, SQTC, síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Las alteraciones en la conducción de impulsos por el nodo AV causan trastornos en la transmisión de los impulsos de las aurículas a los ventrículos. Puede haber un retraso en la transmisión (bloqueo de primer grado), falta de conducción de uno o más impulsos (bloqueo de segundo grado) o falta completa de conducción de impulsos entre las aurículas y los ventrículos (bloqueo cardíaco de tercer grado). Los trastornos de la conducción en el haz de His y el sistema de Purkinje, llamados *bloqueos de rama*, causan

ensanchamiento y cambios en la configuración del complejo QRS en la ECG.

El diagnóstico de los trastornos de la frecuencia y la conducción cardíacas casi siempre se hace mediante la ECG superficial y las pruebas electrofisiológicas. Pueden emplearse electrodos superficiales para obtener una ECG de 12 derivaciones; estudios electrocardiográficos con señal promediada en los que se promedian múltiples muestras de ondas QRS para detectar potenciales de acción tardíos ventriculares; vigilancia Holter, que registra la ECG de manera continua hasta por 48 h; y registro cíclico, con registro constante hasta por un año. Las pruebas electrofisiológicas utilizan catéteres con electrodos introducidos en la aurícula derecha por una vena periférica como una forma de estimular de manera directa al corazón mientras se obtiene una ECG intracardíaca.

En el tratamiento de las arritmias y los trastornos de la conducción

se utilizan medicamentos y dispositivos eléctricos. Los fármacos antiarrítmicos actúan mediante la modificación de la generación y conducción alteradas de impulsos que inducen la contracción miocárdica. Incluyen fármacos que bloquean los conductos rápidos de sodio, bloqueadores del receptor β-adrenérgico que disminuye las señales simpáticas al corazón, medicamentos que inhiben la corriente del potasio y la repolarización, bloqueadores del conducto de calcio, glucósidos cardíacos (digitálicos) y adenosina, que se usa para el tratamiento intravenoso urgente de la taquicardia supraventricular paroxística por compromiso del nodo AV. Los dispositivos eléctricos incluyen marcapasos cardíacos temporales y permanentes que se usan para corregir bradicardias sintomáticas o para el control de la frecuencia por sobremarcha; desfibriladores que se usan para corregir la fibrilación auricular y ventricular; cardioversores

implantados externos o internos, que pueden utilizarse para tratar la taquicardia ventricular; y tratamiento de ablación y crioablación de FA, en la que se destruyen focos irritables específicos en el corazón. Los procedimientos quirúrgicos se realizan para extirpar tejido irritable o disfuncional, sustituir válvulas cardíacas o para mejorar el suministro sanguíneo a la pared miocárdica.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 75 años de edad con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva acude a la clínica y se queja de sentirse cansada. Su frecuencia cardíaca es de 121 lpm y la frecuencia cardíaca es regular.
   A. ¿Qué tipo de arritmia pudiera tener? ¿Qué aspecto tendría en la electrocardigrafía?
   B. ¿Qué causa esta irregularidad?
   C. ¿Cuál podría ser la razón de que se sienta cansada?
   D. ¿Cuáles son algunas de las preocupaciones con este tipo de arritmia?
2. Un hombre de 45 años de edad acude al centro de atención urgente por molestia torácica, disnea y sensación general de malestar. Se miden los signos vitales y se encuentra que su temperatura es de 37,5 °C, la presión arterial es de 180/90, la frecuencia del pulso es de 90 lpm con cierta irregularidad y la frecuencia respiratoria es de 26. Se obtiene una ECG y las lecturas de las derivaciones anteriores indican que experimenta un episodio isquémico.

A. *Se conecta un monitor cardíaco y se observa que mantiene la frecuencia sinusal, pero con contracciones prematuras frecuentes con duración mayor de 0,10 s. ¿Qué tipo de contracciones prematuras se sospecha?*
B. *¿Cómo se esperaría que se percibiera el pulso?*
C. *¿Cuál podría ser la causa de esta arritmia? ¿Cómo podría tratarse?*

Referencias

1. Guyton A. C., Hall J. E. (2010). *Textbook of medical physiology* (11th ed., pp. 1115–1127, 1157). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Rubart M., Zipes D. P. (2012). Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiologic considerations. In Bonow R.O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 653–687). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Ho S. Y., Becker A. E. (2011). Anatomy of electrophysiology. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 911–924). New York: McGraw-Hill.
4. Malouf J. F., Edwards W. D., Tajik A. J. (2011). Functional anatomy of the heart. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 63–93). New York: McGraw-Hill.
5. Levy M. N., Pappano A. J. (2007). *Cardiovascular physiology* (9th ed., pp. 13–54). Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
6. Fogoros R. N. (2006). *Electrophysiologic testing*. Malden, MA: Blackwell Science.
7. Katz A. M. (2006). *Physiology of the heart* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (2010). *Cardiac nursing* (6th ed., 300–387). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Rajaganesha R., Ludlam C. L., Fancis D. P, et al. (2008). Accuracy of ECG lead placement among technicians, nurses, general physicians, and cardiologist. *International Journal of Clinical Practice* 62, 65–70.
10. Mirvis D. M., Goldberger A. L. (2011). Electrocardiography. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 107–151). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
11. Ioannidis J. P., Salem D., Chew P. W., et al. (2001). Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: A meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine* 37, 461–470.
12. Chun A. A., McGee S. R. (2004). Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *American Journal of Medicine* 117, 334–343.
13. Yang M. J., Tran D. X., Weiss J. N., et al. (2007). The pinwheel experiment revisited: Effects of cellular electrophysiological properties on vulnerability to cardiac reentry. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 293, H1781–H1790.
14. Luqman N., Sung R. J., Wang C. L., et al. (2007). Myocardial ischemia and ventricular fibrillation: Pathophysiology and clinical implications. *International Journal of Cardiology* 119, 283–290.
15. Kuo S. R., Trayanova N. A. (2006). Action potential morphology heterogeneity in the atrium and its effect on atrial reentry: A two-dimensional and quasi-three-dimensional study. *Philosophical Transactions of the Royal Society, Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 364, 1349–1366.
16. McMillan D. E., Burr R. L. (2010). Heart rate variability. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing*. (6th ed., 388–399). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

17. Olgin J. L., Zipes D. P. (2012). Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (13th ed., pp. 771–823). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
18. Bonvini R. F., Hendiri T., Anwar A. (2006). Sinus arrest and moderate hyperkalemia. *Annales de Cardiologie et d'Angeiologie (Paris)* 55, 161–163.
19. Jacobson C. (2010). Arrhythmias and conduction disturbances. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing*. (6th ed., 333–387). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
20. Prystrowky E. N., Fogel R. I. (2011). Approach to a patient with cardiac arrhythmias. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 949–960). New York: McGraw-Hill.
21. Keller K. B., Lemberg L. (2007). Iatrogenic sick sinus syndrome. *American Journal of Critical Care* 16, 294–297.
22. Kastor J. A. (2000). Sick sinus syndrome. In Kastor J. A. (Ed.), *Arrhythmias* (pp. 566–591). Philadelphia, PA: WB Saunders.
23. Keller K. B., Lemberg L. (2006). Sick sinus syndrome. *American Journal of Critical Care* 15, 222–229.
24. Kahn A. M., Krummen D. E., Feld G. K., et al. (2007). Localizing circuits of atrial macroreentry using electrocardiographic planes of coherent atrial activation. *Heart Rhythm* 4, 445–451.
25. Prystowsky E. N., Padanilam B. J., Waldo A. L. (2011). Atrial fibrillation, atrial flutter, and atrial tachycardia. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington, R.A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 963–982). New York: McGraw-Hill.
26. Fuster V., Rydén L. E., Asinger R. W., et al. (2001). ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Journal of American College of Cardiology* 38(4), 1231–1266.
27. Wyse D. G., Love J. C., Yao Q., et al. (2001). Atrial fibrillation: A risk factor for increased mortality—an AVID registry analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 5, 267–273.
28. Khan I. A. (2002). Long QT syndrome: Diagnosis and management. *American Heart Journal* 143, 7–14.
29. Goldenburg I, Moss A. J. (2008). Long QT syndrome. *Journal of American College of Cardiology* 51, 2291–2300.
30. Tan H. L., Hou C. J., Lauer M. R., et al. (1995). Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Annals of Internal Medicine* 122, 701–714.
31. Bigger T. J., Jr. (2000). Ventricular premature complexes. In Kastor J. A. (Ed.), *Arrhythmias* (pp. 310–325). Philadelphia, PA: WB Saunders.
32. Vijayaraman P, Ellenbogen K. A. (2011). Bradyarrhythmias and Pacemaker. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1025–1057). New York: McGraw-Hill.
33. Tester D. J., Ackerman M. J. (2012). Genetics of cardiac arrhythmias. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 81–90). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
34. Napolitano C., Prior S. G., Schwartz P. J., et al. (2005). Genetic testing in long QT syndrome: Development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *Journal of American Medical Association* 294, 2975.
35. Zereba W., Cygankiewicz I. (2008). Long Qt syndrome and SQT syndrome. *Progress in Cardiovascular Diseases* 51, 264.
36. Priori S. G., Napolitano C. (2006). Role of genetic analysis in cardiology: Part I. Mendelian diseases: Cardiac channelopathies. *Circulation* 113, 1130–1135.

37. Miller J. M., Zipes D. P. (2012). Diagnosis of cardiac arrhythmias. Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 702–709). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
38. Bashore T. M., Granger C. B. (2007). The heart. In Tierney L. M, McPhee S. J., Papadakis M. A. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (46th ed., pp. 376–386). New York: McGraw-Hill.
39. Blancher S. (2010). Cardiac electrophysiology procedures. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing*. (6th ed., 400–419). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
40. Woosley R. L. (2011). Antiarrhythmic drugs. In Fuster V., Walsh, R. A., Harrington, R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1071–1087). New York: McGraw-Hill.
41. Forgoros R. A. (2007). Antiarrhythmic drugs (2nd ed.) Philadelphia, PA: Blackwell.
42. Kerber R. E. (2011). The implantable cardioverter defibrillator. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1088–1093. New York: McGraw-Hill.
43. O'Neill M. D., Jais P., Hocini M., et al. (2007). Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 116, 1515–1523.
44. Miller J. M., Zipes D. P. (2012). Therapy for cardiac arrhythmias. Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 710–744). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
45. Lukac P., Hjortdal V. E., Pedersen A. K., et al. (2007). Prevention of atrial flutter with cryoablation may be proarrhythmogenic. *Annals of Thoracic Surgery* 83, 1717–1723.
46. Collins K. K., Rhee E. K., Kirsh J. A., et al. (2007). Cryoablation of accessory pathways in the coronary sinus in young patients: A multicenter study from the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society's Working Group on Cryoablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18, 592–597.
47. Drew B. J., Califf R. M., Funk M., et al. (2005). AHA scientific statement: Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: An American Heart Association Scientific Statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Journal of Cardiovascular Nursing* 20, 76–10^{6}.
48. Chen P., Antzelevitch C. (2011). Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A, et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 925–948). New York: McGraw-Hill.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Insuficiencia cardíaca y *shock* circulatorio

34

Jaclyn Conelius

INSUFICIENCIA CARDÍACA
- Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca
  - *Control del desempeño y gasto cardíacos*
  - *Disfunción sistólica frente a diastólica*
  - *Disfunción ventricular derecha frente a izquierda*
  - *Insuficiencia de gasto alto frente a de gasto bajo*
  - *Mecanismos compensatorios*
- Síndromes con insuficiencia cardíaca aguda
- Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca
  - *Manifestaciones respiratorias*
  - *Fatiga, debilidad y confusión mental*
  - *Retención de líquidos y edema*
  - *Caquexia y desnutrición*
  - *Cianosis*
  - *Arritmias y muerte cardíaca súbita*
- Diagnóstico y tratamiento
  - *Diagnóstico*
  - *Tratamiento*

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA (*SHOCK*)

Fisiopatología del shock circulatorio
Shock cardiogénico
Fisiopatología
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Shock hipovolémico
Fisiopatología
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Shock distributivo
Shock neurogénico
Shock anafiláctico
Septicemia y shock *séptico*
Shock obstructivo
Complicaciones del shock
Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda
Insuficiencia renal aguda
Complicaciones gastrointestinales
Coagulación intravascular diseminada
Síndrome de disfunción orgánica múltiple
INSUFICIENCIA CARDÍACA EN NIÑOS Y ADULTOS DE EDAD AVANZADA
Insuficiencia cardíaca en lactantes y niños
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

La perfusión adecuada de los tejidos corporales depende de la capacidad de bombeo del corazón, un sistema vascular que transporta la sangre a las células y de regreso al corazón; de sangre suficiente para llenar el sistema circulatorio, y de los tejidos que son capaces de extraer y utilizar oxígeno y nutrientes de la sangre. La insuficiencia cardíaca y el *shock* circulatorio son padecimientos separados que son reflejo del fallo del sistema circulatorio. Ambas enfermedades exhiben mecanismos compensatorios comunes a pesar de que difieren en términos de patogénesis y causas.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar cómo el mecanismo de Frank-Starling, los mecanismos del sistema nervioso simpático, el de renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos, endotelinas, la hipertrofia y la remodelación miocárdicas funcionan como mecanismos adaptativos y maladaptativos en la insuficiencia cardíaca.
- Diferenciar entre la insuficiencia cardíaca de gasto alto y la de gasto bajo, la insuficiencia cardíaca diastólica de la sistólica, y entre la insuficiencia cardíaca derecha y la izquierda en términos de causas, impacto sobre la función cardíaca y manifestaciones principales.
- Diferenciar entre la insuficiencia cardíaca crónica y los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda, así como sus métodos diagnósticos, evaluación y manejo.

La insuficiencia cardíaca se ha definido como un síndrome complejo resultado de cualquier alteración funcional o estructural del corazón que provoca o incrementa el riesgo de desarrollar manifestaciones de bajo gasto cardíaco o congestión pulmonar o sistémica[1, 2]. En Estados Unidos, la insuficiencia cardíaca afectó alrededor de cinco millones de personas en 2007. La insuficiencia cardíaca puede ocurrir a cualquier edad, pero afecta principalmente a adultos de edad avanzada. A pesar de que las tasas de morbilidad y mortalidad debidas a otras enfermedades cardiovasculares han disminuido durante las últimas décadas, la incidencia de insuficiencia cardíaca ha aumentado a una tasa alarmante. Cerca de 400 000 a 700 000 personas se diagnostican con insuficiencia cardíaco cada año.

El síndrome de insuficiencia cardíaca puede producirse por cualquier afección cardíaca que reduce la capacidad de bombeo del corazón. Entre las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca se encuentran la cardiopatía coronaria, la hipertensión, la cardiomiopatía dilatada y la cardiopatía valvular[1]. Debido a que varios de estos procesos que provocan insuficiencia cardíaca son de larga evolución y progresan de manera gradual, con frecuencia puede prevenirse la insuficiencia cardíaca o hacerse más lenta su progresión con la detección e intervención tempranas. La importancia de estas estrategias se enfatiza por las directrices del American College of Cardiology

(ACC)/American Heart Association (AHA), las cuales han incorporado un sistema de clasificación de insuficiencia cardíaca que incluye 4 etapas:

1. Etapa A: alto riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca, pero ninguna anomalía estructural identificada y ningún signo de insuficiencia cardíaca.
2. Etapa B: presencia de cardiopatía estructural, pero sin antecedentes de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.
3. Etapa C: síntomas actuales o previos de insuficiencia cardíaca con cardiopatía estructural.
4. Etapa D: cardiopatía estructural avanzada y síntomas de insuficiencia cardíaca al reposo con tratamiento médico al máximo[1].

Esta clasificación por etapas reconoce que hay factores de riesgo y anomalías estructurales establecidos que son característicos de las 4 etapas de la insuficiencia cardíaca. En circunstancias comunes, la enfermedad progresa de una etapa a otra a menos que se haga más lenta la progresión o se detenga mediante tratamiento.

PUNTOS CLAVE

INSUFICIENCIA CARDÍACA

- La función del corazón es mover la sangre desoxigenada desde el sistema venoso a través del corazón derecho hacia la circulación pulmonar y a la sangre oxigenada desde la circulación pulmonar a través del corazón izquierdo hacia la circulación arterial.
- La disfunción sistólica representa una disminución de la contractilidad miocárdica y una capacidad alterada para eyectar o expulsar la sangre desde el ventrículo izquierdo, mientras que la disfunción diastólica representa una anomalía de la relajación y llenado ventriculares.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

El gasto cardíaco es la cantidad de sangre que los ventrículos eyectan cada minuto. El corazón tiene una capacidad asombrosa para ajustar el gasto cardíaco para satisfacer las necesidades variables del organismo. Durante el

sueño, el gasto cardíaco disminuye, y durante el ejercicio, se incrementa de manera marcada. La capacidad para aumentar el gasto cardíaco durante un mayor grado de actividad se denomina *reserva cardíaca*. Por ejemplo, los nadadores de competencia y los corredores de largas distancias tienen reservas cardíacas grandes. Durante el ejercicio, el gasto cardíaco de estos atletas se incrementa con rapidez hasta 5 o 6 veces su nivel en reposo[3]. En un marcado contraste con estos atletas saludables, con frecuencia las personas con insuficiencia cardíaca utilizan su reserva cardíaca en reposo. Para ellos, sólo subir un tramo de escaleras puede provocar dificultad para respirar debido a que han excedido su reserva cardíaca.

Control del desempeño y gasto cardíacos

El gasto cardíaco, que se considera el factor determinante principal del desempeño cardíaco, refleja la frecuencia con la que el corazón late por minuto (frecuencia cardíaca) y cuánta sangre bombea con cada latido (volumen latido); esto puede expresarse como el producto de la frecuencia cardíaca y el volumen latido (es decir, gasto cardíaco = frecuencia cardíac× volumen latido). La frecuencia cardíaca está regulada por un equilibrio entre la actividad del sistema nervioso simpático, que produce un incremento de la frecuencia cardíaca, y el sistema nervioso parasimpático, que lo hace más lento, mientras que el volumen latido es una función de la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica[3 a 6].

Precarga y poscarga. El trabajo que realiza el corazón consiste en su mayoría en eyectar la sangre que ha regresado a los ventrículos durante la diástole hacia la circulación pulmonar o sistémica. Se determina en gran parte por las condiciones de carga o lo que se denomina como *precarga* y *poscarga*.

La *precarga* refleja el volumen o condiciones de carga del ventrículo al final de la diástole justo antes del inicio de la sístole. Es el volumen de sangre que expande el músculo cardíaco al final de la diástole y, por lo general, se determina por el retorno venoso al corazón. Durante cualquier ciclo cardíaco dado, el volumen máximo de sangre que llena los ventrículos se encuentra presente al final de la diástole. Conocido como volumen telediastólico (al final de la diástole), este volumen provoca un incremento de la longitud de las fibras de músculo miocárdico. Dentro de los límites, conforme el *volumen telediastólico* o precarga se incrementan, el volumen latido aumenta en concordancia con el mecanismo de Frank-Starling.

La *poscarga* representa la fuerza que el músculo cardíaco en contracción debe generar para eyectar la sangre del corazón lleno. Los componentes

principales de la poscarga son la resistencia vascular sistémica (periférica) y la tensión de la pared ventricular. Cuando la resistencia vascular sistémica es elevada, como en la hipertensión arterial, debe generarse una presión intraventricular izquierda incrementada para abrir primero la válvula aórtica y luego mover la sangre fuera del ventrículo y hacia la circulación sistémica. Esta presión incrementada equivale a un aumento del estrés o tensión de las paredes ventriculares. Como resultado, una poscarga excesiva puede alterar la eyección ventricular e incrementar la tensión de la pared.

Contractilidad miocárdica. La contractilidad miocárdica, también conocida como *inotropismo,* se refiere al desempeño contráctil del corazón. Representa la capacidad de los elementos contráctiles (filamentos de actina y miosina) del músculo cardíaco para interactuar y acortarse contra una carga[3 a 6]. La contractilidad incrementa el gasto cardíaco de modo independiente a la precarga y poscarga.

La interacción entre los filamentos de actina y miosina durante la contracción del músculo cardíaco (es decir, el enlace y desenlace de puentes cruzados) requiere el empleo de energía proporcionada por la degradación de trifosfato de adenosina (ATP) y la presencia de iones de calcio (Ca^{++}). El ATP proporciona la energía necesaria para la formación de puentes cruzados durante la contracción del músculo cardíaco y para desenlazar dichos puentes durante la relajación muscular.

Como en el músculo esquelético, cuando un potencial de acción pasa a través de la fibra de músculo cardíaco, el impulso se disemina hacia el interior de la fibra muscular a lo largo de las membranas de los túbulos transversos (T). Los potenciales de acción del túbulo T a su vez actúan para provocar la liberación de Ca^{++} desde el retículo sarcoplásmico (figura 34-1). Estos iones de Ca^{++} difunden hacia las miofibrillas y catalizan las reacciones químicas que promueven el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina entre sí para producir el acortamiento muscular. Además de los iones Ca^{++} liberados por el retículo sarcoplásmico, una gran cantidad de Ca^{++} extracelular también difunde hacia el sarcoplasma a través de los canales tipo L de Ca++ dependientes de voltaje en los túbulos T al momento del potencial de acción. Sin el Ca^{++} adicional que entra a través de los canales de Ca^{++} tipo L, la fuerza de la contracción cardíaca sería considerablemente más débil. La abertura de los canales de Ca^{++} tipo L se facilita por el segundo mensajero monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), cuya formación está acoplada con receptores β-adrenérgicos. Las catecolaminas (norepinefrina y adrenalina) ejercen sus

efectos inotrópicos al unirse a estos receptores. Los canales de calcio tipo L también contienen otros tipos de receptores farmacológicos. Los fármacos bloqueadores dihidropiridínicos de los canales de Ca^{++} (p. ej., nifedipina) ejercen sus efectos al unirse a un sitio, mientras que el diltiazem y el verapamil parecen unirse a receptores muy relacionados pero no idénticos, en otra región. El bloqueo de los canales de Ca^{++} en el músculo cardíaco por estos fármacos provoca una disminución de la contractilidad a través del corazón y una reducción de la frecuencia del marcapasos en el nódulo sinusal y en la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular.

Otro mecanismo que puede modular el inotropismo es la bomba de intercambio de iones sodio (Na^+)/Ca^{++} y la bomba de Ca^{++} dependiente de ATP en la membrana de las células miocárdicas (figura 34-1). Esta bomba transporta Ca^{++} fuera de la célula, lo que evita que la célula se sobrecargue con Ca^{++}. Si se inhibe la extrusión de Ca^{++}, el incremento de Ca^{++} intracelular puede aumentar el inotroposmo. Los digitálicos y los glucósidos cardíacos relacionados son fármacos inotrópicos que ejercen sus efectos al inhibir la bomba de iones Na^+/potasio (K^+)-ATPasa, lo cual incrementa el Na^+ intracelular; esto a su vez provoca un aumento de Ca^{++} intracelular gracias a la bomba de intercambio de Na^+/Ca^{++}.

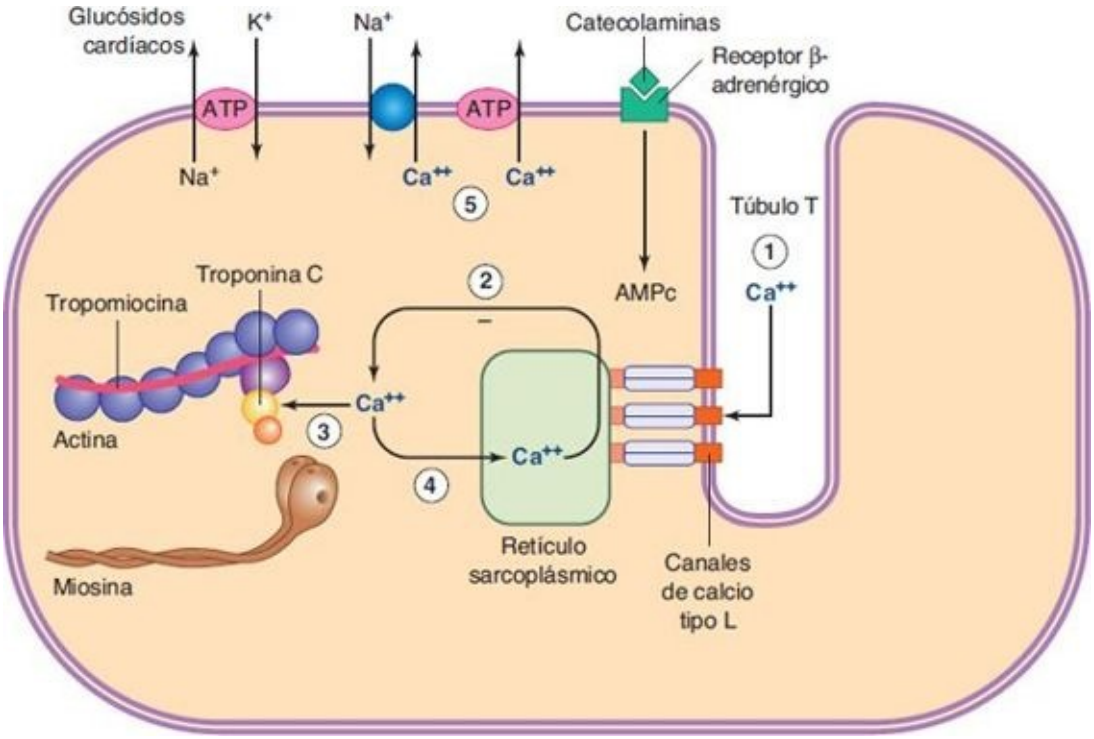


FIGURA 34-1 • Representación esquemática del papel de los iones de calcio (Ca^{++}) en el acoplamiento

entre la excitación y la contracción cardíacas. El influjo (sitio 1) de Ca^{++} extracelular a través de los canales de Ca^{++} tipo L en los túbulos T durante la excitación desencadena (sitio 2) la liberación de Ca^{++} desde el retículo sarcplásmico. Este Ca^{++} se une a troponina C (sitio 3). El complejo Ca^{++}-troponina interactúa con la tropomiosina para desbloquear los sitios activos en los filamentos de actina y miosina, lo cual permite el enlace en puentes cruzados y la contracción de las miofibrillas (sístole). La relajación (diástole) ocurre como resultado de la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico (sitio 4) y la extrusión de Ca^{++} intracelular por el transportador de intercambio de sodio Na+/Ca^{++} o, en menor grado, por la bomba de Ca^{++} ATPasa (sitio 5). Los mecanismos que aumentan el Ca^{++} sistólico incrementan el grado de fuerza desarrollada (inotropismo). La unión de catecolaminas a receptores β-adrenérgicos aumena la entrada de Ca^{++} mediante la fosforilación de los canales de Ca^{++} a través de un mecanismo de segundo mensajero dependiente de monofosfato de adenosina o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Los glucósidos cardíacos incrementan el Ca^{++} intracelular mediante inhibición de la bomba de Na^{+}/K^{+}–ATPasa. El incremento de Na^{+} intracelular revierte el transportador de intercambio de Na^{+}/Ca^{++} (sitio 5), por lo que se eyecta menos Ca^{++} de la célula (modificada de Klabunde R. E. (2005). *Cardiovascular physiology concepts* (p. 46). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Disfunción sistólica frente a diastólica

La clasificación divide la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca en insuficiencia o disfunción sistólica y diastólica con base en la fracción de eyección ventricular[5]. La fracción de eyección es el porcentaje de sangre bombeada fuera de los ventrículos con cada contracción. Una fracción de eyección normal es entre el 55% y el 70%. En la disfunción ventricular sistólica, se afecta la contractilidad miocárdica, lo que ocasiona una disminución de la fracción de eyección y del gasto cardíaco. La disfunción ventricular diastólica se caracteriza por una fracción de eyección normal y una relajación ventricular diastólica alterada, lo que produce una disminución del llenado ventricular y, con el tiempo, una reducción de la poscarga, el volumen latido y el gasto cardíaco. Numerosas personas con insuficiencia cardíaca tienen elementos combinados de disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica y la división entre estos tipos de disfunción puede ser un tanto artificial, en particular respecto a las manifestaciones y tratamiento[6]. Es importante notar que la disfunción ventricular no es sinónimo de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, puede provocar insuficiencia cardíaca. En la disfunción ventricular sistólica y diastólica, por lo general los mecanismos compensatorios son capaces de mantener una función cardíaca en reposo hasta las etapas más graves de la insuficiencia cardíaca.

Disfunción sistólica. La disfunción sistólica se define principalmente como una disminución de la contractilidad miocárdica, caracterizada por una fracción de eyección menor del 40%. Un corazón normal eyecta alrededor del

65% de la sangre que se encuentra en el ventrículo al final de la diástole. En la insuficiencia cardíaca sistólica, la fracción de eyección disminuye de manera progresiva según aumenta el grado de disfunción miocárdica. En las formas muy graves de la insuficiencia cardíaca, la fracción de eyección puede disminuir a un porcentaje de un solo dígito. Con el decremento de la fracción de eyección, se incrementa el volumen telediastólico (precarga), la dilatación ventricular y la tensión de la pared del ventrículo, y aumenta la presión telediastólica ventricular[7]. El volumen incrementado, aunado a un retorno venoso normal, provoca un incremento de la precarga ventricular. Se piensa que el aumento de la precarga es un mecanismo compensatorio para ayudar a mantener el volumen latido a través del mecanismo de Frank-Starling a pesar de la disminución de la fracción de eyección. A pesar de que funciona como mecanismo compensatorio, la precarga incrementada también puede provocar una de las consecuencias más deletéreas de la disfunción ventricular sistólica —la acumulación de sangre en las aurículas y el sistema venoso (que se vacía en las aurículas), lo cual provoca edema pulmonar o periférico.

Es frecuente que la disfunción sistólica sea resultado de afecciones que alteran el desempeño contráctil del corazón (p. ej., cardiopatía isquémica y cardiomiopatía), que producen sobrecarga de volumen (p. ej., insuficiencia valvular y anemia), o que generan una sobrecarga de presión (p. ej., hipertensión y estenosis valvular) sobre el corazón. La extensión de la disfunción ventricular sistólica puede estimarse con la medición del gasto cardíaco y la fracción de eyección, además de la evaluación en busca de manifestaciones de insuficiencia cardíaca del lado izquierdo, en particular congestión pulmonar.

Disfunción diastólica. Pese a que la insuficiencia cardíaca tiene una relación frecuente con una función sistólica alterada, en alrededor de 55% de los casos, la función sistólica se ha encontrado preservada y la insuficiencia cardíaca ocurre de manera exclusiva con base en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo[6, 8]. Aunque dichos corazones se contraen con normalidad, la relajación es anómala. El llenado anómalo del ventrículo compromete el gasto cardíaco, en especial durante el ejercicio. Para un volumen ventricular dado, las presiones ventriculares se incrementan, lo que provoca signos de congestión pulmonar y venosa sistémica idénticos a los observados en personas con un corazón dilatado que se contrae poco. La prevalencia de insuficiencia diastólica se incrementa con la edad y es mayor en mujeres que en hombres y en personas con hipertensión y fibrilación auricular[6, 8].

Entre los padecimientos que provocan disfunción diastólica se encuentran

aquellos que impiden la expansión de los ventrículos (p. ej., efusión pericárdica, pericarditis constrictiva), aquellos que incrementan el grosor de las paredes y disminuyen el tamaño de las cámaras (p. ej., hipertrofia miocárdica, cardiomiopatía hipertrófica), y aquellos que retrasan la relajación diastólica (p. ej., envejecimiento, enfermedad cardíaca isquémica)[8]. El envejecimiento se acompaña con frecuencia por un retraso de la relajación del corazón durante la diástole, de tal modo que el llenado diastólico comienza cuando el ventrículo aún está rígido y resistente al estiramiento para aceptar un aumento de volumen. Un retraso similar ocurre en la isquemia miocárdica, consecuencia de la falta de energía para romper la dureza que se forma entre los filamentos de actina y miosina, y para mover el Ca^{++} fuera del citosol y de regreso hacia el retículo sarcoplásmico[8].

La función diastólica recibe influencia de la frecuencia cardíaca, la cual determina de cuánto tiempo se dispone para el llenado ventricular. Un incremento de la frecuencia cardíaca acorta el tiempo de llenado diastólico[9]. De tal manera, la disfunción diastólica puede agravarse por la taquicardia o por una arritmia y mejorar con la disminución de la frecuencia cardíaca, lo cual permite al corazón llenarse durante un período más prolongado.

Con la disfunción diastólica, la sangre es incapaz de moverse con libertad hacia el ventrículo izquierdo, lo que provoca un aumento de la presión intraventricular con cualquier volumen dado. Las presiones elevadas se transfieren desde el ventrículo izquierdo hasta la aurícula izquierda y el sistema venoso pulmonar, lo que ocasiona una disminución de la distensibilidad pulmonar, aumenta el trabajo de respiraración y evoca los síntomas de disnea. El gasto cardíaco disminuye, no debido a una fracción de eyección ventricular disminuida como se observa en la disfunción sistólica, sino debido a una reducción del volumen (precarga) disponible para un gasto cardíaco adecuado. El gasto cardíaco inadecuado durante el ejercicio puede provocar fatiga de las piernas y de los músculos accesorios de la respiración.

Disfunción ventricular derecha frente a izquierda

La insuficiencia cardíaca se ha clasificado según el lado del corazón (ventricular derecha o ventricular izquierda) que se afecta de manera primaria (figura 34-2). A pesar de que el accidente inicial que provoca la insuficiencia cardíaca puede ser tener un origen principal en el ventrículo derecho o izquierdo, por lo general la insuficiencia cardíaca de larga evolución implica ambos lados. Los cambios fisiopatológicos que ocurren en el miocardio, incluidas las respuestas compensatorias en condiciones como el infarto de

miocardio, no tienen diferencias significativas entre la disfunción ventricular derecha e izquierda, y no se explican a detalle en esta sección.

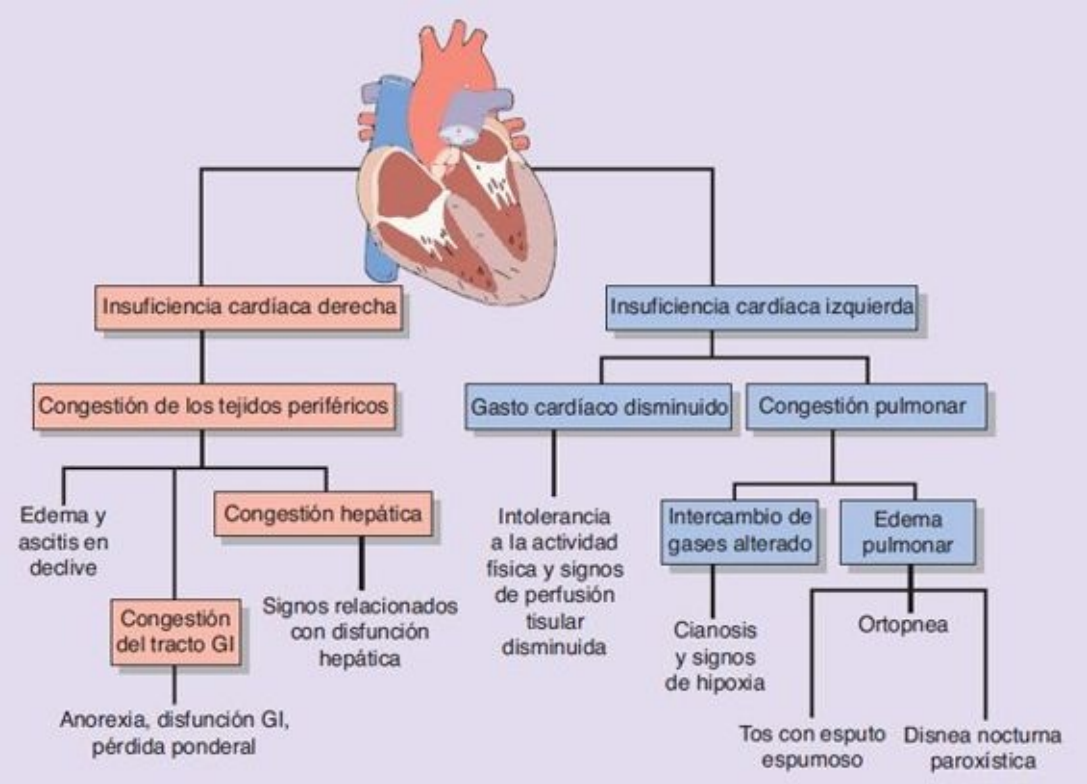


FIGURA 34-2 • Manifestaciones de insuficiencia cardíaca izquierda y derecha (GI, gastrointestinal).

Disfunción ventricular derecha. La insuficiencia cardíaca afecta la capacidad para mover la sangre desoxigenada desde la circulación sistémica hasta la circulación pulmonar. En consecuencia, cuando el ventrículo derecho tiene un fallo, hay una disminución de la cantidad de sangre transportada hacia la circulación pulmonar y luego hacia el lado izquierdo del corazón, lo que resulta en una reducción del gasto cardíaco ventricular izquierdo. Además, si el ventrículo derecho no mueve la sangre de modo anterógrado, hay una acumulación o congestión de sangre en el sistema venoso sistémico. Esto causa un incremento de las presiones telediastólica ventricular derecha, auricular derecha y venosa sistémica. Un efecto importante de la insuficiencia cardíaca del lado derecho es el desarrollo de edema periférico (figura 34-2). Debido a los efectos de la gravedad, el edema es más pronunciado en las partes en declive del organismo. Cuando la persona está de pie, el edema se observa en las extremidades inferiores; cuando la persona se encuentra en posición supina, el edema se observa en el área sobre el sacro. La acumulación de líquido de edema se evidencia por una ganancia ponderal (es decir, 568 ml de

líquido acumulado ocasiona una ganancia ponderal de 0,45 kg). La medición diaria del peso puede utilizarse como un medio para valorar la acumulación de líquido en una persona con insuficiencia cardíaca crónica. Como regla, la ganancia de peso de más de 0,90 kg en 24 horas o de 2,27 kg en una semana se considera un signo de insuficiencia que está empeorando[9].

La insuficiencia cardíaca del lado derecho también produce congestión visceral. Conforme progresa la distensión venosa, la sangre se estanca en las venas hepáticas que drenan hacia la vena cava inferior y el hígado se ingurgita. Esto puede ocasionar hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho. En casos graves y prolongados de insuficiencia cardíaca derecha, la función hepática se altera y las células del hígado pueden morir. La congestión de la circulación porta también puede provocar ingurgitación del bazo y el desarrollo de ascitis. La congestión del tracto gastrointestinal puede interferir con la digestión y la absorción de nutrientes, y provocar anorexia y malestar abdominal. Las venas yugulares, que se encuentran sobre el nivel del corazón, se observan normales en la posición de pie o en posición sedente con la cabeza en un ángulo mayor de 30 grados. En la insuficiencia derecha grave, las venas yugulares externas se distienden y pueden visualizarse cuando la persona se encuentra de pie o sentada.

Las causas de disfunción ventricular derecha incluyen afecciones que impiden el flujo de sangre a los pulmones o comprometen la efectividad de bombeo del ventrículo derecho. La insuficiencia ventricular izquierda es la causa más frecuente de insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar persistente también ocasiona disfunción e insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar ocurre en personas con enfermedad pulmonar crónica, neumonía grave, embolia pulmonar o estenosis de válvula aórtica o mitral. Cuando se presenta insuficiencia cardíaca derecha en respuesta a una enfermedad pulmonar crónica, se denomina *cardiopatía pulmonar*[10]. Otras causas frecuentes incluyen estenosis o regurgitación de las válvulas tricúspide o pulmonar, infarto del ventrículo derecho y cardiomiopatía. La disfunción ventricular derecha con insuficiencia cardíaca también es resultado de defectos cardíacos congénitos, como tetralogía de Fallot y defecto del tabique ventricular.

Disfunción ventricular izquierda. La insuficiencia cardíaca del lado izquierdo afecta el movimiento de la sangre desde la circulación pulmonar con presión baja hacia el lado arterial con presión elevada de la circulación sistémica. Con la alteración de la función del lado izquierdo del corazón, hay una disminución del gasto cardíaco hacia la circulación sistémica. La sangre se

acumula en el ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda y la circulación pulmonar, lo que provoca un incremento de la presión venosa pulmonar (figura 34-2). Cuando la presión en los capilares pulmonares (en condiciones normales es cercana a 10 mm Hg) excede a la presión osmótica capilar (alrededor de 25 mm Hg en condiciones normales), hay un cambio del líquido intravascular hacia el intersticio de los pulmones y desarrollo de edema pulmonar (figura 34-3). Con frecuencia, los episodios de edema pulmonar ocurren por la noche, después de que la persona se ha reclinado por cierto tiempo y las fuerzas gravitacionales se han retirado del sistema circulatorio. Entonces es cuando el líquido de edema que se había secuestrado en las extremidades inferiores durante el día regresa al compartimento vascular y se redistribuye a la circulación pulmonar.

Las causas más frecuentes de disfunción ventricular izquierda son la hipertensión y el infarto de miocardio agudo. La insuficiencia cardíaca ventricular izquierda y la congestión pulmonar pueden desarrollarse con gran rapidez en personas con infarto de miocardio agudo. Incluso cuando el área infartada es pequeña, puede haber un área circundante de tejido isquémico. Esto puede ocasionar áreas grandes de hipocinesia o acinesia de la pared ventricular y el inicio rápido de congestión o edema pulmonares. La estenosis o regurgitación de las válvulas aórtica o mitral crea el nivel de flujo retrógrado en el lado izquierdo que provoca congestión pulmonar. Conforme la presión pulmonar se incrementa como resultado de la congestión, puede progresar hasta producir insuficiencia cardíaca derecha.

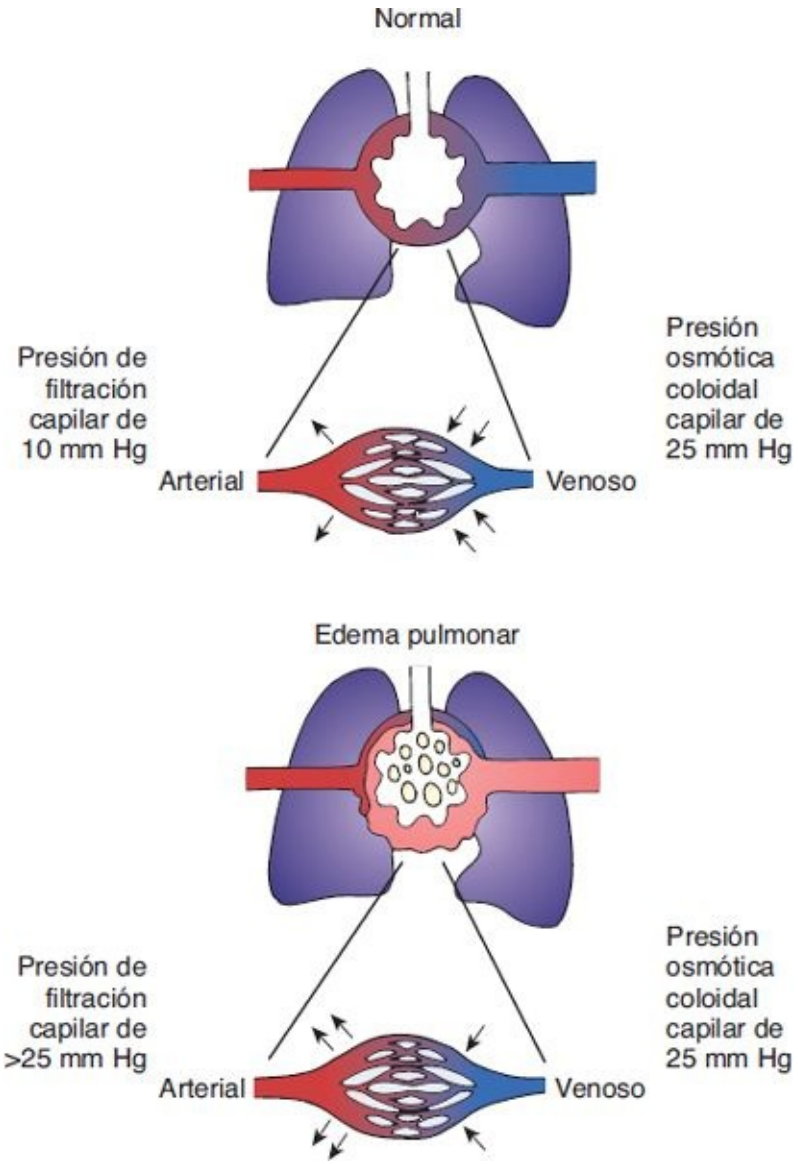


FIGURA 34-3 • Mecanismo de los síntomas respiratorios en la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo. En el intercambio normal de líquidos en los capilares pulmonares (**arriba**), la presión de filtración capilar que mueve el líquido fuera de los capilares hacia los pulmones es menor que la presión osmótica coloidal capilar que tira del líquido de regreso hacia el capilar. El desarrollo de edema pulmonar (**abajo**) ocurre cuando la presión de filtración capilar excede a la presión osmótica coloidal capilar que regresa el líquido hacia el capilar.

Insuficiencia de gasto alto frente a de gasto bajo

La insuficiencia cardíaca de gasto alto y de gasto bajo se describe en términos del gasto cardíaco. La insuficiencia de gasto alto es un tipo poco frecuente de insuficiencia cardíaca ocasionado por una necesidad excesiva de gasto cardíaco. En la insuficiencia de gasto elevado, la función del corazón puede ser supranormal e inadecuada debido a las necesidades metabólicas excesivas.

Las causas de insuficiencia de gasto alto incluyen anemia grave, tirotoxicosis, padecimientos que provocan desviaciones/cortocircuitos arteriovenosos y la enfermedad de Paget.

La insuficiencia de gasto bajo es consecuencia de padecimientos que alteran la capacidad de bombeo del corazón, como en la cardiopatía isquémica y la cardiomiopatía. La insuficiencia de gasto bajo se caracteriza por evidencia clínica de vasoconstricción sistémica con extremidades pálidas, frías y en ocasiones cianóticas[9]. En las formas avanzadas de insuficiencia de gasto bajo, la reducción marcada del volumen latido se evidencia por el estrechamiento de la presión de pulso. En contraste, en la insuficiencia de gasto elevado, es usual que las extremidades estén calientes y enrojecidas, además de que la presión de pulso está ensanchada o, por lo menos, normal.

Mecanismos compensatorios

En la insuficiencia cardíaca, la reserva cardíaca se mantiene en gran parte a través de respuestas compensatorias o adaptativas, como el mecanismo de Frank-Starling, la activación de influencias neurohumorales como los reflejos del sistema nervioso simpático, el mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos, sustancias vasoactivas de producción local, hipertrofia y remodelación miocárdicas[9] (figura 34-4).

La primera de estas adaptaciones ocurre con rapidez en un lapso de minutos a horas después de la disfunción miocárdica y puede ser adecuada para mantener el desempeño de bombeo general del corazón en un grado relativamente normal. La hipertrofia y remodelación miocárdicas ocurren con lentitud en un lapso de meses o años, y tiene un papel importante en la adaptación a la sobrecarga hemodinámica a largo plazo. En el corazón insuficiente, la disminución temprana de la función cardíaca puede permanecer desapercibida debido a que estos mecanismos compensatorios mantienen el gasto cardíaco. Sin embargo, estos mecanismos contribuyen no sólo a la adaptación del corazón insuficiente sino también a la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca[9].

Mecanismo de Frank-Starling. El mecanismo de Frank-Starling opera a través de un incremento de la precarga (figura 34-5). Con un llenado diastólico incrementado, hay un mayor estiramiento de las fibras miocárdicas y mayor aproximación óptima de las cabezas en los filamentos gruesos de miosina con los sitios de unión a troponina en los filamentos delgados de actina, con un incremento resultante de la fuerza de la siguiente contracción. En el corazón que funciona de modo normal, el mecanismo de Frank-Starling

funciona para equilibrar el gsto de los dos ventrículos. Como se ilustra en la figura 34-5, no hay una sola curva de Frank-Starling[4]. Un incremento de la contractilidad, o inotropismo, aumentará el gasto cardíaco en cualquier volumen telediastólico, provocando que la curva se mueva hacia arriba y a la izquierda, mientras que una disminución del inotropismo provocará que la curva se mueva hacia abajo y a la derecha. En la insuficiencia cardíaca, el inotropismo disminuye en comparación con circunstancias normales. De este modo, el volumen latido no será tan alto como en el inotropismo normal, sin importar el incremento de la precarga.

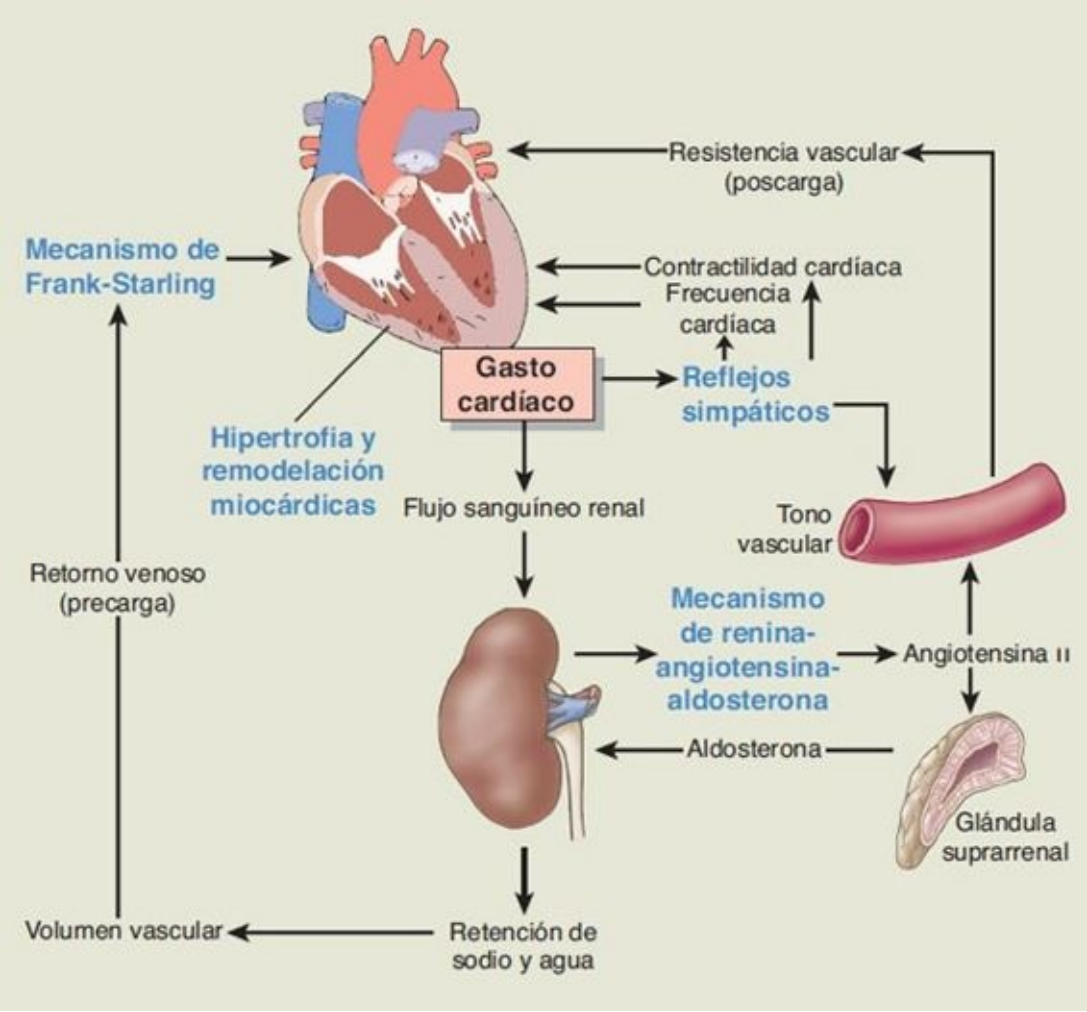


FIGURA 34-4 • Mecanismos compensatorios en la insuficiencia cardíaca. El mecanismo de Frank-Starling, reflejos simpáticos, mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona, y función de hipertrofia miocárdica para mantener el gasto cardíaco en el corazón insuficiente.

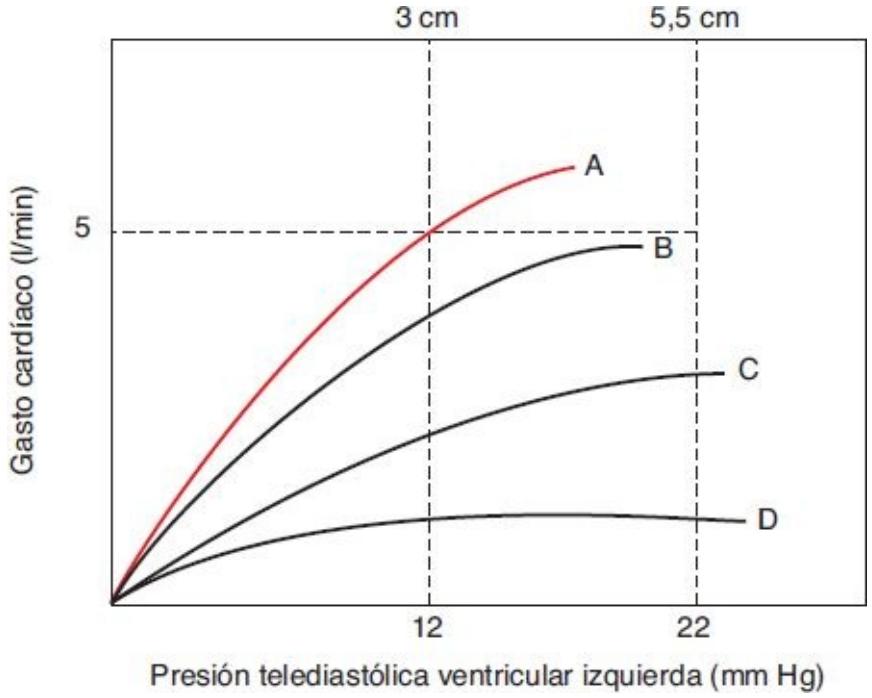


FIGURA 34-5 • Curvas de función ventricular izquierda. *Curva A:* curva de función normal, con un gasto cardíaco normal y un presión de llenado ventricular izquierdo al final de la diástole (FDVI) óptimo. *Curva B:* insuficiencia cardíaca compensada con gasto cardíaco normal con presiones FDVI mayores. *Curva C:* insuficiencia cardíaca descompensada con una disminución del gasto cardíaco y presiones FDVI elevadas, con incremento de la presión capilar pulmonar y desarrollo de congestión pulmonar. *Curva D: Shock* cardiogénico, con una disminución extrema del gasto cardíaco y un aumento marcado de las presiones FDVI.

En la insuficiencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal provoca una mayor retención de sodio y agua, un incremento resultante del volumen vascular y del retorno venoso al corazón, así como un aumento del volumen telediastólico ventricular. Dentro de los límites, conforme aumentan la precarga y el volumen telediastólico ventricular, se incrementa el gasto cardíaco. A pesar de que esto puede preservar el gasto cardíaco en reposo, la elevación crónica resultante de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se transmite a las aurículas y a la circulación pulmonar, lo que provoca congestión pulmonar.

Un aumento del estiramiento muscular, como ocurre con el mecanismo de Frank-Starling, también provoca un aumento de la tensión de la pared ventricular con un aumento consecuente del consumo miocárdico de oxígeno. Debido a que la tensión aumentada de la pared aumenta los requerimientos de oxígeno, puede producir isquemia, contribuir a una mayor alteración del inotropismo y hacer que la curva de Frank-Starling se mueva hacia abajo y a la derecha (véase la figura 34-5). En esta situación, el incremento de la precarga

ya no contribuye a la compensación sino que provoca que la insuficiencia cardíaca empeore. El empleo de diuréticos en personas con insuficiencia cardíaca ayuda a disminuir el volumen vascular y el llenado ventricular, lo cual disminuye la carga del corazón y la tensión de la pared ventricular.

Actividad del sistema nervioso simpático. La estimulación del sistema nervioso simpático tiene un papel importante en la respuesta compensatoria a un gasto cardíaco y un volumen latido disminuidos[9, 11]. Tanto el tono simpático cardíaco como las concentraciones de catecolaminas (adrenalina y norepinefrina) se encuentran elevados durante las etapas tardías de la mayoría de las formas de insuficiencia cardíaca. Mediante la estimulación directa de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, la regulación del tono vascular y el reforzamiento de la retención renal de sodio y agua, el sistema nervioso simpático ayuda al inicio a mantener la perfusión de los diversos órganos corporales. En personas que presentan insuficiencia cardíaca más grave y progresiva, la sangre se desvía hacia las circulaciones más críticas, es decir, la cerebral y la coronaria.

Pese a que la respuesta del sistema nervioso simpático pretende aumentar la presión arterial y el gasto cardíaco, y es el mecanismo compensatorio más inmediato, puede tornarse maladaptativo. Un incremento de la actividad simpática por estimulación de los receptores β-adrenérgicos del corazón provoca taquicardia, vasoconstricción y arritmias cardíacas. En situaciones agudas, la taquicardia aumenta de manera significativa la carga de trabajo del corazón, lo que incrementa la demanda miocárdica de oxígeno y ocasiona isquemia cardíaca, daño de miocitos y disminución de la contractilidad (inotropismo)[11]. La isquemia cardíaca y la cardiomiopatía contribuyen al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. A través de la promoción de arritmias, las catecolaminas liberadas por la estimulación del sistema nervioso simpático también pueden contribuir a la tasa elevada de muerte súbita observada con la insuficiencia cardíaca.

Se cuenta con evidencia de que la estimulación simpática prolongada también puede provocar desensibilización de los receptores β-adrenérgicos sin afectar los receptores α-adrenérgicos. Aunque las cifras de norepinefrina circulante se encuentran elevadas en personas con insuficiencia cardíaca, la ausencia de receptores β-adrenérgicos funcionales en relación con los receptores α-adrenérgicos puede provocar vasoconstricción y un aumento de la resistencia vascular sistémica. Un aumento de la resistencia vascular sistémica ocasiona un incremento de la poscarga cardíaca y tensión de la pared ventricular, lo cual aumenta el consumo miocárdico de oxígeno. Otros efectos

incluyen la disminución de la perfusión renal y el aumento adicional del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como una reducción del flujo hacia la piel, los músculos y los órganos abdominales[11].

Mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona. Uno de los efectos más importantes de la reducción del gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca es una disminución del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular, lo que provoca retención de sodio y agua. Con un menor flujo sanguíneo renal, hay un aumento progresivo de la secreción de renina por los riñones con incrementos paralelos de las concentraciones circulantes de angiotensina II. La mayor concentración de angiotensina II contribuye de modo directo a una vasoconstricción generalizada y excesiva, así como a la facilitación de la liberación de norepinefrina y la inhibición de la recaptación de norepinefrina por el sistema nervioso simpático[11].

La angiotensina II también proporciona un estímulo poderoso para la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La aldosterona incrementa la reabsorción tubular de sodio, acompañada de un aumento de la retención de agua. Debido a que la aldosterona se metaboliza en el hígado, sus cifras se incrementan aún más cuando la insuficiencia cardíaca ocasiona congestión hepática. Angiotensina II también aumenta las concentraciones de hormona antidiurética (HAD), que funciona como un vasoconstrictor e inhibidor de la excreción de agua. En la insuficiencia cardíaca, la acumulación progresiva de líquido provoca la dilatación ventricular y un aumento de la tensión de la pared. La mayor demanda de oxígeno que acompaña al aumento de la tensión de la pared supera con el tiempo al mecanismo compensatorio de Frank-Starling, por lo que disminuye el inotropismo y empeora la insuficiencia cardíaca.

Además de los efectos individuales sobre el equilibrio de sodio y agua, la angiotensina II y la aldosterona también están implicadas en la regulación de procesos inflamatorios y reparadores que siguen a la lesión de los tejidos[12]. Al respecto, estimulan la producción de citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral [FNT] e interleucina-6), atraen células inflamatorias (p. ej., neutrófilos y macrófagos), activan macrófagos en sitios de lesión y reparación, y estimulan el crecimiento de fibroblastos y la síntesis de fibras de colágeno. Los fibroblastos y el depósito de colágeno provocan hipertrofia ventricular y fibrosis de las paredes miocárdicas, lo que disminuye la distensibilidad (es decir, aumenta la rigidez), que, por último, provoca disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica[13]. De este modo, la progresión de la insuficiencia cardíaca puede avanzar debido a efectos

mediados por aldosterona sobre la vasculatura y el miocardio.

Péptidos natriuréticos. El músculo cardíaco produce y secreta una familia de hormonas peptídicas relacionadas, las hormonas natriuréticas cardíacas o péptidos natriuréticos (PN), que tienen potentes efectos diuréticos, natriuréticos y sobre el músculo liso vascular, además de interactuar con otros mecanismos neurohumorales que afectan la función cardiovascular. 2 de los 4 PN conocidos relacionados con mayor frecuencia con insuficiencia cardíaca son el péptido natriurético auricular (PNA) y el péptido natriurético cerebral (PNC)[14].

Como su nombre lo indica, el PNA se libera por las células auriculares en respuesta al estiramiento, presión o sobrecarga de líquido en las aurículas. El PNC se secreta primordialmente por los ventrículos como respuesta a un aumento de la presión ventricular o sobrecarga de líquido. En la insuficiencia cardíaca temprana, NTproPNC puede detectarse como un precursor de PNC en la sangre. Aunque los PN no se secretan en las mismas cámaras en el corazón, tienen funciones muy similares. En respuesta a un incremento del estiramiento o de la presión de una cámara, promueven la natriuresis y diuresis transitorias rápidas mediante un aumento de la tasa de filtración glomerular y la inhibición de la reabsorción tubular de sodio y agua.

Los PN también facilitan interacciones complejas con el sistema neurohumoral al inhibir el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las citocinas inflamatorias relacionadas con endotelina y la vasopresina[14]. La supresión del sistema nervioso simpático ocasiona dilatación venosa y arterial con reducción consecuente del retorno venoso al corazón (precarga reducida) y presiones de llenado cardíaco, y una disminución de la poscarga (vasodilatación arterial). La inhibición de angiotensina II y vasopresina por los PN disminuye la retención renal de líquido. Además, los PNT afectan de modo directo el sistema nervioso central y el cerebro mediante la inhibición de la secreción de vasopresina y la función del centro de la sed y el apetito por la sal[14].

Se ha informado que las concentraciones de PNA y PNC circulantes son elevadas en personas con insuficiencia cardíaca. Las cifras de PNC y NT-proPNC pueden detectarse mediante análisis de sangre y equipos comerciales. Las concentraciones tienen una buena correlación con la extensión de la disfunción ventricular y se incrementan hasta 30 veces en personas con cardiopatía avanzada[14]. Los análisis de PNC se utilizan en clínica para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y para predecir la gravedad del padecimiento. Muchos de los medicamentos utilizados para tratar la

insuficiencia cardíaca (p. ej., diuréticos, como espironolactona, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA]) disminuyen las concentraciones de PNC. Por lo tanto, numerosas personas con insuficiencia cardíaca estable crónica tienen cifras de PNC en el intervalo diagnóstico normal. No obstante, la digoxina y los β-bloqueadores parecen aumentar las concentraciones de PNC. Se cuenta con fármacos diseñados para inhibir la degradación de PN como un potencial terapéutico.

Endotelinas. Las endotelinas, liberadas por las células endoteliales a todo lo largo del sistema circulatorio, son péptidos vasoconstrictores potentes. Como la angiotensina II, las endotelinas también pueden sintetizarse y liberarse por una variedad de tipos celulares, como los miocitos cardíacos. Se han identificado 4 endotelinas peptídicas (endotelina-1 [ET-1], ET-2, ET-3 y ET-4)[14]. Sin embargo, todas sus funciones fisiológicas aún no son claras. Se ha encontrado que las endotelinas inducen la proliferación de las células de músculo liso vascular y la hipertrofia de los miocitos cardíacos; incrementan la liberación de PNA, aldosterona y catecolaminas; y tienen efectos antinatriuréticos sobre los riñones. La producción de ET-1 está regulada por diversos factores significativos para la función cardiovascular y están implicados en la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, se refuerza por angiotensina II, vasopresina y norepinefrina, y por factores como la tensión de cizallamiento y el estiramiento endotelial[14]. Las concentraciones plasmáticas de ET-1 también tienen una correlación directa con la resistencia vascular pulmonar y se piensa que el péptido puede tener un papel en la mediación de la hipertensión pulmonar en personas con insuficiencia cardíaca. Hay por lo menos 2 tipos de receptores de endotelinas: tipo A y tipo B[14]. El receptor tipo A se relaciona con la constricción del músculo liso y la hipertrofia, mientras que el receptor tipo B se relaciona con la vasodilatación. Debido a que ET-1 puede actuar sobre el corazón para provocar hipertrofia y retención de sodio y agua, ahora se dispone de un antagonista del receptor de endotelina para utilizarlo en personas con hipertensión arterial pulmonar debida a insuficiencia cardíaca grave.

Mediadores inflamatorios. Al momento hay estudios en proceso que examinan la relación entre los marcadores inflamatorios, en especial la proteína C reactiva (PCR) y la insuficiencia cardíaca. Las concentraciones elevadas de PCR se han relacionado con consecuencias adversas en personas con insuficiencia cardíaca. También se ha demostrado que son predictivas para el desarrollo de insuficiencia cardíaca en grupos de alto riesgo. Las

interacciones entre PCR y los mediadores son de particular interés, como la angiotensina II y la norepinefrina. Esta relación inflamatoria continúa bajo investigación. No obstante, es difícil evaluarla si no se comprende cómo disminuir el efecto inflamatorio en la insuficiencia cardíaca.

Hipertrofia y remodelación miocárdicas. El desarrollo de la hipertrofia miocárdica constituye uno de los principales mecanismos por los cuales el corazón compensa el incremento de la carga de trabajo[9]. A pesar de que la hipertrofia ventricular mejora el desempeño de trabajo del corazón, también es un factor de riesgo importante para morbilidad y mortalidad cardíacas subsecuentes. La hipertrofia y remodelación inadecuadas pueden provocar cambios en la estructura (es decir, en la masa muscular o la dilatación de las cámaras) y la función (es decir, función sistólica o diastólica alteradas) que con frecuencia promueven una mayor disfunción de bombeo y sobrecarga hemodinámica.

La hipertrofia y remodelación miocárdicas implican una serie de sucesos complejos tanto a nivel molecular como celular. El miocardio está compuesto por miocitos, o células musculares, y células distintas a miocitos. Los miocitos son las unidades funcionales del músculo cardíaco. Su crecimiento está limitado por un incremento del tamaño celular, en contraposición con un incremento de la cantidad de células. Las células distintas a miocitos incluyen macrófagos y fibroblastos cardíacos, células endoteliales y de músculo liso vascular. Estas células, que se encuentran en el espacio intersticial, aún son capaces de incrementar su número y proporcionar soporte para los miocitos. Las células distintas a miocitos también determinan muchos de los cambios inadecuados que ocurren durante la hipertrofia miocárdica. Por ejemplo, el crecimiento descontrolado de los fibroblastos cardíacos se relaciona con un incremento de la síntesis de fibras de colágeno, fibrosis miocárdica y rigidez de la pared ventricular. La rigidez de la pared ventricular no sólo incrementa la carga de trabajo del corazón, sino que la fibrosis y la remodelación que ocurren pueden provocar anomalías de la conducción eléctrica, por lo que el corazón se contrae de modo descoordinado, lo cual se denomina disincronía cardíaca, y provoca la disminución de la función sistólica cardíaca[14].

La investigación reciente se ha enfocado en el tipo de hipertrofia que se desarrolla en personas con insuficiencia cardíaca. A nivel celular, las células de músculo cardíaco responden a estímulos por tensión en la pared ventricular, tanto por sobrecarga de volumen como de presión al inicial diferentes procesos que ocasionan hipertrofia. Estos incluyen los estímulos que producen los siguientes:

- Hipertrofia simétrica, con un incremento proporcional de la longitud y grosor del músculo, como ocurre en los atletas.
- Hipertrofia concéntrica, con un incremento del grosor de la pared, como ocurre en la hipertensión.
- Hipertrofia excéntrica, con un incremento desproporcionado de la longitud muscular, como ocurre en la cardiomiopatía dilatada[15] (figura 34-6).

Cuando el estímulo primario para la hipertrofia es la sobrecarga de presión, el incremento de la tensión de la pared provoca la replicación paralela de las miofibrillas, el engrosamiento de los miocitos individuales y la hipertrofia concéntrica. La hipertrofia concéntrica puede preservar la función sistólica por cierto tiempo, pero con el tiempo, el trabajo realizado por el ventrículo excede a la reserva vascular, lo cual predispone a isquemia. Cuando el estímulo primario es la sobrecarga de volumen ventricular, el incremento de la tensión de la pared provoca la replicación de las miofibrillas en series, la elongación de las células de músculo cardíaco y la hipertrofia excéntrica. La hipertrofia excéntrica provoca una disminución del grosor de la pared ventricular con un aumento del volumen diastólico y de la tensión de la pared.

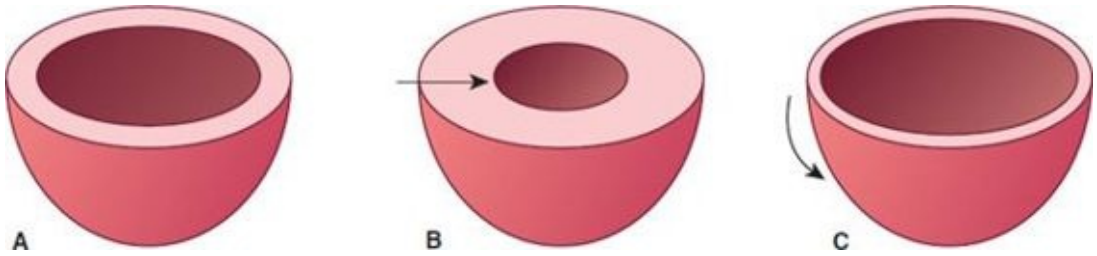


FIGURA 34-6 • Diferentes tipos de hipertrofia miocárdica. (**A**) Hipertrofia simétrica normal con incrementos proporcionales del grosor y longitud de las paredes miocárdicas. (**B**) Hipertrofia concéntrica con un incremento desproporcionado del grosor de la pared. (**C**) Hipertrofia excéntrica con una disminución desproporcionada del grosor de la pared y dilatación ventriculares.

Síndromes con insuficiencia cardíaca aguda

Los síndromes con insuficiencia cardíaca aguda (SICA) se definen como «cambios graduales o rápidos en los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca que provocan la necesidad de tratamiento urgente»[14]. Estos síntomas son el resultado primario del edema pulmonar debido a presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo, con o sin disminución del gasto cardíaco[14]. Estos síndromes se encuentran entre los padecimientos más frecuentes

observados en el departamento de urgencias, y la insuficiencia cardíaca crónica, con frecuencia complicada por episodios de empeoramiento agudo, es la causa más frecuente del síndrome.

Se piensa que los SICA acompañan a 3 condiciones diferentes:

1. Empeoramiento de la disfunción sistólica o diastólica crónica que parece responder a tratamiento, alrededor del 80%.
2. Insuficiencia cardíaca aguda de inicio reciente que ocurre secundaria a un accidente precipitante como un infarto de miocardio grande o un incremento súbito de la presión arterial superpuesto a un ventrículo izquierdo que no responde.
3. Empeoramiento de una insuficiencia cardíaca avanzada o en etapa terminal refractaria a tratamiento, con disfunción sistólica predominante del ventrículo izquierdo relacionada con un estado de bajo gasto[16, 17].

La diferencia entre los SICA de inicio reciente y los SICA productos de la insuficiencia cardíaca crónica es el grado de respuesta fisiológica, que es más pronunciada en los SICA de inicio reciente y más sutil en la insuficiencia cardíaca crónica debido a la fisiopatología compensatoria. Por ejemplo, en los SICA de inicio reciente, la persona presenta una respuesta simpática más potente con permeabilidad vascular pulmonar reforzada, lo cual produce síntomas rápidos y radicales de edema pulmonar. Debido a que en las personas con insuficiencia cardíaca crónica operan numerosos mecanismos compensatorios, toleran presiones vasculares pulmonares más elevadas. Los cambios crónicos en la regulación neurohumoral provocan una activación más potente del sistema angiotensina-aldosterona con una sobrecarga de volumen resultante, y la congestión venosa es más prominente tanto en la circulación sistémica como en la pulmonar[16].

Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca

Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca dependen de la extensión y tipo de disfunción cardíaca presente y la rapidez con la cual se desarrolla. Una persona con insuficiencia cardíaca estable y compensada con anterioridad puede desarrollar signos de insuficiencia cardíaca por primera vez cuando la condición ha avanzado hasta un punto crítico, como con un incremento progresivo de la hipertensión pulmonar en una persona con regurgitación de la válvula mitral. La insuficiencia cardíaca franca también puede precipitarse por situaciones como infección, estrés emocional, hipertensión descontrolada

o sobrecarga de líquidos[7]. Numerosas personas con cardiopatía subyacente grave, sin importar si habían presentado insuficiencia cardíaca con anterioridad, pueden encontrarse relativamente asintomáticas mientras se apeguen con cuidado a su esquema terapéutico. Un exceso dietético de sodio es una causa frecuente de descompensación cardíaca súbita.

Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca reflejan los efectos fisiológicos de la capacidad de bombeo alterada del corazón, un flujo sanguíneo renal disminuido y la activación de los mecanismos compensatorios simpáticos. La gravedad de la progresión de los síntomas depende de la extensión y tipo de disfunción que se encuentren (sistólica frente a diastólica, derecha frente a izquierda). Los signos y síntomas incluyen dificultad respiratoria y otras manifestaciones respiratorias, fatiga y tolerancia limitada al ejercicio, retención de líquidos y edema, caquexia y desnutrición, y cianosis. Las personas con insuficiencia cardíaca grave pueden presentar diaforesis y taquicardia.

Manifestaciones respiratorias

La dificultad respiratoria debida a congestión de la circulación pulmonar es una de las manifestaciones principales de la insuficiencia cardíaca izquierda. La dificultad respiratoria percibida (es decir, la falta de aliento) se denomina disnea. La disnea relacionada con un incremento de la actividad se conoce como disnea de esfuerzo. La ortopnea es la dificultad respiratoria que ocurre cuando la persona se encuentra en posición supina. Las fuerzas gravitacionales provocan el secuestro de líquido en la región inferior de las piernas y los pies cuando la persona se encuentra en posición de pie o sedente. Cuando la persona asume la posición recostada, el líquido de las piernas y las partes en declive del cuerpo se moviliza y redistribuye hacia la circulación pulmonar que ya está distendida. La disnea paroxística nocturna es un ataque súbito de disnea que ocurre durante el sueño. Interrumpe el sueño y la persona despierta con una sensación de sofocación extrema que se resuelve al sentarse. Al inicio, la experiencia puede interpretarse como el despertar por una pesadilla.

Un síntoma sutil y con frecuencia omitido de insuficiencia cardíaca es una tos no productiva crónica y seca que empeora cuando la persona se encuentra recostada. El broncospasmo debido a la congestión de la mucosa bronquial puede provocar sibilancias y dificultad para respirar. Esta condición se denomina en ocasiones asma cardíaca[7].

Respiración de Cheyne-Stokes. La respiración de Cheyne-Stokes es un patrón de respiración periódica caracterizado por un incremento gradual de la

profundidad (y, en ocasiones, la frecuencia) de la respiración hasta su máximo, seguido de una disminución que produce apnea. A pesar de que ya no se relaciona sólo con la insuficiencia cardíaca, se reconoce como un factor de riesgo independiente para empeoramiento de insuficiencia cardíaca. Se ha sugerido que la respiración de Cheyne-Stokess puede no ser sólo un marcador para la progresión de la insuficiencia cardíaca sino que también puede agravarla[14]. Durante el sueño, la respiración de Cheyne-Stokes ocasiona despertares recurrentes y esto disminuye el sueño de ondas lentas y de movimiento ocular rápido (REM, por sus siglas en inglés). El ciclado recurrente de hipoventilación/apnea e hiperventilación también puede incrementar la actividad simpática y predisponer a arritmias. Se ha observado que el empleo nocturno de oxígeno mejora el sueño, la tolerancia al ejercicio y la función cognitiva.

Edema pulmonar agudo. El edema pulmonar agudo es el síntoma más radical de SICA. Es un padecimiento que pone en riesgo la vida que implica el movimiento del líquido capilar hacia los alvéolos[7]. El líquido acumulado en los alvéolos y las vías respiratorias provoca rigidez pulmonar, dificulta la expansión de los pulmones y altera la función de intercambio de gases de los pulmones. Con la capacidad disminuida de los pulmones para oxigenar la sangre, la hemoglobina abandona la circulación pulmonar sin oxigenarse por completo, lo cual ocasiona dificultad respiratoria y cianosis.

Por lo general, la persona con edema pulmonar grave se observa sentada y jadeando en busca de aire. El pulso es rápido, la piel húmeda y fría, y los labios y lechos ungueales se encuentran cianóticos. Conforme el edema pulmonar empeora y disminuye el suministro de oxígeno al cerebro, aparecen confusión y estupor. La disnea y la búsqueda de aire se acompañan de una tos productiva con esputo espumoso (parecido a claras de huevo) y, con frecuencia, teñido de sangre: el efecto de la mezcla de aire con albúmina sérica y eritrocitos que entran a los alvéolos. El movimiento del aire a través del líquido alveolar produce un sonido de crujido denominado crepitaciones, que se escuchan con la auscultación del tórax. Si el líquido se mueve hacia las vías respiratorias más grandes, las crepitaciones se tornan más audibles y gruesas/toscas.

Fatiga, debilidad y confusión mental

Con frecuencia, la debilidad y la fatiga acompañan al gasto disminuido del ventrículo izquierdo. La fatiga cardíaca es diferente a la fatiga general, ya que es usual que no se encuentre por la mañana, sino que aparezca y progrese

conforme se incrementa la actividad durante el día.

En la insuficiencia izquierda grave, el gasto cardíaco puede disminuir a tal grado que es insuficiente para proporcionar suficiente oxígeno al cerebro y hay indicaciones de confusión mental y comportamiento alterado. La confusión, la alteración de la memoria, la ansiedad, agitación y el insomnio son frecuentes en personas mayores con insuficiencia cardíaca avanzada, en particular en aquellos con aterosclerosis cerebral. Estos síntomas pueden confundir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada debido a que cuentan con una miríada de otras causas relacionadas con el envejecimiento.

Retención de líquidos y edema

Muchas de las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca son consecuencia del incremento de las presiones capilares (presiones hidrostáticas aumentadas) que se desarrollan en la circulación periférica en personas con insuficiencia cardíaca derecha y en la circulación pulmonar en personas con insuficiencia cardíaca izquierda. La presión capilar incrementada refleja un llenado excesivo del sistema vascular debido a una mayor retención de agua y sodio, así como congestión venosa, denominado antes como insuficiencia retrógrada, que es resultado de un gasto cardíaco alterado[7,14].

La *nicturia* es un incremento nocturno del gasto urinario que ocurre relativamente pronto en la evolución de la insuficiencia cardíaca. Sucede debido al incremento del gasto cardíaco, del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular que sigue al aumento del retorno de sangre al corazón cuando la persona se encuentra en posición supina. La *oliguria,* que es una disminución del gasto urinario, es un signo tardío relacionado con un gasto cardíaco muy disminuido y la insuficiencia renal consecuente.

La trasudación de líquido hacia la cavidad pleural (hidrotórax) o la cavidad peritoneal (ascitis) puede ocurrir en personas con insuficiencia cardíaca avanzada. Debido a que las venas pleurales drenan hacia los lechos venosos sistémico y pulmonar, es más frecuente observar hidrotórax en personas con hipertensión que afecta ambos sistemas venosos[7, 14]. La efusión pleural ocurre conforme el líquido excesivo en el espacio intersticial pulmonar cruza la pleura visceral, que a su vez sobrepasa la capacidad del sistema linfático pulmonar. La ascitis ocurre en personas con una presión incrementada en las venas hepáticas y en las venas que drenan el peritoneo. Por lo general refleja insuficiencia ventricular derecha y una elevación de la presión venosa sistémica de larga evolución en la insuficiencia cardíaca

crónica[7, 14].

Caquexia y desnutrición

La caquexia cardíaca es una condición de desnutrición y desgaste de los tejidos que ocurre en personas con insuficiencia cardíaca en etapa terminal. Es probable que diversos factores contribuyan a su desarrollo, incluidos la fatiga y la depresión que interfieren con la ingesta de alimento, la congestión del hígado y de las estructuras gastrointestinales que afectan la digestión y la absorción, además de producir la sensación de plenitud, y las toxinas y mediadores circulantes liberados de tejidos mal perfundidos que alteran el apetito y contribuyen al desgaste tisular.

Cianosis

La cianosis es la coloración azulada de la piel y las membranas mucosas provocada por un exceso de hemoglobina desaturada en la sangre; con frecuencia es un signo tardío de insuficiencia cardíaca. La cianosis puede ser central, causada por desaturación arterial resultante de un intercambio de gases pulmonares alterado, o periférica, producto de la desaturación venosa, consecuencia de la extracción extensa de oxígeno a nivel capilar. La cianosis central se produce por condiciones que afectan la oxigenación de la sangre arterial, como el edema pulmonar, la insuficiencia cardíaca izquierda o el cortocircuito cardíaco de derecha a izquierda. La cianosis periférica se debe a condiciones como la insuficiencia de gasto bajo que ocasiona la entrega de sangre poco oxigenada a los tejidos periféricos, o por condiciones como la vasoconstricción periférica que provoca la remoción excesiva de oxígeno de la sangre. La cianosis central se observa mejor en los labios y las membranas mucosas debido a que estas áreas no están sujetas a las condiciones ambientales, como un ambiente frío, que provocan cianosis periférica. Las personas con insuficiencia cardíaca derecha o izquierda pueden desarrollar cianosis, en especial alrededor de los labios y en las partes periféricas de las extremidades.

Arritmias y muerte cardíaca súbita

Tanto las arritmias auriculares como las ventriculares ocurren en personas con insuficiencia cardíaca. La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente. Las manifestaciones clínicas relacionadas con fibrilación auricular se relacionan con la pérdida de la contracción auricular, taquicardia y frecuencia cardíaca irregular, y síntomas relacionados con una disminución de

la presión arterial[12, 13, 18]. También se cuenta con evidencia sólida de que las personas con insuficiencia cardíaca se encuentran en mayor riesgo de paro cardíaco súbito; es decir, muerte atestiguada o muerte que ocurre en un lapso de una hora posterior al inicio de los síntomas[12, 13, 18]. En personas con disfunción ventricular, la muerte súbita es consecuencia con mayor frecuencia por taquicardia ventricular o fibrilación ventricular[12, 13, 18].

Diagnóstico y tratamiento

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos para la insuficiencia cardíaca están dirigidos a establecer la causa del padecimiento y a determinar la extensión de la disfunción. Las directrices médicas para el diagnóstico y tratamiento se describen con claridad en las directrices médicas de AHA para el manejo de la insuficiencia cardíaca[1, 2] Debido a que la insuficiencia cardíaca representa el fallo del corazón como bomba y puede ocurrir en la evolución de diversas enfermedades cardíacas u otras sistémicas, con frecuencia el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se basa en signos y síntomas relacionados con un corazón insuficiente por sí mismo, como dificultad respiratoria y fatiga. La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) es una guía para clasificar la extensión de la disfunción.

La clasificación funcional de la NYHA cataloga la disfunción en 4 categorías[1, 2]:

1. Clase i: personas que tienen cardiopatía conocida sin síntomas durante la actividad ordinaria.
2. Clase II: personas que tienen cardiopatía y limitaciones leves, pero no fatiga extrema, palpitaciones, disnea o dolor anginoso durante la actividad regular.
3. Clase III: personas con cardiopatía que se encuentran cómodas al reposo, pero la actividad ordinaria sí provoca fatiga, palpitaciones, disnea y dolor anginoso.
4. Clase iv: personas que tienen cardiopatía marcada progresiva y que no se encuentran cómodas al reposo o a la actividad mínima[1, 2].

Los métodos utilizados en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca incluyen la valoración de los factores de riesgo, historia clínica y exploración física, estudios de laboratorio, electrocardiografía, radiografía torácica y

ecocardiografía. La historia clínica debe incluir información relacionada con disnea, tos, nicturia, fatiga generalizada y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La exploración física completa incluye la evaluación de la frecuencia cardíaca, ruidos cardíacos, presión arterial, venas yugulares en busca de congestión venosa, valoración pulmonar en busca de signos de congestión pulmonar y la evaluación de las extremidades para buscar edema. Los estudios de laboratorio se utilizan en el diagnóstico de anemia y desequilibrios electrolíticos, además de detectar signos de congestión hepática crónica. La medición de PNC y NT-proPNC puede ser útil si el diagnóstico de insuficiencia cardíaca es incierto y para estratificación del riesgo. El empleo de mediciones seriadas de las concentraciones de PNC o NT-proPNC aún no se ha establecido del todo[2].

La ecocardiografía tiene un papel clave en la valoración del movimiento de las paredes de los ventrículos (normal, acinesia o hipocinesia), el grosor de la pared, el tamaño de las cámaras ventriculares, la función valvular, defectos cardíacos, la fracción de eyección y cualquier enfermedad pericárdica[2]. Los hallazgos electrocardiográficos pueden indicar hipertrofia auricular o ventricular, padecimientos subyacentes de la frecuencia cardíaca o anomalías de la conducción, como bloqueo de la ramificación derecha o izquierda del haz. La ventriculografía con radionúclidos y la angiografía cardíaca se recomiendan si hay alguna razón para sospechar cardiopatía coronaria como causa subyacente para la insuficiencia cardíaca. Las radiografías torácicas proporcionan información sobre el tamaño y forma del corazón y de la vasculatura pulmonar. La silueta cardíaca puede utilizarse para detectar hipertrofia y dilatación cardíacas. También pueden indicar la gravedad relativa de la insuficiencia al revelar si el edema pulmonar tiene predominio vascular o intersticial, o si ha avanzado a etapas alveolar y bronquial. La imagen por resonancia magnética (IRM) y la tomografía computarizada (TC) del corazón se utilizan para documentar la fracción de eyección, la precarga ventricular y el movimiento regional de la pared.

El monitoreo hemodinámico invasivo puede utilizarse para valorar episodios agudos de insuficiencia cardíaca que ponen en riesgo la vida. Estos métodos de monitoreo incluyen el monitoreo de la presión venosa central (PVC), de la presión de la arteria pulmonar, la medición por termodilución del gasto cardíaco y la medición intraarterial de la presión arterial. La PVC refleja la cantidad de sangre que regresa al corazón. Las mediciones de la PVC se obtienen mejor con el empleo de un catéter insertado en la aurícula derecha a través de una vena periférica o mediante un puerto (abertura) en la aurícula

derecha en un catéter en la arteria pulmonar. Esta presión se encuentra disminuida en la hipovolemia e incrementada en la insuficiencia cardíaca derecha. Los cambios que ocurren en la PVC con el tiempo, por lo general, son más significativos que los valores numéricos absolutos obtenidos durante una sola medición.

Las presiones y volúmenes ventriculares se obtienen mediante un catéter en la arteria pulmonar con un balón en la punta dirigido por el flujo. Este catéter se introduce a través de una vena central y luego se avanza hacia la aurícula derecha. El balón se infla con aire, lo cual permite al catéter flotar a través del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar hasta que se asienta en un vaso pulmonar pequeño (figura 34-7). Con el balón inflado, el catéter monitorea las presiones capilares pulmonares (también denominadas presiones capilares pulmonares en cuña [PCPC]), que se encuentran en comunicación directa con las presiones del corazón izquierdo. Las presiones capilares pulmonares proporcionan un medio para valorar la capacidad de bombeo del corazón izquierdo.

El monitoreo de la presión arterial intraarterial proporciona un medio para la vigilancia continua de la presión arterial. Se utiliza en personas con insuficiencia cardíaca aguda cuando se requiere tratamiento farmacológico intravenoso agresivo o un dispositivo auxiliar mecánico. Las mediciones se obtienen a través de un pequeño catéter insertado en una arteria periférica, por lo general, la arteria radial. El catéter se conecta a un transductor de presión y se registran las mediciones latido por latido de la presión arterial. El sistema de monitoreo muestra el contorno de la forma de onda de presión y las presiones sistólica, diastólica y arterial media, así como la frecuencia y ritmo cardíaco.

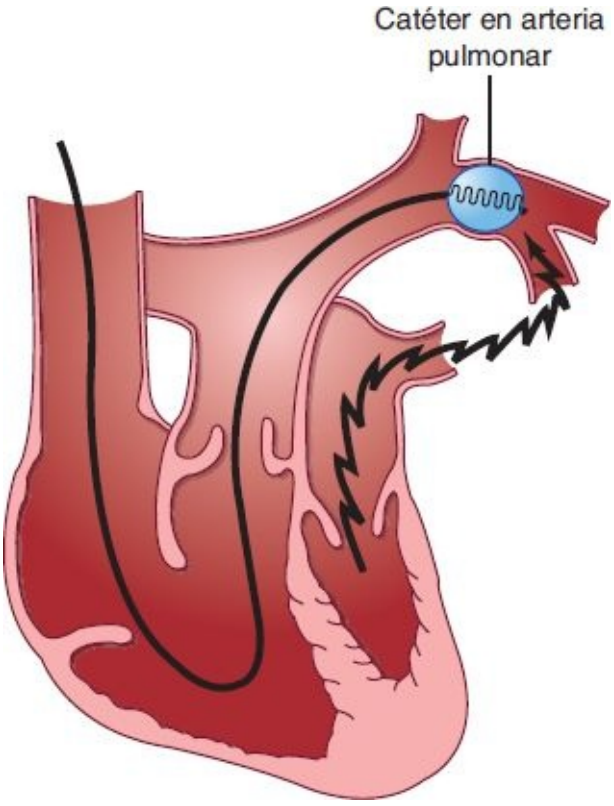


FIGURA 34-7 • Catéter con punta de balón para arteria pulmonar posicionado en un vaso pulmonar pequeño. La PVPC, que refleja la presión diastólica del ventrículo izquierdo, se mide con el balón inflado.

¿Recuerda al Sr. Brown del caso de estudio al inicio de la unidad? Se le diagnosticó con presión arterial alta e hipercolesterolemia. Su cateterización cardíaca subsecuente reveló una oclusión isquémica leve que no satisfizo los criterios para colocación de endoprótesis cardíaco o angioplastia. Este resultado, junto con su fracción de eyección disminuida del 40%, indicó que el suministro de oxígeno del músculo cardíaco presenta una alteración moderada y disminuye la fuerza desarrollada por el ventrículo izquierdo. Por lo tanto, recibió el diagnóstico de cardiomiopatía isquémica y se clasificó con insuficiencia cardíaca etapa B (American Heart Association) y clase II (New York Heart Association).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento están determinados por la rapidez de inicio y la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Las personas con SICA requieren tratamiento urgente dirigido a estabilizar y corregir la causa de la disfunción cardíaca. Para personas con insuficiencia cardíaca crónica, los objetivos de

tratamiento se dirigen a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y disminuir o eliminar los factores de riesgo (p. ej., hipertensión, diabetes, obesidad) con un objetivo a largo plazo de hacer más lenta, interrumpir o revertir la disfunción cardíaca[1, 2, 14, 17].

Las medidas terapéuticas tanto para la insuficiencia cardíaca crónica como aguda incluyen estrategias no farmacológicas y farmacológicas. Los dispositivos de soporte mecánico, incluida la bomba con balón intraaórtico (para insuficiencia aguda) y el dispositivo auxiliar ventricular (DAV), sostienen la vida en personas con insuficiencia cardíaca grave. El trasplante cardíaco aún es el tratamiento de elección para numerosas personas con insuficiencia cardíaca en etapa terminal.

Métodos no farmacológicos. La intolerancia al ejercicio es típica en personas con insuficiencia cardíaca crónica[19]. En consecuencia, el entrenamiento individualizado de actividad física es importante para maximizar el condicionamiento muscular. Las personas que no están acostumbradas a ejercitarse y aquellas con una insuficiencia cardíaca más grave inician con una menor intensidad y sesiones más breves que aquellas que casi se encuentran asintomáticas. La restricción de líquido y sodio, así como el manejo del peso, son importantes para todas las personas con insuficiencia cardíaca; el grado de restricción de sodio y líquido se individualiza según la gravedad de la insuficiencia cardíaca. La asesoría, la enseñanza en salud y los programas de evaluación en proceso ayudar a las personas con insuficiencia cardíaca a manejar y lidiar con su esquema terapéutico.

Tratamiento farmacológico. Una vez que la insuficiencia cardíaca es moderada o grave, el manejo farmacológico en conjunción con el no farmacológico es importante para prevenir y tratar la insuficiencia cardíaca aguda y manejar la insuficiencia cardíaca crónica. Los fármacos recomendados con base en la evidencia para el tratamiento y manejo incluyen los diuréticos, los inhibidores de ECA o los bloqueadores del receptor de angiotensina II, los bloqueadores β-adrenérgicos y digoxina[1, 2, 14, 17, 20]. La selección de las opciones farmacológicas se basa en la sintomatología de la persona.

Los diuréticos se encuentran entre los medicamentos prescritos con mayor frecuencia para la insuficiencia cardíaca moderada o grave[1, 2, 20]. Promueven la excreción de líquido y ayudan a mantener el gasto cardíaco y la perfusión de los tejidos mediante la disminución de la precarga y al permitir que el corazón opere en una región más óptima de la curva de Frank-Starling.

Se utilizan los diuréticos de asa y las tiazidas. En urgencias, como en el edema pulmonar agudo, los diuréticos de asa como la furosemida pueden administrarse por vía intravenosa. Cuando se administra como infusión en bolo, furosemida intravenosa actúa en un lapso de minutos para incrementar la capacitancia venosa de tal manera que el gasto del ventrículo derecho y las presiones capilares pulmonares disminuyen.

Los inhibidores de ECA, que evitan la conversión de angiotensina I en angiotensina II, se han utilizado con eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. El sistema reninaangiotensina-aldosterona se activa pronto en la evolución de la insuficiencia cardíaca y tiene un papel importante en su progresión. Ocasiona el incremento de angiotensina II, la cual provoca vasoconstricción, remodelación ventricular desregulada y producción incrementada de aldosterona con un aumento subsecuente de la retención de sodio y aguda por los riñones. Los inhibidores de ECA han demostrado limitar estas complicaciones deletéreas. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II parecen tener efectos semejantes pero beneficiosos más limitados. Tienen la ventaja de no producir tos, la cual es un efecto colateral problemático de los inhibidores de ECA en numerosas personas. La aldosterona tiene diversos efectos lesivos en personas con insuficiencia cardíaca. Los antagonistas del receptor de aldosterona pueden utilizarse en combinación con otros fármacos para personas con insuficiencia cardíaca moderadamente grave o grave.

Los medicamentos bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos se utilizan para disminuir la disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con la activación del sistema nervioso simpático. Estudios clínicos grandes han demostrado que el tratamiento a largo plazo con fármacos bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos reduce la morbilidad y mortalidad en personas con insuficiencia cardíaca crónica. El mecanismo de este beneficio aún no está claro, pero es probable que el incremento crónico de las catecolaminas y la actividad del sistema nervioso simpático provoquen daño miocárdico progresivo, lo cual empeora la función del ventrículo izquierdo y da paso a un pronóstico peor en personas con insuficiencia cardíaca. Estudios clínicos fundamentales grandes en personas con insuficiencia cardíaca estable clase II y III de la NYHA han demostrado disminuciones significativas en la tasa de mortalidad global con el tratamiento basado en diversos fármacos bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos[21,22].

Los digitálicos han sido un tratamiento reconocido para la insuficiencia cardíaca por más de 200 años. Las diversas formas de digitálicos se denominan glucósidos cardíacos. Mejoran la función cardíaca al incrementar

la fuerza e intensidad de las contracciones ventriculares. Al disminuir la actividad del nódulo sinoauricular y reducir la conducción a través del nódulo auriculoventricular, también hacen más lenta la frecuencia cardíaca e incrementan el tiempo de llenado diastólico. A pesar de que no son diuréticos, los digitálicos promueven el gasto urinario al mejorar el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal. El papel de los digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se ha estudiado en estudios clínicos durante las últimas décadas. Los resultados de estos estudios permanecen controversiales y mixtos; parece haber un consenso creciente que, pese a que los digitálicos no necesariamente reducen las tasas de mortalidad, es posible que puedan prevenir el deterioro clínico y la hospitalización.

Los fármacos vasodilatadores no se han estudiado de manera extensa como un tratamiento único para el manejo de la insuficiencia cardíaca, pero pueden ser efectivos en el manejo de los síntomas. Los medicamentos como el dinitrato de isosorbide y la hidralazina pueden agregarse a otros fármacos estándar para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Los vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato y nesiritide (PN tipo B) se utilizan en SICA para mejorar el desempeño del corazón izquierdo mediante la disminución de la precarga (a través de la vasodilatación) o mediante la reducción de la poscarga (a través de la dilatación arteriolar), o ambas[23,24].

Terapia con oxígeno. El tratamiento con oxígeno incrementa el contenido de oxígeno en la sangre y se utiliza con mayor frecuencia en personas con episodios agudos de insuficiencia cardíaca. La presión positiva continua (PPC) en la vía respiratoria se recomienda para disminuir la necesidad de intubación endotraqueal en pacientes con SICA.[25] Debido a que la PPC incrementa la presión intratorácica, también tiene el potencial para disminuir el retorno venoso y la precarga del ventrículo izquierdo, con lo cual mejora la fracción de eyección cardíaca y estabiliza el estado hemodinámico en personas con insuficiencia cardíaca grave. Algunos argumentan que la presión positiva binivel en la vía respiratoria (BiPAP, por sus siglas en inglés), la cual es parecida a la PPC pero además proporciona presiones más elevadas durante la inspiración, es superior a PPC, ya que disminuye la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca mientras mejora la oxigenación con mayor rapidez y de manera más sustancial que la PPC[25].

Resincronización cardíaca y cardioversores-desfibriladores implantables. Algunas personas con insuficiencia cardíaca tienen conducción intraventricular anómala que provoca contracciones disinrónicas e

ineficaces[26]. El tratamiento de resincronización cardíaca implica la colocación de un marcapasos en los ventrículos derecho e izquierdo como un medio para resincronizar la contracción de ambos. La resincronización cardíaca ha demostrado mejorar la función ventricular y la presión arterial, mejorar la calidad de vida y disminuir el riesgo de muerte[23].

Las personas con insuficiencia cardíaca se encuentran en riesgo significativo de muerte cardíaca súbita debida a fibrilación ventricular o taquicardia ventricular. La implantación de un cardioversor-desfibrilador se indica en pacientes selectos con insuficiencia cardíaca para prevenir la muerte cardíaca súbita.[23] Un cardioversor-desfibrilador es un dispositivo implantable y programable que monitorea la frecuencia cardíaca. Tiene la capacidad de marcar el paso del corazón y aplica *shocks* eléctricos para terminar arritmias mortales cuando es necesario.

Soporte mecánico y trasplante cardíaco. La insuficiencia cardíaca refractaria refleja el deterioro de la función cardíaca que no responde a intervenciones medicamentosas ni quirúrgicas. Con los métodos terapéuticos mejorados, más personas alcanzan un punto en el que la cura es inalcanzable y la muerte es inminente sin soporte mecánico o trasplante cardíaco.

Desde inicios de la década de los 60, se ha logrado un progreso significativo en la mejora de la eficacia de DAV (dispositivos auxiliares ventriculares), que son bombas mecánicas para apoyar la función ventricular. Los DAV se utilizan para disminuir la carga de trabajo del miocardio mientras mantienen el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica. Esto disminuye la carga de trabajo del ventrículo y le permite descansar y recuperarse. En el pasado, DAV requerían un procedimiento torácico abierto invasivo para su implantación, pero ahora no es menos invasivo. Pueden utilizarse en personas en quienes falla la derivación cardiopulmonar después de cirugía cardíaca o tienen dificultad para el destete de esta técnica, aquellos que desarrollan *shock* cardiogénico después de infarto de miocardio, personas con cardiomiopatía en etapa terminal y aquellos a la espera de un trasplante de corazón. El empleo más agresivo y temprano de DAV como puente hacia el trasplante y la terapia de destino (soporte permanente) ha demostrado incrementar la supervivencia[23]. Los DAV que permiten al paciente movilizarse y manejarse en casa se utilizan en ocasiones para soporte a largo plazo o permanente como tratamiento para la insuficiencia cardíaca en etapa terminal, en lugar de emplearse como un simple puente hacia el trasplante. DAV pueden utilizarse para apoyar la función del ventrículo izquierdo, del derecho, o de ambos[23].

El trasplante cardíaco es el tratamiento preferido para personas con

insuficiencia cardíaca en etapa terminal y, por lo demás, con una buena esperanza de vida[2, 27]. A pesar del éxito global del trasplante cardíaco, la disponibilidad de donadores aún es un problema clave y sólo se completan cerca de 5 000 procedimientos anuales mientras se niega el trasplante a miles cada año.

Otros tratamientos quirúrgicos novedosos en investigación incluyen la remodelación del ventrículo izquierdo. Esta técnica es un procedimiento quirúrgico diseñado para restaurar el tamaño y la forma del ventrículo y se piensa que es una alternativa quirúrgica viable al trasplante cardíaco para personas con disfunción grave del ventrículo izquierdo[28].

EN RESUMEN

La insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón tiene un fallo al no poder bombear sangre suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos corporales. La fisiología de la insuficiencia cardíaca refleja la interacción entre una disminución del gasto cardíaco que acompaña a una función alterada del corazón insuficiente y los mecanismos compensatorios que preservan la reserva cardíaca. Los mecanismos compensatorios incluyen el mecanismo de Frank-Starling, la activación del sistema nervioso

simpático, el mecanismo renina-angiotensinaaldosterona, PN, las endotelinas y la hipertrofia y remodelación miocárdicas. En el corazón insuficiente, la disminución temprana de la función cardíaca puede pasar inadvertida debido a que estos mecanismos compensatorios mantienen el gasto cardíaco. Es desafortunado que los mecanismos no estén previstos para usarse a largo plazo y, en la insuficiencia cardíaca grave y prolongada, los mecanismos compensatorios ya no son efectivos y en su lugar contribuyen a la progresión de la insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca puede describirse en términos de disfunción sistólica o diastólica, y disfunción ventricular derecha o izquierda. En la disfunción sistólica, hay una alteración de la eyección de sangre desde el corazón durante la sístole; en la disfunción diastólica, hay un llenado alterado del corazón durante la diástole. La

disfunción ventricular derecha se caracteriza por congestión de la circulación periférica y la disfunción ventricular izquierda por congestión de la circulación pulmonar. La insuficiencia cardíaca puede presentarse como una afección crónica caracterizada, por una función cardíaca disminuida o como un SICA. Un SICA representa un cambio gradual o rápido de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, lo cual indica la necesidad de tratamiento urgente. Estos síntomas son principalmente el resultado de la congestión pulmonar debida a presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas con o sin gasto cardíaco alto o bajo.

Las manifestaciones de insuficiencia cardíaca incluyen edema, nicturia, fatiga y tolerancia al ejercicio disminuida, cianosis, signos de actividad incrementada del sistema nervioso simpático, así como alteraciones de la función gastrointestinal y desnutrición. En la

insuficiencia del lado derecho, hay edema en declive de las partes inferiores del cuerpo, ingurgitación del hígado y ascitis. En la insuficiencia del lado izquierdo, son frecuentes la congestión pulmonar con dificultad respiratoria y la tos crónica no productiva.

Los métodos diagnósticos para insuficiencia cardíaca se dirigen a establecer la causa y extensión del padecimiento. El tratamiento se dirige a corregir la causa siempre que sea posible, mejorar la función cardíaca, mantener el volumen de líquido dentro de un intervalo compensatorio y desarrollar un patrón de actividad consistente con las limitaciones individuales de la reserva cardíaca. Entre los medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se encuentran los diuréticos, los fármacos inhibidores de ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina, los bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos,

digoxina y los vasodilatadores. Los dispositivos de soporte mecánico, incluidos los DAV, mantienen la vida en personas con insuficiencia cardíaca grave. El trasplante de corazón aún es el tratamiento de elección para muchas personas con insuficiencia cardíaca en etapa terminal.

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA (*SHOCK*)

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar las causas, fisiopatología y características principales del *shock* cardiogénico, hipovolémico, obstructivo y distributivo.
- Describir las complicaciones del *shock* relacionadas con pulmones, riñones, tracto gastrointestinal y coagulación sanguínea.
- Establecer los fundamentos para las medidas terapéuticas para corregir y revertir el *shock*.

El *shock* circulatorio puede describirse como un fallo agudo del sistema circulatorio para proporcionar un suministro sanguíneo adecuado a los tejidos periféricos y órganos del cuerpo, lo cual provoca hipoxia celular[3]. Con mayor frecuencia se encuentran hipotensión e hipoperfusión, pero el *shock* puede ocurrir en presencia de signos vitales normales. El *shock* no es una enfermedad específica sino un síndrome que puede ocurrir en la evolución de diversas condiciones traumáticas o estados patológicos que ponen en riesgo la vida. Puede ocasionarse por una alteración de la función cardíaca (*shock* cardiogénico), una disminución del volumen sanguíneo (*shock* hipovolémico), vasodilatación excesiva y distribución anómala del flujo sanguíneo (*shock* distributivo), y obstrucción del flujo sanguíneo a través del sistema circulatorio (*shock* obstructivo). Los tipos principales de *shock* se resumen en

el recuadro 34-1 y se ilustran en la figura 34-8.

RECUADRO 34-1 CLASIFICACIÓN DEL *SHOCK* CIRCULATORIO

Cardiogénico
Lesión miocárdica (infarto de miocardio, contusión).
Arritmias prolongadas.
Lesión valvular aguda, defecto del tabique ventricular.
Cirugía cardíaca.

Hipovolémico
Pérdida de sangre total.
Pérdida de plasma.
Pérdida de líquido extracelular.

Obstructivo
Incapacidad del corazón para llenarse de manera adecuada (taponamiento cardíaco).
Obstrucción del flujo de salida desde el corazón (embolia pulmonar, mixoma cardíaco, neumotórax o aneurisma disecante).

Distributivo
Pérdida del tono vasomotor simpático (*shock* neurogénico).
Presencia de sustancias vasodilatadoras en la sangre (*shock* anafiláctico).
Presencia de mediadores inflamatorios (*shock* séptico).

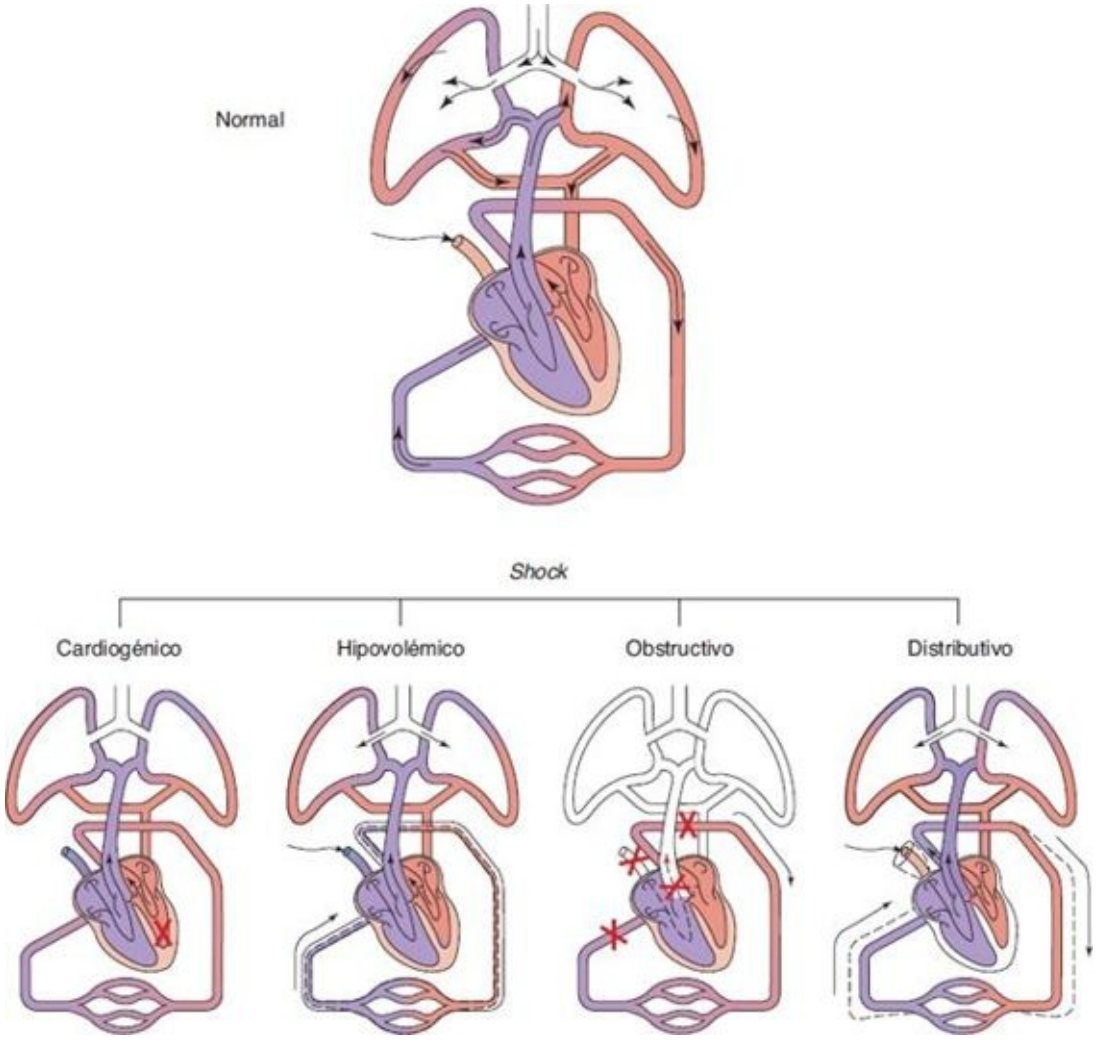


FIGURA 34-8 • Tipos de *shock*.

Fisiopatología del *shock* circulatorio

La insuficiencia circulatoria provoca hipoperfusión de los órganos y tejidos, lo que a su vez ocasiona un suministro insuficiente de oxígeno y nutrientes para la función celular. El cuerpo cuenta con respuestas fisiológicas compensatorias que con el tiempo descompensan en diversos estados de *shock* si el padecimiento no recibe el tratamiento adecuado en el momento apropiado. Los mecanismos compensatorios más inmediatos son los sistemas simpático y de renina, los cuales están diseñados para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial.

Hay 2 tipos de receptores adrenérgicos para el sistema nervioso simpático: α y β. Los β-receptores se subdividen en receptores β_1 y β_2. La

estimulación de los α-receptores ocasiona vasoconstricción; la estimulación de los β_1-receptores, un incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción miocárdica; y la de los β_2-receptores, vasodilatación de los lechos de músculos esqueléticos y relajación de los bronquiolos. En el *shock* se observa un incremento del flujo simpático que produce un aumento de la liberación de adrenalina y norepinefrina, así como activación de los receptores α y β. De este modo, en casi todos los tipos de *shock* se encentra un incremento de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción. También hay un aumento de la liberación de renina, lo cual causa un incremento de angiotensina II que aumenta la vasoconstricción y provoca el incremento de la retención de agua y sodio mediado por aldosterona en los riñones. Además, hay liberación local de vasoconstrictores, incluidos norepinefrina, angiotensina II, vasopresina y endotelina, todas las cuales contribuyen a la vasoconstricción venosa y arterial.

Los mecanismos compensatorios que recluta el organismo no son efectivos a largo plazo y se tornan perjudiciales cuando el estado de *shock* es prolongado. La vasoconstricción intensa ocasiona la disminución de la perfusión y un suministro insuficiente de oxígeno para los tejidos. El metabolismo celular se altera, se liberan mediadores inflamatorios vasoactivos como histamina, aumenta la producción de radicales libres de oxígeno y el exceso de iones de hidrógeno y ácido láctico provoca acidez intracelular[4]. Cada uno de estos factores promueve la disfunción o la muerte celular. Si se restablece la función circulatoria, ya sea que el *shock* sea irreversible o el paciente sobreviva, queda determinado en gran parte a nivel celular.

Finalmente el *shock* ejerce sus efectos a nivel celular, con fallo de la circulación para proporcionar el oxígeno y los nutrientes necesarios para la producción de ATP en la célula. La célula utiliza ATP para diversos propósitos, incluida la operación de la bomba de sodio-potasio en la membrana que mueve el sodio hacia afuera y el potasio hacia dentro de la célula. Las células utilizan 2 rutas para convertir los nutrientes en energía. La primera es la ruta glucolítica anaeróbica (no depende de oxígeno), la cual se localiza en el citoplasma. La glucólisis convierte la glucosa en ATP y piruvato. La segunda ruta es aeróbica (dependiente de oxígeno), denominada ciclo del ácido cítrico, la cual se localiza en la mitocondria. Cuando se dispone de oxígeno, el piruvato de la ruta glucolítica se mueve hacia la mitocondria y entra al ciclo del ácido cítrico, donde se transforma en ATP y los subproductos metabólicos dióxido de carbono y agua. Cuando se carece de oxígeno, el piruvato no entra

al ciclo del ácido cítrico; en cambio, se convierte en ácido láctico. La ruta anaeróbica, aunque permite la producción de energía para continuar en ausencia de oxígeno, es relativamente ineficiente y produce mucho menos ATP que la ruta aeróbica.

En el *shock* grave, los procesos metabólicos celulares son esencialmente anaeróbicos debido a la poca disponibilidad de oxígeno. Las cantidades excesivas de ácido láctico se acumulan en los compartimentos celular y extracelular, y se producen cantidades limitadas de ATP. Sin la suficiente producción de energía, la función celular normal no puede mantenerse. La bomba de sodio-potasio en la membrana se altera, lo que provoca un exceso de sodio dentro de las células y pérdida intracelular de potasio. El incremento de sodio intracelular ocasiona edema celular y permeabilidad de membrana aumentada. La actividad mitocondrial disminuye de modo importante y las membranas lisosómicas se rompen, con liberación de enzimas que provocan mayor destrucción intracelular. Esto va seguido de la muerte de la célula y liberación de contenido intracelular hacia el espacio extracelular. La destrucción de la membrana de la célula activa la cascada del ácido araquidónico, la liberación de mediadores inflamatorios y la producción de radicales libres de oxígeno, que extienden el daño celular.

La extensión de la lesión microvascular y la disfunción orgánica está determinada en gran parte por la extensión del estado de *shock* y su duración. Las intervenciones están dirigidas tanto a la prevención como a la intervención temprana, siempre que sea posible.

PUNTOS CLAVE

SHOCK CIRCULATORIO

- El *shock* circulatorio puede deberse al fallo del corazón como bomba, a la pérdida de líquido en el compartimento vascular (*shock* hipovolémico), a obstrucción del flujo a lo largo del compartimento vascular (*shock* obstructivo) o a un incremento del tamaño del compartimento vascular que interfiere con la distribución de la sangre (*shock* distributivo).
- Las manifestaciones del *shock* reflejan tanto una perfusión alterada de los tejidos corporales como el intento del organismo por mantener la perfusión de los tejidos mediante la conservación de agua por los riñones, la traslocación de líquido del compartimento extravascular al

intravascular y la activación de mecanismos del sistema nervioso simpático que incrementan la frecuencia cardíaca y desvían la sangre de los tejidos corporales menos esenciales a los que lo son más.

Shock cardiogénico

El *shock* cardiogénico ocurre cuando el corazón tiene un fallo al bombear suficiente sangre para satisfacer la demanda corporal (figura 34-8). En lo clínico, se define como la disminución del gasto cardíaco, hipotensión, hipoperfusión e indicaciones de hipoxia de los tejidos, a pesar de un volumen intravascular adecuado[29]. El *shock* cardiogénico puede presentarse de manera súbita debido a diversas causas, incluidos el infarto de miocardio, la contusión de miocardio, arritmias persistentes y cirugía cardíaca. El *shock* cardiogénico también puede presentarse como etapa terminal de la cardiopatía coronaria o de la cardiomiopatía.

Fisiopatología

La causa más frecuente del *shock* cardiogénico es el infarto de miocardio. La mayoría de las personas que fallece debido a *shock* cardiogénico tiene daño extenso del músculo de contracción del ventrículo izquierdo secundario a un infarto reciente o a una combinación de infartos recientes y antiguos[30]. El *shock* cardiogénico puede ocurrir con otros tipos de *shock* debido a flujo sanguíneo inadecuado en las arterias coronarias.

Sin importar la causa, las personas con *shock* cardiogénico tienen una disminución del volumen latido y del gasto cardíaco, lo cual provoca una perfusión insuficiente para satisfacer las demandas celulares de oxígeno. El gasto cardíaco reducido es consecuencia de una menor contractilidad miocárdica, aumento de la poscarga y precarga excesiva[29]. Los mediadores y neurotransmisores, incluida la norepinefrina, producen un aumento de la resistencia vascular sistémica, lo cual incrementa la poscarga y contribuye al deterioro de la función cardíaca. La precarga, o presión de llenado del corazón, se incrementa conforme la sangre regresa al corazón y se agrega a la sangre que no se bombeó con anterioridad, lo cual causa un aumento del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. La activación del mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona empeora tanto la precarga como la poscarga al producir un aumento de la retención de líquido mediada por aldosterona y un incremento de la vasoconstricción mediado por angiotensina

II. La mayor resistencia (es decir, la poscarga) a la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo, en combinación con una disminución de la contractilidad miocárdica, provoca el aumento del volumen ventricular telesistólico y de la precarga, lo cual altera aún más la capacidad del corazón para bombear de manera eficaz.

Con el tiempo, la perfusión de las arterias coronarias se altera debido al aumento de la precarga y la poscarga, y la función cardíaca disminuye gracias al poco suministro de oxígeno miocárdico. Hay un incremento de las presiones intracardíacas debido a la sobrecarga de volumen y a la tensión de la pared ventricular tanto en la diástole como en la sístole. Las presiones excesivas disminuyen la perfusión de las arterias coronarias durante la diástole y el aumento de la tensión de la pared reduce la perfusión de las arterias coronarias durante la diástole. Si el tratamiento no tiene éxito, el *shock* cardiogénico puede provocar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Esto se evidencia por un aumento de la cuenta leucocitaria y de la temperatura, así como por liberación de marcadores inflamatorios como PCR[29].

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas del *shock* cardiogénico incluyen indicaciones de hipoperfusión con hipotensión, aunque el estado previo al *shock* de hipoperfusión puede ocurrir con una presión arterial normal. Los labios, lechos ungueales y piel se tornan cianóticos debido al estancamiento del flujo sanguíneo y al aumento de la extracción de oxígeno de la hemoglobina mientras pasa a través del lecho capilar. La presión arterial media y la presión arterial sistólica disminuyen debido a un menor volumen latido y hay una presión de pulso estrecha y una presión arterial diastólica casi normal gracias a la vasoconstricción arterial[30, 31]. El gasto urinario disminuye debido a una menor presión de perfusión renal y al aumento de la liberación de aldosterona. La precarga aumentada se refleja en un incremento de PVC y PCPC. Pueden presentarse cambios neurológicos, como alteraciones de la cognición o del estado de alerta, debido a un menor gasto cardíaco y a la poca perfusión cerebral.

Tratamiento

El tratamiento del *shock* cardiogénico requiere un equilibrio precario y sorprendente entre la mejoría del gasto cardíaco, la disminución de la carga de trabajo y las necesidades de oxígeno del miocardio, además del aumento de la perfusión coronaria. El volumen de líquido debe regularse dentro del intervalo

que mantiene la presión de llenado y optimiza el volumen latido en personas que no presentan sobrecarga de líquido. El edema pulmonar y las arritmias deben vigilarse, corregirse y prevenirse para incrementar el volumen latido y disminuir las demandas de oxígeno del corazón. La perfusión de las arterias coronarias se incrementa mediante la promoción de la vasodilatación de dichas arterias, con el aumento de la presión arterial y la disminución de la tensión de la pared ventricular y de las presiones intracardíacas.

El tratamiento farmacológico incluye el empleo de vasodilatadores como nitroprusiato y nitroglicerina. Ambos medicamentos provocan dilatación de las arterias coronarias, lo cual incrementa la entrega miocárdica de oxígeno. Nitroprusiato produce dilatación arterial y venosa, con una disminución del retorno venoso al corazón y una reducción de la resistencia arterial contra la cual el corazón izquierdo debe bombear[29]. En dosis bajas, los efectos principales de nitroglicerina se llevan a cabo en el lecho vascular venoso y en las arterias coronarias. En dosis elevadas, también dilata los lechos arteriales. Ambos medicamentos pueden producir un decremento de la presión arterial diastólica que ocasiona una menor resistencia vascular sistémica (poscarga). La presión arterial sistólica se mantiene a través de un incremento del volumen latido ventricular, el cual se eyecta contra una resistencia vascular sistémica reducida. La mejora de la función cardíaca incrementa el volumen latido y permite la redistribución de la sangre desde el lecho vascular pulmonar hacia la circulación sistémica.

Los fármacos inotrópicos positivos se utilizan para mejorar la contractilidad cardíaca. Tanto la dobutamina como la milrinona son medicamentos eficaces, ya que incrementan la contractilidad y la vasodilatación arterial. La dobutamina es un fármaco sintético que consiste en 2 isómeros, uno de los cuales es un agonista potente de los receptores β_1-adrenérgicos y un antagonista de los receptores α_1-adrenérgicos, además de ser un agonista débil de los receptores β_2-adrenérgicos y de los receptores α_1-adrenérgicos. La combinación tiende a producir vasodilatación y una actividad inotrópica positiva. La milrinona incrementa la contractilidad miocárdica mediante el incremento del transporte de Ca^{++} hacia las células miocárdicas durante un potencial de acción (figura 34-1). El aumento del volumen latido ocasiona una disminución del volumen telesistólico y de la precarga. Con la reducción de las presiones de precarga, mejora la perfusión de las arterias coronarias durante la diástole. De este modo, el volumen latido y el suministro miocárdico de oxígeno mejoran con un incremento mínimo de la demanda de oxígeno por el miocardio. Las catecolaminas aumentan la contractilidad

cardíaca, pero deben utilizarse con extrema precaución debido a que además provocan constricción arterial y aumentan la frecuencia cardíaca, lo cual empeora el equilibrio entre el suministro y la demanda miocárdica de oxígeno.

La bomba con balón intraaórtica, también conocida como contrapulsación, refuerza la perfusión coronaria y sistémica, con lo que disminuye la poscarga y la demanda miocárdica de oxígeno.[32] El dispositivo, que bombea en sincronía con el corazón, consiste en un balón de 25,4 cm de largo que se inserta a través de un catéter hacia la aorta descendente (figura 34-9). El balón se programa para inflarse con la diástole ventricular y desinflarse justo antes de la sístole ventricular. La inflación diastólica crea una onda de presión en la aorta ascendente que aumenta el flujo sanguíneo en las arterias coronarias y una onda menos intensa en la región más inferior de la aorta que refuerza la perfusión de los órganos. La desinflación abrupta del balón al inicio de la sístole provoca el desplazamiento del volumen sanguíneo que disminuye la resistencia a la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo. De este modo, aumenta la eficacia de bombeo del corazón y el suministro miocárdico de oxígeno mientras disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio.

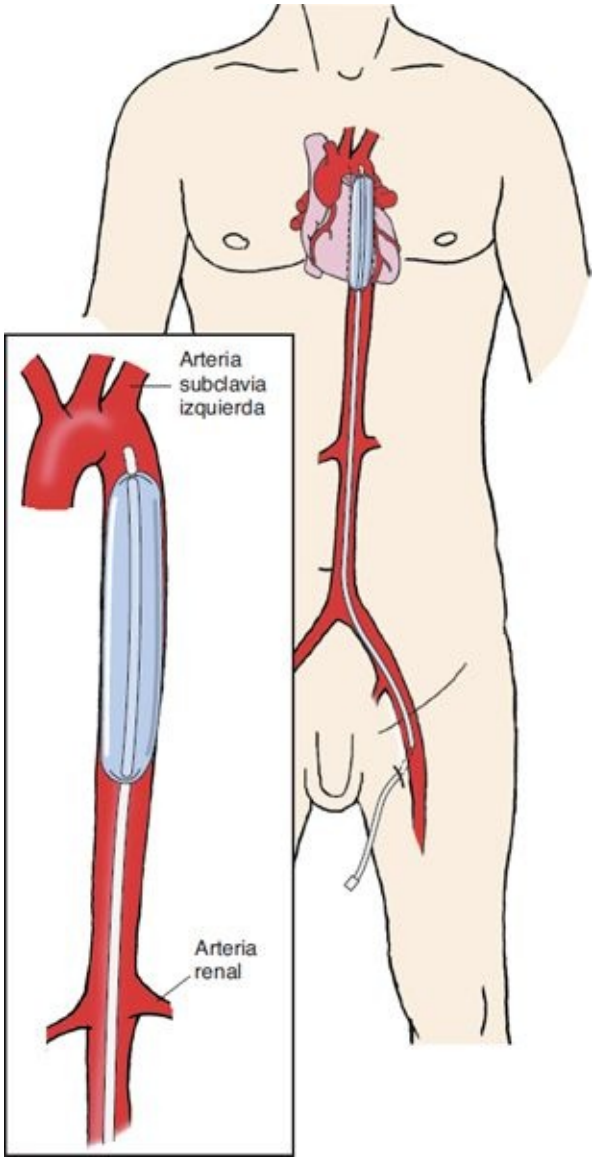


FIGURA 34-9 • Bomba aórtica con balón. Posición apropiada del catéter con balón; se ilustra su inserción percutánea (de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing*: *A holistic approach* (9ª ed., p. 369). Philadelphia, PA: JB Lippincott).

Cuando el *shock* cardiogénico se debe a un infarto de miocardio, se utilizan diversas intervenciones agresivas con éxito. Pueden utilizarse tratamiento fibrinolítico, intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) para prevenir o tratar el *shock* cardiogénico[31]. Se espera que la reperfusión de las arterias coronarias mejore la función miocárdica.

Shock hipovolémico

El *shock* hipovolémico se caracteriza por un volumen sanguíneo disminuido, de tal manera que hay un llenado inadecuado del compartimento vascular[3, 29, 33] (figura 34-8). Se presenta cuando hay una pérdida aguda del 15% al 20% del volumen sanguíneo circulante. La disminución puede ser consecuencia de una pérdida externa de sangre total (p. ej., hemorragia), plasma (p. ej., quemadura grave) o líquido extracelular (p. ej., deshidratación grave o pérdida gastrointestinal de líquido por vómito o diarrea). El *shock* hipovolémico también puede ser resultado de una hemorragia interna o pérdida en el tercer espacio, en la cual el líquido cambia desde el compartimento vascular al espacio o compartimento intersticial.

Fisiopatología

El *shock* hipovolémico, que es el tipo más estudiado de *shock*, con frecuencia se utiliza como prototipo para discusiones sobre las manifestaciones del *shock*. La figura 34-10 muestra el efecto de retirar sangre del sistema circulatorio durante alrededor de 30 min[3]. Puede retirarse cerca del 10% del volumen total de sangre sin cambiar el gasto cardíaco o la presión arterial. El donador de sangre promedio pierde cerca de 500 ml o el 10% de su sangre sin presentar efectos adversos. Conforme se retiran cantidades crecientes de sangre (10% a 25%), el volumen latido disminuye pero la presión arterial se mantiene gracias al incremento de la frecuencia cardíaca y de la vasoconstricción mediado por el sistema simpático. La vasoconstricción provoca una mayor presión diastólica y una presión de pulso estrecha. La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica (presión arterial = gasto cardíaco × resistencia vascular sistémica). Un incremento de la resistencia vascular sistémica mantiene la presión arterial media durante un lapso breve a pesar de la disminución del gasto cardíaco. La perfusión de los tejidos y el gasto cardíaco disminuyen antes de que aparezcan los signos de hipotensión. El gasto cardíaco y la presión arterial se reducen a cero cuando alrededor del 30% al 40% del volumen total de sangre se ha retirado[3, 29].

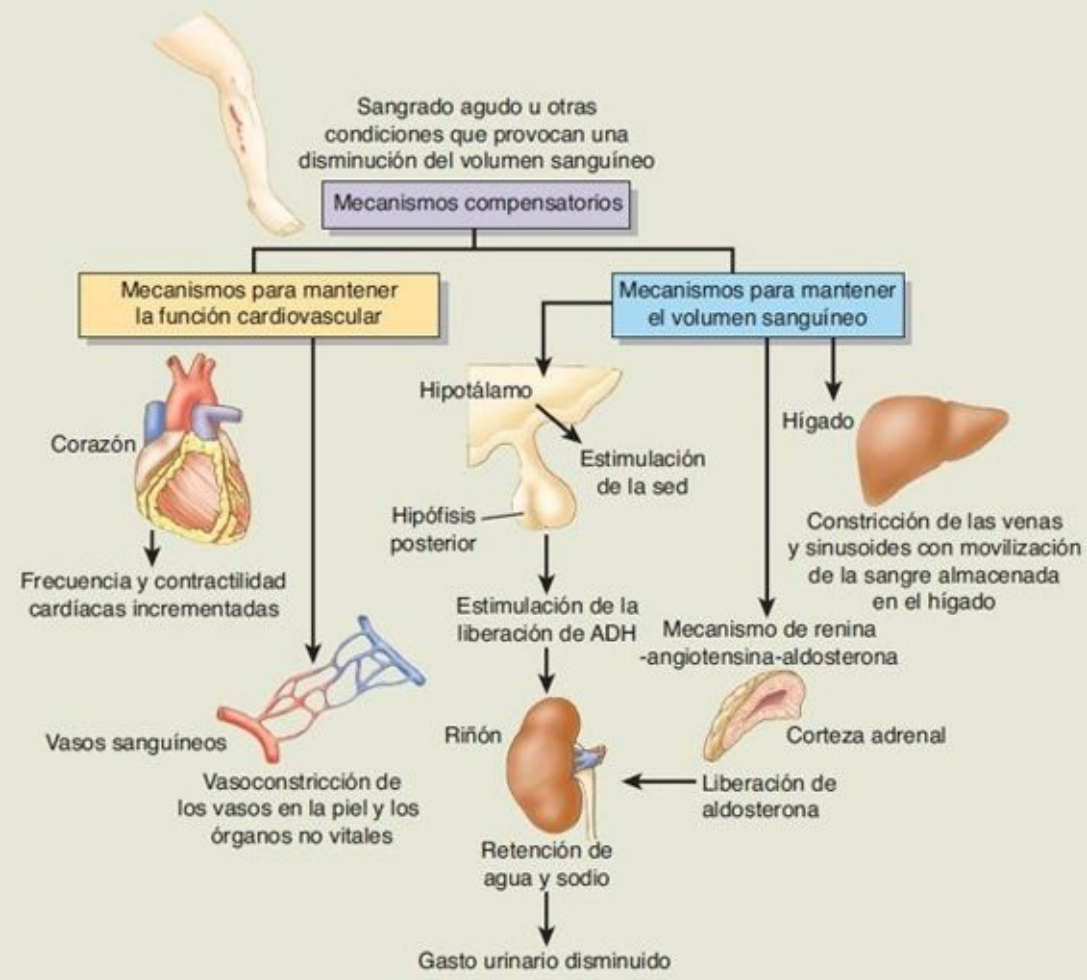


FIGURA 34-10 • Mecanismos compensatorios utilizados para mantener la función circulatoria y el volumen sanguíneo en el *shock* hipovolémico (HAD, hormona antidiurética).

Mecanismos compensatorios. Sin los mecanismos compensatorios para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial, la pérdida de volumen vascular tendría una progresión rápida desde las etapas del *shock* iniciales hasta las irreversibles. Los mecanismos compensatorios más inmediatos son las respuestas mediadas por el sistema simpático diseñadas para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial (figura 34-10). En un lapso de segundos después del inicio de la hemorragia o de la pérdida del volumen sanguíneo, aparecen taquicardia, contractilidad cardíaca incrementada, vasoconstricción y otros signos de actividad simpática y de la médula suprarrenal. La respuesta vasoconstrictora simpática también moviliza sangre que se ha almacenado en el lado venoso de la circulación como un medio para aumentar el retorno venoso hacia el corazón. Se cuenta con una capacidad considerable para almacenar sangre en las grandes venas del abdomen, y cerca de 350 ml de

sangre que puede movilizarse en el *shock* se almacena en el hígado[3]. La estimulación simpática no provoca constricción de los vasos coronarios y cerebrales al inicio, y el flujo sanguíneo hacia el corazón y el cerebro se mantiene en un grado esencialmente normal mientras la presión arterial media permanezca por arriba de 70 mm Hg[3].

Los mecanismos compensatorios diseñados para restaurar el volumen sanguíneo incluyen absorción de líquido de los espacios intersticiales, conservación de sodio y agua por los riñones y sed. El líquido extracelular se distribuye entre los espacios intersticiales y el compartimento vascular. Cuando hay una pérdida del volumen vascular, las presiones capilares disminuyen y el agua se retira hacia el compartimento vascular desde los espacios intersticiales. El mantenimiento del volumen vascular se refuerza aún más por mecanismos renales que conservan líquido. La reducción del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular ocasiona la activación del mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona, el cual produce un aumento de la reabsorción de sodio por los riñones. La disminución del volumen sanguíneo también estimula los centros del hipotálamo que regulan la liberación de hormona antidiurética (HAD) y la sed. La HAD, también conocida como vasopresina, constriñe las arterias y venas periféricas además de aumentar en gran medida la retención de agua por los riñones. A pesar de que el mecanismo de HAD es más sensible a los cambios en la osmolalidad sérica, una disminución del 10% al 15% del volumen sanguíneo funciona como un estímulo potente para la sed[3, 29].

Durante las etapas tempranas del *shock* hipovolémico, la vasoconstricción disminuye el tamaño del compartimento vascular e incrementa la resistencia vascular sistémica. Por lo general, esta respuesta es todo lo que se necesita cuando la lesión es leve y la pérdida de sangre es mínima. Conforme progresa el *shock* hipovolémico, la vasoconstricción de los vasos sanguíneos que irrigan la piel, los músculos esqueléticos, riñones y órganos abdominales se torna más intensa, con una disminución adicional del flujo sanguíneo y conversión al metabolismo anaeróbico, que ocasiona lesión celular.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas del *shock* hipovolémico dependen de su gravedad y tienen una relación estrecha con un flujo sanguíneo periférico disminuido y una estimulación simpática excesiva. Incluyen sed, frecuencia cardíaca aumentada, piel fría y pegajosa, presión arterial arterial reducida, gasto urinario reducido y cambios del estado mental. Los estudios de laboratorio de

hemoglobina y hematocrito proporcionan información respecto a la intensidad de la pérdida de sangre y la hemoconcentración debida a deshidratación. El lactato sérico y el pH arterial proporcionan información sobre la gravedad de la acidosis debida al metabolismo anaeróbico. La acidosis metabólica revelada por la medición de los gases en sangre arterial es la prueba diagnóstica estándar de oro[29, 33]. El *shock* hemorrágico fatal agudo se caracteriza por acidosis metabólica, coagulopatía e hipotermia, seguidas de insuficiencia circulatoria[33].

El aumento de la frecuencia cardíaca es un signo temprano de *shock* hipovolémico, ya que el organismo intenta mantener el gasto cardíaco a pesar de la disminución del volumen latido. Conforme el *shock* progresa, el pulso se torna débil y filiforme, lo cual indica vasoconstricción y llenado disminuido del compartimento vascular. La sed es un síntoma temprano de *shock* hipovolémico. A pesar de que la causa subyacente no se comprende del todo, es probable que se relacione con la disminución del volumen sanguíneo y el aumento de la osmolalidad sérica.

La presión arterial disminuye en el *shock* moderado a grave. Sin embargo, hay controversia respecto al valor de las mediciones de la presión arterial en el diagnóstico y manejo tempranos del *shock*. Esto se debe a que los mecanismos compensatorios tienden a preservar la presión arterial hasta que el *shock* se encuentra relativamente avanzado. Inclusive, una presión arterial normal no asegura una perfusión y oxigenación adecuadas de los órganos vitales a nivel celular. Esto no implica que la presión arterial no deba vigilarse de modo estrecho en personas en riesgo de desarrollar *shock*, sino que indica la necesidad de otras medidas de valoración.

Mientras el *shock* progresa, la respiración se vuelve más rápida y profunda, para compensar la producción incrementada de ácido y la disponibilidad reducida de oxígeno. El volumen intravascular reducido ocasiona un menor retorno venoso al corazón y una PVC disminuida. Cuando el *shock* se torna grave, las venas periféricas pueden colapsar. La estimulación simpática provoca vasoconstricción intensa de los vasos cutáneos, lo cual se traduce en una piel fría y pegajosa. En el *shock* hemorrágico, la pérdida de eritrocitos ocasiona palidez de la piel y de las membranas mucosas.

El gasto urinario disminuye con mucha rapidez en el *shock* hipovolémico. Los mecanismos compensatorios disminuyen el flujo sanguíneo renal como un medio de desviar el flujo de sangre hacia el corazón y el cerebro. La oliguria de 20 ml/h o menos indica perfusión renal inadecuada. La medición continua del gasto urinario es esencial para evaluar el estado circulatorio y de

volumen de la persona en *shock*.

La inquietud, agitación y aprensión son frecuentes en etapas tempranas del *shock* debido a que el flujo simpático aumenta y a las cifras elevadas de adrenalina. Conforme el *shock* progresa y el flujo sanguíneo al cerebro disminuye, la inquietud puede reemplazarse por la alteración del estado mental y del despertar. La pérdida del estado de alerta y el coma pueden presentarse si la persona no recibe o responde al tratamiento.

Tratamiento

La duración y cantidad de pérdida de líquido tiene una relación directa con la mortalidad. Por lo tanto, el tratamiento del *shock* hipovolémico está dirigido a corregir y controlar la causa subyacente, así como a mejorar la perfusión de los tejidos. La pérdida en curso de sangre debe corregirse. Se administra oxígeno para aumentar la entrega de oxígeno a los tejidos. Por lo general, los medicamentos se administran por vía intravenosa. Las mediciones frecuentes del ritmo y de la frecuencia cardíacos, de la presión arterial y del gasto urinario se utilizan para evaluar la gravedad del compromiso circulatorio y para supervisar el tratamiento.

En el *shock* hipovolémico, el objetivo del tratamiento es restaurar el volumen vascular[29, 33]. Esto puede lograrse mediante la administración intravenosa de líquidos y sangre. Los cristaloides (p. ej., solución salina isotónica y Ringer lactato) están disponibles con rapidez y son efectivos, por lo menos de manera temporal. Los expansores del volumen plasmático (p. ej., hidroxietilalmidón [pentastarch] y albúmina coloidal) tienen un alto peso molecular, no necesitan tipificación sanguínea y permanecen en el espacio vascular durante períodos más prolongados que los cristaloides, como la solución salina o de dextrosa. El empleo de cristaloides en lugar de coloides no se ha investigado en estudios clínicos grandes. Por lo tanto, el empleo de uno u otro para disminuir la morbilidad no se ha establecido[29]. La sangre o los productos sanguíneos (paquetes globulares o eritrocitos congelados) se administran con base en los hallazgos hemodinámicos y en el hematocrito. Los líquidos y la sangre se administran mejor con base en los indicadores de volumen como la PVC y el gasto urinario.

Los medicamentos vasoactivos son sustancias capaces de constreñir o dilatar los vasos sanguíneos. Hay una controversia considerable sobre las ventajas o desventajas relacionadas con el consumo de estos fármacos. Como regla general, los medicamentos vasoconstrictores no se utilizan como la primera modalidad terapéutica en el *shock* hipovolémico y pueden ser nocivos.

Estos compuestos se administran sólo cuando el déficit de volumen se ha corregido pero la hipotensión persiste.

Shock distributivo

El *shock* distributivo o vasodilatador se caracteriza por la pérdida del tono de los vasos sanguíneos, el aumento de tamaño del compartimento vascular y el desplazamiento del volumen vascular lejos del corazón y de la circulación central[29, 34]. En el *shock* distributivo, la capacidad del compartimento vascular se expande a tal grado que el volumen normal de la sangre no llena el sistema circulatorio (figura 34-8). Por lo tanto, este tipo de *shock* también se denomina *shock* normovolémico. La pérdida del tono vascular tiene 2 causas principales: una disminución del control simpático del tono vasomotor o la liberación de sustancias vasodilatadoras en exceso. También ocurre como una complicación de daño vascular resultado de hipotensión prolongada y grave debida a hemorragia, por lo que se conoce como *shock* hemorrágico en fase tardía o irreversible[34]. Hay 3 estados de *shock* que comparten el patrón circulatorio básico del *shock* distributivo: el *shock* neurogénico, el *shock* anafiláctico y el *shock* séptico[29].

Shock neurogénico

El *shock* neurogénico es consecuencia de un control simpático disminuido del tono de los vasos sanguíneos debido a un defecto del centro vasomotor en el tallo cerebral o el flujo simpático hacia los vasos sanguíneos[3]. El término *shock* raquimedular o *shock* medular describe el *shock* neurogénico que ocurre en personas con lesión de la médula espinal. El flujo de salida del centro vasomotor puede interrumpirse por alguna lesión cerebral, la actividad depresora de ciertas drogas o fármacos, la anestesia general, hipoxia o ausencia de glucosa (p. ej., reacción a insulina). El desmayo debido a causas emocionales es una forma transitoria de un flujo simpático alterado. Numerosos fármacos anestésicos generales pueden provocar una reacción parecida a *shock* neurogénico, en especial durante la inducción, debido a interferencia con la función del sistema nervioso simpático. La anestesia espinal o la lesión de la médula espinal por arriba de la región torácica media pueden interrumpir la transmisión del flujo de salida desde el centro vasomotor. En contraste con otros estados de *shock* debidos a la pérdida de volumen de sangre o a una función cardíaca alterada, es común que la frecuencia cardíaca en el *shock* neurogénico sea más lenta de lo normal, y la

piel se encuentra seca y tibia. Este tipo de *shock* distributivo es raro y, por lo general, es transitorio.

Shock anafiláctico

La anafilaxia es un síndrome clínico que representa la reacción alérgica sistémica más grave[35 a 37]. El *shock* anafiláctico es resultado de una reacción mediada por mecanismos inmunitarios hacia la sangre. Estas sustancias ocasionan vasodilatación de las arteriolas y vénulas además de un incremento marcado de la permeabilidad capilar. Con frecuencia, la respuesta vascular en la anafilaxia se acompaña de edema laríngeo y broncospasmo que ponen en riesgo la vida, colapso circulatorio, contracción del músculo liso uterino y gastrointestinal y urticaria (ronchas) o angioedema.

Etiología. Entre las causas más frecuentes de *shock* anafiláctico se encuentran las reacciones a medicamentos, como a penicilina; a alimentos, como a nueces y mariscos; y a veneno de insectos. La causa más frecuente es la picadura de insectos del orden Hymenoptera (es decir, abejas, avispas y hormigas de fuego). La alergia al látex ocasiona anafilaxia que pone en riesgo la vida en un segmento creciente de la población. Los trabajadores al cuidado de la salud y otros expuestos al látex han desarrollado sensibilidad a este compuesto, que varía de una urticaria leve, dermatitis por contacto y dificultad respiratoria leve hasta *shock* anafiláctico[38]. El inicio y la gravedad de la anafilaxia dependen de la sensibilidad de la persona y de la duración y cantidad de la exposición al antígeno.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas relacionados con *shock* anafiláctico inminente incluyen los siguientes:

- Cólicos abdominales.
- Aprensión.
- Sensación de calor o quemazón en la piel.
- Prurito.
- Urticaria (es decir, ampollas o ronchas).
- Tos.
- Asfixia.
- Sibilancias.
- Sensación de opresión torácica.
- Dificultad para respirar.

Después de que la sangre comienza a estancarse en la periferia, hay una disminución precipitada de la presión arterial y el pulso se torna tan débil que es difícil detectarlo. La obstrucción de la vía respiratoria que pone en riesgo la vida puede presentarse como resultado de angioedema laríngeo o espasmo bronquial. Con frecuencia, el *shock* anafiláctico se desarrolla de modo súbito; la muerte puede ocurrir en un lapso de minutos a menos que se instituya la intervención médica adecuada con prontitud.

Tratamiento. El tratamiento incluye la discontinuación inmediata de la sustancia desencadenante o la institución de medidas para disminuir su absorción (p. ej., la aplicación de hielo en el sitio de una mordedura/picadura de insecto); la vigilancia estrecha de la función cardiovascular y respiratoria; y el mantenimiento del intercambio de gases respiratorios, el gasto cardíaco y la perfusión de los tejidos. Se administra adrenalina en una reacción anafiláctica debido a que constriñe los vasos sanguíneos y relaja el músculo liso en los bronquiolos, lo cual restaura la función cardíaca y respiratoria[36]. Otras medidas terapéuticas incluyen la administración de oxígeno, fármacos antihistamínicos y corticosteroides. La persona debe situarse en posición supina. Esto tiene importancia extrema, ya que el retorno venoso puede comprometerse de manera grave en la posición sedente. A su vez, esto produce una contracción mecánica del corazón sin pulso y predispone a arritmias. En muchos casos, la muerte ha ocurrido de inmediato después de asumir la posición sedente[36].

Prevención. La prevención del *shock* anafiláctico es preferible al tratamiento. Una vez que una persona se ha sensibilizado a algún antígeno, el riesgo de reacciones anafilácticas repetitivas con la exposición subsecuente es alto. Todos los proveedores en atención a la salud deben cuestionar al paciente respecto a sus reacciones medicamentosas previas e informar el nombre del fármaco que recibirá antes de su administración o prescripción. Las personas con hipersensibilidades conocidas deben utilizar algún brazalete o dije de alerta médica y portar una tarjeta de identificación para alertar al personal médico en caso de encontrarse inconscientes o incapaces de proporcionar esta información. Los individuos en riesgo de anafilaxia deben recibir medicamentos de emergencia (p. ej., auto-inyectores de adrenalina) e instruirse sobre los procedimientos a seguir en caso de que se expongan de manera inadvertida al antígeno desencadenante[36].

Septicemia y shock séptico

El *shock* séptico, que es el tipo más frecuente de *shock* vasodilatador, se relaciona con una infección grave y con la respuesta sistémica a la infección (figura 34-11)[39 a 41]. La septicemia se define en la actualidad como la sospecha o confirmación de una infección más un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (p. ej., fiebre, taquicardia, taquipnea, cuenta leucocitaria elevada, estado mental alterado e hiperglucemia en ausencia de diabetes)[42]. La septicemia grave se define como septicemia con disfunción orgánica (p. ej., hipotensión, hipoxemia, oliguria, acidosis metabólica, trombocitopenia u obnubilación)[42]. El *shock séptico* se define como septicemia grave con hipotensión, a pesar de la reanimación con líquidos[42].

Se estima que la septicemia ocurre en 500 personas cada día en Estados Unidos[43]. La incidencia creciente se ha atribuido a un mejor conciencia sobre el diagnóstico, al incremento de la cantidad de microorganismos resistentes, al número creciente de personas inmunocomprometidas y adultos de edad avanzada, y al mayor empleo de procedimientos invasivos. Con la intervención temprana y los avances en los métodos terapéuticos, la tasa de mortalidad ha disminuido. No obstante, la cantidad de fallecimientos ha aumentado debido a una mayor prevalencia[41].



FIGURA 34-11 • Mecanismos patogénicos que provocan desde una infección hasta el *shock* séptico.

Fisiopatología. La patogénesis de la septicemia implica un proceso complejo de activación celular que ocasiona la liberación de mediadores proinflamatorios, como citocinas; el reclutamiento de neutrófilos y monocitos; la implicación de reflejos neuroendocrinos; y la activación de los sistemas fibrinolíticos, del complemento y de la coagulación. El inicio de la respuesta comienza con la activación del sistema inmune innato por receptores de reconocimiento de patrón (p. ej., receptores tipo *Toll* [RTT]) que interactúan con moléculas específicas presentes en los microorganismos. La unión de los RTT a los epítopes en los microorganismos estimula la transcripción y liberación de diversos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Dos

de estos mediadores, FNT-α e interleucina-1, están implicados en la adhesión leucocitaria, la inflamación local, la activación de neutrófilos, la supresión de la eritropoyesis, la generación de fiebre, taquicardia, acidosis láctica, anomalías de ventilación-perfusión y otros signos de septicemia que ya se señalaron con anterioridad. A pesar de que los neutrófilos eliminan microorganismos, también lesionan el endotelio mediante la liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular. Además, las células endoteliales activadas liberan óxido nítrico, un vasodilatador potente que actúa como mediador clave en el *shock* séptico.

Otro aspecto importante de la septicemia es una alteración del equilibrio entre procoagulación-anticoagulación con un incremento de los factores procoagulantes y una disminución de los factores anticoagulantes. El lipopolisacárido en la superficie de los microorganismos estimula las células endoteliales que recubren por dentro a los vasos sanguíneos para aumentar la producción del factor tisular, lo cual activa la coagulación[40]. Entonces, el fibrinógeno se convierte en fibrina y promueve la formación de trombos microvasculares que amplifican la lesión de los tejidos. Además, la septicemia disminuye las concentraciones de proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor de la vía del factor tisular, sustancias que modulan e inhiben la coagulación. El lipopolisacárido y FNT-α también disminuyen la síntesis de trombomodulina y receptor endotelial de proteína C, lo que altera la activación de proteína C y aumenta la síntesis de inhibidor del activador de plasminógeno 1, que ocasiona la alteración de la fibrinólisis[40, 44].

Manifestaciones clínicas. De manera típica, la septicemia y el *shock* séptico se manifiestan como hipotensión y piel caliente y ruborizada. Mientras que otras formas de *shock* (es decir, cardiogénico, hipovolémico y obstructivo) se caracterizan por un incremento compensatorio de la resistencia vascular sistémica, con frecuencia, el *shock* séptico se presenta con una disminución de la resistencia vascular sistémica. Hay hipovolemia secundaria a dilatación arterial y venosa, además de fuga de plasma hacia los espacios intersticiales. Los cambios abruptos de la cognición y el comportamiento se deben a un flujo sanguíneo cerebral disminuido y pueden ser indicaciones tempranas de *shock* séptico. Sin importar la causa subyacente, se encuentran fiebre y cuenta leucocitaria elevada. Un cifra alta de lactato en suero o acidosis metabólica indican metabolismo anaeróbico debido a hipoxia de los tejidos o a disfunción celular y metabolismo alterado en las células[41, 45]. La hipoxia de los tejidos ocasiona la producción y activación continuas de mediadores inflamatorios, lo cual provoca un incremento adicional de la permeabilidad vascular, regulación

vascular y hemostasia alteradas.

Tratamiento. El tratamiento de la septicemia y del *shock* séptico está enfocado en el control de la causa y el soporte de la circulación. El consumo temprano de antibióticos es esencial, seguido de tratamiento antibiótico específico para el microorganismo infeccioso[44, 45]. Sin embargo, los antibióticos no tratan la respuesta inflamatoria de la infección. Por ello, el estado cardiovascular de la persona debe recibir soporte para incrementar la entrega de oxígeno a las células y prevenir el avance de la lesión celular. La administración rápida y agresiva de líquido es necesaria para compensar la formación del tercer espacio. De igual manera, el empleo agresivo de fármacos vasoconstrictores, como vasopresina, norepinefrina y fenilefrina, es necesario para contrarrestar la vasodilatación provocada por los mediadores inflamatorios. Un inotrópico positivo, como la dobutamina o la milrinona, puede utilizarse para aumentar el gasto cardíaco. La valoración continua de oxígeno, PVC, saturación de oxígeno venosa mixta o central, presión arterial media y gasto urinario, así como las mediciones por laboratorio de hemocultivos, lactato sérico, déficit de base y pH se utilizan para evaluar la progresión de la septicemia y la adecuación del tratamiento[39 a 43, 45].

Entre los avances más recientes en el tratamiento de la septicemia se encuentran el empleo de tratamiento intensivo con insulina para la hiperglucemia y la administración de proteína C activada recombinante humana[44]. Se ha demostrado que el tratamiento intensivo con insulina que mantuvo las concentraciones de glucosa en sangre entre 80 mg/dl y 110 mg/dl (4,4 mmol/l a 6,1 mmol/l) provocó una menor mortalidad y morbilidad en comparación con la terapia convencional que mantuvo las cifras sanguíneas de glucosa entre 180 mg/dl y 200 mg/dl (10 mmol/l a 11 mmol/l)[44]. La hiperglucemia tiene potencial lesivo debido a que actúa como procoagulante, induce apoptosis, altera la función de los neutrófilos, incrementa el riesgo de infecciones y afecta la recuperación de las heridas[40]. La proteína C activada recombinante humana (drotrecogina α), un factor anticoagulante natural que actúa mediante inactivación de los factores de coagulación Va y VIII, es el primer compuesto que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la septicemia[40]. Además de su actividad anticoagulante, la proteína C activada tiene propiedades antiinflamatorias, incluido el bloqueo de la producción de citocinas por los monocitos y el bloqueo de la adhesión celular. La proteína C activada también tiene actividad antiapoptótica que puede contribuir a su efectividad. El empleo de corticosteroides, otrora considerado la base del

tratamiento de la septicemia, aún es controvertido. Se cuenta con poca o ninguna evidencia de que el empleo de corticosteroides pueda mejorar la evolución del paciente. Sólo debe considerarse cuando la reanimación con líquidos y el soporte vasoactivo no han demostrado mejorar el estado de la persona con septicemia.

Shock obstructivo

El término *shock obstructivo* describe al *shock* circulatorio resultante de la obstrucción mecánica del flujo de sangre a través de la circulación central (grandes venas, corazón o pulmones; figura 34-8). El *shock* obstructivo puede ocasionarse por diversas condiciones, como un aneurisma aórtico disecante, taponamiento cardíaco, neumotórax, mixoma auricular y evisceración del contenido abdominal hacia la cavidad torácica debido a un hemidiafragma roto. La causa más frecuente de *shock* obstructivo es la embolia pulmonar.

El resultado fisiológico primordial del *shock* obstructivo es un incremento de la presión del corazón derecho secundario a función ventricular derecha alterada. Las presiones se encuentran elevadas a pesar de un retorno venoso alterado hacia el corazón. Se encuentran signos de insuficiencia cardíaca derecha, como elevación de PVC y distensión de las venas yugulares. Las modalidades terapéuticas se enfocan en la corrección de la causa del padecimiento, con frecuencia mediante intervenciones quirúgicas como embolectomía pulmonar, pericardiocentesis (es decir, la eliminación de líquido del saco pericárdico) para taponamiento cardíaco o la inserción de un tubo torácico para corrección de un neumotórax a tensión o un hemotórax. En la embolia pulmonar grave o masiva, pueden utilizarse fármacos fibrinolíticos para degradar los coágulos que provocan la obstrucción.

Complicaciones del *shock*

El *shock* destruye diversos sistemas corporales. Las 5 complicaciones principales del *shock* grave son las siguientes:

1. Lesión pulmonar.
2. Insuficiencia renal aguda.
3. Ulceración gastrointestinal.
4. Coagulación intravascular diseminada (CID).
5. Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

Estas complicaciones del *shock* son graves y, con frecuencia, fatales.

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda

La lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA) es una forma potencialmente fatal de lesión pulmonar que puede ser causa o efecto del *shock*. El SDRA es un aspecto más grave de la LPA y se diferencia de manera primordial para propósitos de intervención temprana, prevención e investigación.

LPA/SDRA está marcada por el inicio rápido de disnea profunda que ocurre de modo usual 12 h a 48 h después del accidente inicial. La frecuencia y el esfuerzo respiratorios aumentan. El análisis de los gases en sangre arterial establece la presencia de hipoxemia profunda que es refractaria a la suplementación con oxígeno. La hipoxemia se debe a la alteración del equilibrio entre la ventilación y la perfusión, así como a una difusión muy reducida de los gases sanguíneos a través de las membranas alveolares engrosadas.

La causa exacta de LPA/SDRA se desconoce. Se piensa que los neutrófilos tienen un papel central en su patogénesis. Se considera que la activación y acumulación de neutrófilos mediada por citocinas en la vasculatura pulmonar y la lesión endotelial subsecuente ocasionan la fuga de líquido y de proteínas plasmáticas hacia el intersticio y los espacios alveolares[46 a 47]. La fuga de líquido produce atelectasias, altera el intercambio de gases y causa rigidez pulmonar, por lo que son más difíciles de inflar. Las anomalías de la producción, composición y función del surfactante pueden contribuir al colapso alveolar y las anomalías del intercambio de gases. La vasodilatación inadecuada y la vasoconstricción empeoran la incompatibilidad entre ventilación y perfusión.

Las intervenciones para LPA/SDRA se enfocan en el incremento de la concentración de oxígeno en el aire inspirado y el soporte de la ventilación a través de medios mecánicos para optimizar el intercambio de gases mientras se evita la toxicidad por oxígeno y se previene un mayor daño pulmonar[47]. A pesar de que la administración de concentraciones elevadas de oxígeno mediante soporte ventilatorio mecánico de presión alta y presión positiva al final de la espiración pueden corregir la hipoxemia, la tasa de mortalidad varía del 35% al 40%[48]. Las causas principales son el incidente desencadenante y el fallo orgánico múltiple.

Insuficiencia renal aguda

Los túbulos renales poseen una vulnerabilidad particular a la isquemia y la insuficiencia renal aguda es un factor importante en la mortalidad debida a *shock* grave. La mayoría de los casos de insuficiencia renal aguda son secundarios a una perfusión renal alterada o a lesión directa de los riñones. El grado de daño renal se relaciona con la gravedad y duración del *shock*. En condiciones normales, el riñón es capaz de tolerar la isquemia intensa durante 15 min a 20 min. Con mayor frecuencia, la disfunción renal se observada después de *shock* grave es la necrosis tubular aguda. Por lo general, la necrosis tubular aguda es reversible, aunque el retorno a una función renal normal puede requerir semanas o meses. La vigilancia continua del gasto urinario durante el *shock* proporciona un medio para evaluar el flujo sanguíneo renal. La vigilancia frecuente de las concentraciones séricas de creatinina y de nitrógeno ureico también proporcionan información valiosa respecto al estado renal.

Los mediadores implicados en el *shock* séptico son vasoconstrictores poderosos capaces de activar el sistema nervioso simpático y provocar coagulación intravascular. Se ha demostrado que desencadenan todos los mecanismos fisiológicos por separado que contribuyen al inicio de la insuficiencia renal aguda.

Complicaciones gastrointestinales

El tracto gastrointestinal también es vulnerable a la isquemia debido a los cambios en la distribución del flujo sanguíneo hacia su superficie mucosa. En el *shock*, hay una constricción diseminada de los vasos sanguíneos que irrigan el tracto gastrointestinal, lo cual provoca una redistribución del flujo sanguíneo y una disminución grave de la perfusión de la mucosa. Las personas pueden presentar pérdida del apetito, náuseas o vómito. Las lesiones superficiales de la mucosa del estómago y el duodeno pueden desarrollarse en un lapso de horas a partir de un traumatismo grave, septicemia o quemaduras. Puede haber obstrucción intestinal o sangrado después de la disminución de la perfusión en el *shock*. Por lo general, la hemorragia tiene su inicio entre los 2 y 10 días posteriores al episodio original y con frecuencia comienza sin advertencia. La poca perfusión del tracto gastrointestinal se agrava por la entrada de bacterias intestinales hacia el torrente sanguíneo, lo cual contribuye al desarrollo de septicemia y *shock*[9].

Los antagonistas del receptor tipo 2 de histamina, los inhibidores de la bomba de protones o el sucralfato pueden administrarse de manera profiláctica para prevenir la ulceración gastrointestinal causada por el choque[44]. Las

sondas nasogástricas, cuando se aúnan a la succión intermitente, también ayudan a disminuir la acumulación de iones de hidrógeno en el estómago.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) se caracteriza por la activación extendida del sistema de coagulación con la formación resultante de coágulos de fibrina y oclusión trombótica de los vasos de pequeño y mediano calibre. La formación sistémica de fibrina provoca un incremento de la generación de trombina, la supresión simultánea de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos y la remoción retrasada de fibrina como consecuencia de una fibrinólisis alterada. En lo clínico se informa que la CID manifiesta se presenta en hasta 1 de cada 1 000 personas en Estados Unidos.[50] Con en otras respuestas inflamatorias sistémicas, se piensa que el desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis está mediado por mediadores inflamatorios y citocinas.

La contribución de CID a la morbilidad y mortalidad en la septicemia depende de la condición clínica subyacente y la intensidad de la alteración de la coagulación. La disminución de las plaquetas y los factores de coagulación incrementan el riesgo de sangrado. El depósito de fibrina en la vasculatura de los órganos contribuye al daño isquémico y el fallo orgánico. No obstante, aún es incierto si la CID es un factor predictivo de una evolución desfavorable o simplemente un marcador de la gravedad de la condición subyacente causante de CID.

El manejo de la CID inducida por septicemia se enfoca en el tratamiento del padecimiento subyacente y en las medidas para interrumpir el proceso de coagulación. Puede utilizarse el tratamiento anticoagulante, así como la administración de productos hemáticos[50].

Síndrome de disfunción orgánica múltiple

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) representa la presencia de una función orgánica alterada en un paciente con enfermedad aguda, de tal manera que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención. Como lo implica su nombre, es común que el SDOM afecte múltiples sistemas orgánicos, incluidos los riñones, pulmones, hígado, cerebro y corazón. El SDOM es una complicación que pone en riesgo la vida, en particular en el *shock*, de modo especial el *shock* séptico. Se ha informado que es la causa más frecuente de muerte en la unidad de cuidados intensivos. Las tasas de mortalidad varían entre el 30% y el 100%, según la cantidad de órganos

implicados[51]. Las tasas de mortalidad se incrementan con el número creciente de órganos que fallan. Una tasa de mortalidad elevada se relaciona con fallo del cerebro, el hígado, los riñones y los pulmones. La patogénesis del SDOM no se ha comprendido por completo y, por lo tanto, el manejo actual es principalmente de soporte. Los factores de riesgo principales para el desarrollo del SDOM son el traumatismo grave, la septicemia, períodos prolongados de hipotensión, disfunción hepática, intestino infartado, edad avanzada y abuso de alcohol[51]. Las intervenciones para fallo orgánico múltiple se enfocan en el soporte de los órganos afectados.

EN RESUMEN

El *shock* circulatorio es una urgencia aguda en la cual los tejidos corporales quedan privados de oxígeno y nutrientes celulares o son incapaces de utilizar estos materiales en sus procesos metabólicos. El *shock* circulatorio puede desarrollarse debido a que el corazón es incapaz de bombear sangre de manera adecuada hacia el sistema circulatorio (*shock* cardiogénico), debido a que hay sangre insuficiente en el sistema circulatorio (es decir, *shock* hipovolémico), hay una distribución inadecuada de sangre por anomalías en la resistencia vascular (es

decir, *shock* distributivo), o el flujo de sangre o el retorno venoso están obstruidos (es decir, *shock* obstructivo). 3 tipos de *shock* comparten el patrón circulatorio básico de *shock* distributivo: el *shock* neurogénico, el *shock* anafiláctico y el *shock* séptico. La septicemia y el *shock* séptico, que es el más frecuente de los 3 tipos, se relacionan con una respuesta inflamatoria grave abrumadora y tiene una tasa de mortalidad elevada.

Las manifestaciones del *shock* hipovolémico, que funge como un prototipo para el *shock* circulatorio, se relacionan con una disminución del flujo sanguíneo periférico y la estimulación simpática excesiva. La disminución del flujo sanguíneo periférico provoca sed, cambios en la temperatura cutánea, presión arterial reducida, aumento de la frecuencia cardíaca, drecremento de la presión venosa y del gasto urinario, y cambios en el sensorio. La vasoconstricción intensa que sirve para mantener el

flujo sanguíneo hacia el corazón y el cerebro ocasiona una disminución de la perfusión de los tejidos, metabolismo celular alterado, liberación de ácido láctico y, con el tiempo, muerte celular. Si el *shock* es irreversible o el paciente sobrevive se determina en gran parte por los cambios que ocurren a nivel celular.

Las complicaciones del *shock* se deben a privación de flujo sanguíneo a los órganos o sistemas vitales, como los pulmones, los riñones, el tracto gastrointestinal y el sistema de coagulación sanguínea. El *shock* puede provocar o acompañarse de LPA/SDRA, que se caracteriza por cambios en la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar con desarrollo de edema intersticial e hipoxemia grave que no responde a tratamiento con oxígeno. Los túbulos renales muestran una vulnerabilidad particular a la isquemia y la insuficiencia renal aguda es una complicación importante del *shock*. La isquemia gastrointestinal

puede provocar sangrado gastrointestinal y aumento de la permeabilidad vascular a bacterias intestinales, lo cual puede producir septicemia y *shock*. La CID se caracteriza por la formación de coágulos pequeños en la circulación. Se piensa que es consecuencia de la activación inadecuada de la cascada de coagulación debido a toxinas u otros productos liberados como resultado del estado de *shock*. El fallo orgánico múltiple, quizá la complicación más ominosa del *shock*, agota con rapidez la capacidad corporal para compensar y recuperarse de un estado de *shock*.



INSUFICIENCIA CARDÍACA EN NIÑOS Y ADULTOS DE EDAD AVANZADA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las causas de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños.
- Explicar cómo el proceso de envejecimiento afecta la función cardíaca y predispone a disfunción ventricular.
- Identificar cómo los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca pueden diferir entre personas más jóvenes y adultos de edad avanzada.

Insuficiencia cardíaca en lactantes y niños

Como en los adultos, la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños es consecuencia de la incapacidad del corazón para mantener el gasto cardíaco requerido para satisfacer las demandas metabólicas[52]. No obstante, la etiología de la insuficiencia cardíaca es muy diferente entre niños y adultos. Los defectos cardíacos estructurales (congénitos) son la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en niños. La corrección quirúrgica de los defectos cardíacos congénitos puede provocar insuficiencia cardíaca como resultado de la manipulación intraquirúrgica del corazón y la resección del tejido cardíaco, con alteraciones subsecuentes de las realaciones entre presión, flujo y resistencia. Por lo general, la insuficiencia cardíaca que se presenta es aguda y se resuelve después de que los efectos del procedimiento quirúrgico han disminuido. Otra causa de insuficiencia cardíaca en niños es la cardiomiopatía en relación con algún padecimiento genético o hereditario, enfermedades infecciosas, fármacos/drogas, toxinas y enfermedad de Kawasaki[52]. El recuadro 34-2 lista algunas de las causas más frecuentes de la insuficiencia cardíaca en niños, que incluyen lo siguiente:

- Padecimientos inflamatorios cardíacos (p. ej., miocarditis, fiebre reumática, endocarditis, enfermedad de Kawasaki).

RECUADRO 34-2 CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN NIÑOS

Período neonatal

Defectos cardíacos congénitos.

- Alteraciones graves del flujo de salida del ventrículo izquierdo.
  - Corazón izquierdo hipoplásico.
  - Estenosis aórtica crítica o coartación de aorta.
- Cortocircuitos (desviaciones) arteriovenosos grandes.
  - Defectos del tabique ventricular.
  - Conducto arterioso persistente.
- Transposición de los grandes vasos

Disfunción del músculo cardíaco (secundaria).
Asfixia.
Septicemia.
Hipoglucemia.
Padecimientos hematológicos (p ej, anemia).

Lactantes de 1 a 6 meses

Cardiopatía congénitca.
Cortocircuitos arteriovenosos grandes (defecto del tabique ventricular).
Disfunción del músculo cardíaco.
Miocarditis.
Cardiomiopatía.
Anomalías pulmonares.
Displasia broncopulmonar.
Hipertensióno pulmonar persistente.

Preescolares, niños y adolescentes

Cardiopatía adquirida.
Cardiomiopatía.
Miocarditis viral.
Fiebre reumática.
Endocarditis.
Enfermedad sistémica.
Septicemia.
Enfermedad de Kawasaki.
Nefropatía.
Enfermedad de células falciformes.
Defectos cardíacos congénitos.
Padecimientos bajo tratamiento no quirúrgico.
Padecimientos bajo tratamiento quirúrgico.

- Cardiomiopatía.
- Enfermedades cardíacas congénitas.

Manifestaciones clínicas

Muchos de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en lactantes y niños son similares a aquellos en adultos. En niños, los síntomas manifiestos de

insuficiencia cardíaca ocurren en etapas tardías del proceso patológico[53]. La dificultad respiratoria, la taquipnea y la taquicardia percibida como palpitaciones son los síntomas más frecuentes[52]. Otro síntomas incluyen fatiga, intolerancia al esfuerzo, tos, anorexia y dolor abdominal. Un signo sutil de dificultad cardiorrespiratoria en lactantes y niños es un cambio en la disposición o respuesta, incluidos irritabilidad y letargo. La estimulación simpática produce vasoconstricción periférica y diaforesis. Con frecuencia, el flujo sanguíneo renal disminuido provoca una disminución del gasto urinario a pesar de una ingesta adecuada de líquido.

Cuando se afecta la función del ventrículo derecho, se desarrolla congestión venosa sistémica. Es frecuente que la hepatomegalia debida a congestión hepática sea uno de los primeros signos de congestión venosa sistémica en lactantes y niños. No obstante, el edema en declive o la ascitis se observa en raras ocasiones a menos que la PVC sea en extremo elevada. Debido a sus cuellos cortos y gruesos, la distensión venosa yugular es difícil de detectar en lactantes. No es un signo confiable hasta que el niño está en edad escolar o mayor. Un tercer ruido cardíaco, o ritmo de galope, es un hallazgo frecuente lactantes y niños con insuficiencia cardíaca. Es resultado del llenado rápido de un ventrículo no distensible. Sin embargo, es difícil distinguir con frecuencias cardíacas rápidas.

Con mayor frecuencia, los niños desarrollan edema pulmonar intersticial en lugar de edema pulmonar alveolar. Esto disminuye la distensibilidad pulmonar e incrementa el trabajo respiratorio, lo cual provoca taquipnea y un mayor esfuerzo respiratorio. Los niños de mayor edad presentan actividad de los músculos accesorios (es decir, escapulares y esternocleidomastoideos). El balanceo cefálico y el aleteo nasal pueden observarse en lactantes. Con frecuencia, los signos de dificultad respiratoria son la primera y más notable indicación de insuficiencia cardíaca en lactantes y niños pequeños. La congestión pulmonar puede confundirse con bronquiolitis o infecciones de las vías respiratorias inferiores. Es frecuente que el lactante o el niño pequeño con dificultad respiratoria «gruña» con la espiración. Este esfuerzo de gruñido (en esencia, la exhalación contra una glotis cerrada) es un esfuerzo instintivo para incrementar las presiones al final de la espiración y prevenir el colapso de las vías respiratorias pequeñas y el desarrollo de atelectasias. Las crepitaciones respiratorias son poco frecuentes en lactantes y, por lo general, sugieren el desarrollo de una infección de las vías respiratorias. Pueden escucharse sibilancias, en particular si hay un cortocircuito grande de izquierda a derecha.

Es común que los lactantes con insuficiencia cardíaca muestran mayor

taquipnea, fatiga y diaforesis durante la alimentación[52]. La ganancia ponderal es poca debido a los grandes requerimientos de energía y a la poca ingesta calórica. Se encuentra diaforesis (debido a un tono simpático incrementado), en particular en la cabeza y el cuello. Pueden presentar infecciones repetitivas de las vías respiratorias inferiores. Por lo general, la perfusión periférica es baja, con extremidades frías, la taquicardia es frecuente (frecuencia cardíaca en reposo >150 lpm); y la frecuencia respiratoria se encuentra incrementada (frecuencia en reposo >50 respiraciones/min)[52].

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños se basa en la sintomatología, las radiografías torácicas, los hallazgos electrocardiográficos, las técnicas ecocardiográficas para evaluar las estructuras cardíacas y la función ventricular (es decir, los diámetros telesistólicos y telediastólicos), los gases en sangre arterial para determinar el cortocircuito intracardíaco y las desigualdades de ventilación-perfusión, y otros estudios de laboratorio para determinar anemia y desequilibrios electrolíticos.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños incluye medidas dirigidas a mejorar la función cardíaca y eliminar el exceso de líquido intravascular. Debe brindarse soporte mediante la administración de oxígeno para satisfacer las demandas, controlarlas o minimizarlas. Siempre que sea posible, la causa del padecimiento debe corregirse (p. ej., tratamiento médico para septicemia y anemia, corrección quirúrgica de defectos cardíacos congénitos). Para las anomalías congénitas que son corregibles mediante cirugía, es frecuente que el tratamiento médico sea necesario durante cierto tiempo antes de la cirugía y, por lo general, se continúa durante el período postoperatorio inmediato. Para algunos niños, sólo puede proporcionarse manejo médico.

El manejo médico de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños es similar al de los adultos, aunque se individualiza según las necesidades especiales del desarrollo del niño. Los fármacos inotrópicos como los digitálicos se utilizan con frecuencia para incrementar la contractilidad cardíaca. Pueden administrarse diuréticos para disminuir la precarga y medicamentos vasodilatadores para manipular la poscarga. Las dosis farmacológicas deben individualizarse con cuidado para controlar el peso del niño y condiciones como una función renal disminuida. El pesaje diario y la medición precisa de los ingresos y egresos son imperativos durante los

episodios agudos de insuficiencia. La mayoría de los niños se siente mejor en una posición semivertical. Un asiento infantil es útil para lactantes con insuficiencia cardíaca crónica. Por lo general, se diseñan restricciones de actividades para permitir al niño ser tan activo como sea posible dentro de los límites para su enfermedad cardíaca. Es frecuente que los lactantes con insuficiencia cardíaca tengan problemas para alimentarse. La alimentación en dosis pequeñas y frecuentes por lo general, es más exitosa que las comidas más abundantes con menor frecuencia. Los lactantes con enfermedad grave pueden carecer de la fuerza suficiente para succionar y pueden requerir una sonda para alimentación.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en niños debe diseñarse para permitir un desarrollo físico y psicosocial óptimo. Requiere la implicación completa de los padres, quienes, con frecuencia, son los proveedores primarios de cuidados. Por lo tanto, la educación de los padres y su apoyo son esenciales.

Insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada

La insuficiencia cardíaca es en gran medida una enfermedad del envejecimiento. Es una de las causas más frecuentes de discapacidad en adultos de edad avanzada y es el diagnóstico más frecuente de admisión y alta hospitalarias en adultos de edad avanzada (aquellos mayores de 65 años de edad) en Estados Unidos y Canadá[54]. Entre los factores que han contribuido a la mayor cantidad de adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca se encuentran los tratamientos mejorados para cardiopatía isquémica e hipertensiva[55]. De este modo, las personas que hubiesen muerto por enfermedad miocárdica aguda 20 años atrás ahora sobreviven, pero con disfunción ventricular izquierda residual. Los avances en el tratamiento de otras enfermedades también han contribuido de manera indirecta a incrementar la prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población de mayor edad.

La cardiopatía coronaria, la hipertensión, las arritmias y la cardiopatía valvular (en particular la estenosis aórtica y la regurgitación mitral) son causas frecuentes de insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada[56]. En contraste con la etiología en las personas de mediana edad con insuficiencia cardíaca, otros factores distintos a la insuficiencia sistólica contribuyen a la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada. La función preservada del ventrículo izquierdo puede observarse en el 40% al 80% de adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca[57]. El envejecimiento se relaciona con un

llenado ventricular izquierdo alterado debido a cambios en la relajación y distensibilidad miocárdicas. Estas alteraciones provocan un cambio en la relación presión-volumen del ventrículo izquierdo, de tal manera que pequeños incrementos del volumen de dicho ventrículo provocan un mayor aumento de la presión diastólica ventricular izquierda. Este aumento de la presión diastólica compromete aún más el llenado del ventrículo izquierdo y provoca incrementos de las presiones auricular izquierda, venosa pulmonar y capilar pulmonar, lo cual predispone a congestión pulmonar e insuficiencia cardíaca[58]. A pesar de que la insuficiencia cardíaca diastólica comprende menos del 10% de los casos de insuficiencia cardíaca en personas menores de 60 años de edad, comprende más del 50% de los casos después de los 75 años[58].

Hay diversos cambios relacionados con el envejecimiento que contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca en personas mayores[55, 56, 59]. Primero, la respuesta reducida a la estimulación β-adrenérgica limita la capacidad cardíaca para incrementar al máximo la frecuencia y contractilidad cardíacas. Un segundo efecto importante del envejecimiento es la mayor rigidez vascular, que provoca un incremento progresivo de la presión conforme avanza la edad que, a su vez, contribuye al desarrollo de hipertrofia y llenado diastólico alterado del ventrículo izquierdo. Tercero, además del incremento de la rigidez vascular, el corazón se torna más rígido y menos distensible con la edad. Los cambios en la rigidez diastólica ocasionan alteraciones importantes en el llenado diastólico y la función auricular. Una disminución del llenado ventricular no sólo afecta el gasto cardíaco, sino que produce una elevación de la presión diastólica que se transmite de modo retrógrado hacia la aurícula izquierda, donde estira la pared muscular y predispone a latidos auriculares ectópicos y fibrilación auricular. El cuarto efecto importante del envejecimiento cardiovascular es el metabolismo miocárdico alterado en las mitocondrias. A pesar de que las mitocondrias de mayor edad pueden ser capaces de generar suficiente ATP para satisfacer las necesidades normales de energía del corazón, pueden no ser capaces de responder bajo estrés.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada con frecuencia se enmascaran por otros procesos patológicos[2]. La nicturia y la incontinencia nocturna son síntomas tempranos, pero pueden ser consecuencia de otras afecciones como hipertrofia prostática. El edema de las extremidades

inferiores puede reflejar insuficiencia venosa. La perfusión alterada del tracto gastrointestinal es una causa frecuente de anorexia y pérdida intensa de masa magra corporal. La pérdida de la masa magra corporal puede enmascararse por edema. La disnea de esfuerzo, la ortopnea y la tolerancia reducida al ejercicio son síntomas cardinales de insuficiencia cardíaca tanto en adultos de edad avanzada como más jóvenes con insuficiencia cardíaca. No obstante, conforme la edad aumenta y se acompaña de un estilo de vida más sedentario, la disnea de esfuerzo se torna menos prominente. En lugar de disnea, el signo notable puede ser la agitación. El recuadro 34-3 resume las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada.

RECUADRO 34-3 MANIFESTACIONES DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN ADULTOS DE EDAD AVANZADA

Síntomas

Nicturia o incontinencia nocturna.
Fatiga.
Alteraciones cognitivas (p. ej., resolución de problemas, toma de decisiones).
Depresión.
Agitación/delirio agudo.
Trastornos del sueño.
Antecedentes de caídas.
Pérdida del apetito.

Signos

Edema en declive (en los tobillos en posición sedente y edema sacro en posición supina).
Crepitaciones pulmonares (por lo general son un signo tardío).

Los signos físicos de insuficiencia cardíaca, como una presión venosa yugular incrementada, congestión hepática, galope por S3 y crepitaciones pulmonares, ocurren con menor frecuencia en adultos de edad avanzada, en

parte debido a la mayor incidencia de insuficiencia diastólica, en la cual los signos de insuficiencia cardíaca derecha son manifestaciones tardías y es típico que un tercer ruido cardíaco esté ausente[59]. En su lugar, los cambios conductuales y la alteración de la cognición como pérdida de memoria de corto plazo y la alteración para resolver problemas son más frecuentes. La depresión es común en adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca y comparte los síntomas de alteraciones del sueño, cambios cognitivos y fatiga[2].

Los adultos de edad avanzada también mantienen un equilibrio precario entre el manejo del estado sintomático y la exacerbación aguda de los síntomas. Durante el estado sintomático controlado, se encuentran relativamente libres de síntomas mientras se apegan al esquema terapéutico. Con frecuencia, la exacerbación aguda de los síntomas requiere tratamiento médico de urgencia, y puede precipitarse por condiciones al parecer menores, como la falta de apego a la restricción de sodio, alguna infección o estrés. No buscar atención médica con prontitud es una causa frecuente de aceleración progresiva de los síntomas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada se basa en la historia clínica, la exploración física, las radiografías torácicas y los hallazgos electrocardiográficos[56, 60 a 63]. No obstante, los síntomas de presentación de la insuficiencia cardíaca con frecuencia son difíciles de evaluar. Es frecuente que los síntomas de disnea al ejercicio se interpreten como un signo de «volverse viejo» o atribuirse a la pérdida de condición debido a otras enfermedades. El edema en los tobillos no es inusual en adultos de edad avanzada debido a la disminución de la turgencia de la piel y a la tendencia de los adultos de edad avanzada a ser más sedentarios con las piernas en una posición de declive.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada implica numerosos de los mismos métodos en personas de menor edad, con adaptación de las dosis de medicamentos para disminuir los accidentes adversos tóxicos y relacionados con la edad[2]. Los inhibidores de ECA pueden proporcionar un beneficio particular para preservar la capacidad cognitiva y funcional[2]. La actividad puede restringirse a tal grado que sea proporcional a la reserva cardíaca. En muy pocas ocasiones se recomienda el reposo en cama. Este tipo de reposo provoca pérdida rápida de condición de los músculos esqueléticos e incrementa el riesgo de complicaciones como hipotensión ortostática y tromboembolia. En su lugar, los programas de ejercicio

prescritos con cuidado pueden ayudar a mantener la tolerancia a la actividad. Por lo general, incluso caminar alrededor de una habitación es preferible al reposo continuo en cama. Es usual que se restrinja el consumo de sodio. Dado que los adultos de edad avanzada tienen las tasas más elevadas de readmisión hospitalaria, la educación tiene importancia extrema y es imperativo que implique a los familiares y cuidadores en su manejo y tratamiento. También es importante contar con una estrategia multidisciplinaria para su cuidado con contacto frecuente, ya que presentarán otras comorbilidades y pueden deteriorarse con rapidez.

EN RESUMEN

Los mecanismos de la insuficiencia cardíaca en niños y adultos de edad avanzada son similares a los encontrados en adultos. Sin embargo, las causas y manifestaciones pueden diferir debido a la edad. En niños, la insuficiencia cardíaca se observa con mayor frecuencia durante la infancia e inmediatamente después de cirugía cardíaca. Puede ser consecuencia de defectos cardíacos congénitos o adquiridos, y se caracteriza por fatiga, intolerancia al esfuerzo, tos, anorexia, dolor abdominal y crecimiento alterado. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en

niños incluye la corrección de la causa subyacente siempre que sea posible. Para las anomalías congénitas que son tratables mediante cirugía, con frecuencia es necesario el tratamiento médico durante cierto tiempo antes de llevar a cabo la cirugía y, por lo general, se continúa durante el período postoperatorio inmediato. Para numerosos niños, sólo puede proporcionarse tratamiento médico.

En adultos de edad avanzada, los cambios del funcionamiento cardiovascular relacionados con la edad contribuyen a la insuficiencia cardíaca, pero no son suficientes para causarla[64]. Es frecuente que las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca sean diferentes y se superpongan con otras condiciones patológicas. Por lo tanto, con frecuencia, la insuficiencia cardíaca es más difícil de diagnosticar en adultos de edad avanzada que en personas más jóvenes. Debido a que los adultos de edad avanzada son más susceptibles a reacciones

medicamentosas tóxicas y adversas, las dosis farmacológicas deben adaptarse y vigilarse de manera más estrecha.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un hombre de 75 años de edad con hipertensión de larga evolución y angina debida a cardiopatía coronaria se presenta con edema en los tobillos, nicturia, dificultad respiratoria agravada con la actividad y tos crónica no productiva. Cuenta con el antecedente de haber fumado 2 cajetillas al día y es exalcohólico. Su presión arterial es de 170/80 y su frecuencia cardíaca es de 100. La electrocardiografía y la radiografía de tórax indican la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.
   A. Relacione la presencia de hipertensión descontrolada y cardiopatía coronaria con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en este hombre.
   B. Explique la importancia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo como mecanismo compensatorio y mecanismo patológico en la progresión de la insuficiencia cardíaca.
   C. Explique el manejo y tratamiento para este diagnóstico.
2. Un hombre de 21 años de edad se admite al departamento de urgencias con pérdida profusa de sangre debida a una lesión automovilística. Se encuentra alerta y ansioso, su piel está fría y húmeda, su frecuencia cardíaca es de 135 y su presión arterial es de 100/85. Recibe líquidos intravenosos, que se iniciaron en el lugar del accidente por un técnico médico en urgencias. Se le realizaron pruebas cruzadas y tipo de sangre para transfusión y se le colocó una sonda urinaria para vigilar su gasto urinario, el cual ha sido menor de 10 ml desde la admisión al hospital y su presión arterial a disminuido a 85/70. Los esfuerzos para controlar el sangrado han sido fallidos y se prepara para cirugía de emergencia.
   A. Utilice la información respecto a los mecanismos compensatorios en el shock *circulatorio para explicar los síntomas de presentación de este hombre, incluido el gasto urinario.*

B. El tratamiento del shock *hipovolémico, por lo general, está dirigido a mantener el volumen circulatorio mediante la reanimación con líquidos en vez de mantener la presión arterial a través del empleo de medicamentos vasoactivos. Explique.*

Referencias

1. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H., et al. (2005). ACC/AHA 2005 guidelines for diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 112, e154–e235.
2. Jessup M., Abraham W. T., Casey P., et al. (2009). 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management if heart failure in adults. *Circulation* 119, 1977–2016.
3. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 101–113, 255–264, 273–282). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
4. Opie L. H., Hasenfuss G. (2012). Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 459–486). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
5. Greenburg B., Kahn A. M. (2012). Clinical assessment of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 505–517). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
6. Tzanetos K., Delong D., Wu R. C. (2009). Office management of patients with diastolic heart failure. *Canadian Medical Association Journal* 180, 520–527.
7. Mann D. (2012). Management of heart failure with reduced ejection fraction. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 543–577). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
8. Haney S., Sur D., Xu Z. (2005). Diastolic heart failure: A review and primary care perspective. *Journal of the American Board of Family Practice* 18, 189–195.
9. Mann D. (2012). Pathophysiology of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 487–504). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
10. Vieillard-Baron A., Jardin F. (2008). Acute right ventricular dysfunction: Focus on acute cor pulmonale. In *Contemporary cardiology: Pulmonary hypertension* (pp. 363–381). Totowa, NJ: Humana Press.
11. Soine L. A. (2010). Heart failure and cardiogenic shock. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing* (6th ed., pp. 555–594). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
12. Chinali M., Joffe W., Aurigemma G. P., et al. (2010). Risk factors and comorbidities in a community-wide sample of patients hospitalized with acute systolic or diastolic heart failure: The Worcester Heart Failure Study. *Coronary Heart Disease* 21, 137–143.
13. Ambrosy A., Wilcox J., Nodan S., et al. (2011). Acute heart failure syndromes: Assessment and reconstructing the heart. *Journal of Cardiovascular Medicine* 12, 258–283.
14. Francis G. S., Wilson-Tang W. H., Walsh R. A. (2011). Pathophysiology of heart failure. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 719–738). New York: McGraw-Hill.
15. Halder M. K., Walsh R. A. (2011). Molecular and cellular biology of the normal, hypertrophied, and falling heart. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 138–152). New York: McGraw-Hill.
16. Filippatos G., Zannad F. (2007). An introduction to acute heart failure syndromes: Definition and classification. *Heart Failure Review* 12, 87–90.
17. Coons J. C., McGraw M., Murall S. (2011). Pharmacotherapy for acute heart failure syndromes. *American Journal of Health-System Pharmacists* 68, 21–35.
18. Follath F., Yilmaz M. B., Delgado J. F., et al. (2011). Clinical presentation, management and outcomes

in the acute heart failure global survey of standard treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Medicine* 37, 619–626.
19. Piña H. L. (Chair, Writing Group). (2003). Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 107, 1210–1225.
20. Somberg J. C., Molnar J. (2009). The management of acute heart failure and diuretic therapy. *American Journal of Therapeutics* 16, 93–97.
21. Gheorghiade M., Filippatos G. S., Felker G. M. (2012). Diagnosis and management of acute heart failure syndromes. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 517–542). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
22. MERIT-HF Study Group. (1999). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353, 2001–2007.
23. Abraham W. T., Hasan A. (2011). Diagnosis and management of heart failure. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 748–780). New York: McGraw-Hill.
24. Metra M., Teerlink J. R., Voors A. A., et al (2009). Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't. *Heart Failure Review* 14, 299–307.
25. Stoltzfus S. (2006). The role of noninvasive ventilation: CPAP and BiPAP in the treatment of congestive HF. *Dimensions of Critical Care Nursing* 25(2), 66–70.
26. Kerber R. E. (2011). The implantable cardioverter defibrillator. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1088–1093). New York: McGraw-Hill.
27. Acker M. A., Jessup M. (2012). Surgical management of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 601–616). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
28. Patel N. D., Barreiro C. J., Williams J. A., et al. (2005). Surgical ventricular remodeling for patients with clinically advanced congestive HF and severe left ventricular dysfunction. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 24, 2202–2210.
29. Moronville M., Mieure K., Santyana E. (2011). Evaluation and management of *shock* states: hypovolemic, distributive and cardiogenic shock. *Journal of Pharmacy Practice* 24, 44–60.
30. Yazdani S. K., Ladich E., Virmani R. (2011). Pathology of myocardial ischemia, infarction, reperfusion, and sudden death. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1306–1313). New York: McGraw-Hill.
31. O'Donovan K. (2011). Cardiogenic shock: complicating myocardial infarction: an overview. *British Journal of Cardiac Nursing* 6, 280–285.
32. Mehra M., Griffith B. P. (2012). Assisted circulation in the treatment of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9^{th} ed., pp. 617–626). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
33. Dutton R. P. (2007). Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiology Clinics* 25, 23–34.
34. Landry D. W., Oliver J. A. (2001). The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine* 345, 588–595.
35. Lieberman P. (2006). Anaphylaxis. *Medical Clinics of North America* 90, 77–95.
36. Brown S. G. A. (2007). The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 27, 165–175.
37. Linton E., Watson D. (2010). Recognition, assessment, and management of anaphylaxis. *Nursing Standard* 24(46), 35–39.
38. Pollart S. M., Warniment S., Mori T. (2009). Latex allergy. *American Family Physician* 80(12), 1413–1420.
39. Nguyen H. B., Rivers E. P., Abrahamian F. M. (2006). Severe septicemia and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals of Emergency Medicine* 48, 28–54.

40. Russell J. A. (2006). Management of septicemia. *New England Journal of Medicine* 355, 1699–1711.
41. Vincent J. L., Taccone F., Schmit X. (2007). Classification, incidence, and outcomes of septicemia and multiple organ failure. *Contributions to Nephrology* 156, 64–74.
42. Lovick K. (2009). Prompt and aggressive management of septicemia gives patients the best chance of survival. *Nursing Times* 47, 20–22.
43. Goncalvez J. P., Lailer L. (2010). Evidence-based acute management of septicemia: Rapid intervention in critical hours. *Perioperative Nursing Clinics* 5, 189–202.
44. Steen C. (2009). Developments in the management of patients with septicemia. *Nursing Standard* 23, 48–55.
45. Reade M., Huang D. T., Bell D., et al. (2010). Variability in management of early severe septicemia. *Emergency Medical Journal* 27, 110–115.
46. Abraham E. (2003). Neutrophils and acute lung injury. *Critical Care Medicine* 31, S195–S199.
47. Bream-Rouwenhorst H. R., Beltz E. A., Ross M. B., et al. (2008). Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults. *American Journal of Health-System Management* 65, 29–36.
48. Rubenfeld G. D., Herridge M. S. (2007). Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 131, 554–562.
49. Lu Q., Xu D., Sharpe S., et al. (2011). The anatomic sites of disruption of the mucus layer directly correlate with areas of trauma/hemorrhagic shock-induced gut injury. *Journal of Trauma* 70(3), 630–635.
50. Levi M., Toh C. H., Thachil J., et al. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 145(1), 24–33.
51. Balk R. A. (2000). Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in acute septicemia and septic shock. *Critical Care Clinics* 16, 337–352.
52. Bernstein D. (2004). Heart failure. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Nelson W., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (17th ed., pp. 1582–1587). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
53. Rosenthal D., Chrisant M., Edens E., et al. (2004). International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 23, 1313–1333.
54. American Heart Association. (2011). Heart disease and stroke statistics: 2011 update at a glance [En línea]. Available: www.americanheart.org/downloadable/heart/.pdf. Acceso el 1 de octubre, 2011.
55. Thomas S., Rich M. W. (2007). Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* 23, 1–10.
56. Schwartz J. B., Zipes D. P. (2012). Cardiovascular disease in the elderly. In Bonow R.O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1727–1756). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
57. Chen M. A. (2009). Heart failure with preserved ejection fraction in older adults. *The American Journal of Medicine* 122, 713–723.
58. Dhesi P., Willix R. D., Phan A., et al. (2010). Heart failure in the elderly: diastolic failure, medical therapy, women and end-of-life. *Aging Health* 6(4), 429–437.
59. Rich M. W. (2011). Heart failure in older adults. *Medical Clinics of North America* 95(3), 439–461.
60. Ahmed A., Waagstein F., Pitt B. et al (2009). Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in digitalis investigation group trial. *American Journal of Cardiology* 103, 82–87.
61. Dhaliwal A. S., Bredikis A., Habib G., et al. (2008). Digoxin and clinical outcomes in systolic heart failure patients on contemporary background heart failure therapy. *American Journal of Cardiology* 102, 1356–1360.
62. Antman E. M., Morrow D. A. (2012). ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features; and ST-elevation myocardial infarction: Management. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1087–1110, 1111–1171). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

63. Cheng J. W., Ryback I. (2010). Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacology* 8, 419–427.
64. Imazio M., Cotroneo A., Gaschino G., et al. (2008). Management of heart failure in elderly people. *International Journal of Clinical Practice* 62, 270–280.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 9

Trastornos de la función respiratoria

La Sra. French, de 24 años de edad, se presenta en la unidad de urgencias con dificultad para respirar (DPR) y tos no productiva. Sus signos vitales son los siguientes: temperatura, 99,3 °F; frecuencia cardíaca, 132 lpm; frecuencia respiratoria, 20 lpm; presión arterial de 110/64 mm Hg y oximetría de pulso del 94% en aire ambiente. El examen físico revela sonidos respiratorios reducidos en el lado derecho, dolor torácico agudo con la inspiración y ardor en la pantorrilla derecha. La Sra. French ha tomado anticonceptivos orales a diario durante 6 años pero no toma otros medicamentos. Fuma una cajetilla de cigarros por día. No hay historial familiar significativo. Una electrocardiograma (ECG) muestra taquicardia sinusal. La radiografía torácica no es significativa. Una electrocardiografía axial computarizada (TC) revela un pequeño trombo en la arteria pulmonar principal derecha. Al momento de presentarse, los gases de la sangre arterial (GSA) son como sigue: pH, 7,47; $PaCO_2$, 31 mm Hg; PaO_2, 86 mm Hg; SaO_2, 93%; y HCO_3^-, 24 mEq/l. Estos valores indican la presencia de alcalosis respiratoria. Los niveles séricos están dentro de los límites normales, excepto el dímero d, 0,7 mg/l (normal: <0,5 mg/l) y troponina I, 0,4 ng/ml (normal: <0,0 ng/ml a 0,2 ng/ml). A la Sra. French se le diagnostica embolismo pulmonar y se instituye tratamiento inmediato con heparina.

Hay más información de la Sra. French en los capítulos 35 y 37.

Estructura y función del sistema respiratorio

35

Sheila Grossman

ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO
- Vías respiratorias de conducción
  - *Vías respiratorias nasofaríngeas*
  - *Laringe*
  - *Árbol traqueobronquial*
- Pulmones y vías respiratorias
  - *Lóbulos*
  - *Alvéolos*
- Vasculatura pulmonar y suministro linfático
  - *Circulación pulmonar y bronquial*
  - *Circulación linfática*
- Inervación
- Pleura

INTERCAMBIO DE GASES ENTRE LA ATMÓSFERA Y LOS PULMONES
- Propiedades básicas de los gases
- Ventilación y mecanismos de respiración
  - *Presiones respiratorias*
  - *Caja torácica y músculos respiratorios*

Distensibilidad pulmonar
Flujo de aire en las vías respiratorias
Volúmenes pulmonares
Estudios de la función pulmonar
Eficiencia y el trabajo de respirar
INTERCAMBIO Y TRANSPORTE DE GASES
Ventilación
Distribución de la ventilación
Espacio de aire muerto
Perfusión
Distribución del flujo sanguíneo
Vasoconstricción inducida por hipoxia
Derivación
Incompatibilidad de la ventilación y la perfusión Difusión
Transporte de oxígeno y dióxido de carbono
Transporte de oxígeno Transporte de dióxido de carbono
CONTROL DE LA RESPIRACIÓN
Centro respiratorio
Regulación de la respiración
Quimiorreceptores
Receptores pulmonares
Reflejo tusígeno
Disnea

El sistema respiratorio comprende las vías respiratorias y los pulmones; su función principal es el intercambio de gas. El oxígeno del aire se transfiere a la sangre y el dióxido de carbono de la sangre se elimina hacia la atmósfera. Además del intercambio de gas, los pulmones sirven como una defensa del hospedero, al proporcionar una barrera entre el ambiente externo y el interior del cuerpo. Por último, el pulmón es también un órgano metabólico que sintetiza y metaboliza diferentes compuestos.

Este capítulo se centra en la organización estructural del sistema respiratorio, intercambio de gases entre la atmósfera y los pulmones; intercambio de gases en los pulmones y su transporte en la sangre, y control de la respiración.



ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Expresar la diferencia entre la conducción y las vías respiratorias.
- Describir el movimiento del aire por las vías respiratorias, comenzando en la nariz y la orofaringe, y moviéndose hacia los tejidos respiratorios del pulmón.
- Diferenciar la función de las circulaciones bronquial y pulmonar que suministran los pulmones.

El sistema respiratorio consiste en los pasajes de aire (2 pulmones) y los vasos sanguíneos que los alimentan. Consta también de las estructuras que proporcionan un mecanismo ventilador, es decir, la caja torácica y los músculos respiratorios, que incluyen el diafragma y el músculo respiratorio principal.

Los pulmones son órganos blandos, esponjosos, en forma de cono, localizados lado a lado en la cavidad torácica (figura 35-1). Están separados entre sí por el *mediastino* (es decir, el espacio entre los pulmones) y su contenido: el corazón, vasos sanguíneos, nodos linfáticos, fibras nerviosas, glándula del timo y esófago. La parte superior del pulmón, que descansa en la parte superior de la cavidad torácica, se llama *ápice*, y la parte inferior, que se apoya en el diafragma, se conoce como la *base*. Los pulmones se dividen en lóbulos, 3 en el pulmón derecho y 2 en el izquierdo.

Funcionalmente, el sistema respiratorio puede dividirse en 2 partes: las *vías respiratorias conductoras*, por las que se mueve el aire a medida que pasa entre la atmósfera y los pulmones, y los *tejidos respiratorios* de los pulmones, en donde tiene lugar el intercambio de gas.

PUNTOS CLAVE

VÍAS CONDUCTORAS Y RESPIRATORIAS

- La respiración requiere ventilación o movimiento de gases hacia y desde los pulmones; perfusión, o movimiento de sangre por los

pulmones, y difusión de gases entre los pulmones y la sangre.

- La ventilación depende de las vías de conducción, que incluyen la nasofaringe y orofaringe, laringe y árbol traqueobronquial, que mueve el aire dentro y fuera de los pulmones pero sin participar en el intercambio de gas.
- El intercambio de gas tiene lugar en las vías respiratorias de los pulmones, en donde los gases se difunden por la membrana alveolar-capilar cuando se intercambian el aire en los pulmones y la sangre que fluye por los capilares pulmonares.

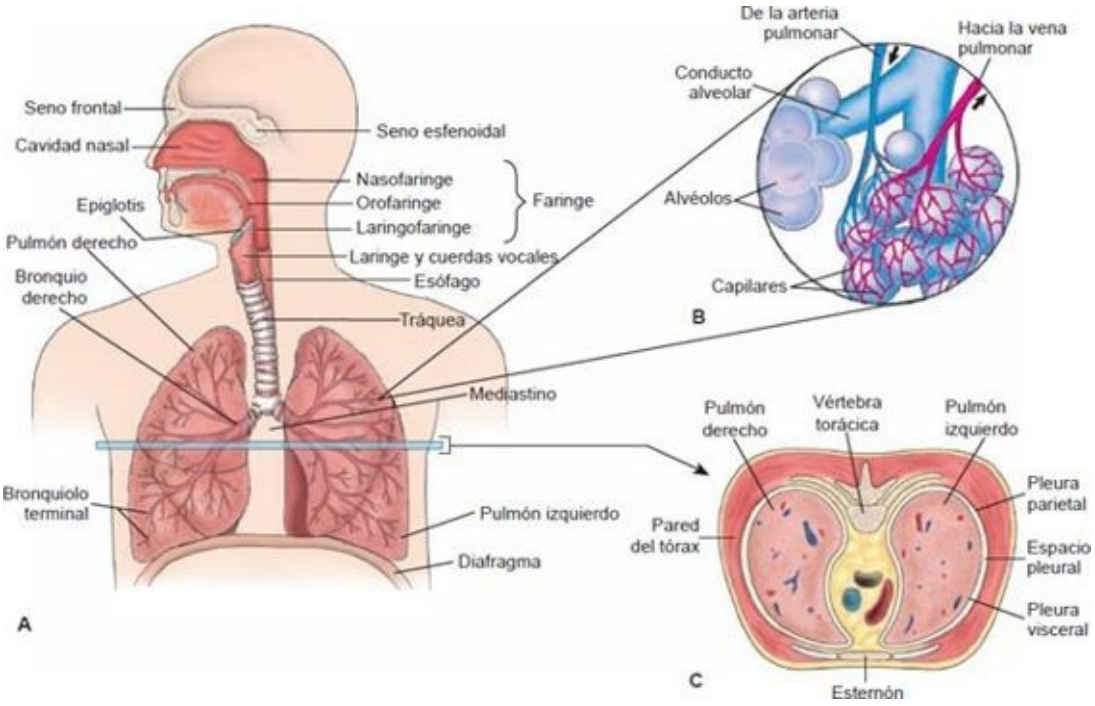


FIGURA 35-1 • El sistema respiratorio. (**A**) Estructura respiratoria superior y estructura del tórax, (**B**) alvéolos y (**C**) una sección transversal horizontal de los pulmones (de Smeltzer C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols., (2009). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 488). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Vías respiratorias de conducción

Las vías respiratorias de conducción consisten en los pasajes nasales, boca y faringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos (figura 35-1). Además de funcionar como un conducto para flujo de aire, las vías respiratorias de conducción sirven para «acondicionar» el aire inspirado. El aire que respiramos se calienta, filtra y humedece a medida que se mueve por estas

estructuras. El calor se transfiere al aire desde la sangre que fluye por las paredes de los pasajes respiratorios. La capa mucociliar remueve materia extraña y el agua de las membranas mucosas se utiliza para humedecer el aire.

Una combinación de cartílago, fibras elásticas y de colágeno, y músculo liso da a las vías respiratorias la rigidez y flexibilidad necesarias para mantener la permeabilidad y asegurar un suministro ininterrumpido de aire. La mayor parte de las vías de conducción están revestidas con epitelio cilíndrico seudoestratificado ciliado, que contiene un mosaico de glándulas que secretan mucosidad, células ciliadas con proyecciones parecidas al cabello, y glándulas serosas que secretan un líquido acuoso que contiene enzimas bacterianas (figura 35-2). Poco a poco, la capa epitelial se vuelve más delgada cuando se mueve desde el epitelio seudoestratificado de los bronquios al epitelio cúbico de los bronquiolos y luego al epitelio escamoso de los alvéolos.

La mucosidad producida por las células epiteliales en las vías respiratorias conductoras forma una capa, llamada *manto mucociliar,* que protege el sistema respiratorio atrapando polvo, bacterias y otras partículas extrañas que entran a las vías respiratorias. Los cilios, que están en constante movimiento, mueven el manto mucociliar con sus partículas atrapadas como si fuese una escalera hacia la orofaringe. En este punto, el manto mucociliar se expectora o se traga. La función de los cilios en la limpieza de las vías respiratorias inferiores es óptima cuando existen niveles normales de oxígeno. La función se ve afectada cuando los niveles de oxígeno son más altos o más bajos de lo normal. Condiciones desecantes, como respirar aire caliente no humidificado durante los meses de invierno, afectan también el funcionamiento. Fumar cigarros desacelera o paraliza la motilidad de los cilios. Esta desaceleración permite que se acumulen residuos del humo del tabaco, polvo y otras partículas en los pulmones, lo que disminuye la eficiencia de este sistema de defensa pulmonar.
Se cree que estos cambios contribuyen al desarrollo de bronquitis crónica y enfisema.

El agua contenida en las membranas mucosas de la vía respiratoria superior y el árbol traqueobronquial mantiene húmedas las vías respiratorias de conducción. La capacidad del aire para mantener la humedad sin condensación se incrementa cuando sube la temperatura. Así, el aire en los alvéolos, que se mantiene a la temperatura corporal, contiene por lo general una humedad mayor que el aire a temperatura atmosférica que respiramos. La diferencia entre la humedad contenida en el aire que respiramos y la que se encuentra en los alvéolos se extrae de la superficie húmeda de las membranas mucosas que revisten las vías respiratorias conductoras. Ésta es una fuente de

pérdida de agua insensible. Cuando una persona tiene fiebre, el vapor de agua aumenta en los pulmones, lo que causa que se pierda más agua de la mucosa respiratoria. También, a menudo la fiebre va acompañada de un incremento en la frecuencia respiratoria, de manera que más aire que necesita hidratarse para pasar por las vías respiratorias. Como resultado, las secreciones respiratorias se engrosan, evitan el libre movimiento de los cilios y afectan la función protectora del sistema de defensa mucociliar. Esto es particularmente cierto en personas cuya ingesta de líquidos es inadecuada o en quienes experimentan deshidratación debido a otra causa patológica.

Vías respiratorias nasofaríngeas

Durante la respiración normal, la nariz es la ruta preferida para la entrada de aire hacia el tracto respiratorio. A medida que éste pasa por los pasajes nasales, se filtra, entibia y humidifica. Los pasajes lineales externos están revestidos con vellosidades gruesas, que filtran y atrapan polvo y otras partículas grandes del aire. La porción superior de la cavidad nasal está revestida con una membrana mucosa que contiene una rica red de pequeños vasos sanguíneos. Esta porción de la cavidad nasal proporciona calor y humedad al aire que respiramos.

La boca sirve como una vía respiratoria alterna cuando los pasajes nasales se taponan o cuando hay necesidad de intercambiar grandes cantidades de aire (p. ej., durante el ejercicio). La orofaringe se extiende posteriormente del paladar blando a la epiglotis. La orofaringe es la única abertura entre la nariz, boca y pulmones. Tanto el alimento deglutido, en su camino al esófago, como el aire, en su trayecto a la laringe, pasan por ella. La obstrucción de la orofaringe ocasiona cese inmediato de la ventilación. El control neural de la lengua y los músculos faríngeos podrían verse afectados en el coma y otros trastornos neurológicos. En estas afecciones, la lengua retrocede hacia la faringe y obstruye las vías respiratorias, en particular si la persona está recostada sobre su espalda. La hinchazón de las estructuras faríngeas causada por lesión, infección, reacción alérgica grave o la presencia de un cuerpo extraño predispone también a la obstrucción de las vías respiratorias.

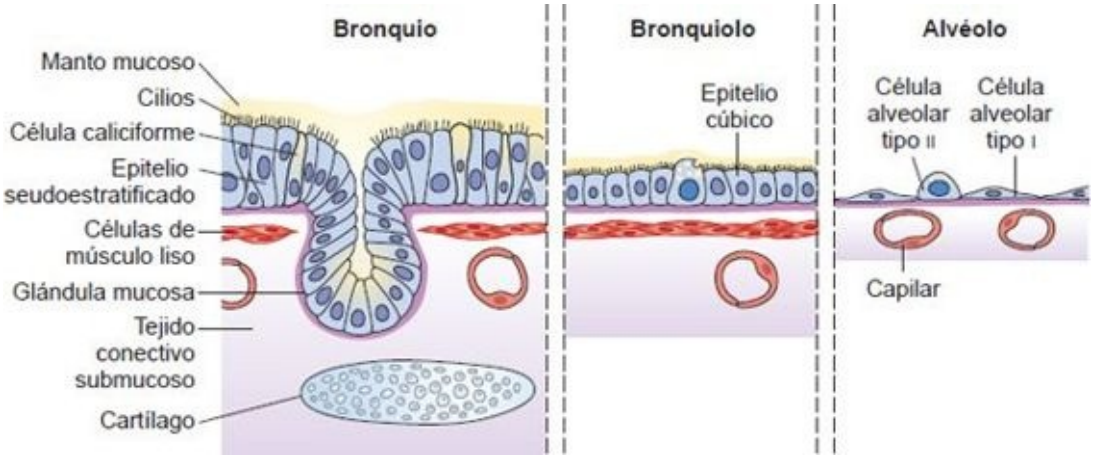


FIGURA 35-2 • Estructura de la pared de las vías respiratorias: bronquio, bronquiolo y alvéolo. La pared bronquial contiene epitelio seudoestratificado, células de músculo liso, glándulas mucosas, tejido conectivo y cartílago. En los bronquiolos más pequeños se encuentra un epitelio simple, no hay cartílago y la pared es más delgada. La pared alveolar está diseñada para el intercambio de gas, en vez del soporte estructural (de Porth C. M. (2011). *Essentials of pathophysiology* (3ª ed., p. 515). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Laringe

La laringe conecta la orofaringe con la tráquea. Se localiza entre la vía respiratoria superior y los pulmones. Las paredes de la laringe están soportadas por estructuras cartilaginosas firmes que evitan el colapso durante la inspiración. Las funciones de la laringe pueden dividirse en 2 categorías: las relacionadas con el habla y las que protegen a los pulmones de sustancias distintas al aire.

La cavidad de la laringe se divide en 2 pares de pliegues parecidos a estantes que se extienden del frente hacia atrás con una abertura en la línea media (figura 35-3). El par superior de pliegues, llamados *pliegues vestibulares*, tiene una función protectora. El par inferior de pliegues, llamados *pliegues vocales*, produce las vibraciones requeridas para producir sonidos vocales. Los pliegues vocales y la abertura alargada entre ellos se denominan *glotis*. Un conjunto complejo de músculos controla la abertura y el cierre de ésta. La *epiglotis*, que se localiza arriba de la laringe, es una pieza de cartílago en forma de hoja, grande, cubierta con epitelio. Cuando sólo fluye aire por la laringe, la entrada de ésta se abre y los bordes libres de la epiglotis apuntan hacia arriba. Durante la deglución, la laringe es jalada hacia arriba y los bordes libres de la epiglotis se mueven hacia abajo para cubrir la laringe, dirigiendo así los líquidos y alimentos hacia el esófago.

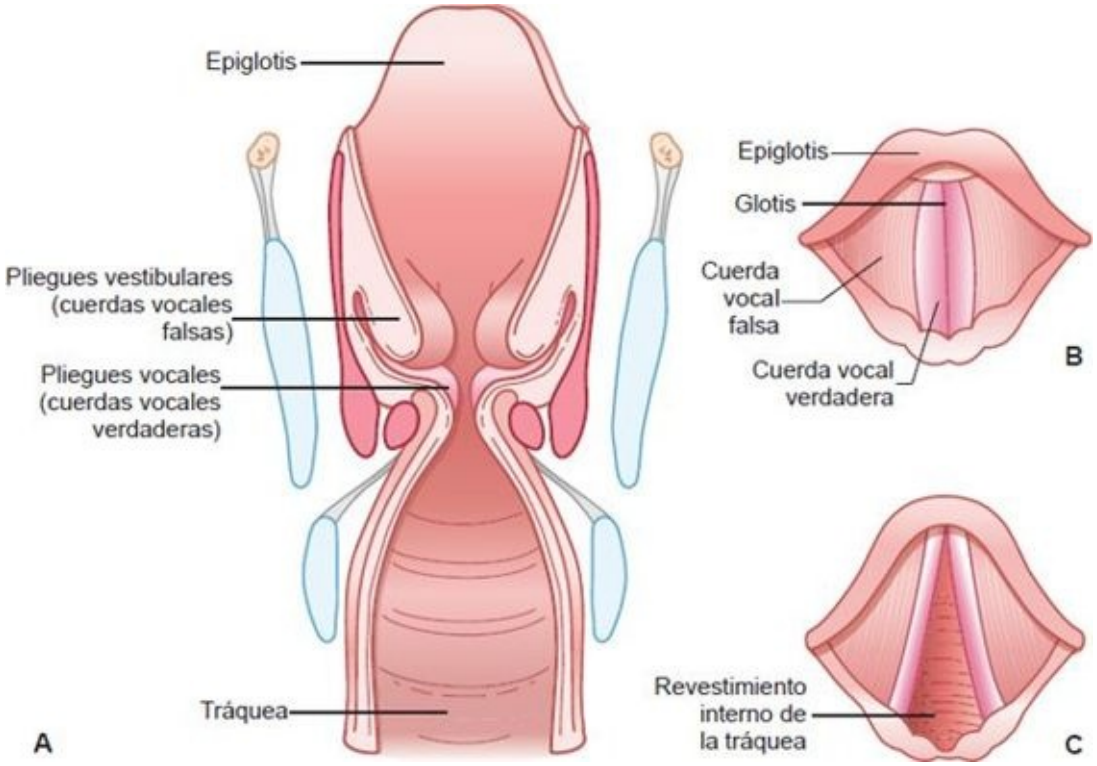


FIGURA 35-3 • (**A**) Sección coronal que muestra la posición de la epiglotis, los pliegues vestibulares (cuerdas vocales verdaderas), pliegues vocales (cuerdas vocales falsas) y la glotis. (**B**) Cuerdas vocales vistas desde arriba con la glotis cerrada y (**C**) con la glotis abierta.

Además de la abertura y cierre de la glotis para el habla, los pliegues vocales de la laringe pueden realizar una función de esfínter, cerrando las vías respiratorias. Cuando se confrontan con sustancias distintas al aire, los músculos de la laringe se contraen y cierran la vía respiratoria. Al mismo tiempo, se inicia el reflejo tusígeno, como un medio para eliminar una sustancia extraña de la vía respiratoria. Si el mecanismo de deglución está paralizado total o parcialmente, el alimento y los líquidos pueden entrar a las vías respiratorias en lugar del esófago cuando una persona intenta deglutir. Estas sustancias no son fácilmente removidas. Cuando son jaladas hacia los pulmones, pueden causar una afección inflamatoria grave llamada *neumonía por aspiración*.

Árbol traqueobronquial

El árbol traqueobronquial, que consiste en la tráquea, bronquios y bronquiolos, puede verse como un sistema de tubos ramificados que fluyen por los lóbulos de los pulmones. Existen cerca de 23 niveles de ramificación; comienzan con las vías conductoras y terminan con las vías respiratorias, en donde tiene lugar el intercambio de gas (figura 35-4).

La tráquea es un tubo continuo que une la laringe y los bronquios mayores de los pulmones. Las paredes de la tráquea son soportadas por anillos en forma de herradura o C del cartílago hialino, que evitan que colapse cuando la presión en el tórax se vuelve negativa (figura 35-5). La parte abierta del anillo en C, que linda con el esófago, se une mediante el músculo liso. Ya que esta porción de la tráquea no es rígida, el esófago puede expandirse hacia adelante cuando el alimento deglutido pasa a través de él.

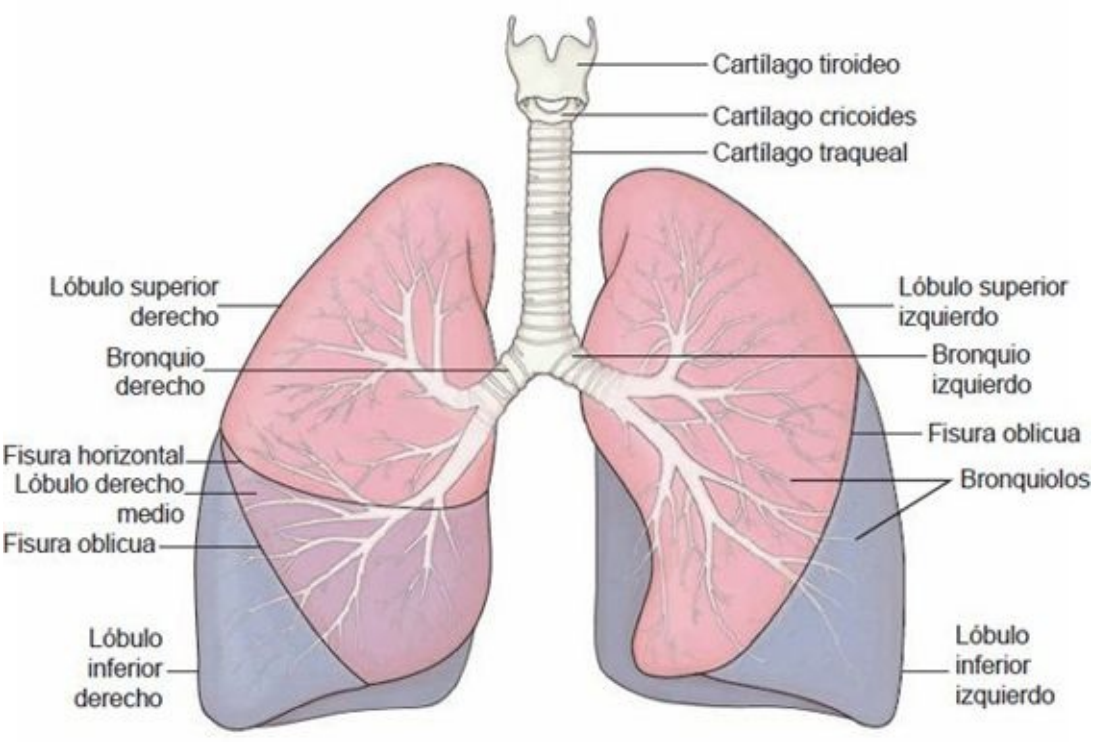


FIGURA 35-4 • Vista anterior de los pulmones. Los pulmones están constituidos por 5 lóbulos. El pulmón derecho tiene 3 lóbulos (superior, medio, inferior); el izquierdo tiene 2 (superior e inferior). Los lóbulos se subdividen además en fisuras. El árbol bronquial se infla con aire para llenar los lóbulos (de Smeltzer C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols., (2009). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 489). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La tráquea se extiende hasta el borde superior de la quinta vértebra torácica, donde se divide para formar los bronquios principales derecho e izquierdo. Entre los bronquios principales está un borde parecido a una quilla, llamado *carina* (figura 35-6). La mucosa de la carina es muy sensible. Por ejemplo, la tos violenta comienza cuando un objeto extraño (p. ej., una uva entera, un trozo grande de *hot dog* o incluso la punta del catéter de succión) hace contacto con ella. La estructura de los bronquios primarios es similar a la tráquea en tanto estas vías respiratorias están revestidas con una superficie

mucosa y soportadas por anillos cartilaginosos. Cada bronquio primario, acompañado de arterias pulmonares, venas y vasos linfáticos, entra al pulmón por una rendija llamada *hilio*.

Al entrar a los pulmones, cada bronquio primario se divide en bronquios secundarios o lobulares que alimentan a cada uno de los lóbulos del pulmón, 3 en el pulmón derecho y 2 en el izquierdo (figura 35-6). El bronquio del lóbulo medio derecho es de un diámetro y longitud relativamente pequeño y, a veces, se curva de manera abrupta cerca de su bifurcación. Está rodeado por un collar de nodos linfáticos que drenan los lóbulos medio e inferior, y de manera particular está sujeto a obstrucción. A su vez, los bronquios secundarios se dividen para formar los bronquios segmentarios, que alimentan a los segmentos broncopulmonares del pulmón. La tráquea es la generación cero, los 2 bronquios del tallo principal son la primera generación y a medida que las vías respiratorias se hacen cada vez más pequeñas, se identifica su número de generación (figura 35-7).

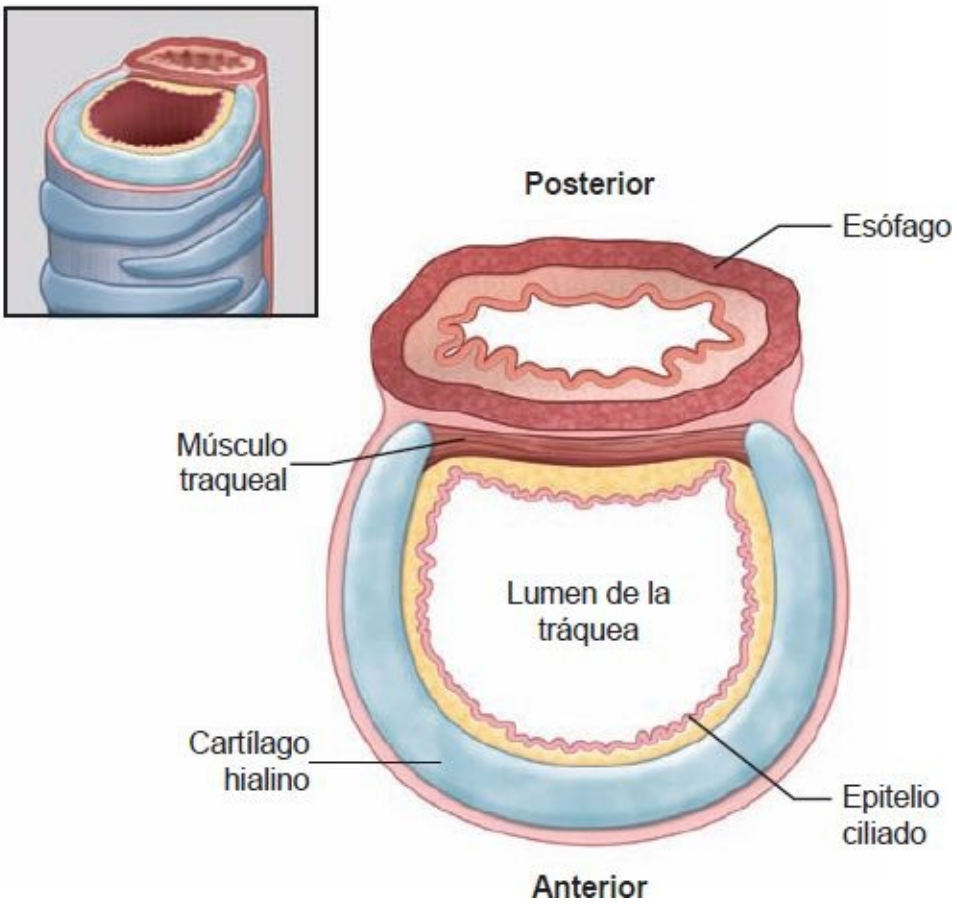


FIGURA 35-5 • Sección transversal de la tráquea que ilustra su relación con el esófago, la posición de los anillos de cartílago hialino de soporte en su pared y, el músculo traqueal que une los extremos libres

de los anillos de cartílago.

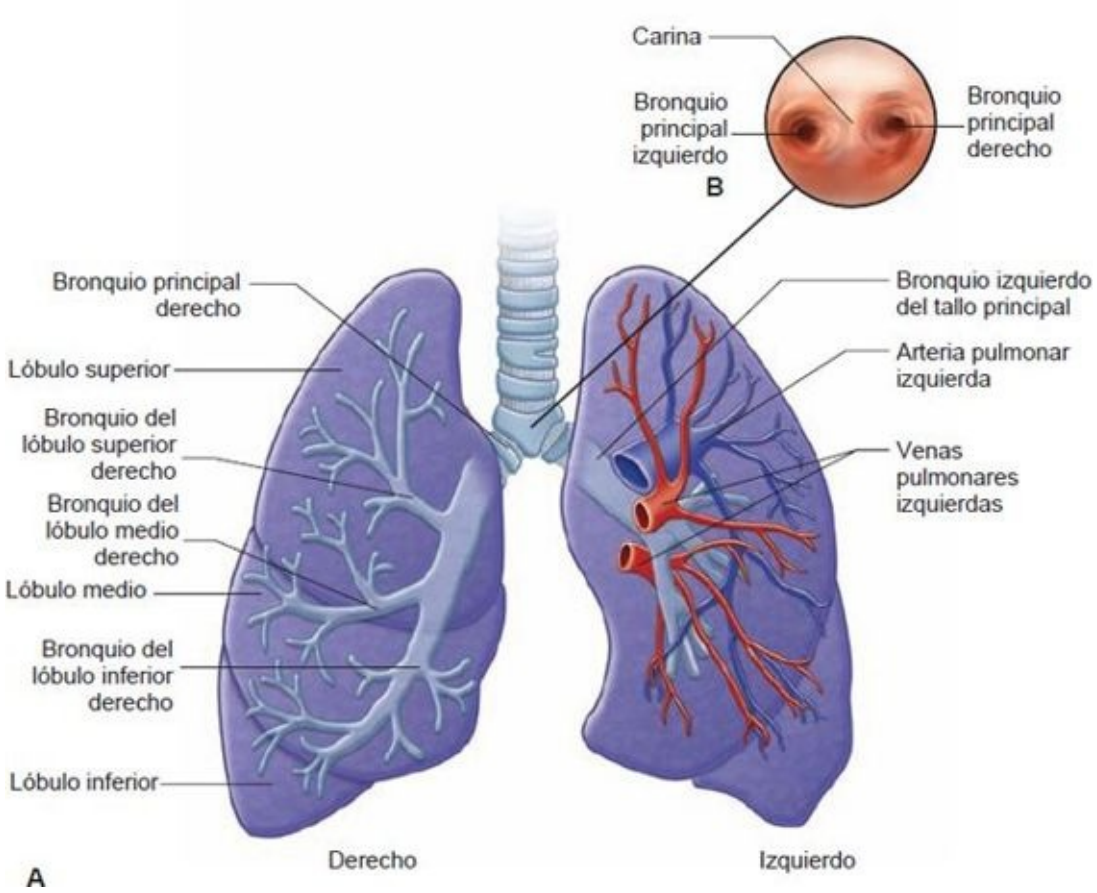


FIGURA 35-6 • (**A**) Vista anterior de las estructuras respiratorias que incluye los lóbulos del pulmón, la laringe, tráquea y los bronquios principales a la izquierda, y la arteria pulmonar principal y la vena a la derecha. (**B**) La carina se localiza en la bifurcación en los bronquios del tallo principal derecho e izquierdo.

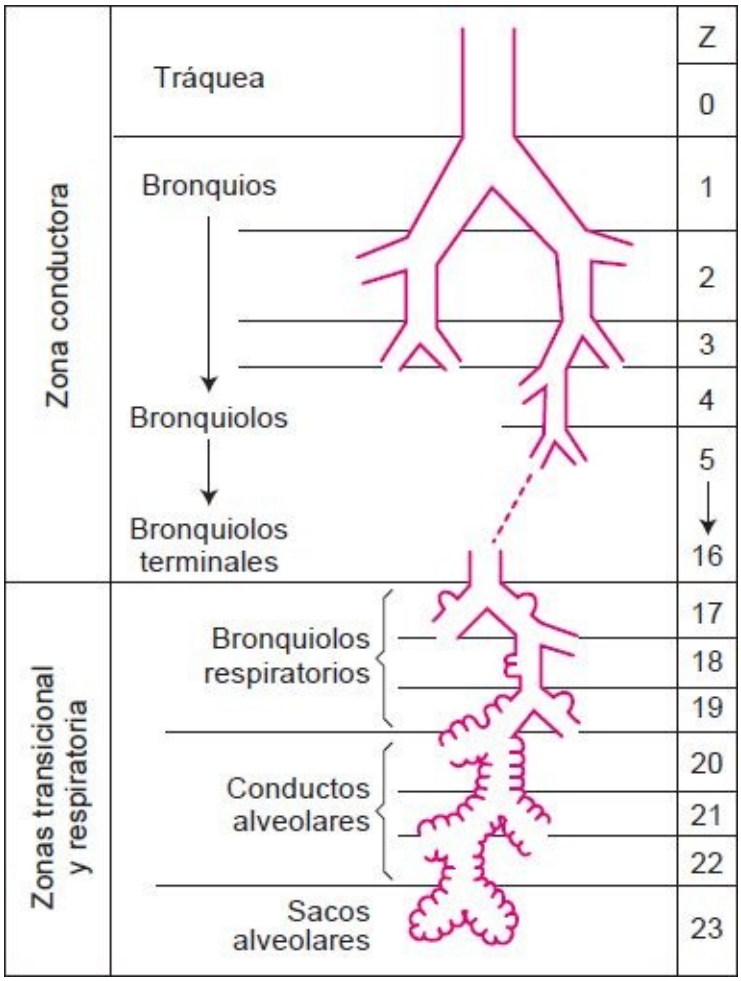


FIGURA 35-7 • Idealización de las vías respiratorias humanas. Las primeras 16 generaciones (Z) constituyen las vías respiratorias conductoras y las generaciones 17 a 23 constituyen las vías respiratorias. En la infancia, las vías respiratorias aumentan su diámetro y longitud, y el número y tamaño de los alvéolos se incrementa hasta la adolescencia, cuando el desarrollo respiratorio madura como el de un adulto (de West J. B. (2008) *Respiratory physiology: The essentials* (8ª ed., p. 6). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

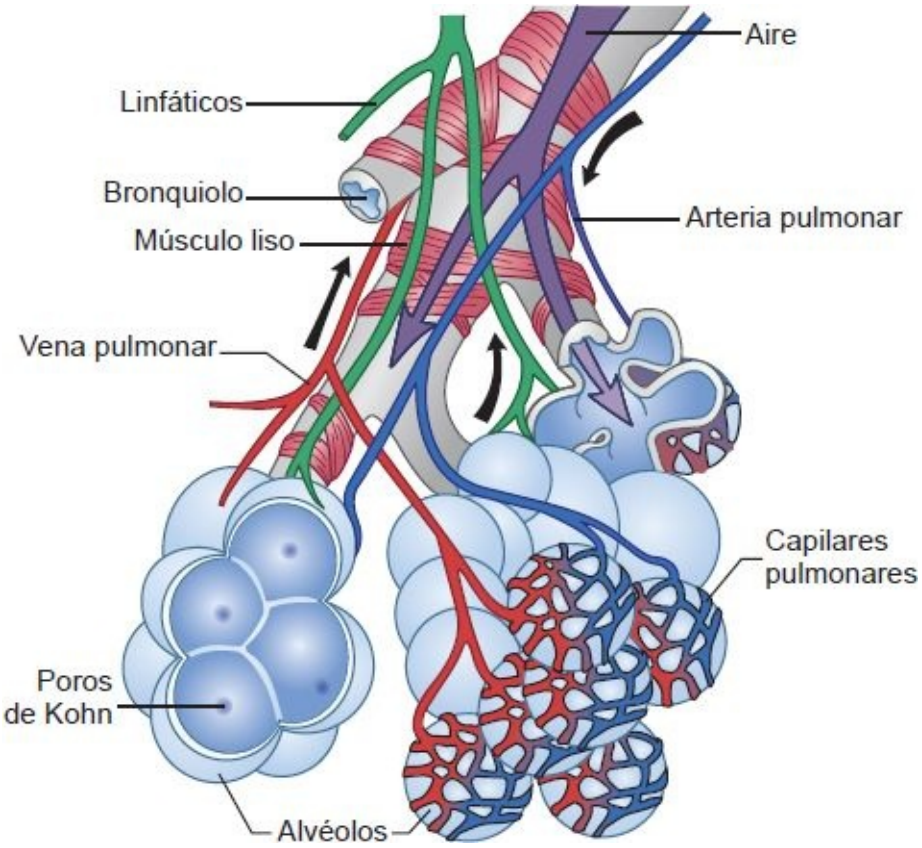


FIGURA 35-8 • Lóbulo del pulmón que muestra las fibras musculares lisas bronquiales, los vasos sanguíneos pulmonares y linfáticos.

Existen 10 segmentos en el pulmón derecho y 9 en el izquierdo; se identifican de acuerdo con su ubicación en el pulmón (p. ej., el segmento atípico del lóbulo superior derecho) y son las unidades más pequeñas nombradas en el pulmón. Los trastornos pulmonares como la atelectasia y la neumonía se localizan con frecuencia en un segmento broncopulmonar particular. La estructura de los bronquios secundarios y segmentarios es similar. Sin embargo, las placas irregulares de cartílago hialino que rodean por completo el lumen de los bronquios reemplazan los anillos de cartílago en forma de C. Además, hay 2 capas de músculo liso en espiral en direcciones opuestas (figura 35-8).

Los bronquios segmentarios continúan ramificándose, formando bronquios más pequeños, hasta que se convierten en bronquios terminales, la más peque ña de las vías respiratorias conductoras; a medida que se ramifican y se vuelven más pequeños, su estructura de pared cambia. El cartílago disminuye de manera gradual y hay un incremento en el músculo liso y el tejido elástico (con respecto al espesor de la pared). En el momento en que se llega a los bronquiolos no hay cartílago presente y sus paredes están

compuestas sobre todo de músculo liso y fibras elásticas. El broncoespasmo, o contracción de estos músculos, causa estrechamiento de los bronquiolos e impide el flujo de aire. Las fibras elásticas, que irradian desde la capa externa de la pared bronquial y conectan con las fibras elásticas que surgen de otras partes del árbol bronquial, ejercen tensión en las paredes bronquiales. Al jalar de manera uniforme en todas direcciones, las fibras elásticas ayudan a mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

Pulmones y vías respiratorias

Los pulmones son las estructuras funcionales del sistema respiratorio. Además de su función de intercambio de gas, inactivan sustancias vasoactivas como bradiquinina; convierten la angiotensina I en angiotensina II y sirven como un reservorio para al almacenamiento de sangre.

Lóbulos

La función de intercambio de gas del pulmón tiene lugar en los lóbulos, que son las unidades funcionales más pequeñas de los pulmones. Una rama de un bronquiolo terminal, una arteriola, los capilares pulmonares y una vénula alimentan a cada lóbulo (figura 35-8).

El intercambio de gas se da en los bronquiolos respiratorios pulmonares y los ductos, y sacos alveolares. La sangre entra a los lóbulos por una arteria pulmonar y sale por una vena pulmonar. Las estructuras linfáticas rodean el lóbulo y ayudan a la remoción de proteínas plasmáticas y otras partículas de los espacios intersticiales.

A diferencia de los bronquios más grandes, los bronquiolos respiratorios están revestidos con epitelio simple en vez de epitelio seudoestratificado ciliado (figura 35-2); carecen también del soporte cartilaginoso de las vías respiratorias más grandes. En cambio, se unen al tejido elástico parecido a una esponja que contiene los espacios de aire alveolar.

Alvéolos

Los alvéolos son los espacios terminales del tracto respiratorio y los sitios reales de intercambio de gas entre el aire y la sangre. Cada alvéolo es una pequeña saculación de bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y sacos alveolares (figura 35-8). Los sacos alveolares son estructuras de pared delgada en forma de taza que se separan entre sí por delgados tabiques alveolares. Una simple red de capilares ocupa la mayor parte de los tabiques;

por tanto, la sangre está expuesta al aire en ambos lados. En el pulmón adulto existen cerca de 300 millones de alvéolos, con un área superficial total de 50 m^2 a 100 m^2aproximadamente[1]. A diferencia de los bronquiolos, que son tubos con sus propias paredes separadas, los alvéolos son espacios interconectados que no tienen paredes separadas. Como resultado de esta configuración, hay una mezcla continua de aire en las estructuras alveolares. Pequeños orificios en las paredes alveolares, los poros de Kohn, contribuyen también a la mezcla de aire.

El epitelio alveolar está compuesto de 2 tipos de células: células alveolares tipo I y tipo II (figura 35-9). Los alvéolos contienen células cepillo y macrófagos. Se cree que las células cepillo, que son menos en número, actúan como receptores que monitorean la calidad del aire de los pulmones, mientras que los macrófagos, presentes en el lumen alveolar y el tabique de los alvéolos, sirven para remover material problemático del pulmón.

Células alveolares tipo i. Conocidas también como *neumocitos tipo II*, son células escamosas en extremo delgadas, con un citoplasma delgado y núcleo aplanado que ocupan cerca del 95% del área superficial de los alvéolos. Están unidas entre sí y a otras células mediante la obstrucción de uniones. Estas uniones form an una barrera efectiva entre el aire y los componentes de la pared alveolar. Las células alveolares tipo I son incapaces de división celular.

Células alveolares tipo II. Conocidas también como *neumocitos tipo II*, son pequeñas células cúbicas localizadas en las esquinas de los alvéolos. Las células tipo II son tan numerosas como las células tipo I, pero, dada su forma diferente, cubren sólo cerca del l5% del área superficial alveolar. Las células tipo II sintetizan tensoactivo pulmonar, una sustancia que disminuye la tensión superficial en los alvéolos y propicia una mayor facilidad de inflación pulmonar. Son también células progenitoras para las células tipo i. Después de la lesión pulmonar, proliferan y restauran las células alveolares tipo I y tipo II.

El tensoactivo pulmonar es una mezcla compleja de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se sintetizan en las células alveolares tipo II. Estas últimas son ricas en mitocondrias y, además, metabólicamente activas. Su citoplasma atípico contiene pilas de láminas de membrana paralelas o laminillas, llamadas cuerpos laminares. La secreción de tensoactivo tiene lugar por exocitosis. Dentro del pulmón, la principal ruta de eliminación de tensoactivo es a través de la recaptación mediante las células tipo II. Después de la recaptación, los fosfolípidos son reciclados o degradados y reutilizados en la síntesis de nuevos fosfolípidos.

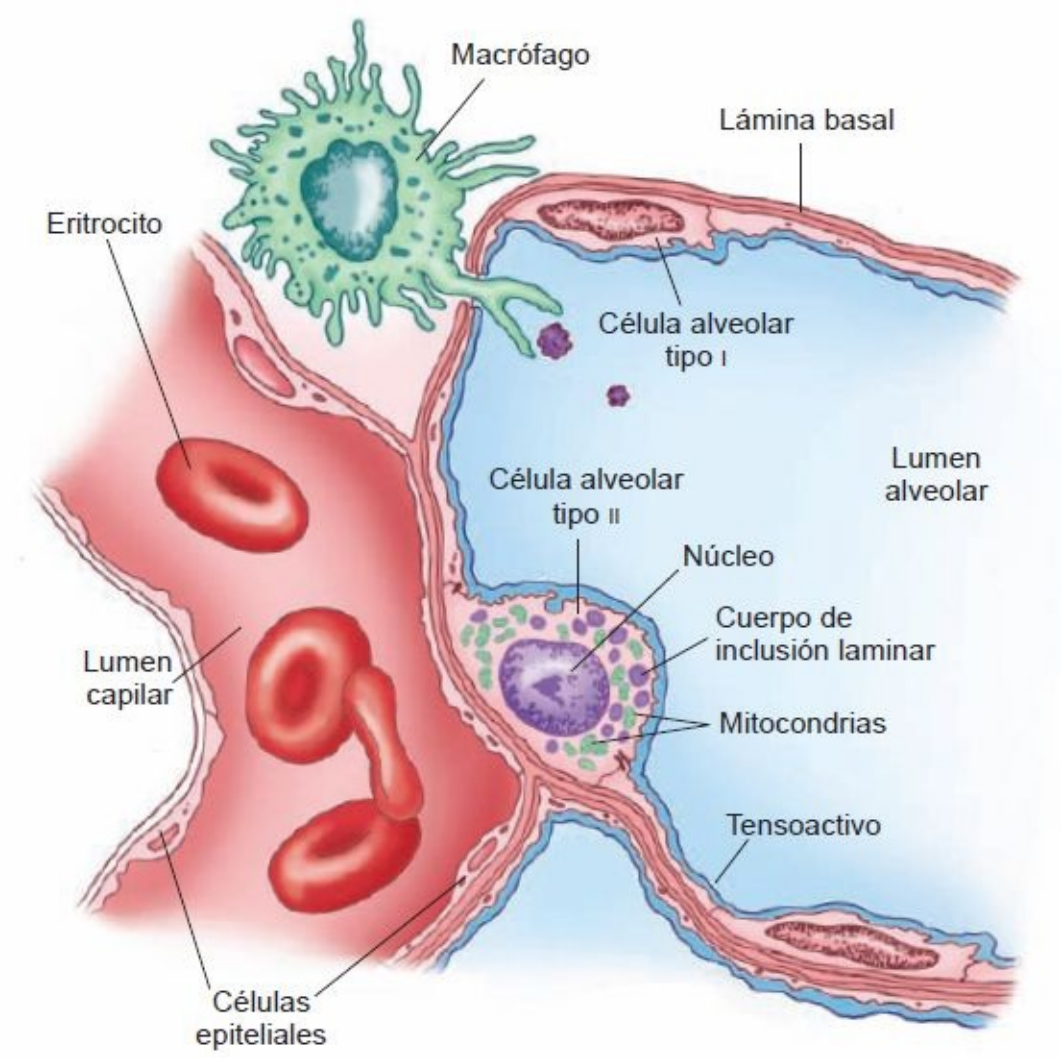


FIGURA 35-9 • Esquema de las células alveolares tipo I y tipo II y su relación con los alvéolos y capilares pulmonares. Las células alveolares tipo I constituyen la mayor parte de la superficie alveolar. Las células alveolares tipo II, que producen tensoactivo, se localizan en las esquinas, entre alvéolos adyacentes. Se muestran también las células endoteliales, que revisten los capilares pulmonares, y un macrófago alveolar.

Las moléculas de tensoactivo producidas por las células alveolares tipo II reducen la tensión superficial en la interfase aire-epitelio y modulan las funciones inmunes del pulmón. Existen 4 tipos de tensoactivo, cada uno con una estructura molecular diferente: apoproteínas tensoactivas A (SP-A), B (SP-B), C (SPC) y D (SP-D). SP-B y SP-C reducen la tensión superficial en la interfase aire-epitelio e incrementan la distensibilidad pulmonar y facilidad de inflación del pulmón. SP-B es en especial importante para la generación de la película reductora de superficie que hace posible la expansión del pulmón. Por ejemplo, los trastornos por insuficiencia de SP-B son con frecuencia resultado

de trastornos por un solo gen que causan disfunción respiratoria aguda o crónica[2]. SP-C es necesaria para disminuir la tensión superficial y detener el colapso alveolar expiratorio terminal[3]. SP-A y SP-D no reducen la tensión superficial, pero contribuyen con las defensas huésped que protegen contra patógenos que han entrado al pulmón. Son los miembros de la familia de la proteína colectina, que funciona como una parte del sistema inmune congénito. En conjunto opsonizan patógenos, incluso bacterias y virus, para facilitar la fagocitosis mediante macrófagos. Regulan también la producción de mediadores inflamatorios. SP-A y SP-D son directamente bactericidas, lo que significa que pueden matar bacterias en ausencia de células efectoras del sistema inmune. SP-D pueden utilizarse para predecir problemas con la lesión pulmonar aguda (LPA) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Ambas afecciones pueden predecirse mejor mediante una combinación de biomarcadores (SP-D, factor quimiotáctico de neutrófilos e interleucina-8) y predictores clínicos (Acute Physiology and Cronic Health Evaluation III [APACHE III]). Por consiguiente, resulta más significativo medir SP-D en personas que experimentan traumatismo torácico[4].

Macrófagos alveolares. Los macrófagos están presentes en el tejido conectivo del tabique y en los espacios de aire de los alvéolos. Son responsables de la remoción de sustancias problemáticas de los alvéolos. En los espacios de aire barren la superficie para remover partículas inhaladas, como polvo y polen. Algunos macrófagos pasan al árbol bronquial en la mucosa y se eliminan mediante deglución o tosiendo cuando llegan a la faringe. Otros entran al tejido conectivo septal, donde, llenos de material fagocitado, permanecen de por vida. Así, en la autopsia, los residentes urbanos, así como los fumadores, muestran a menudo muchos macrófagos alveolares llenos de carbono y otras partículas contaminantes del ambiente. Los macrófagos alveolares fagocitan también agentes infecciosos insolubles, como *Mycobacterium tuberculosis*. Los macrófagos activados se agregan entonces para formar un granuloma encapsulado en fibrina, llamado *tubérculo*, para contener la infección. El bacilo tuberculoso puede permanecer inactivo en esta etapa o ser reactivado años después, cuando la tolerancia inmunitaria de la persona disminuye como resultado de la edad avanzada, enfermedad o tratamiento inmunosupresor.

Vasculatura pulmonar y suministro linfático

Circulación pulmonar y bronquial

Los pulmones se abastecen con una alimentación sanguínea dual, las circulaciones pulmonares y bronquial. La circulación pulmonar surge de la arteria pulmonar y proporciona la función de intercambio de gas de los pulmones (figura 35-8). La sangre desoxigenada sale del corazón derecho por la arteria pulmonar. La arteria pulmonar se divide en una arteria pulmonar izquierda que entra al pulmón izquierdo, y una arteria pulmonar derecha que entra al pulmón derecho. El regreso de la sangre oxigenada al corazón se da mediante las venas pulmonares, que desembocan en la aurícula izquierda. Ésta es la única parte de la circulación en donde las arterias llevan sangre desoxigenada y las venas llevan sangre oxigenada.

La circulación bronquial distribuye sangre a las vías respiratorias conductoras y las estructuras de soporte del pulmón; tiene también una función secundaria: calentar y humidificar el aire entrante a medida que se mueve por las vías respiratorias conductoras. Las arterias bronquiales salen de la aorta torácica y entran a los pulmones con los bronquios mayores. Se dividen y subdividen junto con los bronquios a medida que se salen hacia los pulmones, proporcionando oxígeno a éstos y otras estructuras pulmonares. La sangre de los capilares en la circulación bronquial drena hacia las venas bronquiales, donde la sangre de las venas bronquiales más grandes desembocan en la vena cava. La sangre de las venas bronquiales más pequeñas se vacía en las venas pulmonares. Dado que la circulación bronquial no participa en el intercambio de gas, esta sangre se desoxigena. Como resultado, diluye la sangre oxigenada y vuelve al lado izquierdo del corazón por las venas pulmonares.

Los vasos sanguíneos bronquiales son los únicos que pueden experimentar angiogénesis (formación de nuevos vasos) y desarrollar circulación colateral cuando se obstruyen los vasos en la circulación pulmonar, como en el embolismo pulmonar. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos ayuda a mantener vivo el tejido pulmonar hasta que se restablece la circulación pulmonar.



¿Recuerda a la Sra. French, la persona con embolismo pulmonar a quien conoció al comienzo de la unidad? En el embolismo pulmonar, un área de la vasculatura pulmonar es obstruida por un émbolo, lo que afecta el flujo de sangre hacia los alvéolos e interfiere con el intercambio de gas.

Circulación linfática

Los pulmones son abastecidos también con drenaje linfático, que es análogo a

su suministro sanguíneo dual. Un conjunto de vasos linfáticos, los vasos superficiales, drena la superficie del pulmón y viaja en el tejido conectivo de la pleura visceral. Un segundo conjunto de vasos, los vasos linfáticos profundos, sigue las arterias pulmonares, venas pulmonares y árbol bronquial hacia abajo hasta el nivel de los bronquiolos respiratorios (figura 35-8). Ambos sistemas tienen numerosas interconexiones y forman redes que drenan hacia los nodos linfáticos hiliares en la base de cada pulmón. Las partículas que entran al pulmón se eliminan en parte en estos canales, como las proteínas plasmáticas que han escapado de los capilares pulmonares. Esta última función es en especial importante para mantener secos los pulmones y evitar la acumulación de líquido en la cavidad pleural.

Inervación

Las divisiones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo inervan el pulmón. Su estimulación parasimpática, a través del nervio vago, se encarga del tono del músculo liso ligeramente restringido en el pulmón normal en reposo. No hay inervación motora voluntaria del pulmón ni fibras de dolor. Las fibras de dolor se encuentran sólo en la pleura.

La estimulación del sistema nervioso parasimpático origina la constricción de las vías respiratorias y el incremento de la secreción glandular. La inervación parasimpática del pulmón surge de los núcleos vagales en la médula. Las fibras preganglionares de los núcleos vagales descienden en el nervio vago hacia ganglios adyacentes a las vías respiratorias y vasos sanguíneos del pulmón. Las fibras posganglionares de los ganglios completan la red que inerva el músculo liso, vasos sanguíneos y células epiteliales, incluso las células caliciformes y glándulas submucosas. Tanto las fibras preganglionares como las posganglionares contienen neuronas motoras excitatorias (colinérgicas) que responden a acetilcolina. La inervación parasimpática es mayor en las vías respiratorias grandes y disminuye hacia las vías respiratorias más pequeñas.

La estimulación del sistema nervioso simpático causa relajación de las vías respiratorias, constricción de vasos sanguíneos e inhibición de secreción glandular. La inervación simpática surge de los cuerpos celulares en los ganglios simpáticos paraverterbrales. Los neurotransmisores del sistema nervioso simpático incluyen las catecolaminas noradrenalina y adrenalina.

Pleura

Una membrana serosa, delgada, transparente, de doble capa, llamada *pleura*, reviste la cavidad torácica y encierra a los pulmones (figura 35-10). La capa parietal externa cubre las cavidades pulmonares y se adhiere a la pared torácica, el mediastino y el diafragma. La pleura visceral interna cubre estrechamente el pulmón y se adhiere a toda su superficie. Continúa en la pleura parietal y el hilio del pulmón, en donde el bronquio mayor y los vasos pulmonares entran y salen del pulmón. Una delgada película de líquido seroso separa las 2 capas pleurales, lo que permite que ambas capas se deslicen entre sí pero que se mantengan juntas. De este modo, no hay separación entre los pulmones y la pared torácica, que potencialmente permitiría que se acumulara el proceso infeccioso y afectara de modo negativo la expansión de la pared torácica. La cavidad pleural es un espacio potencial donde se puede acumular el líquido seroso o exudado inflamatorio. El término *efusión pleural* se emplea para describir una acumulación anómala de líquido o exudado en la cavidad pleural.

EN RESUMEN

El sistema respiratorio consiste en los pasajes de aire y los pulmones, donde tiene lugar el intercambio de aire. Funcionalmente, los pasajes de aire del sistema respiratorio pueden dividirse en 2 partes: las vías respiratorias conductoras, por las que se mueve el aire cuando pasa hacia los pulmones y sale de ellos, y los tejidos respiratorios, donde en realidad se

realiza el intercambio de gas. Las vías respiratorias conductoras incluyen los pasajes nasales, boca y nasofaringe, laringe y árbol traqueobronquial. El aire se entibia, filtra y humidifica cuando pasa por estas estructuras.

Los pulmones son las estructuras funcionales del sistema respiratorio. Además de su función de intercambio de gas, inactivan sustancias vasoactivas como la bradicinina; convierten angiotensina I a angiotensina II, y sirven como un reservorio para la sangre. Los lóbulos, que son las unidades funcionales del pulmón, están constituidos por bronquiolos respiratorios, alvéolos y capilares pulmonares. En éstos tiene lugar el intercambio de gas. El oxígeno de los alvéolos se difunde en la membrana alveolar-capilar hacia la sangre y el dióxido de carbono de la sangre se difunde hacia los alvéolos. Existen 2 tipos de células alveolares: tipo I y tipo II. Las primeras, que tienen como función el intercambio de gas del

pulmón, son células escamosas en extremo delgadas que revisten la mayor parte de la superficie de los alvéolos. Las células tipo II, que producen tensoactivo y sirven como células progenitoras para las células tipo I, son pequeñas células cúbicas. Hay 4 tipos de proteína tensoactiva (SP): SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. Las proteínas SP-B y SP-C proporcionan las propiedades que disminuyen la tensión superficial básica necesaria para facilitar el llenado de aire pulmonar. SP-A y SP-D modulan la respuesta inmune a patógenos extraños y participan en las respuestas inflamatorias locales.

Los pulmones son abastecidos con una alimentación de sangre dual: la circulación pulmonar proporciona la función de intercambio de gas de los pulmones, y la circulación bronquial distribuye sangre hacia las vías respiratorias conductoras y estructuras de soporte del pulmón. Los pulmones reciben alimentación de un sistema

dual de vasos linfáticos: un sistema superficial en la pleura visceral y un sistema profundo que nutre las estructuras pulmonares más profundas, incluso los bronquiolos respiratorios.

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autonómico inervan el sistema respiratorio. La inervación parasimpática causa constricción de las vías respiratorias y un incremento en las secreciones respiratorias. La inervación simpática ocasiona dilatación bronquial y una disminución de las secreciones del tracto respiratorio. No hay inervación motora voluntaria del pulmón ni fibras de dolor. Las fibras de dolor se hallan sólo en la pleura.

Los pulmones están encerrados en una membrana serosa, delgada, transparente, de doble capa, llamada *pleura*. Una delgada película de líquido seroso separa las capas pleurales viscerales de la parietal interna, lo que permite que ambas capas se deslicen entre sí y se

mantengan juntas, lo que impide cualquier separación entre los pulmones y la pared torácica. La cavidad pleural es un espacio potencial en el que se acumula el líquido seroso o exudado inflamatorio.

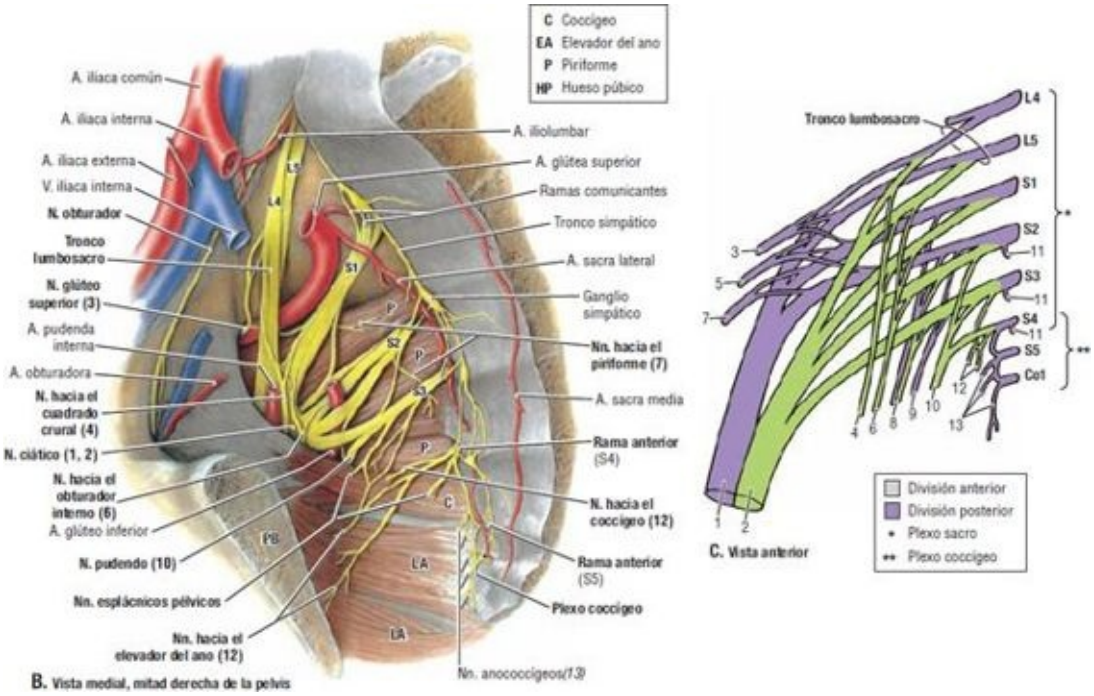


FIGURA 35-10 • La pleura y la cavidad pleural (de Agur A., Dalley A. (2008). *Grant's atlas of anatomy* (12ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

INTERCAMBIO DE GASES ENTRE LA ATMÓSFERA Y LOS PULMONES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las propiedades básicas de los gases en relación con sus presiones parciales y sus presiones en relación con el volumen y la temperatura.

- Expresar la definición de presiones intratorácica, intrapleural e intraalveolar; describir cómo cambia cada una de esas presiones en relación con la presión atmosférica durante la inspiración y expiración.
- Definir reserva inspiratoria, reserva espiratoria, capacidad vital, volumen pulmonar residual y $VEF_{1.0}$.

Propiedades básicas de los gases

El aire que respiramos está constituido por una mezcla de gases, sobre todo nitrógeno y oxígeno. Éstos, ejercen una presión combinada llamada *presión atmosférica* o *barométrica*. La presión a nivel del mar, que se define como 1 atmósfera, es 760 milímetros de mercurio (mm Hg o torr) o 6 kg por centímetro cuadrado (kg/cm^2). Al medir presiones respiratorias se asigna un valor de cero a la presión atmosférica. Una presión respiratoria de +15 mm Hg significa que la presión está 15 mm Hg arriba de la presión atmosférica y una presión respiratoria de –15 mm Hg es 15 mm Hg menor que la presión atmosférica. Con frecuencia, las presiones respiratorias se expresan en centímetros de agua (cm H_2O) debido a las pequeñas presiones en cuestión (1 mm Hg = 1,35 cm de presión de H_2O).

La presión ejercida por un solo gas en una mezcla se llama *presión parcial*. La letra mayúscula «P» seguida de un símbolo químico del gas (PO_2) se utiliza para denotar su presión parcial. La ley de las presiones parciales establece que la presión total de una mezcla de gases, como en la atmósfera, es igual a la suma de las presiones parciales de los diferentes gases en la mezcla. Si la concentración de oxígeno a 760 mm Hg (1 atmósfera) es del 20%, su presión parcial es 152 mm Hg (760 × 0,20).

El aire se mueve entre la atmósfera y los pulmones debido a una diferencia de presión. De acuerdo con las leyes de la física, la presión de un gas varía inversamente al volumen de su recipiente, siempre que la temperatura permanezca constante. Si se depositan cantidades iguales de un gas en 2 recipientes de diferente tamaño, la presión del gas en el recipiente más pequeño sería mayor que la presión en el recipiente más grande. El movimiento de los gases es siempre del recipiente con la presión mayor al de la presión menor. La cavidad torácica puede verse como un contenedor de volumen. Durante la inspiración, el tamaño de la cavidad torácica se incrementa y el aire se mueve hacia los pulmones; durante la expiración, el

aire sale de los pulmones a medida que disminuye el tamaño de la cavidad torácica.

Ventilación y mecanismos de respiración

La ventilación está relacionada con el movimiento de gases hacia y fuera de los pulmones. No hay nada complicado sobre la ventilación. Es un hecho mecánico que obedece las leyes de la física en cuanto a su relación con el comportamiento de los gases. Depende de un sistema de vías respiratorias abiertas y de las presiones respiratorias creadas cuando los movimientos de los músculos respiratorios cambian el tamaño de la caja torácica. El grado al que se inflan y desinflan los pulmones depende de las presiones respiratorias que inflan el pulmón, la distensibilidad de los pulmones y la resistencia de las vías respiratorias.

PUNTOS CLAVE

VENTILACIÓN E INTERCAMBIO DE GAS

- La ventilación se refiere al movimiento de gases que entran y salen de los pulmones por un sistema de vías respiratorias abiertas y a lo largo de un gradiente de presión que resulta de un cambio en el volumen torácico.
- Durante la inspiración, el aire se extrae hacia los pulmones cuando los músculos respiratorios expanden la cavidad torácica; durante la expiración, el aire sale de los pulmones a medida que los músculos torácicos retroceden y la cavidad torácica se vuelve más pequeña.
- La facilidad con la que el aire entra y sale del pulmón depende de la resistencia de las vías respiratorias, la que se relaciona inversamente con la cuarta potencia del radio de las vías respiratorias, y la distensibilidad pulmonar o facilidad con que pueden inflarse los pulmones.

Presiones respiratorias

La presión dentro de las vías respiratorias y alvéolos de los pulmones se llama *presión intrapulmonar* o *presión alveolar*. En esta área de los pulmones los gases están en comunicación con la presión atmosférica (figura 35-11).

Cuando se abre la glotis y el aire no entra ni sale de los pulmones, como sucede justo antes de la inspiración o expiración, la presión intrapulmonar es cero o igual a la presión atmosférica.

La presión en la cavidad pleural se llama *presión intrapleural*. La presión intrapleural de un pulmón inflado normal es siempre negativa en relación con la presión alveolar, aproximadamente 4 mm Hg entre respiraciones cuando la glotis está abierta y los espacios alveolares están abiertos a la atmósfera. Los pulmones y la pared torácica tienen propiedades elásticas, cada uno jalando en dirección opuesta. Si se removieran del tórax, los pulmones se contraerían a un tamaño más pequeño, y si se liberaran de los pulmones, la pared torácica se expandiría. Las fuerzas opuestas de la pared torácica y los pulmones crean un tirón contra las capas visceral y parietal de la pleura; esto hace que la presión en la cavidad pleural sea negativa. Durante la inspiración se incrementa el retroceso elástico de los pulmones, lo que provoca que la presión intrapleural se vuelva más negativa que durante la inspiración. Sin la presión intrapleural negativa que mantiene a los pulmones contra la pared torácica, sus propiedades de retroceso elásticas causarían su colapso. Aunque la presión intrapleural es negativa en relación con la presión alveolar, podría volverse positiva en relación con la presión atmosférica (p. ej., durante la expiración forzada y tos). La *presión transpulmonar* (*trans* = «a través de») es la diferencia entre las presiones alveolar e intrapleural y se utiliza para determinar la distensibilidad pulmonar.

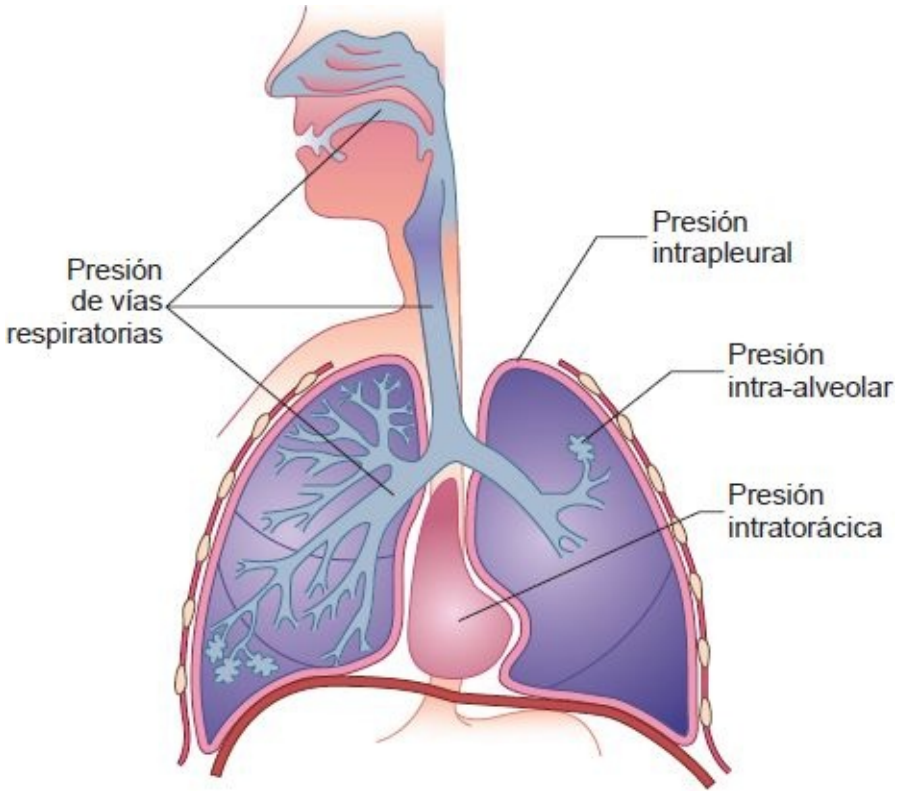


FIGURA 35-11 • Partición de las presiones respiratorias.

La *presión intratorácica* es la presión en la cavidad torácica. Es igual a la presión intrapleural y es la presión a la que se exponen los pulmones, el corazón y los grandes vasos. La expiración forzada contra una glotis cerrada, como sucede durante la defecación y la maniobra de Valsalva, produce un marcado incremento en la presión intratorácica e impide el retorno venoso a la aurícula derecha.

Caja torácica y músculos respiratorios

Los pulmones y las vías respiratorias comparten la cavidad torácica con el corazón, grandes vasos y el esófago. La cavidad torácica es un compartimento cerrado, unido en la parte superior por los músculos del cuello y en el fondo por el diafragma. Las paredes externas de la cavidad torácica se forman por 12 pares de costillas, el esternón, las vértebras torácicas y los músculos intercostales que yacen entre las costillas. Mecánicamente, el acto de respirar depende del hecho de que la cavidad torácica es un compartimento cerrado, cuya única abertura a la atmósfera externa es por la tráquea.

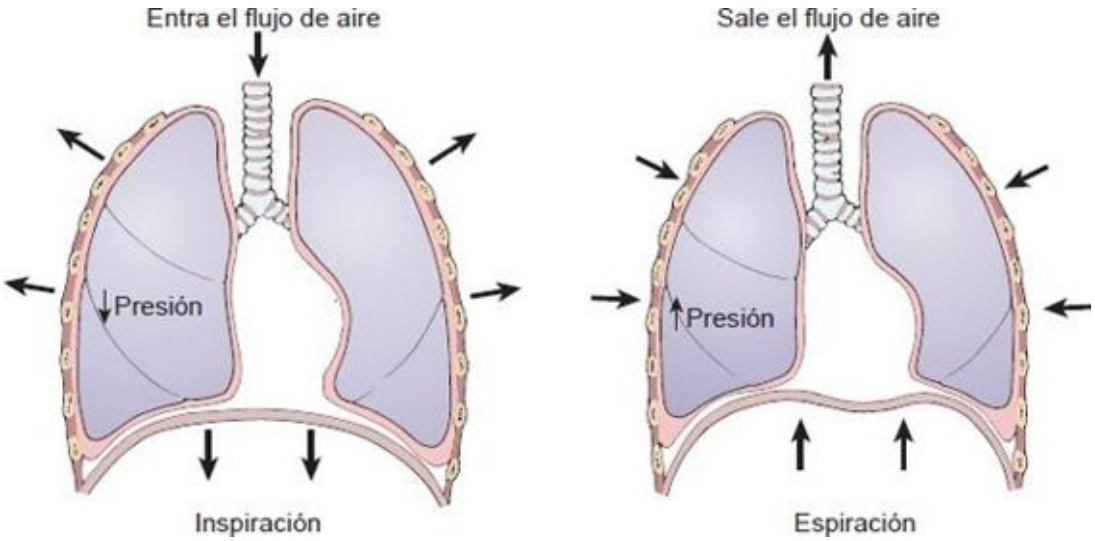


FIGURA 35-12 • Movimiento del diafragma y cambios en el volumen torácico y presión durante la inspiración y espiración. Durante la inspiración, la contracción del diafragma y expansión de la cavidad torácica producen una disminución de la presión intratorácica, lo que provoca que el aire se mueva hacia los pulmones. Durante la inspiración, la relajación del diafragma y la cavidad torácica produce un incremento de la presión intratorácica, causando que el aire salga de los pulmones.

La ventilación consiste en la inspiración y expiración. Durante la *inspiración* se incrementa el tamaño de la cavidad torácica, la presión intratorácica se vuelve negativa y el aire se extrae hacia los pulmones. La *expiración* tiene lugar cuando los componentes elásticos de la pared torácica y las estructuras pulmonares que se estiraron durante la inspiración retroceden, y causan que el tamaño de la cavidad torácica disminuya y que se incremente la presión en ésta.

El diafragma es el principal músculo de inspiración. Cuando se contrae, el contenido abdominal es forzado hacia abajo y se expande el tórax desde la parte superior hasta el fondo (figura 35-12). Durante los niveles normales de inspiración, el diafragma se mueve cerca de 1 cm, pero esto puede incrementarse a 10 cm de inspiración forzada. El diafragma es inervado por las raíces nerviosas frénicas, que provienen del nivel cervical de la médula espinal, sobre todo de C4 pero también de C3 y C5. Las personas con lesión de la médula espinal arriba de C3 pierden la función del diafragma y requieren ventilación mecánica. La parálisis de un lado del diafragma causa que el tórax se mueva hacia arriba de ese lado en lugar de hacia abajo durante la inspiración, como resultado de la presión negativa en el tórax. Esto se llama *movimiento paradójico*.

Los músculos intercostales externos, que también ayudan en la inspiración, conectan con las costillas y se inclinan hacia abajo y hacia

adelante (figura 35-13). Cuando se contraen, elevan las costillas y las hacen girar ligeramente para que el esternón sea empujado hacia adelante. Esto alarga el tórax de lado a lado y del frente hacia atrás. Los músculos intercostales reciben su inervación de los nervios que salen del sistema nervioso central en el nivel torácico de la médula espinal. Por lo general, la parálisis de estos músculos no tiene efecto grave alguno en la respiración debido a la efectividad del diafragma.

Los músculos accesorios de inspiración incluyen los escalenos y los esternocleidomastoideos. Los músculos escalenos elevan las 2 primeras costillas y los esternocleidomastoideos elevan el esternón para aumentar el tamaño de la cavidad torácica. Estos músculos contribuyen poco a la respiración tranquila pero se contraen en forma vigorosa durante el ejercicio. Para que los músculos accesorios ayuden en la ventilación, deben estabilizarse de alguna manera. Por ejemplo, las personas con asma bronquial a menudo sujetan un objeto firme durante un ataque de asma como medio para estabilizar sus hombros, de modo que los músculos accesorios puedan ejercer su efecto completo en la ventilación. Es usual que la cabeza se curve hacia atrás para que los músculos escalenos y esternocleidomastoideos puedan elevar las costillas de manera más efectiva.

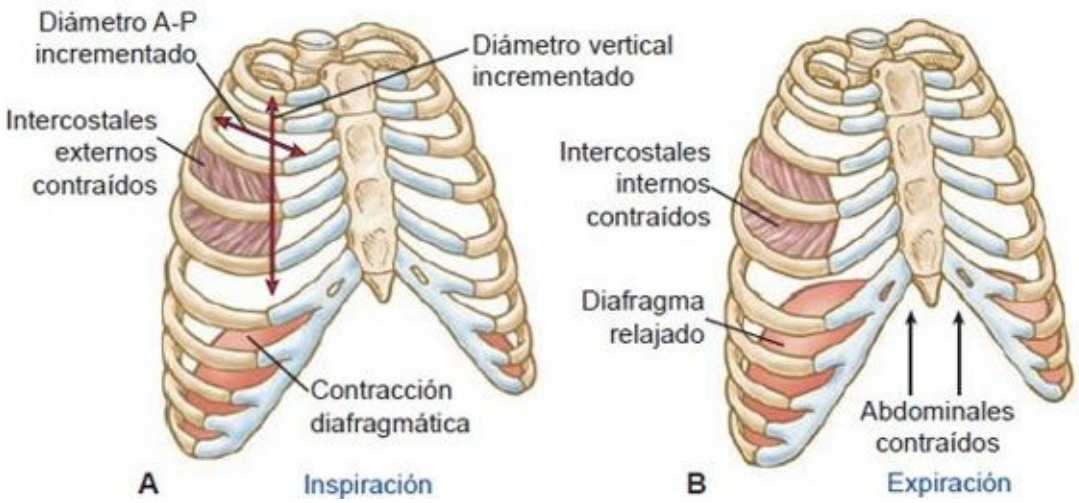


FIGURA 35-13 • Expansión y contracción de la caja torácica durante la espiración e inspiración, que demuestra en particular la contracción del diafragma, elevación de la caja torácica y función de los intercostales externos (**A**) e internos (**B**).

La expiración es en gran medida pasiva. Tiene lugar cuando los componentes elásticos de la pared torácica y las estructuras pulmonares que se estiraron durante la inspiración retroceden, lo que causa que el aire salga de

los pulmones cuando se incrementa la presión intratorácica. Cuando se requiere, los músculos abdominales y los músculos intercostales internos pueden utilizarse para incrementar el esfuerzo espiratorio (figura 35-13B). El incremento de la presión intra-abdominal que acompaña a la contracción enérgica de los músculos abdominales empuja el diafragma hacia arriba y produce un aumento en la presión intratorácica. Los músculos intercostales internos se mueven hacia adentro, lo que jala el tórax hacia abajo e incrementa el esfuerzo espiratorio.

Distensibilidad pulmonar

La distensibilidad pulmonar se refiere a la facilidad con que los pulmones pueden inflarse; puede apreciarse comparando la facilidad de inflar un globo nuevo no elástico, que es rígido y resistente, con uno elástico, que ha sido inflado previamente y es fácil inflar. De manera específica, la distensibilidad pulmonar (C) describe el cambio en el volumen pulmonar (ΔV) que puede lograrse con un cambio dado en la presión respiratoria (ΔP); así, $C = \Delta V/\Delta P$. Se necesita más presión para mover la misma cantidad de aire hacia un pulmón no distensible que hacia uno distensible.

La distensibilidad pulmonar se determina mediante las fibras de elastina y colágeno del pulmón, su contenido de agua y tensión superficial. Depende también de la distensibilidad de la caja torácica. Disminuye por las afecciones que reducen la elasticidad natural del pulmón, bloquean los bronquios o vías respiratorias más pequeñas, incrementan la tensión superficial en los alvéolos o impiden la flexibilidad de la caja torácica.

Elastina y fibras de colágeno. El tejido pulmonar está constituido de fibras de elastina y colágeno. Las primeras se estiran fácilmente e incrementan la facilidad de inflación del pulmón, mientras que las fibras de colágeno resisten el estiramiento y hacen la inflación pulmonar más difícil. En las enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar intersticial y la fibrosis pulmonar, los pulmones se vuelven rígidos e inelásticos cuando las fibras de elastina son reemplazadas con tejido cicatricial. La congestión pulmonar y el edema producen una disminución reversible en la distensibilidad pulmonar.

La *retracción elástica* describe la capacidad de los componentes elásticos del pulmón para retroceder a su posición original después de haber sido estirado. Estirar demás los tejidos pulmonares, como sucede con el enfisema, provoca que los componentes elásticos del pulmón pierdan su capacidad de retracción, hacen que el pulmón se infle con mayor facilidad pero que sea más difícil desinflarlo, dada su incapacidad para retraerse.

Tensión superficial. Un factor importante en la distensibilidad pulmonar es la *tensión superficial* o fuerzas de atracción de las moléculas superficiales en los alvéolos. Los alvéolos están revestidos con una delgada película de líquido y es en la interfase entre esta película líquida y el aire alveolar que la tensión super-ficial se desarrolla. Esto, porque las fuerzas que mantienen juntas las moléculas de agua de la película líquida son más fuertes que las que mantienen juntas a las moléculas de aire en los alvéolos. En éstos, el exceso de tensión superficial ocasiona que se contraigan las moléculas de agua en la película líquida, lo que dificulta la inflación pulmonar.

Las unidades de tensión superficial son las de fuerza por unidad de longitud. La relación entre la presión dentro de una esfera tal como un alvéolo y la tensión en la pared puede describirse por medio de la ley de Laplace (presión = 2 × tensión superficial/radio)[5]. Si la tensión superficial fuese igual en los pulmones, los alvéolos con los radios más pequeños tendrían la mayor presión y esto causaría que se vaciaran en los alvéolos más grandes (figura 35-14A). La razón de que esto no suceda se debe a las moléculas que disminuyen la tensión superficial, llamadas *tensoactivo*, que revisten la superficie interna de los alvéolos.

El tensoactivo pulmonar es una mezcla compleja de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se sintetizan en las células alveolares tipo II. Las sustancias denominadas tensoactivos consisten en 2 partes con propiedades opuestas que se unen entre sí de modo irreversible. Una parte es polar y busca líquido o superficies hidrófilas (que atraen el agua); la otra es no polar y busca el aceite, aire o superficies hidrófobas (que repelen el agua) (figura 35-14B). El tensoactivo pulmonar forma una monocapa, con su superficie hidrófoba de frente hacia los gases en el aire alveolar. Es esta monocapa la que interrumpe la tensión superficial que se desarrolla en la interfase aire-líquido en los alvéolos.

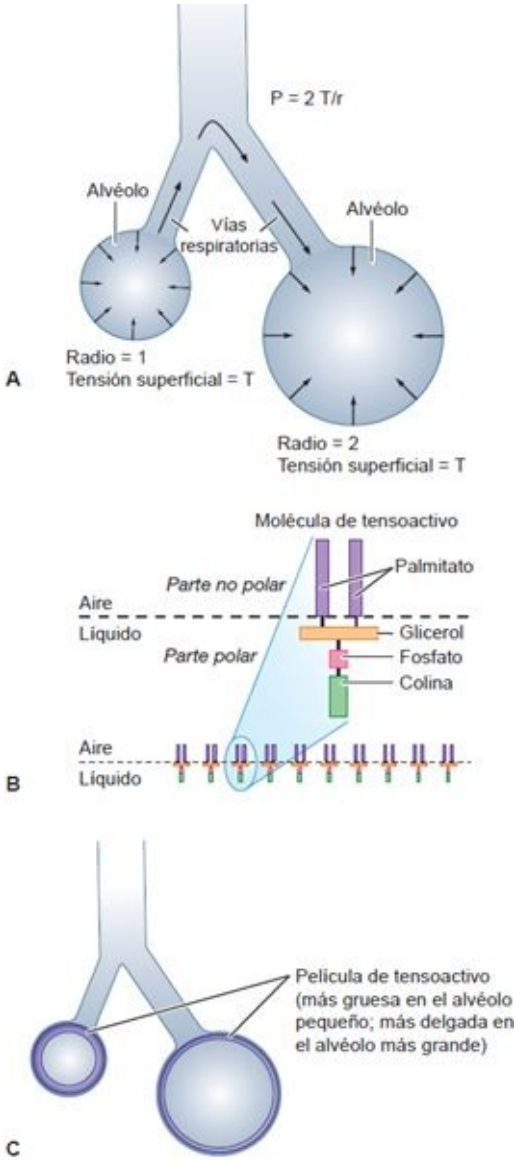


FIGURA 35-14 • (**A**) El efecto de la tensión superficial (fuerzas generadas en la interfase líquido-aire) y radio sobre la presión y movimiento de gases en las estructuras alveolares. De acuerdo con la ley de Laplace (P = 2T/r, P = presión, T = tensión, r = radio), la presión generada dentro de la esfera es inversamente proporcional al radio. El aire se mueve desde los alvéolos con un pequeño radio y presión más alta hacia los alvéolos con el radio más grande y presión más baja. (**B**) Moléculas de tensoactivo, que muestran sus cabezas hidrófilas unidas al revestimiento líquido de los alvéolos y sus extremos hidrófobos orientados hacia la interfase de aire. (**C**) Las moléculas de tensoactivo de una monocapa (sombreada en azul) que perturba las fuerzas intermoleculares y disminuye la tensión superficial, más en los alvéolos pequeños con su concentración más alta de tensoactivo, que en el alvéolo más grande con la concentración más baja.

El tensoactivo pulmonar, en particular SP-B, ejerce varios efectos importantes en la inflación del pulmón. Disminuye la tensión superficial e incrementa la distensibilidad pulmonar y la facilidad de inflación del pulmón[2]. Sin tensoactivo, la inflación pulmonar sería en extremo difícil. Además, ayuda

a mantener secos los alvéolos y evitar el edema pulmonar. Esto, porque el agua es extraída de los capilares pulmonares hacia los alvéolos cuando el aumento de tensión superficial causa la contracción de los alvéolos. El tensoactivo proporciona también estabilidad e inflación más uniforme de los alvéolos. Los alvéolos, excepto los que se encuentran en la superficie pleural, están rodeados por otros alvéolos. Así, la tendencia de un alvéolo a colapsar se contrarresta por la tracción ejercida por el alvéolo circundante. Las moléculas tensoactivas están también más densamente empacadas en alvéolos pequeños que en alvéolos grandes (figura 35-14C). En personas en estado postoperatorio y postradas en cama, la respiración poco profunda y tranquila afecta con frecuencia la diseminación del tensoactivo. Alentarlas a toser y a respirar profundo mejora la diseminación del tensoactivo. Esto permite una distribución más uniforme de la ventilación y la prevención de atelectasia.

Las células alveolares tipo II que producen tensoactivo no comienzan a madurar sino hasta la semana 26 a 27 de gestación; en consecuencia, muchos lactantes prematuros tienen dificultad para producir cantidades suficientes de tensoactivo, lo que puede causar colapso alveolar y dificultad respiratoria grave. Esta afección, llamada *síndrome de dificultad respiratoria del lactante*, es la causa simple más común de enfermedad respiratoria en lactantes prematuros. La disfunción de tensoactivo también es posible en el adulto y, por lo general, se presenta como resultado de lesión grave o infección y puede contribuir al desarrollo de una afección llamada *síndrome de dificultad respiratoria aguda.*

Flujo de aire en las vías respiratorias

El volumen de aire que entra y sale de la porción de intercambio de aire de los pulmones se relaciona en forma directa con la diferencia de presión entre los pulmones y la atmósfera. Se relaciona inversamente con la resistencia que encuentra el aire cuando se mueve por las vías respiratorias. Según la velocidad y patrón del flujo, el flujo de aire puede ser laminar o turbulento.

El *flujo de aire laminar* o *aerodinámico* tiene lugar en flujos bajos en los que la corriente de aire es paralela a los lados de la vía respiratoria. Con el flujo laminar, el aire en la periferia debe vencer la resistencia a fluir y, como resultado, el aire en el centro de la vía respiratoria se mueve más rápido. El *flujo de aire turbulento* es flujo desorganizado en el que las moléculas del gas se mueven de manera lateral, colisionan entre sí y cambian sus velocidades. El desarrollo de turbulencia depende del radio de las vías respiratorias, la interacción de las moléculas de gas y la velocidad del flujo de aire. Es más probable que tenga lugar cuando el radio de las vías respiratorias es grande y

la velocidad del flujo es alta. Por lo regular, el flujo turbulento se presenta en la tráquea. La turbulencia del flujo de aire explica los sonidos respiratorios que se escuchan durante la auscultación (es decir, escuchar los sonidos del tórax por medio de un estetoscopio). En el árbol bronquial, con sus muchas ramificaciones, el flujo de aire laminar se da quizá sólo en las vías respiratorias muy pequeñas, donde la velocidad del flujo es baja.

Resistencia del aire. Es la relación de la inspiración o expiración impulsora de presión al flujo de aire. El médico francés Jean Léonard Marie Poiseuille fue quien describió primero las características de presión-flujo del flujo laminar en un tubo circular recto, una correlación que se conoce como la *ley de Poiseuille*. De acuerdo con ésta, la resistencia al flujo se relaciona de manera inversa con la cuarta potencia del radio ($R = 1/r^4$). Si el radio se reduce a la mitad, la resistencia se incrementa 16 veces ($2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$).

La resistencia de las vías respiratorias difiere en las vías respiratorias grandes (p. ej., tráquea y bronquios), medianas (p. ej., segmentarias) y pequeñas (p. ej., bronquiolos). Por tanto, la resistencia de las vías respiratorias es igual a la suma de las resistencias en estos tipos de vías respiratorias. A lo largo del árbol bronquial, el sitio de mayor resistencia es el de los bronquios de tamaño medio, donde las vías respiratorias más pequeñas contribuyen muy poco a la resistencia total de las vías respiratorias[6]. Esto es así porque la mayoría de estas vías respiratorias están dispuestas en paralelo y sus resistencias se suman como recíprocos (es decir, resistencia combinada total = 1/R + 1/R, etc.). Aunque la resistencia de cada bronquiolo individual podría ser relativamente alta, su gran número produce una gran área total de sección transversal, lo que causa que su resistencia total sea baja. Muchas enfermedades de las vías respiratorias, como enfisema y bronquitis crónica, comienzan en las vías respiratorias pequeñas. La detección temprana de éstas es con frecuencia difícil dado que debe estar presente un daño considerable antes de que puedan detectarse las mediciones usuales de la resistencia de las vías respiratorias.

La resistencia de las vías respiratorias es afectada en gran medida por los volúmenes pulmonares. Es menor durante la inspiración que en la expiración debido a que las fibras elásticas conectan el exterior de las vías respiratorias con los tejidos pulmonares circundantes. Como resultado, estas vías respiratorias se abren cuando se expanden los pulmones durante la inspiración, y se vuelven más estrechas cuando se desinflan los pulmones durante la expiración (figura 35-15). Ésta es una de las razones por las que las personas con afecciones que incrementan la resistencia de las vías respiratorias, como

el asma (vías respiratorias reactivas), tienen por lo general respiración menos difícil durante la inspiración que durante la expiración.

La resistencia de las vías respiratorias es también afectada por el tono del músculo liso bronquial que controla el diámetro de las vías respiratorias. Los músculos lisos en las vías respiratorias, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, están bajo el control del sistema nervioso autónomo. La estimulación del sistema nervioso parasimpático causa restricción bronquial, así como aumento en la secreción de moco. La estimulación simpática tiene el efecto opuesto.

Compresión de las vías respiratorias durante la expiración forzada. La resistencia de las vías respiratorias no cambia mucho durante las respiración normal tranquila. Sin embargo, se incrementa de manera significativa durante la expiración forzada, como en el ejercicio vigoroso. El flujo de aire por las vías respiratorias plegables en los pulmones depende de las presiones de distensión (intrapulmonares) de las vías respiratorias que las mantienen abiertas y las presiones externas (intrapleural o intratorácica) que rodean y comprimen las vías respiratorias. La diferencia entre estas 2 presiones (presión intratorácica menos presión de la vía respiratoria) se llama *presión transpulmonar*. Para que el flujo de aire tenga lugar, la presión de distensión dentro de las vías respiratorias debe ser mayor que la presión de compresión fuera de las vías respiratorias.

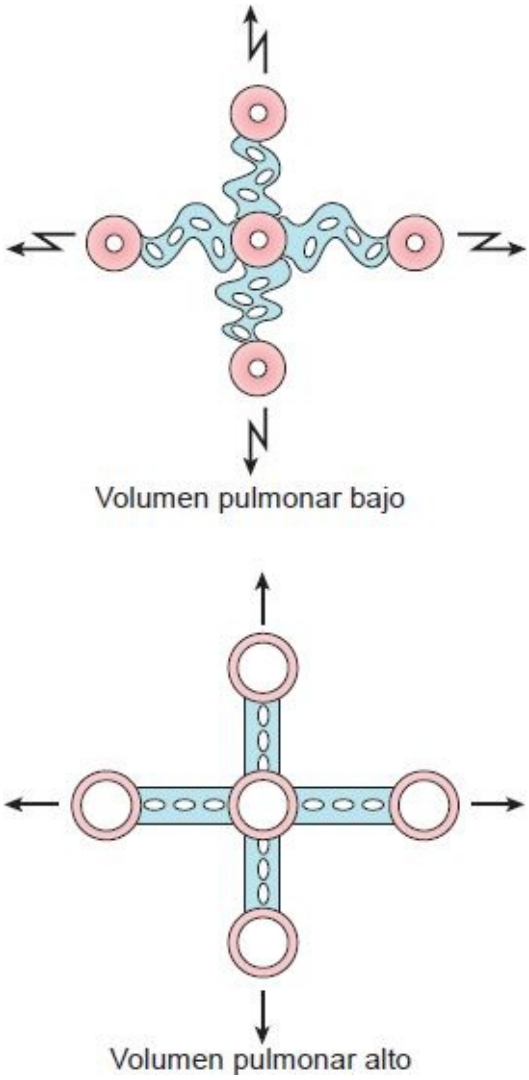


FIGURA 35-15 • Interacción de las fuerzas tisulares en las vías respiratorias durante los volúmenes pulmonares bajo y alto. En volúmenes pulmonares bajos, las fuerzas tisulares tienden a plegarse y ponen menos tensión en las vías respiratorias, que se vuelven más pequeñas; durante los volúmenes pulmonares altos, las fuerzas tisulares se estiran y abren las vías respiratorias.

Durante la expiración forzada, la presión transpulmonar disminuye debido a un incremento desproporcionado en la presión intratorácica comparada con la presión de las vías respiratorias. La resistencia que encuentra el aire cuando sale de los pulmones provoca una caída adicional de la presión de las vías respiratorias. Si ésta es lo suficientemente grande, la presión intratorácica circundante comprime las vías respiratorias plegables (es decir, las que carecen de soporte cartilaginoso), lo que causa que se interrumpa el flujo de aire y quede atrapado en las vías respiratorias terminales (figura 35-16).

Este tipo de compresión de vías respiratorias se ve de manera habitual

sólo durante la expiración forzada en personas con función respiratoria normal. Sin embargo, podría presentarse durante la respiración normal en personas con enfermedades pulmonares. Por ejemplo, en padecimientos que incrementan la resistencia de las vías respiratorias, como el enfisema, crece la caída de presión a lo largo de las vías respiratorias más pequeñas, y se requiere un aumento de la presión dentro de las vías respiratorias para mantener la distensibilidad de éstas. Medidas como la respiración con los labios fruncidos incrementan la presión de las vías respiratorias y mejoran los flujos espiratorios en quienes presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esto es también la base para utilizar la presión espiratoria terminal positiva en personas que son ventiladas de manera mecánica. Los lactantes con problemas para respirar, gruñen para incrementar sus presiones espiratorias y mantener abiertas sus vías respiratorias.

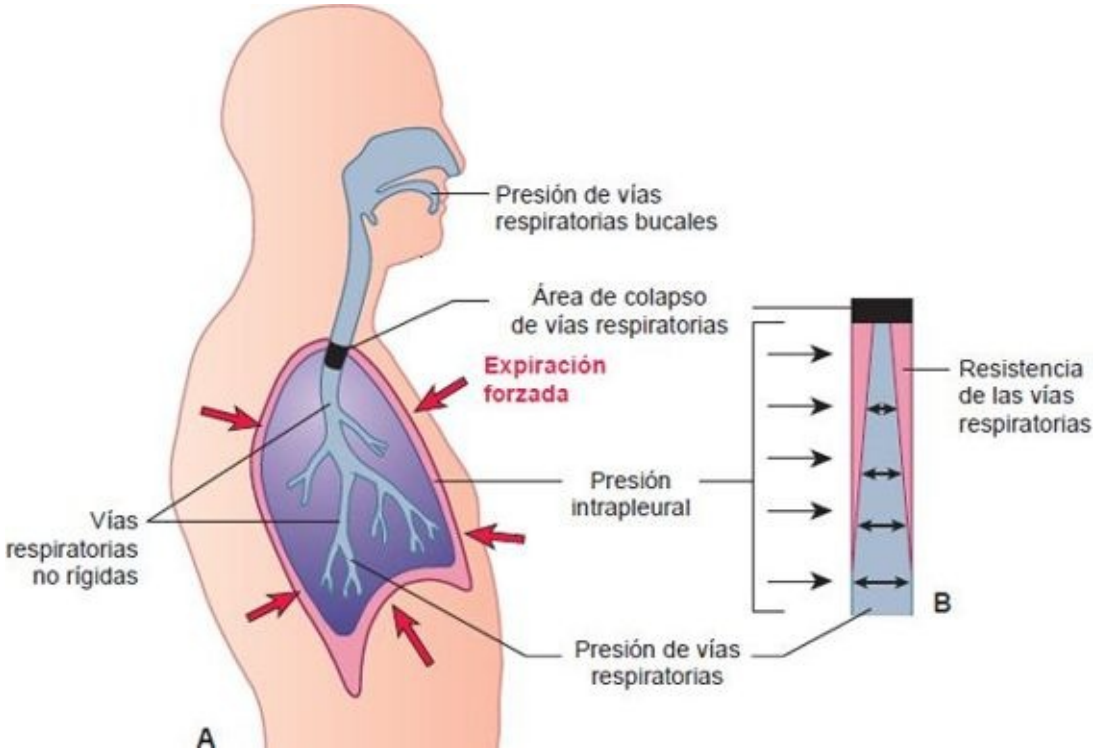


FIGURA 35-16 • Mecanismo que limita el flujo espiratorio máximo. (**A**) La permeabilidad de las vías respiratorias y flujo de aire en las vías respiratorias no rígidas de los pulmones dependen de un gradiente de presión transpulmonar en el que la presión de las vías respiratorias es mayor que la presión intrapleural. (**B**) La resistencia de las vías respiratorias produce por lo regular una caída en la presión de las vías respiratorias cuando el aire sale de los pulmones. La presión intrapleural incrementada, que se presenta con la espiración forzada, produce colapso de las vías respiratorias en las vías no rígidas, en el punto donde la presión intrapleural excede a la presión de las vías respiratorias.

Volúmenes pulmonares

Los volúmenes pulmonares, o la cantidad de aire intercambiado durante la ventilación, puede subdividirse en 3 componentes: (1) volumen corriente, (2) volumen de reserva inspiratorio y (3) volumen de reserva espiratorio (figura 35-17). El *volumen corriente* (V_T) es el volumen de aire inspirado (o exhalado) con cada respiración; varía con la edad, sexo, posición corporal y la actividad metabólica. Por lo general, es aproximadamente 500 ml en el adulto de estatura media y cerca de 3 ml/kg a 5 ml/kg en niños. La cantidad máxima de aire que puede inspirarse en exceso del V_T normal se llama *volumen de reserva inspiratorio* (VRI) y la cantidad máxima que puede exhalarse en exceso del V_T normal es el *volumen de reserva espiratorio* (VRE). Cerca de 1 200 ml del aire siempre permanecen en los pulmones después de la espiración forzada; este aire es el *volumen residual* (VR); se incrementa con la edad debido a que hay más captura de aire en los pulmones al final de la expiración. Estos volúmenes pueden medirse con un instrumento llamado *espirómetro*.

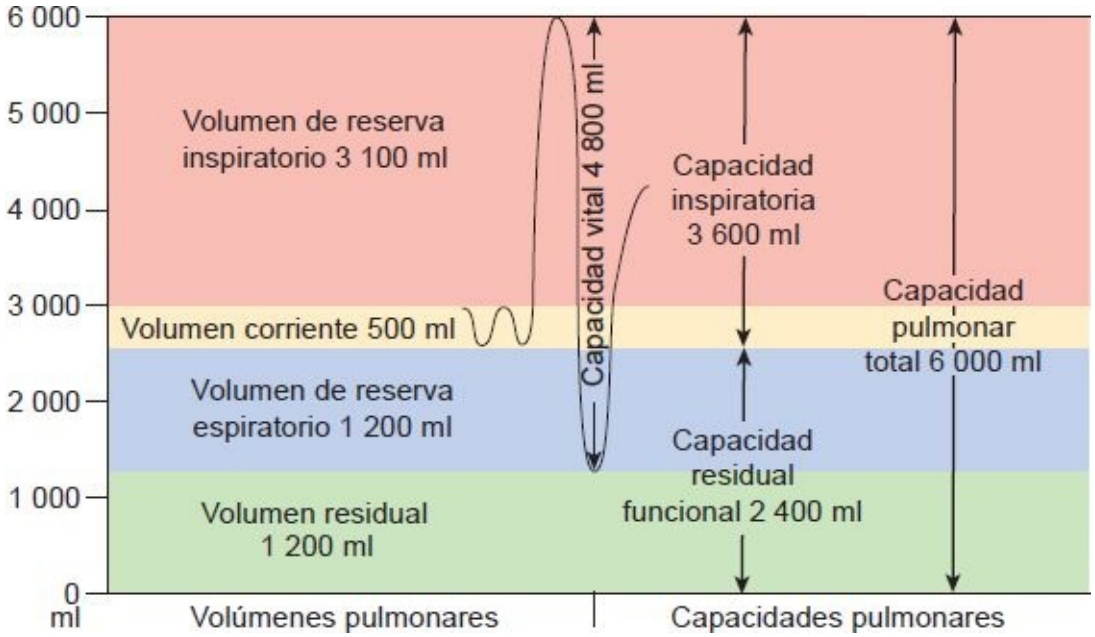


FIGURA 35-17 • Trazos de los volúmenes respiratorios (**izquierda**) y capacidades pulmonares (**derecha**) como se verían si se hicieran con un espirómetro. El volumen corriente (*amarillo*) representa la cantidad de aire inhalado y exhalado durante la respiración normal; el volumen de reserva inspiratorio (*rosa*), la cantidad máxima de aire en exceso del volumen corriente que puede inhalarse de manera forzada; la reserva espiratoria máxima (*azul*), la cantidad máxima de aire que puede exhalarse en exceso del volumen corriente, y el volumen residual (*verde*), el aire que continúa quedando en el pulmón después del esfuerzo espiratorio máximo. La capacidad inspiratoria representa la suma del volumen de reserva inspiratorio y el volumen corriente; la capacidad residual funcional, la suma de la reserva espiratoria máxima y los volúmenes residuales; y la capacidad pulmonar total, la suma de todos los volúmenes.

Las capacidades pulmonares incluyen 2 o más volúmenes pulmonares. La *capacidad vital* es igual al VRI, más el $V_{T,}$ más el VRE. Ésta es la cantidad de aire que puede exhalarse desde el punto de inspiración máxima. La *capacidad inspiratoria* es igual al $V_{T,}$ más el VRI. Es la cantidad de aire que una persona puede respirar comenzando en el nivel espiratorio normal y distendiendo los pulmones hasta la cantidad máxima. La *capacidad residual funcional* es la suma del VR y el VRE. Es el volumen de aire que permanece en los pulmones al final de la expiración normal. La *capacidad pulmonar total* es la suma de los volúmenes en los pulmones. El VR no puede medirse con el espirómetro, ya que este aire no puede ser expulsado de los pulmones. Se mide mediante métodos indirectos, como el método de dilución de helio, método de lavado de nitrógeno o pletismografía corporal[5]. Los volúmenes y capacidades pulmonares se resumen en la tabla 35-1.

TABLA 35-1 VOLÚMENES Y CAPACIDADES PULMONARES

VOLUMEN	SÍMBOLO	MEDICIÓN
Volumen corriente (cerca de 500 ml en reposo)	V_T	Cantidad de aire que entra y sale de los pulmones con cada respiración
Volumen de reserva inspiratorio (cerca de 3 000 ml)	VRI	Cantidad máxima de aire que puede inhalarse desde el punto de máxima expiración
Volumen de reserva espiratorio (cerca de 1 100 ml)	VRE	Volumen máximo de aire que puede exhalarse desde el nivel respiratorio termina en reposo
Volumen residual (cerca de 1 200 ml)	VR	Volumen de aire restante en los pulmones después de la expiración máxima. Este volumen no puede medirse con el espirómetro. Se mide de modo indirecto por medio de métodos como el de dilución de helio, la técnica de lavado de nitrógeno o la pletismografía corporal
Capacidad residual funcional (cerca de 2 300 ml)	CRF	Volumen de aire restante en los pulmones en la expiración terminal (suma de VR y VRE)
Capacidad inspiratoria (cerca de 3 500 ml)	CI	Suma de VRI y VT
Capacidad vital (cerca de 4 600 ml)	CV	Cantidad máxima de aire que puede exhalarse a la fuerza desde el punto de máxima inspiración
Capacidad pulmonar total (cerca de 5 800 ml)	CPT	Cantidad total de aire que pueden mantener los pulmones. Es la suma de los componentes de volumen después de la inspiración máxima. Este valor es aproximadamente del 20% al 25% menor en mujeres que en varones

Estudios de la función pulmonar

Los volúmenes y capacidades pulmonares antes descritas son medidas anatómicas o estáticas determinadas por volúmenes pulmonares y medidas sin relación con el tiempo. El espirómetro se emplea también para medir la función pulmonar dinámica (es decir, ventilación con respecto al tiempo). Con frecuencia, estas pruebas se emplean para evaluar la función pulmonar. Las medidas de función pulmonar incluyen ventilación voluntaria máxima, capacidad vital forzada, volúmenes espiratorios forzados y tasas de flujo, y flujos inspiratorios forzados (tabla 35-2). La función pulmonar se mide para

varios fines clínicos, lo que incluye el diagnóstico de enfermedad respiratoria, evaluación quirúrgica preoperatoria y de riesgo anestésico; valoración de síntomas y discapacidad para fines legales o de seguro. Las pruebas se utilizan también para evaluar disnea, tos, sibilancia y hallazgos radiológicos o de laboratorio anómalos.

TABLA 35-2 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

PRUEBA	SÍMBOLO	MEDICIÓN*
Ventilación voluntaria máxima	VVM	Cantidad máxima de aire que puede respirarse en un tiempo determinado
Capacidad vital forzada	CVF	Cantidad máxima de aire que puede exhalarse de manera rápida y forzada a la fuerza desde los pulmones después de la inspiración completa. El volumen espirado se grafica contra el tiempo
Volumen espiratorio forzado alcanzado en 1 segundo	$VEF_{1.0}$	Volumen de aire espirado en el primer segundo de la CVF
Porcentaje de la CVF	$VEF_{1.0}$/CVF%	Volumen de aire espirado en el primer segundo, expresado como un porcentaje de la CVF
Flujo espiratorio medio forzado	$FEF_{25\%-75\%}$	El flujo espiratorio medio forzado determinado localizando los puntos en el registro de la curva volumen-tiempo obtenido durante la CVF correspondiente al 25% y al 75% de la CVF y dibujando una línea recta por estos puntos. La pendiente de esta recta representa la tasa media del flujo espiratorio medio.
Flujo inspiratorio forzado	$FIF_{25\%-75\%}$	El FIF es el volumen inspirado desde el VR en el punto de medición. El $FIF_{25\%-75\%}$ es la pendiente de una recta entre los puntos en el trazo de la presión volumétrica que corresponde al 25% y al 75% del volumen inspirado

*Por convención, todos los volúmenes y flujos pulmonares se expresan en términos de la temperatura y la presión corporal, y saturados con vapor de agua (TPCS), lo que permite una comparación de los datos de la función pulmonar de laboratorios con diferentes temperaturas ambiente y altitudes.

La *ventilación voluntaria máxima* mide el volumen de aire que una persona puede meter y sacar de los pulmones durante el esfuerzo máximo, que dura 12 s a 15 s. Por lo regular, esta medición se convierte a litros por minuto. La *capacidad vital forzada* (CVF) conlleva inspiración total para la capacidad pulmonar total, seguida de espiración máxima forzada. La obstrucción de las vías respiratorias produce una CVF menor a la observada con mediciones de capacidad vital realizadas lentamente. El *volumen espiratorio forzado* (VEF) es el volumen espiratorio alcanzado en un tiempo determinado. El $VEF_{1.0}$ es el VEF que puede exhalarse en 1 s; se expresa con frecuencia como un porcentaje de la CVF. El $VEF_{1.0}$ y la CVF se utilizan en el diagnóstico de trastornos pulmonares obstructivos.

El *flujo vital inspiratorio forzado* (FIF) mide la respuestas respiratoria durante una inspiración máxima rápida. El cálculo del flujo de aire durante la media mitad de la inspiración (FIF25%-75%) respecto al flujo espiratorio forzado medio ($FIF_{25\%-}$75%) se emplea como una medida de la disfunción del músculo respiratorio, porque el flujo inspiratorio depende más de un esfuerzo que de la espiración[1, 5].

Eficiencia y el trabajo de respirar

El *volumen respiratorio por minuto*, o ventilación total, es la cantidad de aire que se intercambia en 1 min. Se determina por las necesidades metabólicas del cuerpo. El volumen respiratorio por minuto es igual al V_T multiplicado por la frecuencia respiratoria, la que en condiciones normales es cerca de 6 000 ml (500 ml V_t × frecuencia respiratoria de 12 respiraciones/minuto) en el adulto de complexión media durante actividad normal. La eficiencia de respiración se determina al comparar el V_T y la frecuencia respiratoria de una manera que proporciona un volumen respiratorio por minuto óptimo mientras se reduce el trabajo de respirar.

El trabajo de respirar se determina por la cantidad de esfuerzo requerido para mover aire por las vías conductoras y por la facilidad de expansión pulmonar, o distensibilidad. La expansión de los pulmones es difícil para personas con pulmones rígidos no elásticos. Por lo regular, encuentran más fácil respirar si mantienen su V_T bajo y respiran a una frecuencia más rápida (p. ej., 300 × 20 = 6 000 ml) para alcanzar su volumen respiratorio por minuto y satisfacer sus necesidades de oxígeno. En contraste, las personas con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias a menudo encuentran menos dificultad para inflar sus pulmones, pero gastan más energía para mover aire por las vías respiratorias. Como resultado, estas personas toman respiraciones más profundas y respiran a una frecuencia más lenta (p. ej., 60 010 = 6 000 ml) para satisfacer sus necesidades de oxígeno.

EN RESUMEN

El movimiento del aire entre la atmósfera y los pulmones sigue las leyes de la física en cuanto a su relación con los gases. El aire en los alvéolos contiene una mezcla de gases, que incluye nitrógeno, oxígeno,

dióxido de carbono y vapor de agua. Con excepción del vapor de agua, cada gas ejerce una presión que se determina por la presión atmosférica y la concentración del gas en la mezcla. La presión de vapor de agua es afectada por la temperatura pero no por la presión atmosférica. El aire se mueve hacia los pulmones a lo largo de un gradiente de presión. La presión dentro de las vías respiratorias y los alvéolos de los pulmones se llama *presión intrapulmonar* (o *alveolar*); la presión en la cavidad pleural se conoce como *presión pleural* y la presión en la cavidad torácica se denomina *presión intratorácica*.

La respiración es el movimiento de gases entre la atmósfera y los pulmones. Requiere un sistema de vías respiratorias abiertas y cambios de presión que resultan de la acción de los músculos respiratorios para cambiar el volumen de la caja torácica. El diafragma es el músculo principal de inspiración, asistido por los músculos intercostales externos. Los

músculos escaleno y esternocleidomastoideo elevan las costillas y actúan como músculos accesorios para inspiración. La espiración es en gran medida pasiva, auxiliada por el retroceso elástico de los músculos respiratorios que se estiran durante la inspiración. Cuando es necesario, los músculos abdominales e intercostales internos pueden utilizarse para incrementar el esfuerzo espiratorio.

La distensibilidad pulmonar describe la facilidad con que los pulmones pueden inflarse. Las fibras elásticas y de colágeno del pulmón, el contenido de agua, la tensión superficial de los alvéolos y la distensibilidad de la pared torácica determinan esta condición. La distensibilidad pulmonar refleja también la tensión superficial y la interfase aire-epitelio de los alvéolos. Las moléculas tensoactivas, producidas por las células alveolares tipo II, reducen la tensión superficial en los pulmones y, por tanto, incrementan la distensibilidad pulmonar.

El volumen de aire que entra y sale de la porción de intercambio de aire se relaciona de manera directa con la diferencia de presión entre los pulmones y la atmósfera, y se relaciona inversamente con la resistencia que encuentra el aire cuando se mueve por las vías respiratorias. Dependiendo de la velocidad y patrón de flujo, el flujo de aire puede ser laminar o turbulento. La resistencia de las vías respiratorias se refiere al impedimento a fluir que encuentra el aire cuando se mueve por estas vías. Difiere del tamaño de las vías respiratorias; es mayor en los bronquios de tamaño medio y menor en los bronquiolos más pequeños.

Los volúmenes y capacidades pulmonares reflejan la cantidad de aire que se intercambia durante la respiración normal y forzada. El volumen corriente (V_T) es la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones durante la respiración normal. El volumen de reserva inspiratorio (VRI)

es la cantidad máxima de aire que puede inspirarse en exceso del V_T normal. El volumen de reserva espiratorio (VRE) es la cantidad máxima que puede exhalarse en exceso del V_T normal. El volumen residual (VR) es la cantidad de aire que permanece en los pulmones después de la espiración forzada. Las capacidades pulmonares incluyen 2 o más volúmenes pulmonares. La capacidad vital es igual al VRI, más el V_T, más el VRE y es la cantidad de aire que puede exhalarse desde el punto de inspiración máxima. El volumen respiratorio por minuto, que se determina mediante las necesidades metabólicas del organismo, es la cantidad de aire que se intercambia en 1 minuto (es decir, frecuencia respiratoria y V_T).

INTERCAMBIO Y TRANSPORTE DE GASES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre ventilación pulmonar y alveolar

- Explicar o por qué la ventilación y la perfusión deben ser compatibles.
- Citar la diferencia entre espacio de aire muerto y derivación.
- Explicar la importancia de un cambio a la derecha y un cambio a la izquierda en la curva de disociación oxígeno-hemoglobina.

Las funciones primarias de los pulmones son la oxigenación de la sangre y la remoción de dióxido de carbono. De manera convencional, el intercambio de gas pulmonar se divide en 3 procesos:

- Ventilación-flujo de gases hacia dentro y fuera de los alvéolos pulmonares.
- Perfusión-flujo de sangre en los capilares pulmonares adyacentes.
- Difusión-transferencia de gases entre los alvéolos y los capilares pulmonares.

La eficiencia del intercambio de gas requiere que la ventilación alveolar se dé de manera adyacente a los capilares pulmonares perfundidos.

Ventilación

La ventilación se refiere al intercambio de gases en el sistema respiratorio. Existen 2 tipos de ventilación: pulmonar y alveolar. La *ventilación pulmonar* alude al intercambio total de gases entre la atmósfera y los pulmones. La *ventilación alveolar* es el intercambio de gases dentro de la porción de intercambio de los pulmones. La ventilación requiere un sistema de vías respiratorias abiertas y una diferencia de presión que mueva el aire hacia dentro y hacia fuera de los pulmones. Se ve afectada por la posición corporal y el volumen pulmonar; también, por las condiciones de enfermedad relacionadas con el corazón y el sistema respiratorio.

Distribución de la ventilación

La distribución de la ventilación entre el ápice y la base del pulmón varía con la posición del cuerpo y los efectos de la gravedad sobre la presión intrapleural (figura 35-18). Cuando la persona está sentada o de pie, la gravedad ejerce un empuje hacia abajo sobre el pulmón, lo que causa que la presión intrapleural en el ápice del pulmón se vuelva más negativa que en la base del pulmón. Como resultado, los alvéolos en el ápice del pulmón están

más expandidos que los de la base del mismo. Lo mismo se cumple para porciones dependientes del pulmón en la posición supina o lateral. En la primera, la ventilación en las partes más bajas (posteriores) del pulmón excede la de las partes más altas (anteriores). En la posición lateral (es decir, recostado de lado), el pulmón dependiente se ventila mejor.

Los volúmenes pulmonares afectan también la distribución de la ventilación. La distensibilidad refleja el cambio de volumen que tiene lugar con un cambio de presión. Es menor en alvéolos completamente expandidos, que tienen dificultad de acomodar más aire y mayor en alvéolos que están menos inflados. Durante la inspiración total en la posición sentada o de pie, las vías respiratorias se abren y el aire entra a las porciones más elásticas del pulmón inferior. En volúmenes pulmonares bajos, sucede lo opuesto. En este caso, la presión pleural en la base del pulmón excede la presión de las vías respiratorias que las comprime, por lo que se reduce mucho la ventilación. Además, en la parte superior del pulmón las vías respiratorias permanecen abiertas para que esta parte se ventile mejor que el fondo.

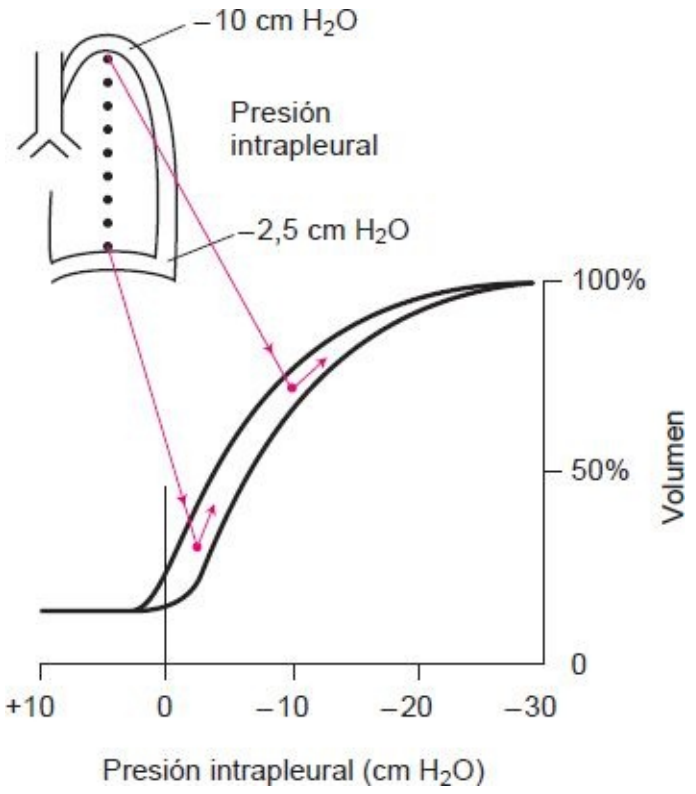


FIGURA 35-18 • Explicación de las diferencias regionales en la ventilación por el pulmón; la presión intrapleural es menos negativa en la base que en el ápice. Como consecuencia, el pulmón basal está relativamente comprimido en su estado de reposo, pero se expande más en la inspiración que el ápice (de West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8ª ed., p. 104). Philadelphia, PA: Lippincott

Williams & Wilkins).

Incluso a volúmenes pulmonares bajos cierta cantidad de aire permanece en los alvéolos de la porción inferior de los pulmones, evitando así su colapso. De acuerdo con la ley de Laplace, la presión necesaria para vencer la tensión en la pared de una esfera o un tubo elástico es inversamente proporcional a su radio. Por tanto, las vías respiratorias pequeñas cierran primero, capturando algo de gas en los alvéolos. Podría haber un aumento de captación de aire en los alvéolos de la parte inferior de los pulmones en personas mayores y en aquellas con enfermedad pulmonar (p. ej., enfisema). Se cree que esta afección resulta de una pérdida en las propiedades de retroceso elásticas de los pulmones, de modo que la presión intrapleural, creada por el retroceso elástico del pulmón y la pared torácica, se vuelve negativa. En estas personas, el cierre de las vías respiratorias se presenta al final de los volúmenes pulmonares normales, en vez de los volúmenes pulmonares bajos, lo que permite capturar mayores cantidades de aire, con un incremento resultante en el volumen pulmonar residual.

Espacio de aire muerto

El espacio muerto se refiere al aire que debe ser movido con cada respiración pero que no participa en el intercambio de gas. El movimiento de aire por el espacio muerto contribuye al trabajo de respirar pero no de intercambiar gas. Existen 2 tipos de espacio muerto:

- Espacio muerto anatómico, es aquel contenido en las vías respiratorias conductoras.
- Espacio muerto alveolar, es aquel contenido en la porción respiratoria del pulmón.

El volumen del espacio muerto de las vías respiratorias anatómicas se fija en cerca de 150 ml a 200 ml, según el tamaño corporal. Constituye el aire contenido en la nariz, faringe, tráquea y bronquios. La práctica de una traqueostomía (abertura quirúrgica en la tráquea) disminuye la ventilación del espacio muerto anatómico porque el aire no tiene que moverse por las vías respiratorias nasal y bucal. El espacio muerto alveolar, por lo regular 5 ml a 10 ml, constituye el aire alveolar que no participa en el intercambio de gas. Cuando los alvéolos son ventilados pero desprovistos del flujo sanguíneo, no contribuyen al intercambio de gas y, por tanto, conforman el espacio muerto alveolar.

El *espacio muerto fisiológico* incluye el espacio muerto anatómico, más el

espacio muerto alveolar. En personas con función respiratoria normal, el espacio muerto fisiológico es casi el mismo que el espacio muerto anatómico. Sólo en la enfermedad pulmonar se incrementa el espacio muerto fisiológico. La ventilación alveolar es igual a la ventilación por minuto, menos la ventilación del espacio muerto fisiológico.

PUNTOS CLAVE

COMPATIBILIDAD DE LA VENTILACIÓN Y LA PERFUSIÓN

- El intercambio de gases entre el aire en los alvéolos y la sangre en los capilares pulmonares requiere compatibilidad de la ventilación y la perfusión.
- El espacio muerto se refiere al volumen de aire que se mueve con cada respiración pero que no participa en el intercambio de gas. El espacio muerto anatómico es el que está contenido en las vías respiratorias conductoras que por lo regular no participa en el intercambio de gas. El espacio muerto alveolar resulta de alvéolos que son ventilados pero no perfundidos.
- Derivación se refiere a la sangre que se mueve del lado derecho al lado izquierdo de la circulación sin ser oxigenada. Con una derivación anatómica, la sangre se mueve del lado venoso al arterial de la circulación sin pasar por los pulmones. La derivación fisiológica resulta de la sangre que se mueve por partes no ventiladas del pulmón.

Perfusión

Las funciones primarias de la circulación pulmonar consisten en perfundir o proporcionar flujo sanguíneo a la porción de intercambio de gas del pulmón y facilitar el intercambio de gas. Además del intercambio de gas, desempeña otras funciones importantes: filtra la sangre que se mueve del lado derecho al lado izquierdo de la circulación, elimina la mayoría de los tromboémbolos que podrían formarse y sirve como un reservorio de sangre para el lado izquierdo del corazón.

La función de intercambio de gas de los pulmones requiere un flujo continuo de sangre por la porción respiratoria pulmonar. La sangre

desoxigenada entra al pulmón por la arteria pulmonar, que tiene su origen en el lado derecho del corazón y entra al pulmón en el hilio, junto con el bronquio primario. Las arterias pulmonares se ramifican de una manera similar a la de las vías respiratorias. Las arterias pulmonares pequeñas acompañan a los bronquios a medida que se mueven por los lóbulos y se ramifican para alimentar la red capilar que rodea a los alvéolos (figura 35-8). La sangre capilar oxigenada se recolecta en las pequeñas venas pulmonares de los lóbulos. Luego, se mueve a las venas más grandes para ser recolectada en las 4 venas pulmonares grandes que descargan en la aurícula izquierda.

Los vasos sanguíneos pulmonares son más delgados, más elásticos y ofrecen menor resistencia al flujo que los de la circulación sistémica. Además, las presiones en el sistema pulmonar son mucho más bajas (p. ej., 22/8 mm Hg contra 120/70 mm Hg de presión en la circulación sistémica). La presión y resistencia bajas de la circulación pulmonar acomodan la entrega de diversas cantidades de sangre de la circulación sistémica sin producir signos ni síntomas de congestión. En la circulación pulmonar el volumen es de aproximadamente 500 ml; cerca de 100 ml de este volumen se localiza en el lecho capilar pulmonar. Cuando la entrada de sangre del corazón derecho y la salida de sangre hacia el corazón izquierdo son iguales, el flujo de sangre pulmonar es constante. Pequeñas diferencias entre la entrada y salida pueden producir grandes cambios en el volumen pulmonar si éstas continúan durante muchos latidos. El movimiento de sangre por el lecho capilar pulmonar requiere que la presión arterial pulmonar media sea mayor que la presión venosa pulmonar media. La presión venosa pulmonar se incrementa en la insuficiencia cardíaca lateral izquierda. Esto permite que la sangre se acumule en el lecho capilar pulmonar y cause edema pulmonar.

Distribución del flujo sanguíneo

Como con la ventilación, la distribución del flujo de sangre pulmonar es afectada por la posición corporal y la gravedad. En posición recta, la distancia de los ápices superiores del pulmón arriba del nivel del corazón podría exceder las capacidades de perfusión de la presión arterial pulmonar media (cerca de 12 mm Hg). Por tanto, el flujo sanguíneo en la parte superior de los pulmones es menor que en la base o fondo de los pulmones (figura 35-19). En la posición supina, los pulmones y el corazón están al mismo nivel, y el flujo de sangre hacia los ápices y la base de los pulmones se vuelve más uniforme. En esta posición el flujo de sangre hacia las porciones posteriores o dependientes (p. ej., el fondo del pulmón al recostarse de lado) excede el flujo en el interior o porciones no dependientes de los pulmones.

Vasoconstricción inducida por hipoxia

En la circulación pulmonar los vasos sanguíneos son muy sensibles a los niveles de oxígeno alveolar y experimentan vasoconstricción marcada cuando se exponen a hipoxia. El mecanismo preciso para esta respuesta no está claro. Cuando los niveles de oxígeno alveolar caen abajo de 60 mm Hg, podría presentarse vasoconstricción marcada.

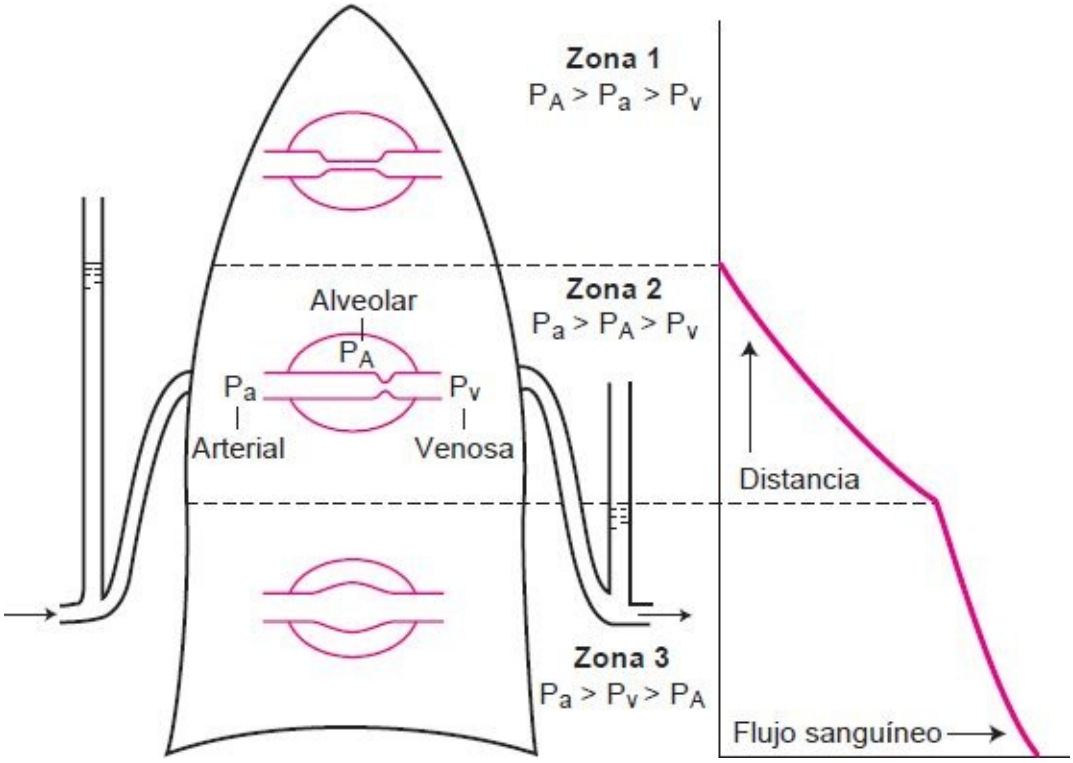


FIGURA 35-19 • La distribución no uniforme del flujo sanguíneo en el pulmón resulta de diferentes presiones que afectan a los capilares que son afectados por la posición corporal y la gravedad (de West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8ª ed., p. 44). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En niveles de oxígeno muy bajos, el flujo local podría casi abolirse. En hipoxia regional, que se presenta con atelectasia, la vasoconstricción se localiza en una región específica del pulmón. En este caso, tiene como efecto dirigir el flujo sanguíneo lejos de las regiones hipóxicas de los pulmones. Cuando la hipoxia alveolar desaparece, se restablece el flujo sanguíneo.

La hipoxia generalizada, que se presenta a gran altura y en personas con hipoxia crónica debido a enfermedad pulmonar, causa vasoconstricción en el pulmón. La hipoxia prolongada puede provocar hipertensión pulmonar y mayor carga de trabajo en el corazón derecho, lo que genera cardiopatía pulmonar. Un pH sanguíneo bajo tiene un efecto similar, en particular cuando

se presenta hipoxia alveolar (p. ej., durante el *shock* circulatorio).

Derivación

El término derivación se refiere a la sangre que se mueve del lado derecho al lado izquierdo de la circulación sin ser oxigenada. Como con el espacio de aire muerto, existen 2 tipos de derivaciones: fisiológica y anatómica. En una *derivación anatómica* la sangre se mueve del lado venoso al lado arterial de la circulación sin pasar por los pulmones. La derivación intracardíaca anatómica de la sangre se presenta con los defectos cardíacos congénitos. En una *derivación fisiológica* hay incompatibilidad de la ventilación y la perfusión dentro del pulmón. Esto produce ventilación insuficiente para proporcionar el oxígeno necesario para oxigenar la sangre que fluye por los capilares alveolares. Por lo regular, la derivación fisiológica de sangre resulta de enfermedad pulmonar destructiva que deteriora la ventilación o de insuficiencia cardíaca que interfiere con el movimiento de sangre a través de las secciones pulmonares.

Incompatibilidad de la ventilación y la perfusión

Las propiedades del intercambio de gas del pulmón dependen de la compatibilidad de la ventilación y la perfusión, asegurando que cantidades iguales de aire y sangre entren a la porción respiratoria de los pulmones. El espacio de aire muerto y la derivación producen una incompatibilidad de la ventilación y la perfusión, como se ilustra en la figura 35-20. Con la derivación (ilustrada a la izquierda), hay perfusión sin ventilación, lo que da como resultado una relación de ventilación-perfusión baja. Se presenta en afecciones como atelectasia en la que existe obstrucción de las vías respiratorias. Con el espacio de aire muerto (ilustrado a la derecha), hay ventilación sin perfusión, lo que produce una relación de ventilación-perfusión alta. Tiene lugar en afecciones como embolismo pulmonar, que afecta el flujo sanguíneo hacia una parte del pulmón. La sangre arterial que sale de la circulación pulmonar refleja la mezcla de sangre de áreas ventiladas y perfundidas del pulmón, así como de áreas que no son ventiladas (espacio de aire muerto) o perfundidas (derivación). Muchas de las afecciones que causan incompatibilidad de ventilación y perfusión tienen que ver con el espacio de aire muerto y la derivación. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, podría alterarse la ventilación en un área del pulmón y afectarse la perfusión en otra.

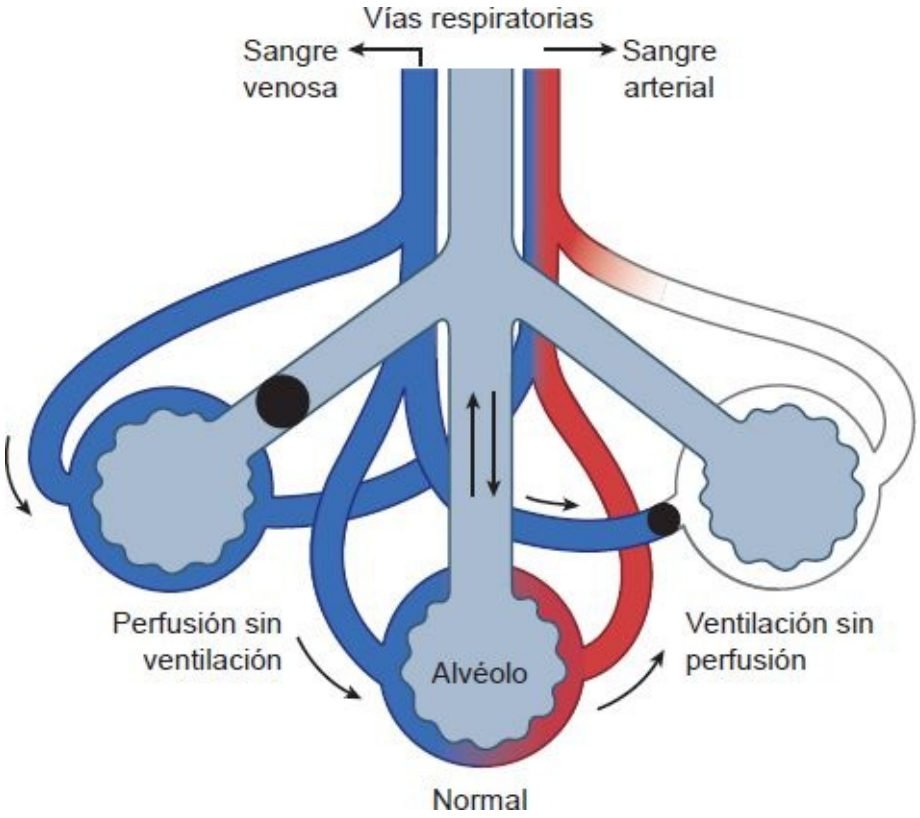


FIGURA 35-20 • Compatibilidad de la ventilación y la perfusión. (**centro**) Compatibilidad normal de la ventilación y la perfusión; (**izquierda**) perfusión sin ventilación (es decir, derivación); (**derecha**) ventilación sin perfusión (es decir, espacio de aire muerto).

En una persona con embolismo pulmonar como la Sra. French, la incompatibilidad de ventilación/perfusión tiene lugar porque está afectado el flujo sanguíneo a parte del pulmón. El incremento de la frecuencia respiratoria de la Sra. French es una manifestación clínica de su intercambio de gas afectado de la incompatibilidad de ventilación/perfusión.

Difusión

La difusión tiene lugar en las porciones respiratorias del pulmón y se refiere al movimiento de gases en la membrana alveolar-capilar. La *ley de Fick de difusión* describe la difusión de gas en el pulmón. Esta ley establece que el volumen de un gas ($\dot{V}_{gas}$) que se difunde a través de la membrana por unidad de tiempo es directamente proporcional a la diferencia de presión parcial del gas ($P_1 - P_2$), el área superficial (AS) de la membrana y el coeficiente de

difusión (D), y es inversamente proporcional al espesor (E) de la membrana (figura 35-21)[1].
Varios factores influyen en la difusión de gases en el pulmón. La administración de concentraciones altas de oxígeno incrementa la diferencia de presión parcial entre los 2 lados de la membrana y aumenta la difusión del gas. Las enfermedades que destruyen el tejido pulmonar (es decir, el área superficial para difusión) o incrementan el espesor de la membrana alveolar-capilar afectan de modo adverso la capacidad de difusión de los pulmones.

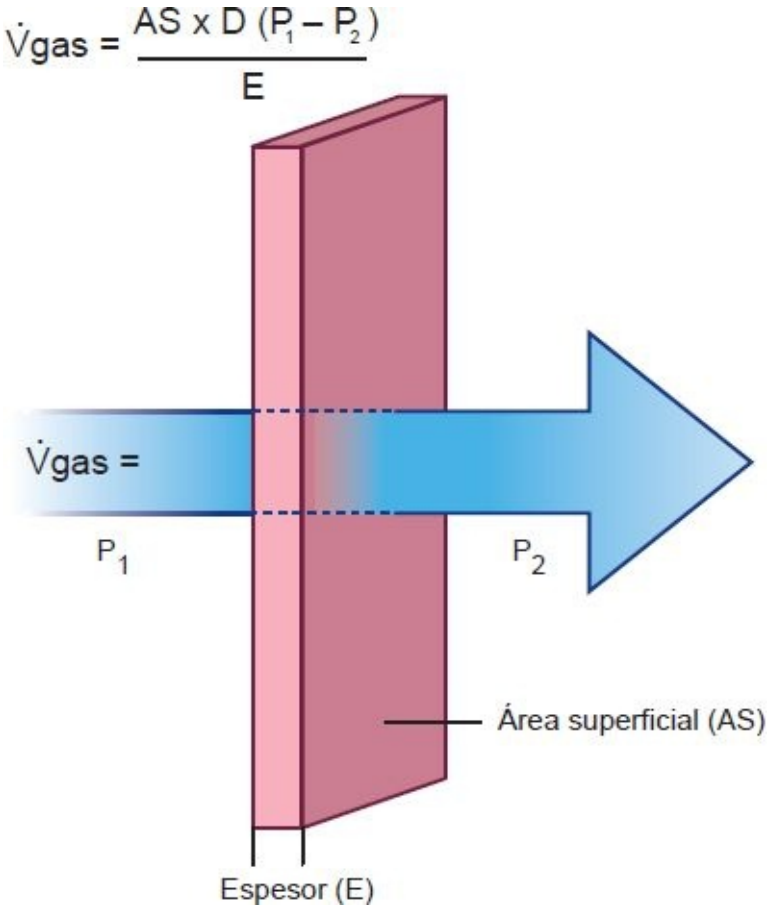


FIGURA 35-21 • La ley de Fick de la difusión establece que la difusión de un gas (Vgas) a través de la hoja de tejido se relaciona con el área superficial (AS) del tejido, la constante de difusión (D) del gas y la diferencia de presión parcial (P1 – P2) en cualquier lado del tejido, y es inversamente proporcional al espesor (E) del tejido.

La remoción de un pulmón, por ejemplo, reduce a la mitad la capacidad de difusión. El espesor de la membrana alveolar-capilar y la distancia para difusión se incrementan en personas con edema pulmonar o neumonía. Las características del gas y su peso molecular y solubilidad constituyen el coeficiente de difusión y determinan qué tan rápido se difunde un gas por las

membranas respiratorias. Por ejemplo, el dióxido de carbono se difunde 20 veces más rápido que el oxígeno como resultado de su mayor solubilidad en las membranas respiratorias.

La capacidad de difusión proporciona una medida de la tasa de transferencia de gas en los pulmones por gradiente de presión parcial. Dado que no puede medirse la diferencia inicial alveolar-capilar para el oxígeno, se utiliza el monóxido de carbono (CO) para determinar la capacidad de difusión. Medir CO tiene varias ventajas:

- Su captación no está limitada por la difusión o el flujo sanguíneo.
- En esencia, no hay CO en la sangre venosa.
- Su afinidad hacia la hemoglobina es 210 veces la del oxígeno, lo que asegura que su presión parcial será esencialmente cero en el capilar pulmonar.

La técnica más común para realizar esta medición es la *prueba de respiración simple*, que consiste en respirar CO diluido una sola vez y mantener la respiración 10 segundos. La capacidad de difusión puede calcularse mediante el volumen pulmonar y el porcentaje de CO en los alvéolos al comienzo y al final de haber mantenido la respiración por 10 segundos.

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono

Aunque los pulmones se encargan del intercambio de gases con el medio externo, es la sangre la que transporta estos gases entre los pulmones y los tejidos corporales. La sangre lleva oxígeno y dióxido de carbono en estado disuelto físicamente y en combinación con hemoglobina. El dióxido de carbono se convierte también en bicarbonato y se transporta en esa forma.

El oxígeno y dióxido de carbono disueltos ejercen una presión parcial que se designa de la misma manera que las presiones parciales en el estado gaseoso. En el entorno clínico, las mediciones de gas sanguíneo se emplean para determinar la presión parcial del oxígeno (PO_2) y dióxido de carbono (PCO_2)en la sangre. En general, la sangre arterial se utiliza para medir gases sanguíneos. La sangre venosa no se utiliza porque los niveles venosos de oxígeno y dióxido de carbono reflejan las demandas metabólicas de los tejidos y no la función de intercambio de gas de los pulmones. Por lo general, la PO_2 de la sangre arterial está arriba de 80 mm Hg, mientas que la PCO_2 está en un intervalo de 35 mm Hg a 45 mm Hg (tabla 35-3). En general, los GSA son lo

mismo o casi lo mismo que la presión parcial de los gases en los alvéolos. La PO_2 arterial se escribe con frecuencia como PaO_2 y la PO_2 alveolar como PAO_2, con los mismos tipos de designaciones que se utilizan para PCO_2. En este texto se emplean PO_2 y PCO_2 para designar los niveles arterial y alveolar de los gases.

TABLA 35-3 INTERVALOS DE GAS SANGUÍNEO ARTERIAL

PARÁMETRO	INTERVALO
1. pH = ácido o base	7,35–7,45
2. PCO_2 = presión parcial de dióxido de carbono	35–45 mm Hg
3. HCO_3^- = bicarbonato	22–26 mEq/l
4. PO_2 = presión parcial de oxígeno	80–100 mm Hg

Transporte de oxígeno

El oxígeno se transporta en 2 formas:

- En combinación química con hemoglobina.
- En estado disuelto.

La hemoglobina lleva cerca del 98% al 99% del oxígeno en la sangre y es el principal transportador de oxígeno. Del 1% al 2% restante del oxígeno se lleva en estado disuelto. Sólo la forma disuelta del oxígeno pasa por la pared capilar, se difunde por la membrana celular y se hace a sí mismo accesible para el empleo en el metabolismo celular. El contenido de oxígeno (medido en ml/100 ml) de sangre incluye el oxígeno llevado por la hemoglobina y el que está en estado disuelto.

Transporte de hemoglobina. La hemoglobina es un portador de oxígeno muy eficiente. La hemoglobina con oxígeno ligado se llama *oxihemoglobina*. Cuando se elimina el oxígeno, se llama *hemoglobina desoxigenada* o *reducida*. Cada gramo de hemoglobina lleva cerca de 1,34 ml de oxígeno cuando está saturada del todo. Ésto significa que una persona con un nivel de hemoglobina de 14 g/100 ml lleva 18,8 ml de oxígeno por 100 ml de sangre.

En los pulmones, el oxígeno se mueve por la membrana alveolar-capilar, a través del plasma y hacia los eritrocitos, en donde forma un enlace débil y reversible con la molécula de hemoglobina. En los pulmones normales, este proceso es rápido. Por tanto, incluso con una frecuencia cardíaca rápida, la

hemoglobina está casi completamente saturada con oxígeno durante el poco tiempo que pasa en los capilares pulmonares. Cuando el oxígeno sale de los capilares en respuesta a las necesidades de los tejidos, la saturación de hemoglobina disminuye. Cuando la sangre sale del lado izquierdo del corazón está saturado cerca del 95% al 97%. Luego, cuando la sangre venosa mixta regresa al lado derecho del corazón, decrece a alrededor del 75% de saturación.

Oxígeno disuelto. La presión parcial del oxígeno representa el nivel de oxígeno disuelto en el plasma. La cantidad de oxígeno disuelto depende de su presión parcial y su solubilidad en el plasma. En el pulmón normal a 760 mm Hg de presión atmosférica, la PO_2 de la sangre arterial es aproximadamente 100 mm Hg. La solubilidad del oxígeno en el plasma es fija y muy pequeña. Por cada 1 mm Hg de PO_2 presente, 0,003 ml de oxígeno se disuelven en 100 ml de plasma. Esto significa que a una PO_2 arterial normal de 100 mm Hg, la sangre lleva sólo 0,3 ml de oxígeno disuelto en cada 100 ml de plasma. Esta cantidad (cerca del 1%) es muy pequeña, comparada con la que puede llevarse en una cantidad igual de sangre cuando el oxígeno se une a hemoglobina.

Sin embargo, esta pequeña cantidad puede volverse un modo de transporte decisivo en casos de intoxicación por CO, cuando la mayor parte de los sitios de hemoglobina están ocupados por CO y no están disponibles para transportar oxígeno. La utilización de una cámara hiperbárica, en la que el 100% de oxígeno puede administrarse a presiones atmosféricas altas, incrementa la cantidad de oxígeno que puede llevarse en estado disuelto y se utiliza en personas con quemaduras graves, en especial las que impactan el sistema respiratorio, y en aquellas que presentan múltiples tipos de heridas, como las inmunodeprimidas o que tienen diabetes con problemas de cicatrización.

Afinidad de enlace de la hemoglobina con el oxígeno. La eficiencia del sistema de transporte de hemoglobina depende de la capacidad de la molécula de hemoglobina para unirse al oxígeno en los pulmones y liberarlo cuando se requiera en los tejidos. El oxígeno que permanece unido a la hemoglobina no participa en el metabolismo tisular. El término *afinidad* alude a la capacidad de la hemoglobina para unirse al oxígeno. La hemoglobina se une al oxígeno con más facilidad cuando se incrementa su afinidad y se libera más fácilmente cuando disminuye su afinidad.

La molécula de hemoglobina se compone de 4 cadenas polipeptídicas con un grupo hem que contiene hierro. Dado que el oxígeno se une al átomo de

hierro, cada molécula de hemoglobina puede enlazarse a 4 moléculas de oxígeno cuando se satura por completo. El oxígeno se une beneficiando a los grupos hem en la molécula de hemoglobina. Después que la primera molécula de oxígeno se une a la hemoglobina, la molécula experimenta un cambio en su forma. Como resultado, la segunda y tercera moléculas se unen más fácilmente, y el enlace de la cuarta molécula es aún más fácil. De un modo similar, la descarga de la primera molécula de oxígeno mejora la descarga de la siguiente molécula, y así sucesivamente. De este modo, la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno cambia con la saturación de hemoglobina.

La afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno se ve afectada también por el pH, la concentración del dióxido de carbono y la temperatura corporal. Se une al oxígeno más fácilmente en condiciones de pH incrementado (alcalosis), concentración reducida de dióxido de carbono y temperatura corporal reducida, y se libera con mayor facilidad si se reduce el pH (acidosis), aumenta la concentración de dióxido de carbono y si hay fiebre. Por ejemplo, el metabolismo tisular incrementado genera dióxido de carbono y ácidos metabólicos, y por tanto, disminuye la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno. El calor es también un subproducto del metabolismo tisular, lo que explica el efecto de la fiebre en el enlace de oxígeno.

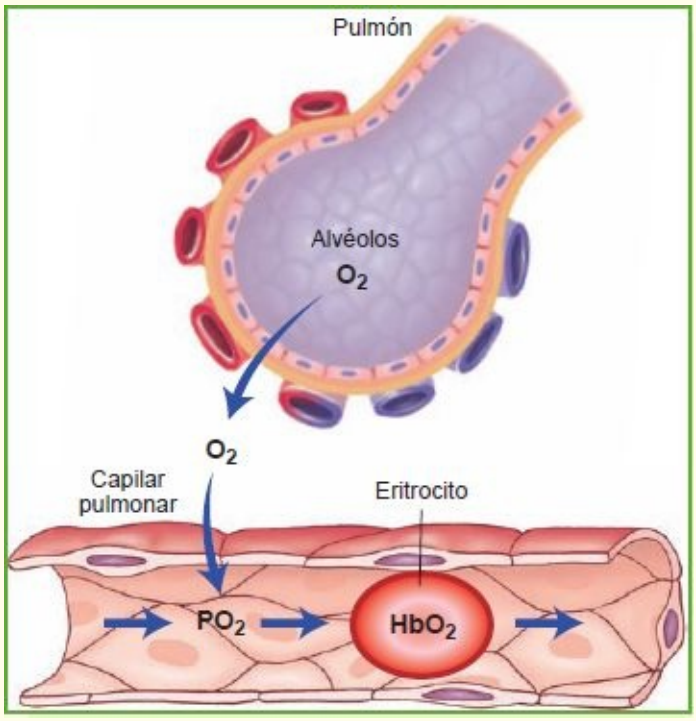
Los eritrocitos contienen un intermediario metabólico llamado *2,3-difosfoglicerato* (*2,3-DFG*) que afecta asimismo la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno. Un incremento en 2,3-DFG mejora la descarga de oxígeno de la hemoglobina en el nivel tisular. Las condiciones que incrementan 2,3-DFG son el ejercicio, la hipoxia que se presenta a gran altitud y la enfermedad pulmonar crónica[1].

Curva de disociación del oxígeno. La relación entre el oxígeno transportado en combinación con hemoglobina y la PO_2 de la sangre se describe mediante la *curva de disociación oxígenohemoglobina*, que se muestra en la figura 35-22. El eje de las *x* de la gráfica ilustra la PO_2 u oxígeno disuelto. Refleja la presión parcial del oxígeno en los pulmones (es decir, la PO_2 es aproximadamente 100 mm Hg cuando se respira aire ambiente, pero puede subir a 200 mm Hg o más cuando se respira aire enriquecido con oxígeno). El eje *y* izquierdo ilustra la saturación de hemoglobina o la cantidad de oxígeno que se lleva en la hemoglobina. El eje *y* derecho ilustra el contenido de oxígeno o cantidad total del contenido de oxígeno que se lleva en la sangre.

Comprensión

El transporte de oxígeno

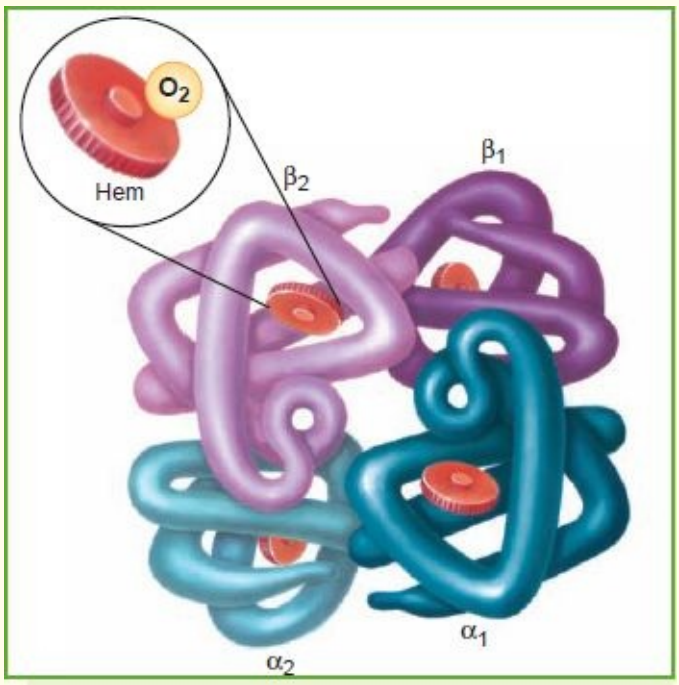
Todos los tejidos corporales dependen del oxígeno (O_2) que es transportado en la sangre para satisfacer sus neces idades metabólicas. El oxígeno se lleva en 2 formas: disuelto y unido a hemoglobina. Cerca de un 98% del O_2 se transporta en la hemoglobina y el 2% restante en estado disuelto. El oxígeno disuelto es la única forma que se difunde a través de las membranas celulares y produce una presión parcial (PO_2) que, a su vez, impulsa la difusión. El transporte de O_2 conlleva (1) transferencia desde los alvéolos hasta los capilares pulmonares en el pulmón, (2) enlace de hemoglobina y transporte, y (3) la disociación de hemoglobina en los capilares tisulares.



Transferencia de alvéolos a capilares

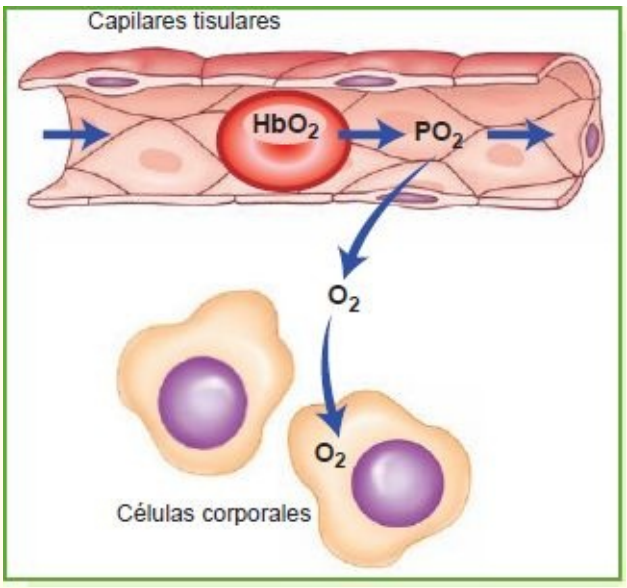
En el pulmón, el O2 se mueve de los alvéolos a los capilares pulmonares cuando se disuelve un gas. Su movimiento tiene lugar a lo largo de un gradiente de concentración. Se mueve desde los alvéolos, en donde la presión parcial de PO2 es aproximadamente 100 mm Hg, hasta el extremo venoso de los capilares pulmonares con su concentración de O2 más baja

y menor PO2. El O2 disuelto se mueve con tal rapidez entre los alvéolos y los capilares pulmonares, que en el extremo arterial del capilar la PO2 es casi la misma que en los alvéolos, si no es que exactamente la misma.



Enlace y transporte de hemoglobina

El oxígeno, que es relativamente soluble en plasma, depende de la hemoglobina para transportarse en la sangre. Una vez que se ha difundido el oxígeno en los capilares pulmonares, se mueve con rapidez hacia los eritrocitos y se une de manera reversible a la hemoglobina para formar HbO2. La molécula de hemoglobina contiene 4 unidades hem, cada una capaz de unirse a una molécula de oxígeno. La hemoglobina está 100% saturada cuando las 4 unidades están ocupadas y, en general, está cerca de un 97% saturada en la sangre arterial sistémica. La capacidad de la sangre para llevar O2 depende de las concentraciones de hemoglobina y la capacidad de los pulmones para oxigenar ésta.



Disociación de oxígeno en los pulmones

La disociación o liberación de O2 de la hemoglobina tiene lugar en los capilares tisulares en donde PO2 es menor que la de la sangre arterial. Cuando el oxígeno se disocia de la hemoglobina, se disuelve en el plasma y luego se mueve hacia los tejidos donde la PO2 es menor que en los capilares. La afinidad de la hemoglobina hacia O2 se ve afectada por el contenido de dióxido de carbono (PCO2) en la sangre y su temperatura de pH y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DFG), un subproducto de la glucólisis en los eritrocitos. En condiciones de alta demanda metabólica, en la que PCO2 se incrementa y el pH se reduce, disminuye la afinidad de la hemoglobina. Durante la demanda metabólica reducida, cuando la PCO2 disminuye y aumenta el pH, se reduce la afinidad.

La curva de disociación del oxígeno en forma de S tiene una porción superior plana que representa la unión del oxígeno con la hemoglobina en los pulmones y una porción inclinada que representa su liberación en los tejidos capilares (figura 35-22A). La forma S de la curva refleja el efecto que la saturación de oxígeno tiene en la conformación de la molécula de hemoglobina y su afinidad hacia el oxígeno. En cerca de 100 mm Hg de la PO_2, se presenta una meseta. En este punto la hemoglobina está saturada en cerca de un 98%. Incrementar la PO_2 alveolar arriba de este nivel no aumenta la saturación de hemoglobina. Incluso a grandes altitudes, cuando se reduce de modo considerable la presión parcial del oxígeno, la hemoglobina permanece

relativamente bien saturada. En 60 mm Hg de PO_2, por ejemplo, la hemoglobina aún está saturada alrededor del 89%.

La porción inclinada de la curva de disociación, entre 60 mm Hg y 40 mm Hg, representa la remoción de oxígeno de la hemoglobina a medida que se mueve por los capilares tisulares. Esta porción de la curva refleja una transferencia considerable de oxígeno de la hemoglobina a los tejidos con sólo una pequeña caída en la PO_2. Esto asegura un gradiente para que el oxígeno se mueva hacia las células corporales. Por lo regular, los tejidos remueven alrededor de 5 ml de oxígeno por 100 ml de sangre y la hemoglobina de la sangre venosa mixta está saturada casi un 75% cuando retorna al lado derecho del corazón. En esta porción de la curva de disociación (saturación <75%), la tasa a que se libera el oxígeno de la hemoglobina se determina en gran medida por la captación tisular. Durante el ejercicio extenuante, por ejemplo, las células de los músculos podrían eliminar tanto como 15 ml de oxígeno por 100 ml de sangre de la hemoglobina.

La hemoglobina puede considerarse como un sistema amortiguador que regula la entrega de oxígeno a los tejidos. Para que funcione como tal, la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno debe cambiar con las necesidades metabólicas de los tejidos. Este cambio se representa mediante un desplazamiento a la derecha o a la izquierda en la curva de disociación (figura 35-22B). Un desplazamiento a la derecha indica que la PO_2 tisular es mayor para un determinado nivel de saturación de hemoglobina y representa afinidad reducida de la hemoglobina hacia el oxígeno en alguna PO_2 dada. Por lo general, es causado por afecciones que reflejan un aumento del metabolismo tisular, como la fiebre o la acidosis, o por un incremento en PCO_2. La gran altitud y afecciones como insuficiencia pulmonar, paro cardíaco y anemia grave causan también que la curva de disociación del oxígeno se desplace a la derecha. Un desplazamiento a la izquierda en la curva de disociación del oxígeno representa una mayor afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno. Ésto sucede en situaciones relacionadas con una disminución en el metabolismo tisular, como alcalosis, descenso de la temperatura corporal y niveles de PCO reducidos. El grado de desplazamiento puede determinarse mediante la P_{50}, o la presión parcial del oxígeno que se requiere para alcanzar una saturación del 50% de hemoglobina. Volviendo a la figura 35-23B, la curva de disociación a la izquierda tiene una P de aproximadamente 20 mm Hg; la curva normal, una P_{50} de 26 mm Hg, y la curva a la derecha, una P_{50} de 39 mm Hg.

El contenido de oxígeno (medido en ml/dl) representa la cantidad total de oxígeno llevada en la sangre, que incluye el oxígeno disuelto y el que se transporta en la hemoglobina (figura 35-22C). La cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina se determina por la concentración de hemoglobina (en g/dl), la capacidad de enlace a oxígeno de la hemoglobina (1,34 ml O_2/g de hemoglobina) y la saturación porcentual de ésta. El conteni do de oxígeno disuelto es el producto de la solubilidad del oxígeno (0,0003 ml O/dl) por la PO_2 podría tener una PO_2y un nivel de saturación de hemoglobina. Así, una persona anémica normales, pero un contenido reducido de oxígeno, dada la cantidad más baja de hemoglobina para unirse al oxígeno.

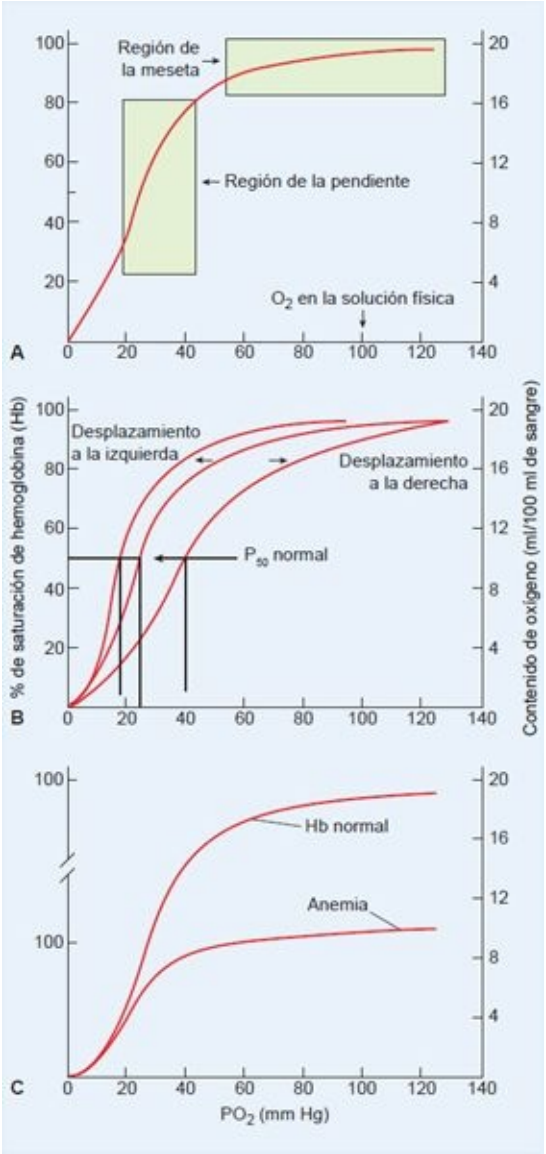


FIGURA 35-22 • Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. (**A**) El área del cuadro izquierdo

representa la porción inclinada de la curva en donde el oxígeno se libera de la hemoglobina (Hb) hacia los tejidos y el área del cuadro superior la meseta de la curva donde el oxígeno se localiza sobre la hemoglobina en el pulmón. (**B**) El efecto de la temperatura corporal, PCO_2 arterial y pH en la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno como se indica mediante un desplazamiento en la curva y la posición de la P^{50}. Un desplazamiento de la curva a la derecha debido a un incremento en la temperatura o PCO o disminución de pH favorece la liberación de oxígeno hacia los tejidos. Una disminución de la temperatura o PCO_2 o incremento del pH desplaza la curva a la izquierda y tiene el efecto contrario. La P_{50} es la presión parcial del oxígeno requerida para saturar el 50% de la hemoglobina con oxígeno. (**C**) Efecto de la anemia en la capacidad portadora de oxígeno de la sangre. La hemoglobina puede saturarse por completo, pero se reduce el contenido de oxígeno en la sangre.

Transporte de dióxido de carbono

El dióxido de carbono se transporta en la sangre en 3 formas:

- Como dióxido de carbono disuelto (10%).
- Unido a hemoglobina (30%).
- Como bicarbonato (60%).

El equilibrio acidobásico se ve afectado por la cantidad de dióxido de carbono disuelto y el nivel de bicarbonato en la sangre.

Cuando el dióxido de carbono se forma durante el proceso metabólico, se difunde de las células hacia los espacios tisulares y luego hacia los capilares. La presión parcial del gas y su coeficiente de solubilidad (0,03 ml/100 ml/1 mm Hg de PCO_2) determinan la cantidad de dióxido de carbono disuelto que puede llevarse en el plasma. El dióxido de carbono es 20 veces más soluble en plasma que el oxígeno. Así, el estado disuelto desempeña un papel mayor en el transporte de dióxido de carbono, en comparación con el oxígeno.

La mayor parte del dióxido de carbono se difunde hacia los eritrocitos, donde forma ácido carbónico o se combina con la hemoglobina. El *ácido carbónico* (H_2CO_3) se forma cuando el dióxido de carbono se combina con agua ($CO_2 + H_2O = H^+ + HCO^-_3$). El proceso se cataliza por una enzima llamada *anhidrasa carbónica*, que se presenta en grandes cantidades en los eritrocitos; ésta, incrementa la tasa de la reacción entre el dióxido de carbono y el agua en casi 5 000 veces. El ácido carbónico se ioniza con facilidad para formar iones bicarbonato (HCO^-) e hidrógeno (H^+). El ion hidrógeno se combina con la hemoglobina, que es una poderosa solución amortiguadora acidobásico, y el ion bicarbonato se difunde hacia el plasma en intercambio por un ion cloruro. Este intercambio es posible gracias a una proteína especial portadora de bicarbonato-cloruro en la membrana del eritrocito. Como resultado del desplazamiento de bicarbonato-cloruro, el contenido de cloruro

y agua del eritrocito es mayor en las sangre venosa que en la arterial.

Además de la reacción mediada por la anhidrasa carbónica con agua, el dióxido de carbono reacciona directamente con la hemoglobina para formar *carbaminohemoglobina*. La combinación de dióxido de carbono con hemoglobina es una reacción reversible relacionada con un enlace débil. Esto permite el transporte de dióxido de carbono de los tejidos a los pulmones, donde se libera hacia los alvéolos para intercambio con el medio externo. La liberación de oxígeno de la hemoglobina en los tejidos mejorará el enlace del dióxido de carbono a la hemoglobina. En los pulmones, la combinación de oxígeno con hemoglobina desplaza dióxido de carbono. El enlace de dióxido de carbono a hemoglobina se determina por la naturaleza ácida de esta última. El enlace con dióxido de carbono ocasiona que la hemoglobina se vuelva un ácido más fuerte. En los pulmones, la hemoglobina altamente ácida tiene una menor tendencia a formar carbaminohemoglobina y el dióxido de carbono se libera de la hemoglobina hacia los alvéolos. En los tejidos, la liberación de oxígeno de la hemoglobina provoca que la hemoglobina sea menos ácida; así, se incrementa su capacidad para combinarse con dióxido de carbono y formar carbaminohemoglobina.

RESUMEN

La oxigenación de la sangre y la remoción del dióxido de carbono son las principales funciones de los pulmones. El intercambio de gas pulmonar se divide de manera convencional en 3 procesos: ventilación, o el flujo de gases hacia los alvéolos de los pulmones; perfusión, o movimiento de sangre por los capilares pulmonares adyacentes, y

difusión, o transferencia de gases entre los alvéolos y los capilares pulmonares.

La ventilación es el movimiento de aire entre la atmósfera y los pulmones; la perfusión es el flujo de sangre hacia dentro y fuera de las porciones de intercambio de gas del pulmón. La ventilación pulmonar se refiere al intercambio total de gases entre la atmósfera y los pulmones, y la alveolar a la ventilación en la porción de intercambio de gas de los pulmones. La distribución de la ventilación alveolar y el flujo de sangre capilar pulmonar varían con el volumen pulmonar y la posición del cuerpo. En la posición recta y a volúmenes pulmonares altos, la ventilación es mayor en las partes más bajas de los pulmones. En esta posición se produce también una disminución del flujo sanguíneo hacia las partes superiores del pulmón, que resulta de la distancia arriba del nivel del corazón y la presión arterial media baja en la circulación pulmonar. La eficiencia del intercambio de gas requiere comparar la ventilación y la perfusión, de modo que entren a los pulmones cantidades iguales de aire y sangre a la porción respiratoria de los pulmones. Dos condiciones interfieren con la comparación de la ventilación y la perfusión: el espacio de aire muerto, en el que las áreas de los pulmones son ventiladas pero no perfundidas y la derivación, en la que las áreas de los pulmones son perfundidas pero no ventiladas.

La difusión de gases en los pulmones se ve afectada por 4 factores: el área superficial disponible para difusión; el espesor de la membrana alveolar-capilar, por la que se difunden los gases; las diferencias en la presión parcial del gas en cualquier lado de la membrana y las características de difusión del gas.

La sangre transporta oxígeno a las células y devuelve dióxido de carbono a los pulmones. El oxígeno se transporta de 2 maneras: en combinación química con hemoglobina y físicamente disuelto en plasma (PO_2). La hemoglobina, un portador ciente de oxígeno, participa en el transporte de entre el 98% y el 99% del oxígeno. La relación entre el oxígeno transportado en combinación con hemoglobina y la curva de disociación oxígeno-hemoglobina describe la PO_2 de la sangre. El dióxido de carbono es llevado en 3 formas: unido a hemoglobina (30%), dióxido de carbono disuelto (10%) y bicarbonato (60%).

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar el control neural de los músculos respiratorios, que controlan la respiración, con el del músculo cardíaco, que controla la acción de bombeo del corazón.
- Trazar la integración del reflejo tusígeno del estímulo con la expulsión explosiva del aire que constituye la tos.
- Definir la disnea y enlistar 3 tipos de afecciones en las que ésta se presenta.

A diferencia del corazón, que tiene propiedades rítmicas inherentes y puede latir de modo independiente del sistema nervioso, los músculos que controlan la respiración requieren entrada continua desde el sistema nervioso. El movimiento del diafragma, músculos intercostales, esternocleidomastoideos y otros músculos accesorios que controlan la ventilación está integrado por neuronas localizadas en el puente de Varolio y la médula. En conjunto, estas neuronas se denominan *centro respiratorio* (figura 35-23).

Centro respiratorio

Consiste en 2 agregados bilaterales, densos, de neuronas respiratorias. En el inicio de la inspiración y expiración estas neuronas incorporan impulsos aferentes a las respuestas motoras de los músculos respiratorios. El primer grupo, o dorsal, de neuronas en el centro respiratorio tiene que ver sobre todo con la inspiración. Estas neuronas controlan la actividad de los nervios frénicos que inervan el diafragma e impulsan al segundo grupo, o ventral, de neuronas respiratorias. Se cree que integran la entrada sensorial de los pulmones y las vías respiratorias a la respuesta ventilatoria. El segundo grupo de neuronas, que contiene neuronas inspiratorias y espiratorias, controla las neuronas motoras espinales de los músculos intercostales y abdominales.

Las propiedades de marcapasos del centro respiratorio resultan del ciclo de los 2 grupos de neuronas respiratorias: el *centro neumotáxico* en la protuberancia (puente de Varolio) superior y el *centro apnéustico* en la protuberancia inferior (figura 35-23). Estos 2 grupos de neuronas contribuyen a la función del centro respiratorio en la médula. El centro apnéustico tiene un

efecto excitatorio en la inspiración y tiende a una inspiración prolongada. El centro penumotáxico desactiva la inspiración y ayuda en el control de la frecuencia respiratoria y el volumen inspiratorio. Las lesiones cerebrales que dañan la conexión entre ambos centros derivan en un patrón de respiración irregular, que consiste en jadeos inspiratorios prolongados interrumpidos por esfuerzos espiratorios.

En el centro respiratorio los axones de las neuronas cruzan en la línea media y descienden en las columnas ventrolaterales de la médula espinal. Las vías que controlan la espiración y la inspiración están separadas espacialmente en la médula, igual que las vías que transmiten reflejos especializados (es decir, tos e hipo) y el control voluntario de la ventilación. Sólo en el nivel de la médula espinal se encuentran los impulsos ventilatorios integrados para producir una respuesta refleja.

Regulación de la respiración

El control de la respiración tiene componentes automáticos y voluntarios. La regulación automática de la ventilación se controla mediante la entrada de 2 tipos de sensores o receptores: quimiorreceptores y receptores pulmonares. Los primeros monitorean los niveles sanguíneos de oxígeno, dióxido de carbono y pH, y ajustan la ventilación para cumplir con las necesidades metabólicas cambiantes del cuerpo. Los receptores pulmonares monitorean los patrones de respiración y la función pulmonar.

La regulación voluntaria de la ventilación integra la respiración con los actos voluntarios como hablar, soplar y cantar. Estos actos, que son iniciados por la corteza motora y premotora, causan una suspensión temporal de la respiración automática. Los componentes automático y voluntario de la respiración son regulados por impulsos aferentes transmitidos al centro respiratorio desde varias fuentes. La entrada aferente desde los centros cerebrales superiores se pone en evidencia por el hecho de que una persona puede alterar de manera consciente la profundidad y frecuencia de respiración. La fiebre, el dolor y la emoción ejercen su influencia a través de los centros cerebrales inferiores. Los aferentes vagales de los receptores sensoriales en los pulmones y las vías respiratorias se integran en el área dorsal del centro respiratorio.

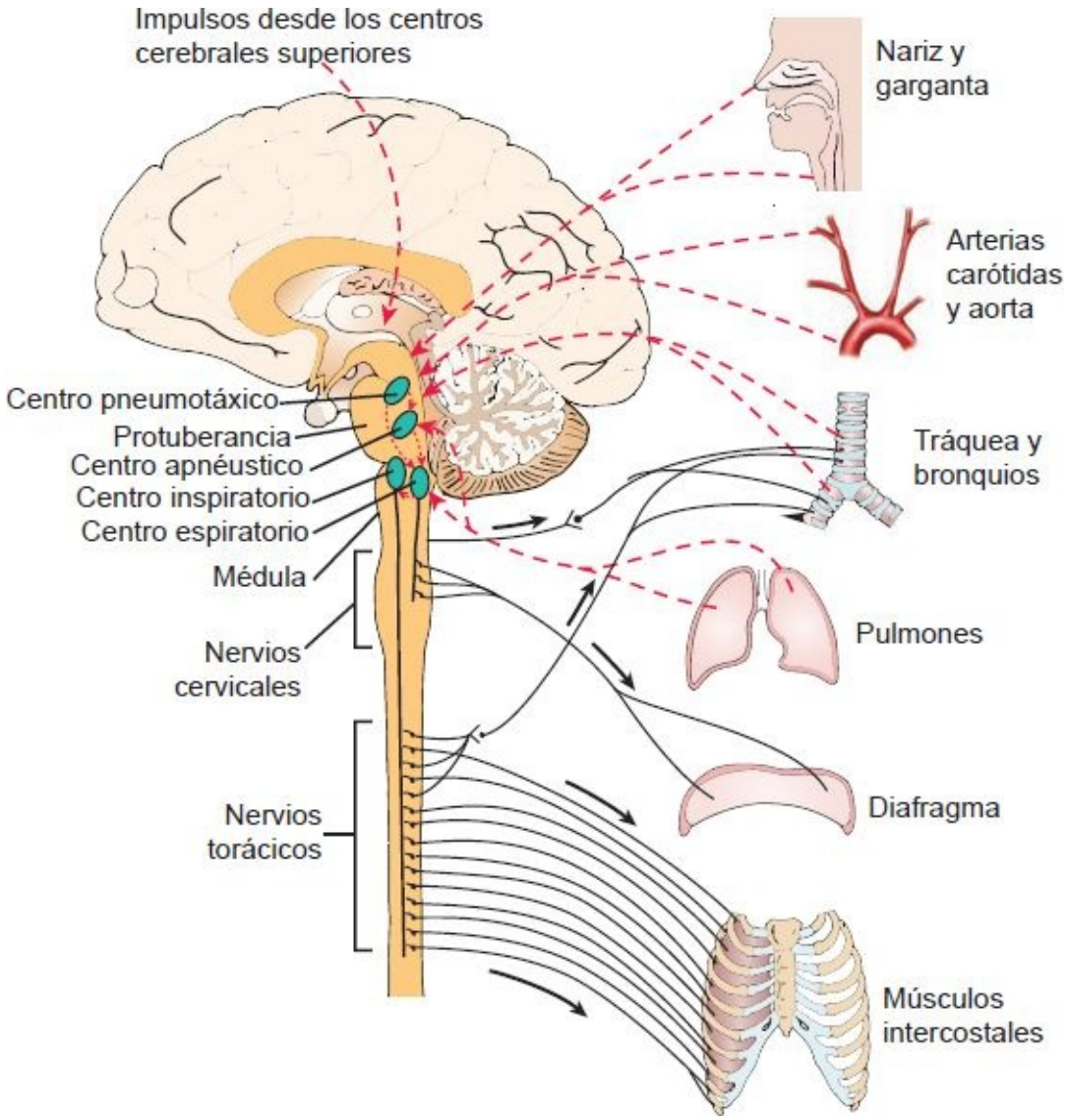


FIGURA 35-23 • Esquema de la actividad en el centro respiratorio. Los impulsos que viajan sobre neuronas aferentes (líneas discontinuas) se comunican con las neuronas centrales, que activan las neuronas aferentes que alimentan a los músculos de la respiración. Los movimientos respiratorios pueden alterarse mediante varios estímulos

Quimiorreceptores

Las necesidades tisulares de oxígeno y la remoción de dióxido de carbono se regulan mediante quimiorreceptores que monitorean los niveles sanguíneos de estos gases. La entrada desde estos sensores se transmite al centro respiratorio y la ventilación se ajusta para mantener los GSA dentro de un rango normal.

Existen 2 tipos de quimiorreceptores: centrales y periféricos. Los quimiorreceptores más importantes para detectar cambios en la PCO_2 de la sangre son los *quimiorreceptores centrales*, que se localizan en las regiones

quimiosensibles, cerca del centro respiratorio, en la médula. Están rodeados de líquido extracelular cerebral y responden a cambios en su concentración de iones hidrógeno (H^+). Esta composición del líquido extracelular está gobernada por el líquido cerebroespinal (LCE), el flujo sanguíneo local y el metabolismo tisular. De éstos, el LCE es en apariencia el más importante; está separado de la sangre por la barrera hematoencefálica, la que permite la libre difusión de dióxido de carbono pero no de bicarbonato (HCO_3^-) o H^+. Con rapidez, el dióxido de carbono se combina con agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que se disocia en H^+ y HCO^-_3. Cuando sube la PCO_2, el dióxido de carbono de la sangre se difunde hacia el LCE, liberando H^+, que luego estimula los quimiorreceptores. Los quimiorreceptores centrales son en extremo sensibles a cambios de corto plazo en la PCO_2. Un incremento en los niveles de PCO_2 produce un aumento de la ventilación, que alcanza su máximo más o menos en un minuto y luego disminuye si el nivel de PCO_2 permanece elevado. Así, las personas que de manera crónica presentan niveles elevados de PCO_2 ya no responden a este estímulo para ventilación incrementada, sino que dependen del estímulo proporcionado por una disminución en los niveles de PO_2 sanguíneo. En general, esto se presenta en personas que tienen EPOC, y se denomina narcosis por CO.

Los *quimiorreceptores periféricos* se localizan en los cuerpos carotídeo y aórtico, que se encuentran en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y en el arco de la aorta, respectivamente (figura 35-23). Estos quimiorreceptores monitorean los niveles de oxígeno sanguíneo arterial. Aunque los quimiorreceptores periféricos monitorean también el dióxido de carbono, desempeñan un papel mucho más importante en el monitoreo de niveles de oxígeno. Estos receptores ejercen poco control sobre la ventilación hasta que la PO_2 cae por debajo de 60 mm Hg. Así, la hipoxia es el estímulo principal para la ventilación en quienes presentan niveles crónicos elevados de dióxido de carbono. Si a estas personas se les administra el tratamiento de oxígeno a un nivel suficiente para incrementar la PO_2 arriba de la necesaria para estimular los quimiorreceptores periféricos, su ventilación podría sufrir una reducción grave.

Receptores pulmonares

Los receptores de la pared pulmonar y torácica monitorean el estado de respiración en términos de la resistencia de vías respiratorias y la expansión pulmonar. Existen 3 tipos de receptores pulmonares: receptores de

estiramiento, irritación y yuxtacapilares.

Los *receptores de estiramiento* se localizan en las capas de músculo liso de las vías respiratorias conductoras. Responden a cambios de presión en las paredes de las vías respiratorias. Cuando se inflan los pulmones, estos receptores inhiben la inspiración y promueven la espiración. Son importantes para establecer los patrones de respiración y minimizar el trabajo de respirar ajustando la frecuencia respiratoria y V_T para acomodar cambios en la distensibilidad pulmonar y la resistencia de las vías respiratorias.

Los *receptores de irritación* se localizan entre las células epiteliales de las vías respiratorias. Son estimulados por gases nocivos, humo de cigarro, polvo inhalado y aire frío. La estimulación de estos receptores origina la restricción de vías respiratorias y un patrón de respiración rápida, poco profunda. Es probable que este patrón de respiración proteja los tejidos respiratorios de efectos dañinos de inhalantes tóxicos. Se considera también que la estimulación mecánica de estos receptores podría asegurar expansión pulmonar más uniforme al iniciar suspiros y bostezos periódicos. También es posible que estén relacionados con la respuesta de broncoconstricción que se presenta en algunas personas con asma bronquial.

Los *receptores yuxtacapilares* o *J* se localizan en la pared alveolar, cerca de los capilares pulmonares. Se piensa que detectan la congestión pulmonar. Podrían ser responsables de la respiración rápida, poco profunda, que tiene lugar en el edema pulmonar, embolismo pulmonar y neumonía[6].

Reflejo tusígeno

La tos es un reflejo mediado neuralmente que protege los pulmones de acumulación de secreciones y de la entrada de sustancias irritantes y destructivas. Es uno de los mecanismos de defensa primarios del tracto respiratorio. El reflejo tusígeno se inicia mediante receptores localizados en la pared bronquial que son muy sensibles a sustancias irritantes y a la presencia de secreciones en exceso. Los impulsos aferentes de estos receptores se transmiten por el nervio vago al centro medular, que integra la respuesta de tos.

El acto de toser requiere por sí mismo inspiración rápida de un gran volumen de aire (por lo general, cerca de 2,5 l), seguida del cierre rápido de la glotis y la contracción forzada de los músculos abdominales y espiratorios. Cuando estos músculos se contraen, las presiones intratorácicas se elevan a niveles de 100 mm Hg o más. En este punto, la apertura rápida de la glotis

origina una expulsión explosiva de aire.

Muchas condiciones pueden interferir con el reflejo tusígeno y su función protectora. El reflejo se deteriora en personas cuyos músculos abdominales o respiratorios son débiles, problema que puede ser causado por enfermedades que provocan debilidad o parálisis muscular, por inactividad prolongada o como resultado de intervención quirúrgica relacionada con estos músculos. El descanso en la cama interfiere con la expansión del tórax y limita la cantidad de aire que puede introducirse a los pulmones en la preparación para toser, lo que hace que la tos sea débil e ineficaz. Las enfermedades que evitan el cierre efectivo de la glotis y los músculos laríngeos interfieren con la producción de un marcado incremento en la presión intratorácica que se requiere para la tos efectiva. La presencia de un tubo nasogástrico, por ejemplo, podría evitar el cierre de la estructura del vía respiratoria superior y podría fatigar a los receptores para el reflejo tusígeno que se localizan en el área. El reflejo tusígeno se afecta también cuando existe función reducida de los centros medulares que, en el cerebro, integran este reflejo. La interrupción del aspecto de integración central del reflejo tusígeno puede surgir como resultado de enfermedad de esta parte del cerebro o la acción de fármacos que reducen la actividad del centro de la tos.

Disnea

Es una sensación subjetiva que incluye la percepción de dificultad para respirar y la reacción a esa sensación. Con frecuencia, los términos *disnea, sofocación y dificultad para respirar (DPR)* se emplean de modo intercambiable. La disnea se observa en por lo menos 3 estados principales de enfermedad cardiopulmonar:

- Enfermedades pulmonares primarias, como neumonía, asma y enfisema.
- Cardiopatía caracterizada por congestión pulmonar.
- Trastornos neuromusculares, como miastenia grave y distrofia muscular, que afectan los músculos respiratorios.

Aunque la disnea suele relacionarse con la enfermedad respiratoria, en ciertas personas se presenta también sólo durante el ejercicio, lo que se denomina trastorno reactivo de vías respiratorias inducido por ejercicio o asma inducida por ejercicio.

La causa de la disnea se desconoce, pero para explicar la sensación se han propuesto 4 tipos de mecanismos:

- Estimulación de receptores pulmonares.
- Mayor sensibilidad a cambios en la ventilación percibidos a través de mecanismos del sistema nervioso central.
- Capacidad ventilatoria o reserva de respiración reducidas.
- Estimulación de receptores neurales en las fibras musculares de los intercostales y el diafragma, y de receptores en las articulaciones esqueléticas.

El primero de los mecanismos sugeridos es la estimulación de los receptores pulmonares. Estos receptores son estimulados por la contracción del músculo liso bronquial, el estiramiento de la pared bronquial, la congestión pulmonar y las condiciones que disminuyen la distensibilidad pulmonar. La segunda categoría se centra en los mecanismos del sistema nervioso central que transmiten información a la corteza en relación con la debilidad muscular respiratoria o una discrepancia entre el esfuerzo incrementado de respirar y la contracción muscular respiratoria inadecuada. El tercer tipo de mecanismos se enfoca en una reducción de la capacidad ventilatoria o reserva respiratoria. Por lo general, una reducción de la reserva respiratoria (es decir, ventilación voluntaria máxima que no se utiliza durante una determinada actividad) a menos del 65% al 75% se correlaciona bien con la disnea. El cuarto mecanismo posible es la estimulación de los receptores del músculo y la articulación en la musculatura respiratoria debido a una discrepancia en la tensión generada por estos músculos y el V_T que resulta. Una vez estimulados, estos receptores transmiten señales que dan lugar a una apreciación de la discrepancia respiratoria. Al igual que otros síntomas subjetivos, como la fatiga y el dolor, la disnea es difícil de cuantificar, porque depende de la percepción que tenga una persona del problema.

El método más común para medir la disnea es una determinación retrospectiva subjetiva del nivel de actividad diaria en que una persona experimenta la enfermedad. Para este empleo están disponibles varias escalas. Una de éstas utiliza 4 grados de disnea para evaluar la discapacidad. La escala análoga visual podría emplearse para evaluar la dificultad respiratoria que se presenta con una determinada actividad, como caminar una cierta distancia. La escala análoga visual consiste en una línea continua (con frecuencia, 10 cm de longitud) con descriptores como «fácil respirar» en un extremo y «muy difícil respirar» en el otro. La persona evaluada selecciona un punto en la escala que describe la percepción de su disnea.

El tratamiento de la disnea depende de la causa. Por ejemplo, personas con deterioro de la función respiratoria podrían necesitar tratamiento de

oxígeno, y aquellas con edema pulmonar podrían requerir medidas para mejorar la función cardíaca. Los métodos para disminuir la ansiedad, reentrenamiento de la respiración y medidas de conservación de la energía podrían emplearse para reducir la sensación subjetiva de disnea.

RESUMEN

El sistema respiratorio requiere entrada continua desde el sistema nervioso. El movimiento del diafragma, músculos intercostales y otros músculos respiratorios se controla mediante las neuronas del centro respiratorio localizado en la protuberancia y la médula. El control de la respiración tiene componentes automáticos y voluntarios. La regulación automática de la ventilación se controla mediante 2 tipos de receptores: receptores pulmonares, que protegen las estructuras respiratorias, y quimiorreceptores, que monitorean la función de intercambio de gas de los pulmones para detectar cambios en los niveles sanguíneos de dióxido de

carbono, oxígeno y pH. Existen 3 tipos de receptores pulmonares: de estiramiento, que monitorean la inflación del pulmón; de irritación, que protegen contra los efectos dañinos de inhalantes tóxicos y receptores J que, se cree, detectan la congestión pulmonar. Hay 2 grupos de quimiorreceptores: centrales y periféricos. Los quimiorreceptores centrales son los más importantes para detectar cambios en los niveles de dióxido de carbono y los quimiorreceptores periféricos, que funcionan en la detección de niveles de oxígeno sanguíneo arterial.

El control respiratorio voluntario se requiere para integrar la respiración y acciones como hablar, soplar y cantar. Estos actos, que se inician mediante la corteza motora y premotora, causan suspensión temporal de la respiración automática. El reflejo tusígeno protege a los pulmones de la acumulación de secreciones y de la entrada de sustancias irritantes y

destructivas; es uno de los mecanismos de defensa primarios del tracto respiratorio. La disnea es una sensación subjetiva de la dificultad para respirar que se observa en trastornos cardíacos, pulmonares y neuromusculares que afectan los músculos respiratorios.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Calcule la *presión parcial* del oxígeno (PO_2) en los alvéolos y una presión atmosférica a nivel del mar (760 mm Hg); Denver, Colorado, a 1,66 km (621 mm Hg), y Berthoud Pass, Colorado a 3,81 Km (477 mm Hg). Considere que la concentración de oxígeno es del 21% y la presión de vapor de agua en los pulmones es del 47 mm Hg.
2. Use el coeficiente de solubilidad para el oxígeno y la curva de disociación del oxígeno ilustrada en la figura 35-22 para contestar las siguientes preguntas:
   A. ¿Cuál es la saturación de hemoglobina a una gran altitud en la que la presión barométrica es 500 mm Hg? (considere que el oxígeno representa el 21% de los gases totales).
   B. En general, se recomienda que la saturación de hemoglobina de personas con enfermedad pulmonar crónica se mantenga en aproximadamente un 89% a un 90% cuando están recibiendo oxígeno complementarios de flujo bajo. ¿Cuál sería su PO2 en este nivel de saturación de hemoglobina y cuál es el fundamento para mantener la PO2 en este nivel?
   C. ¿Cuál es el contenido de oxígeno de una persona con un nivel de hemoglobina de 6 g/dl que está respirando aire ambiente?
   D. ¿Cuál es el contenido de oxígeno de una persona con intoxicación por CO que está recibiendo el 100% de oxígeno a presión de 3

atmósferas en una cámara hiperbárica? Considere que la mayor parte de la hemoglobina de la persona está saturada con CO.

Referencias

1. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: WB Saunders.
2. Nogee L. M. (2010). Surfactant deficiency disorders: SP-B and ABCA3. In McCormack F. X., Panos R. J., Trapnell B. C. (Eds.), *Molecular basis of pulmonary disease: Insights from rare lung disorders* (Chapter 11). New York, NY: Springer.
3. Panos R. J., Bridges J. P. (2010). Mutations in surfactant protein C and interstitial lung disease. In McCormack F. X., Trapnell B. C., Panos R. J. (Eds.), *Molecular bases of pulmonary disease: Insights from rare lung disorders* (pp. 133–166). New York: Springer.
4. Ware L. B., Koyama T., Billheimer D., et al. (2010). Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest* 137(2), 288–296.
5. Andreoli T., Benjamin I., Griggs R., et al. (Eds.) (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine*. (8th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
6. West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Infecciones, neoplasias y trastornos pediátricos de vías respiratorias

36

Sheila Grossman

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS
- Resfriado común
  - *Etiología y patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Tratamiento*
- Rinosinusitis
  - *Etiología y patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
  - *Complicaciones*
- Influenza
  - *Patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
  - *Inmunización contra la influenza*
  - *Influenza aviar (gripe aviar)*
  - *Influenza porcina (H1N1)*
- Neumonías
  - *Neumonía adquirida en la comunidad*

Neumonía intrahospitalaria
Neumonía en personas inmunocomprometidas
Neumonías bacterianas agudas (típicas)
Neumonía primaria atípica
Tuberculosis
Patogénesis
Diagnóstico
Tratamiento
Infecciones micóticas
Histoplasmosis
Coccidioidomicosis
Blastomicosis
CÁ;NCER PULMONAR
Subtipos histológicos y patogénesis
Cáncer pulmonar de células pequeñas
Cáncer pulmonar de células no pequeñas
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Tratamiento del cáncer pulmonar en adultos mayores
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN NIÑOS
Desarrollo de los pulmones
Desarrollo de la respiración en el feto y el neonato
Resistencia de las vías respiratorias
Volúmenes pulmonares e intercambio de gases
Control de la ventilación
Manifestaciones de enfermedades o infección respiratorias en el lactante o niño pequeño
Enfermedades respiratorias en el neonato
Síndrome de dificultad respiratoria
Displasia broncopulmonar
Infecciones respiratorias en niños
Infecciones de vía respiratoria superior
Infecciones de vías respiratorias inferiores
Signos de insuficiencia respiratoria inminente

Las enfermedades respiratorias son una de las razones más comunes para acudir al médico, ingresar a un hospital y de inactividad forzada entre todos los grupos de edades. El resfriado común, aunque no suele ser grave, es una causa frecuente de ausentismo laboral o escolar. La neumonía es la sexta causa

de muerte en Estados Unidos, en particular entre adultos mayores e individuos con inmunodepresión[1]. Además, es la primera causa de muerte entre niños en el mundo[2]. La tuberculosis se mantiene como una de las enfermedades que ocasionan más muertes en todo el mundo: afecta a un tercio de la población mundial[3]. Una gran cantidad de personas padece tuberculosis (TB) resistente a varios fármacos y muchas están inmunocomprometidas. Las personas inmunocomprometidas sufren todo tipo de infecciones bacterianas, virales y micóticas. Las infecciones micóticas que se detectan con más frecuencia incluyen histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis. El cáncer pulmonar aún es la causa principal de muerte por cáncer a nivel mundial[4]. Los niños con infecciones de vía respiratoria superior e inferiores representan un gran número de visitas al médico de atención primaria. Los lactantes prematuros, en especial los que padecen síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN), tienen alto riesgo de padecer infecciones respiratorias crónicas y otras complicaciones como displasia broncopulmonar.

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía intrahospitalaria y la neumonía en individuos inmunocomprometidos en términos de patógenos, manifestaciones y pronóstico.
- Describir las propiedades inmunitarias del bacilo de la tuberculosis y distinguir entre tuberculosis primaria y tuberculosis reactivada con base en su fisiopatología.

Las vías respiratorias son susceptibles a procesos infecciosos causados por varios microorganismos. Las infecciones afectan el tracto respiratorio superior (es decir, nariz, bucofaringe y laringe), el tracto respiratorio inferior (es decir, vías respiratorias inferiores y pulmones), o las vía respiratoria superior e inferior. En la mayor parte de los casos, los signos y síntomas de infecciones de vías respiratorias dependen de la función de la estructura afectada, la gravedad del proceso infeccioso y la edad y el estado general de salud de la persona. En esta sección del capítulo el análisis se centra en el resfriado común, la rinosinusitis, la influenza, la neumonía, la tuberculosis y

las infecciones pulmonares micóticas. Las infecciones respiratorias agudas infantiles se tratan en la última sección del capítulo.

Los virus son la causa más frecuente de infecciones de vías respiratorias. Son capaces de causar infecciones que van desde un resfriado que remite solo, hasta neumonía que pone en peligro la vida. Aún más, las infecciones virales dañan el epitelio bronquial, obstruyen las vías respiratorias y ocasionan infecciones bacterianas secundarias. Cada una de las especies virales tiene su propio patrón de afectación de las vías respiratorias. Por ejemplo, los rinovirus crecen mejor de 33 °C a 35 °C y permanecen estrictamente confinados en la vía respiratoria superior[5]. Los virus pueden desplazarse de la cavidad nasal a la vía respiratoria superior uniéndose a la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1). Las personas con respuesta inmunitaria comprometida son más susceptibles a tener un virus que cause problemas graves de intercambio de gases o ventilación[6].

Otros microorganismos, como bacterias (p. ej., neumococos, estafilococus), micobacterias (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*), hongos (p. ej., *Histoplasma capsulatum* [histoplasmosis], *Coccidioides immitis* [coccidioidomicosis] y *Blastomyces dermatitidis* [blastomicosis]) y microorganismos oportunistas (p. ej., *Pneumocystis jirovecii*) también producen infecciones pulmonares. A su vez, muchas de estas infecciones causan morbilidad y mortalidad significativas.

Resfriado común

Es una infección viral de la vía respiratoria superior. Es más frecuente que otras infecciones de vías respiratorias. La mayor parte de los adultos padece 2 o 3 resfriados al año, en tanto que los niños en edad escolar promedio pueden sufrir hasta 6 u 8 al año[6].

Etiología y patogénesis

Aunque inicialmente se pensó que era causado por un solo «virus del frío» o por un grupo de ellos, ahora se sabe que el resfriado común se relaciona con una diversidad de virus[6]. Los rinovirus son la causa más común de los resfríos. Otras causas virales incluyen los virus de la influenza, virus sincitial respiratorio (VSR), metapneumovirus humano (MPVh), coronavirus y adenovirus. La estación del año, la edad de la persona, el estado inmunitario y la exposición previa son factores importantes para identificar el tipo de virus que causa la infección y el tipo de síntomas que se manifiestan. Por ejemplo,

los brotes de resfriados debidos a rinovirus son más frecuentes cuando inicia el otoño y al final de la primavera. Los resfriados por VSR alcanzan un máximo en invierno y en los meses de la primavera, y las infecciones por adenovirus y coronavirus son más frecuentes durante el invierno y los meses de primavera. Las infecciones por VSR y virus de paragripal son más comunes y graves en menores de 3 años de edad. Las infecciones se presentan con menor frecuencia y síntomas más leves con el avance de la edad hasta los 65 años de edad. A menudo, los virus de paragripal producen síntomas en las vías respiratorias inferiores con las primeras infecciones, pero estos síntomas son menos intensos con las reinfecciones.

Los «virus del resfriado» se diseminan con rapidez de persona a persona. Los niños son los principales reservorios de los virus del resfriado y a menudo adquieren un nuevo virus de otro niño en la escuela o la guardería. Los dedos son los principales medios de propagación y la mucosa nasal y la superficie de la conectiva ocular son los portales más comunes para la entrada del virus. El período más contagioso comprende los primeros 3 días después del inicio de los síntomas y el período de incubación se aproxima a 5 días[7]. El aerosol del resfriado que se disemina al toser o estornudar es mucho menos importante que la propagación a través del contacto directo con las mucosas por contacto de los dedos con los virus que se encuentran en superficies contaminadas y su traslado a las membranas nasales y los ojos[7, 8].

Manifestaciones clínicas

El padecimiento suele iniciar con una sensación de sequedad y rigidez que afecta sobre todo la nasofaringe. A esto le sigue la excesiva producción de secreciones nasales y lagrimeo, lo que a menudo se denomina rinitis. Las secreciones casi siempre son transparentes y acuosas. Las mucosas del tracto respiratorio superior se enrojecen e inflaman. A menudo hay flujo posnasal, que irrita la faringe y laringe, y causa amigdalitis y ronquera. La persona afectada a veces sufre cefalea y malestar general. En los casos graves, hay escalofrío, fiebre y cansancio. El proceso de la enfermedad suele remitir solo y dura alrededor de 5 o 6 días[6, 7]. No obstante, los virus de las vías respiratorias son los causantes del 40% al 75% de casos de otitis media aguda en niños.

Tratamiento

El resfrío común es una enfermedad aguda y autolimitada en personas que, excepto por el resfriado, son saludables. Por lo tanto, el tratamiento de los

síntomas con reposo y fármacos anti-piréticos es todo lo que suele requerirse. Los antibióticos son inefectivos contra las infecciones virales y no se recomiendan. Hay muchos remedios que no requieren receta médica para tratar el resfriado común. Los antihistamínicos son fármacos que se expenden sin receta muy populares debido a su acción de secado de las secreciones nasales. Sin embargo, también pueden secar las secreciones bronquiales y empeorar la tos, y a veces causan mareos, somnolencia y trastornos del juicio. Si estos fármacos se administran con demasiada frecuencia durante muchos días, pueden causar síntomas de rebote. Además, no hay evidencia de que disminuyan la duración del resfrío. Los fármacos descongestionantes (es decir, fármacos simpaticomiméticos) pueden obtenerse sin receta médica como sprays y gotas nasales, y medicamentos orales para el resfrío. Estos fármacos contraen los vasos sanguíneos en la mucosa nasal inflamada y disminuyen la inflamación. El consumo indiscriminado de gotas y sprays nasales puede ocasionar inflamación nasal de rebote. Es posible que las preparaciones orales que contienen descongestionantes causen vasoconstricción sistémica e incremento de la presión arterial cuando se administran en dosis altas suficientes para aliviar la congestión nasal. Por consiguiente, las personas con hipertensión, cardiopatía, hipertiroidismo, diabetes mellitus y otros problemas de salud deben evitar tomar estos fármacos[6].

Existe controversia respecto al consumo de vitamina C para disminuir la incidencia y gravedad de los resfriados y la influenza. Algunos estudios encontraron que el consumo de vitamina C es provechoso y otros cuestionan su valor en la reducción de la gravedad de un resfriado común[8].

Rinosinusitis

Rinitis se refiere a la inflamación de los pasajes nasales y sinusitis es la inflamación de los senos paranasales. Si bien no se acepta de modo universal, se ha sugerido que la palabra *rinosinusitis* es el término más exacto para lo que comúnmente se conoce como *sinusitis*. La base son 2 hechos clave: la mucosa de las cavidades nasales y los senos paranasales están recubiertos con una capa de membrana mucosa continúa, y con frecuencia las infecciones de la vía respiratoria superior preceden o se presentan junto con infecciones de los senos[7].

Los senos paranasales son sacos de aire que se forman durante la embriogénesis a partir de una serie de crestas y surcos dentro de la cápsula cartilaginosa que rodea la cavidad nasal en formación. Conforme el desarrollo

avanza, los sacos de estos surcos se revisten con epitelio ciliado respiratorio e invaden los huesos faciales que los rodean para convertirse en los senos principales. Cada seno mantiene comunicación constante con la cavidad nasal por orificios angostos u *ostia*. Los senos se designan según el hueso en que se localizan: frontal, etmoides, maxilar y esfenoidal (figura 36-1A). Los *senos frontales* se abren en el meato medio de la cavidad nasal. Los *senos etmoidales* consisten en 3 a 15 celdas de aire en cada lado del etmoides, cada una de las cuales tiene una vía distinta a la cámara nasal. Todos los senos etmoidales, frontales y maxilares anteriores drenan en la cavidad nasal a través de un pasaje angosto llamado *complejo osteomeatal* (figura 36-1B). Por esta configuración anatómica, cualquier defecto en el seno etmoidal anterior puede obstruir el complejo osteomeatal y causar una enfermedad secundaria del seno frontal o maxilar[9, 10]. Los *senos maxilares* se ubican abajo del hueso orbital y arriba del paladar duro, y sus orificios se localizan superior y medialmente en el seno, un lugar que impide el drenaje. Los *senos esfenoidales* se sitúan justo anteriores a la fosa hipofisaria, atrás de los senos etmoidales posteriores, con sus aberturas en la fosa esfenoetmoidal en la parte superior de la cavidad nasal (figura 36-1C).

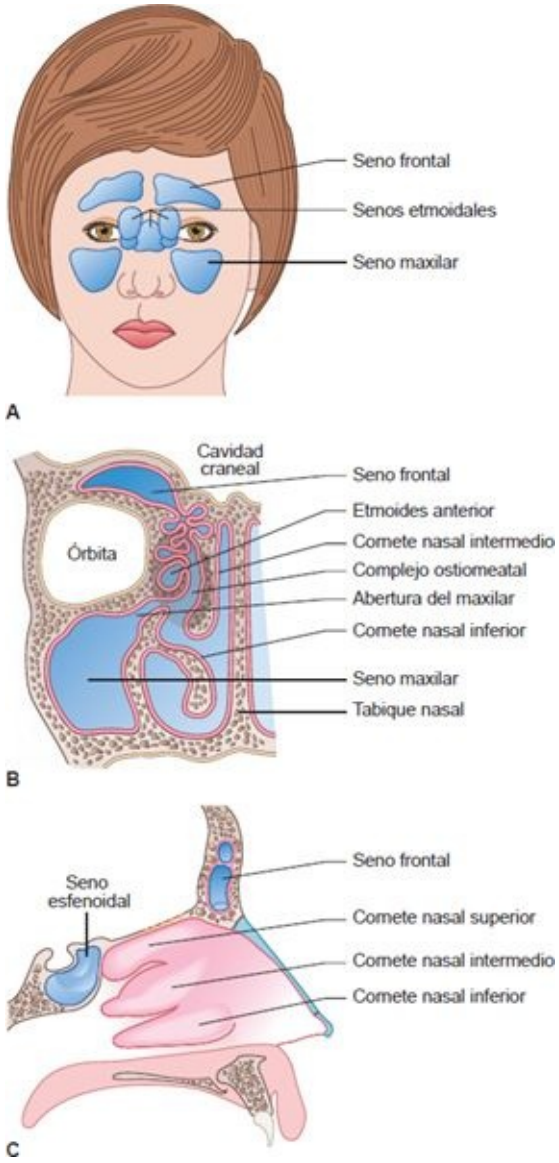


FIGURA 36-1 • Senos paranasales. (**A**) Vista frontal que muestra los senos frontales, etmoidales y maxilares. (**B**) Corte transversal de la cavidad nasal (vista anterior). El área sombreada es el complejo ostiomeatal, que es la vía final común para el drenaje de los senos anteriores etmoidales, frontales y maxilares. (**C**) Pared lateral, cavidad nasal izquierda en la que se muestran los senos esfenoidales frontales y los cornetes nasales superior, medio e inferior.

Cada seno está revestido por una superficie mucosa que se prolonga con la de los pasajes nasales. Un mecanismo de depuración mucociliar activo ayuda a desplazar el líquido y los microorganismos fuera de los senos y hacia la cavidad nasal. La depuración mucociliar, junto con los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos, ayuda a mantener los senos estériles. El bajo contenido de oxígeno en los senos propicia el crecimiento de microorganismos, daña las defensas locales y altera la función de las células

inmunitarias.

Etiología y patogénesis

Las causas más comunes de rinosinusitis son padecimientos que obstruyen los orificios angostos que drenan los senos[7]. Hay más de 110 diferentes serotipos antigénicos, de modo que es muy posible reinfectarse uno mismo después con un virus de un resfriado común[6]. Lo más frecuente es que la rinosinusitis se desarrolle cuando una infección de la vía respiratoria superior o rinitis alérgica, que causa inflamación de la mucosa, obstruye los orificios y daña el mecanismo de depuración mucociliar. Los pólipos nasales también pueden obstruir los orificios sinusales y facilitar la infección de los senos. Las infecciones relacionadas con pólipos nasales se autoperpetúan porque la irritación constante de la infección puede facilitar el crecimiento de los pólipos. El barotraumatismo ocasionado por cambios en la presión barométrica, como los que experimentan los pilotos, aeromozas y demás personal de aeronaves, puede deteriorar la ventilación en los senos y la depuración de secreciones. La natación, el buceo y el abuso de descongestionantes nasales son otras causas de irritación sinusal y drenaje insuficiente.

La rinosinusitis se clasifica en aguda, subaguda y crónica[9]. La rinosinusitis aguda puede ser de origen viral, bacteriano o una combinación de bacterias y virus, y durar de 5 a 7 días en el caso de rinosinusitis viral aguda y hasta 4 semanas en el de la rinosinusitis bacteriana aguda[9]. La rinosinusitis aguda recurrente se define como 4 o más episodios de enfermedad aguda en un período de 12 meses. La rinosinusitis subaguda dura de 4 semanas a menos de 12 semanas, en tanto que la rinosinusitis crónica persiste más de 12 semanas. La rinosinusitis bacteriana aguda muy a menudo es resultado de infecciones con *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*[6, 11].

En la rinosinusitis crónica, los microorganismos anaeróbicos, incluidas especies de *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* y *Prevotella*, tienden a predominar, solos o combinados con aeróbicos como especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus aureus*[6]. Se ha observado que las personas con rinosinusitis crónica y otitis media y efusión tienen cúmulos de *Pseudomonas aeruginosa*, la cual forma una biocapa en varias áreas del oído, la nariz y la garganta[12]. Este hallazgo de la presencia de biocapas con infecciones crónicas de oído, nariz y garganta apoya los signos y síntomas causados por inflamación crónica relacionada con otitis, rinosinusitis y efusión crónicas[12]. En las personas que están inmunodeprimidas (p. ej., individuos con infección

por virus de inmunodeficiencia humana [VIH]), los senos pueden infectarse con especies gramnegativas y hongos oportunistas. En este grupo, en particular los que padecen neutropenia prolongada secundaria a quimioterapia, la enfermedad podría tener un curso fulminante e incluso mortal[9].

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de rinosinusitis viral aguda a menudo son difíciles de diferenciar de los del resfriado común y la rinitis alérgica. Incluyen dolor facial, cefalea, secreción nasal purulenta, pérdida del olfato y fiebre. Antecedentes de un resfriado común anterior y la presencia de drenaje nasal purulento, dolor al flexionarse, dolor maxilar unilateral y dolor dental son frecuentes cuando los senos maxilares están afectados. Los síntomas de rinosinusitis viral aguda suelen resolverse dentro de 5 a 7 días sin tratamiento médico[6]. Síntomas que empeoran después de 5 a 7 días o persisten más de 10 días, o que están fuera de proporción con los que usualmente se relacionan con una infección de vías respiratoria superior de origen viral sugieren rinosinusitis bacteriana aguda[9]. Las personas inmunocomprometidas, como aquéllas con leucemia, anemia aplásica, trasplante de médula ósea o infección por VIH, a menudo se presentan con fiebre de origen desconocido, rinorrea o edema facial. Con frecuencia, otros signos de inflamación como secreción purulenta están ausentes.

En individuos con rinosinusitis crónica, los únicos síntomas pueden ser obstrucción nasal, sensación de plenitud en los oídos, goteo posnasal, ronquera, tos crónica, pérdida del gusto y el olfato, o disnea[12]. Con frecuencia se observa que estos síntomas son más resultado de los mediadores, como histamina, bradicinina, prostaglandina o interleucina, que del virus. A menudo no hay dolor sinusal. En cambio, la persona se queja de cefalea sorda y constante. Los individuos con rinosinusitis crónica podrían padecer episodios de rinosinusitis aguda concurrentes. Los cambios epiteliales que tienen lugar durante las formas aguda y subaguda de rinosinusitis casi siempre son reversibles, pero los cambios en la mucosa que acompañan a la rinosinusitis crónica a menudo son irreversibles.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de rinosinusitis suele basarse en los síntomas y la exploración física que incluye inspección de nariz y garganta[9 a 11]. Es necesario distinguir entre cefalea por sinusitis y de otro tipo. Por lo general, flexionarse hacia adelante, toser o estornudar intensifica la cefalea por sinusitis. Los hallazgos

de la exploración física en una sinusitis bacteriana aguda comprenden edema de los cornetes nasales, costras nasales y purulencia de la cavidad nasal[11]. Puede recurrirse a radiografías y tomografía computarizada (TC) de los senos. Los rastreos con TC suelen reservarse para diagnósticos de rinosinusitis crónica o para excluir complicaciones. Los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) se reservan para casos en los que se sospechan neoplasias, sinusitis crónica antigua o sinusitis micótica[9].

El tratamiento de la rinosinusitis depende de la causa e incluye consumo apropiado de antibióticos, fármacos mucolíticos y medidas para aliviar los síntomas. Alrededor de 2 terceras partes de las personas con rinosinusitis bacteriana aguda mejoran sin tratamiento con antibióticos. La mayor parte de las personas con infección de la vía respiratoria superior de origen viral mejora en menos de 7 días. Por lo tanto, la antibioticoterapia se limita a las personas cuyos síntomas persisten más de 7 días y las que presentan 2 o más manifestaciones de rinosinusitis bacteriana aguda (es decir, secreción nasal purulenta; dolor maxilar, dental o facial sobre todo si es unilateral; sensibilidad unilateral maxilar; o empeoramiento de los síntomas después de mejoría inicial), o para quienes tienen síntomas graves[7]. Además de la antibioticoterapia, el tratamiento de la rinosinusitis aguda incluye medidas para promover el drenaje adecuado mediante la reducción de la congestión nasal. Para este propósito pueden utilizarse descongestionantes orales o tópicos. El consumo de descongestionantes intranasales debe limitarse a 3 a 5 días para prevenir la vasodilatación de rebote. Los antihistamínicos tienden a secar las secreciones y no se recomiendan como tratamiento coadyuvante en la rinosinusitis viral o bacteriana aguda. Es posible administrar fármacos mucolíticos, como guaifenesina, para adelgazar las secreciones. Los corticoesteroides tópicos pueden utilizarse para disminuir la inflamación en personas con rinitis alérgica o rinosinusitis. Las medidas no farmacológicas comprenden sprays nasales salinos, irrigación nasal y humidificación mediante neblina. Sin embargo, aunque no se han realizado estudios, la mayor parte de los médicos opina que los sprays y las irrigaciones nasales no son efectivos.

La intervención quirúrgica dirigida a corregir la obstrucción de los orificios osteomeatales podría recomendarse para personas con rinosinusitis crónica resistente a otras terapéuticas. Entre las indicaciones para intervención quirúrgica están la obstrucción nasal por pólipos y las deformidades nasales obstructivas.

Complicaciones

Por la cercanía de los senos con el cerebro y la pared de las órbitas, la sinusitis puede conducir a complicaciones intracraneales y orbitarias. Las complicaciones intracraneales se observan con más frecuencia con infección de los senos frontales y etmoidales debido a su proximidad con la duramadre y al drenaje de las venas desde el seno frontal al seno de la duramadre. Las complicaciones orbitarias van desde edema palpebral a celulitis orbitaria y formación de absceso subperióstico. Inflamación facial sobre los senos afectados, movimientos extraoculares anómalas, protrusión del globo ocular, edema periorbitario o cambios en el estado mental podrían ser indicios de complicaciones intracraneales y requieren atención médica inmediata[6].

Influenza

La influenza es una de las causas más importantes de infección de la vía respiratoria superior. En Estados Unidos, cerca del 10% al 20% de personas se diagnostica con influenza cada año y casi 20 000 mueren[13]. Las tasas de infección son más altos en los niños y los adultos mayores, pero las de enfermedad grave y muerte son más altas entre personas de 65 o más años de edad[13].

Los virus que causan influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, cuyos miembros se caracterizan por un genoma de ácido ribonucleico (ARN) segmentado y de una sola hebra[13]. Tres tipos de virus de la influenza causan epidemias en humanos: tipos A, B y C. La influenza A difiere en su capacidad para infectar diversas especies, incluidas especies de aves y mamíferos. El virus de la influenza A se divide en subtipos con base en 2 glucoproteínas de superficie: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA)[13]. La HA es una proteína de unión que permite que el virus entre a las células epiteliales en el tracto respiratorio y la NA facilita la reproducción viral desde la célula[13]. El contagio es resultado de la capacidad del virus de la influenza A para desarrollar nuevos subtipos de HA y NA contra los que la población no está protegida. Un cambio antigénico, el cual implica un ajuste genético mayor en cualquier antígeno, podría causar una infección epidémica o pandémica. Los cambios mínimos, llamados *deriva antigénica*, encuentran a la población parcialmente protegida por anticuerpos de reactividad cruzada. Las influenzas B y C sufren cambios antigénicos menos frecuentes que la influenza A, tal vez porque existen pocos virus relacionados en especies de mamíferos o aves[13].

Como en muchas infecciones virales del tracto respiratorio, la influenza es más contagiosa que las infecciones bacterianas de las vías respiratorias. En

contraste con los rinovirus, la transmisión tiene lugar cuando se inhalan los núcleos de las gotitas y no por tocar objetos contaminados. La mayor parte de las personas manifiesta síntomas de la enfermedad, lo que incrementa la probabilidad de contagio por propagación de las gotitas contagiosas. Los niños pequeños son los que tienen más probabilidad de infectarse y también de diseminar la infección. El período de incubación de la influenza es de 1 a 5 días, con 2 días como promedio. Las personas se vuelven infecciosas desde 1 día antes del inicio de los síntomas y aún lo son alrededor de 5 días después de que la enfermedad se manifiesta[13]. La diseminación del virus puede continuar por cerca de 3 semanas.

Patogénesis

Los virus de la influenza causan 3 tipos de infecciones: una infección de vías respiratorias sin complicaciones (rinotraqueítis), neumonía viral e infección respiratoria viral seguida por una infección bacteriana. La influenza inicialmente se establece como infección de la vía respiratoria superior. Al hacerlo, el virus primero ataca y mata las células secretoras de mucosa, ciliadas y otras células epiteliales, lo que deja abiertos unos agujeros entre las células basales subyacentes y permite que el líquido extracelular se escape. Ésta es la razón de la rinorrea que es característica de esta fase de la infección. Si el virus se disemina a las vías respiratorias inferiores, la infección puede causar una amplia dispersión de células bronquiales y alveolares hacia abajo a la capa basal de una sola célula de espesor. Además, al comprometer las defensas naturales de las vías respiratorias, la infección por influenza propicia la adhesión de bacterias a las células epiteliales. La neumonía podría ser consecuencia de una patogénesis viral o de una infección bacteriana secundaria.

Manifestaciones clínicas

En las etapas iniciales, los síntomas de influenza a menudo son indistinguibles de otras infecciones virales. Hay un inicio repentino de fiebre y escalofrío, malestar general, mialgia, cefalea, secreción nasal acuosa profusa, tos improductiva y dolor de garganta[13]. Una característica distintiva de la influenza viral es el inicio repentino, a veces en 1min a 2 min, de malestar intenso. Los síntomas de la rinotraqueítis sin complicaciones suelen llegar a un máximo hacia los días 3 a 5 y desaparecen por los días 7 a 10. Los síntomas mencionados pueden ser causados por cualquiera de los virus de la influenza A o B. La infección por virus de la influenza C ocasiona síntomas similares a los

del resfriado común.

La neumonía viral se presenta como una complicación de la influenza, con más frecuencia en adultos mayores o personas con enfermedad cardiopulmonar. Sin embargo, se ha detectado en mujeres embarazadas y personas saludables e inmunocompetentes. Casi siempre se desarrolla en menos de 1 día después del inicio de la influenza y se caracteriza por progresión rápida de fiebre, taquipnea, taquicardia e hipotensión[13]. El curso clínico de la neumonía por influenza avanza con rapidez. Causa hipoxemia y muerte dentro de pocos días después del inicio. A menudo, los sobrevivientes padecen fibrosis pulmonar difusa.

Las complicaciones secundarias casi siempre incluyen sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía bacteriana[13]. Las personas que desarrollan neumonía bacteriana secundaria por lo general refieren que empezaban a sentirse mejor cuando experimentaron de nuevo fiebre, escalofríos violentos, dolor torácico pleural y tos productiva. Las causas más frecuentes de neumonía bacteriana secundaria son *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Esta forma de neumonía comúnmente produce menos taquipnea y por lo regular es más leve que la neumonía primaria por influenza. Es posible que los decesos relacionados con influenza sean consecuencia de neumonía, así como de exacerbaciones de padecimientos cardiopulmonares y otras enfermedades. El síndrome de Reye (hígado graso con encefalitis) es una complicación rara de la influenza, sobre todo en niños pequeños que recibieron ácido acetilsalicílico como fármaco antipirético.

Diagnóstico y tratamiento

El tratamiento apropiado para las personas con influenza depende del diagnóstico preciso y oportuno. El diagnóstico precoz puede disminuir el uso inapropiado de antibióticos y brinda la oportunidad de utilizar un fármaco antiviral. Las pruebas diagnósticas rápidas, que están disponibles para aplicarse en contextos ambulatorios, permiten a los proveedores de atención a la salud diagnosticar la influenza con más exactitud, considerar las opciones de tratamiento con más cuidado y vigilar el tipo de influenza y su prevalencia en la comunidad[13].

Los objetivos del tratamiento de la influenza están diseñados para restringir la infección a la vía respiratoria superior. El enfoque sintomático del tratamiento de la rinotraqueítis por influenza sin complicaciones se enfoca en reposar, abrigarse, controlar la fiebre y mantenerse muy bien hidratado. También pueden administrarse analgésicos y antitusígenos. El reposo

disminuye las necesidades corporales de oxígeno y reduce la frecuencia respiratoria y la oportunidad de propagar el virus de la vía respiratoria superior a la inferior. Abrigarse ayuda a conservar el epitelio respiratorio a una temperatura de 37 °C (o más alta, si hay fiebre), por lo que inhibe la replicación viral, que es óptima a 35 °C. Tomar grandes cantidades de líquidos asegura que la función del revestimiento del epitelio de las vías respiratorias no se afecte por la deshidratación. Los medicamentos antivirales pueden estar indicados para algunos pacientes. Los antibióticos antibacterianos deben reservarse para las complicaciones bacterianas.

Hay 4 fármacos antivirales para el tratamiento de la in fluen za: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir[14, 15]. Los fár macos antivirales de primera generación amantadina y rimantadina su efectividad es similar contra la influenza A, pero no contra la influenza B. Estos fármacos inhiben el desenrollamiento del ARN viral en las células del hospedero y evitan su replicación. Ambos fármacos son efectivos para prevenir la influenza A en grupos de alto riesgo y para el tratamiento de individuos que adquieren la enfermedad. Por desgracia, la resistencia a los fármacos se manifiesta con rapidez y las cepas que son resistentes a la amantadina también lo son a rimantadina. La amantadina estimula la liberación de catecolaminas, las cuales producen efectos colaterales en el sistema nervioso central, como ansiedad, depresión e insomnio.

Los fármacos antivirales de segunda generación zanamivir y oseltamivir son inhibidores de NA, una glucoproteína viral necesaria para la replicación y liberación viral. Estos fármacos, que están aprobados para tratar la infección de influenza aguda no complicada, son efectivos contra los virus tanto de la influenza A como de la B. El zanamivir y el oseltamivir producen menos resistencia que la amantadina y la rimantadina. El zanamivir se administra por vía nasal y el oseltamivir, por vía oral. El zanamivir causa broncoespasmo y no se recomienda para personas con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Para que sean efectivos, los fármacos antivirales deben administrarse dentro de las 48 h que siguen al inicio de los síntomas[13].

Inmunización contra la influenza

Como la influenza es tan contagiosa, la prevención descansa principalmente en la vacunación. La formulación de las vacunas tiene que cambiar cada año en respuesta a los cambios antigénicos en el virus de la influenza. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) actualiza cada año sus recomendaciones para la

composición de la vacuna. Las vacunas contra la influenza están contraindicadas en personas con hipersensibilidad anafiláctica al huevo u otros componentes de la vacuna, individuos con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré y personas con enfermedad febril aguda[16].

La efectividad de la vacuna contra la influenza en la prevención y disminución de los efectos de la infección de influenza depende sobre todo de la edad y la competencia inmunitaria de quien recibe la vacuna y de la compatibilidad entre las cepas del virus incluidas en la vacuna y los que circulan durante la estación de la influenza[16]. Cuando hay una buena compatibilidad, la vacuna es efectiva para prevenir la enfermedad en alrededor del 70% al 90% de personas saludables menores de 65 años de edad[16]. Fluzone High Dose es una nueva vacuna contra la influenza para adultos mayores de 65 años de edad[16].

En Estados Unidos se recomienda que todas las personas de 6 meses de edad y los adultos mayores se vacunen cada año contra la influenza[16]. Además, el ACIP recomienda una vacuna anual específicamente para las siguientes nuevas poblaciones de alto riesgo, vulnerables a las complicaciones graves relacionadas con la influenza: personas con IMC mayor de 40, nativos de Alaska y nativos americanos[16].

Influenza aviar (gripe aviar)

Es una infección causada por el virus de influenza aviar. Los hospederos normales de los virus de la influenza aviar son los pájaros y, en ocasiones, los cerdos. Estos virus de influenza se presentan naturalmente entre los pájaros[17]. Aunque estos portan los virus en su intestino, los virus no suelen afectarlos. Sin embargo, el virus es muy contagioso entre las especies aviares y puede infectar y matar aves domésticas, como pollos, patos y pavos. Las aves infectadas eliminan el virus en su saliva, secreciones nasales y heces. Las aves susceptibles se infectan cuando tienen contacto con secreciones o heces contaminadas. Las cepas aviares del virus de la influenza no suelen causar episodios de enfermedad en humanos a menos que haya ocurrido un ajuste del genoma del virus dentro de un hospedero mamífero intermedio como el cerdo[17]. En este contexto, se produce un virus que contiene características tanto de los mamíferos como de las aves a las que los seres humanos podrían no ser inmunes. Cabe destacar que muchas de las pandemias del pasado surgieron en Asia, donde grandes poblaciones de humanos viven en estrecha proximidad con patos, pollos y cerdos, lo que facilita el fenómeno del ajuste viral[17].

En fecha reciente se detectó un subtipo de la influenza A en extremo patógeno, H5N1, en aves de corral de países del este y sureste de Asia[17]. Si bien la cepa H5N1 es muy contagiosa de un ave a otra, la transmisión de un ser humano a otro es relativamente inefectiva y no se sostiene. El resultado es que sólo hay casos raros de transmisión de persona a persona. La mayor parte de los casos se presenta después de exposición a aves de corral infectadas o superficies contaminadas con excrementos de dichas aves. Como la infección en los seres humanos se vincula con un alto índice de mortalidad, hay una gran preocupación acerca de que la cepa H5N1 pueda mutar e inicie una pandemia. Las personas que contraen la influenza aviar suelen referir síntomas característicos de la influenza junto con infecciones oculares, neumonía y SDR agudo[17].

En la actualidad no hay en el comercio una vacuna que proteja a los humanos contra la gripe aviar. Las pruebas rápidas que se comercializan en la actualidad no son óptimamente sensibles o específicas para la detección del virus. La mayor parte de las cepas de la influenza asiática H5N1 es resistente a la amantadina y la rimantadina. Los inhibidores de NA, el oseltamivir y el zanamivir podrían ser efectivos si se administraran dentro de 48 h, pero se requieren más estudios para demostrar su eficacia.

Influenza porcina (H1N1)

En junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud identificó una pandemia mundial de influenza. Esta pandemia fue ocasionada por una influenza A conocida con influenza A de origen porcino (H1N1). H1N1 causó fiebres en extremo altas y fue especialmente grave en adultos menores de 25 años de edad. Es interesante hacer notar que los adultos mayores no tuvieron alto riesgo por H1N1 porque ellos tienden a padecer más infecciones como la influenza estacional. Este virus se disemina de humano a humano y por lo general se denomina gripe porcina. La mayoría de las personas afectadas por el virus no padeció enfermedad grave aunque algunos requirieron hospitalización y otros murieron. Los CDC recomiendan que la mayor parte de las personas se vacune contra H1N1.

Neumonías

El término *neumonía* describe la inflamación de las estructuras del parénquima pulmonar en el tracto respiratorio inferior, como los alvéolos y bronquiolos. En Estados Unidos se presenta un aproximado de 4 a 10 millones de casos

cada año[9]. La neumonía es la sexta causa principal de muerte en ese país y la causa más frecuente de muerte por enfermedad infecciosa[9]. Los agentes etiológicos incluyen agentes infecciosos y no infecciosos. La inhalación de humos irritantes o la aspiración del contenido gástrico, aunque mucho menos frecuentes que las causas infecciosas, pueden ocasionar neumonía grave.

Si bien la tasa de mortalidad por neumonía ha disminuido de forma significativa con los antibióticos, esta enfermedad aún es una causa inmediata importante de muerte entre adultos mayores y personas con enfermedades debilitantes[18]. Ha habido cambios leves en el espectro de microorganismos que causan neumonías infecciosas, incluidos un descenso de neumonías causadas por *S. pneumoniae* y un incremento de las ocasionadas por otros microorganismos como *Pseudomonas, Candida* y otros hongos y virus inespecíficos. Muchas de estas neumonías las padecen personas con defensas inmunitarias deterioradas, como las que reciben fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo de trasplante de médula ósea o individuos que toman medicamentos antiinflamatorios con frecuencia.

Debido al traslape en la sintomatología y los espectros cambiantes de los microorganismos infecciosos implicados, las neumonías se clasifican cada vez más con base en el entorno (comunidad u hospital donde se adquieren). Al aplicar esta clasificación, las neumonías pueden ser adquiridas en la comunidad o neumonías intrahospitalarias[6]. Las personas con función inmunitaria comprometida constituyen una preocupación especial en ambas categorías.

Las neumonías también se clasifican según el tipo de agente (típico o atípico) causante de la infección y la distribución de la infección (neumonía lobular o bronconeumonía). Las *neumonías típicas* se deben a infección por bacterias que se multiplican extracelularmente en los alvéolos y causan inflamación y exudación de líquidos en los espacios llenos de aire de los alvéolos (figura 36-2). Las *neumonías atípicas* son causadas por infecciones virales y micoplasmas que afectan el tabique alveolar y el intersticio pulmonar. Producen menos síntomas y hallazgos físicos notables que la neumonía bacteriana. Por ejemplo, no hay infiltración alveolar ni esputo purulento, leucocitosis y consolidación lobular en los estudios de imagen del tórax.

Las neumonías bacterianas agudas se clasifican como neumonía lobular o bronconeumonía, con base en su patrón anatómico de distribución (figura 36-3). En general, *neumonía lobular* se refiere a la consolidación de una parte o de todo un lóbulo pulmonar, y *bronconeumonía* significa consolidación irregular que afecta más de un lóbulo (figura 36-4).

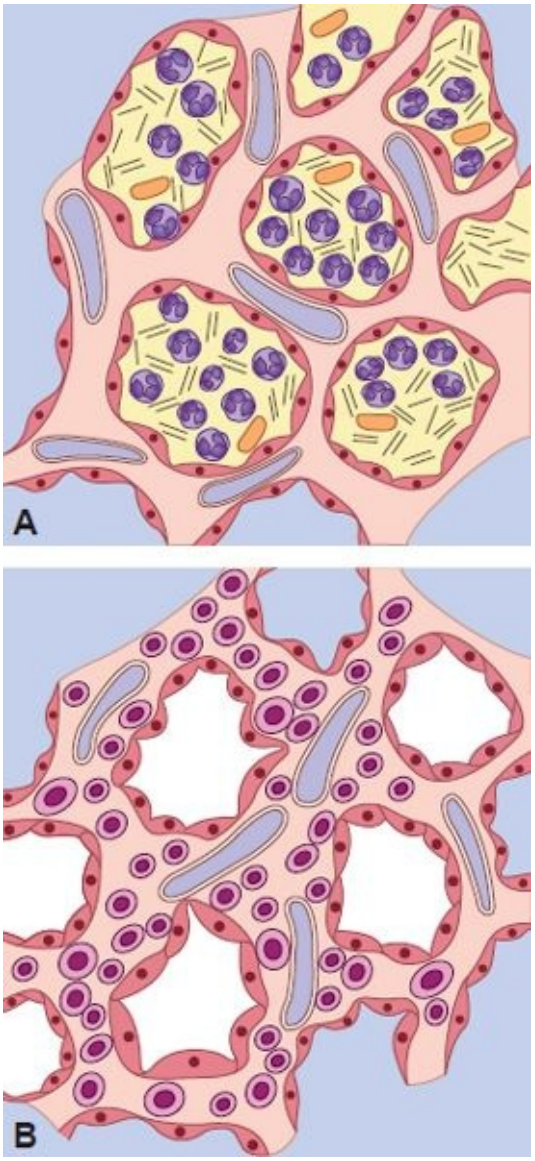


FIGURA 36-2 • Ubicación de los procesos inflamatorios en formas de neumonía (**A**) típica y (**B**) atípica.

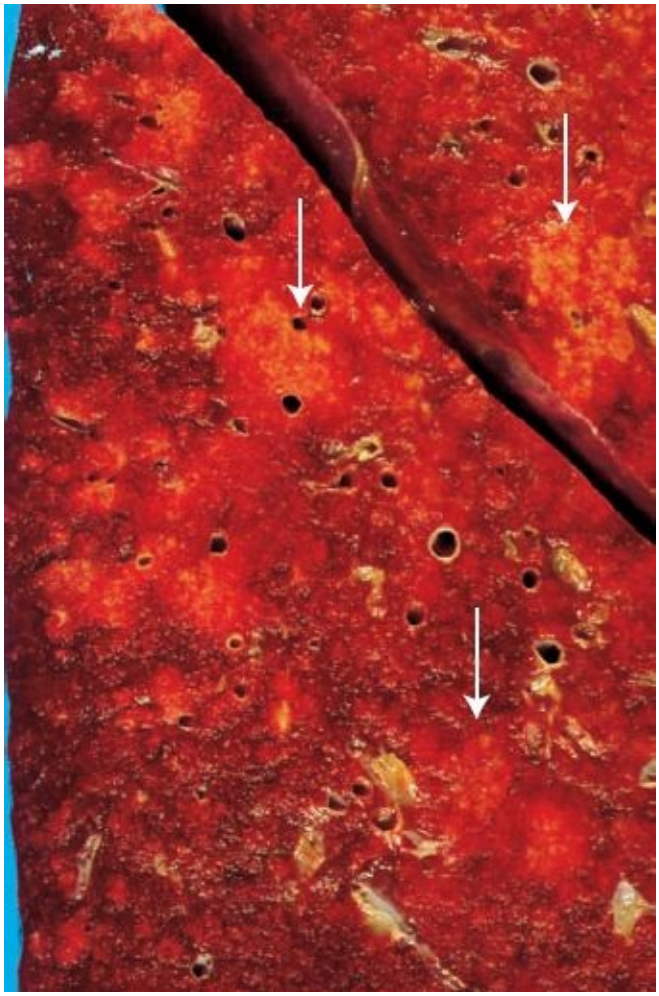


FIGURA 36-3 • Bronconeumonía. Parches dispersos de consolidación se centran en los bronquios y bronquiolos (*flechas*) (de Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5ª ed., p. 491). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

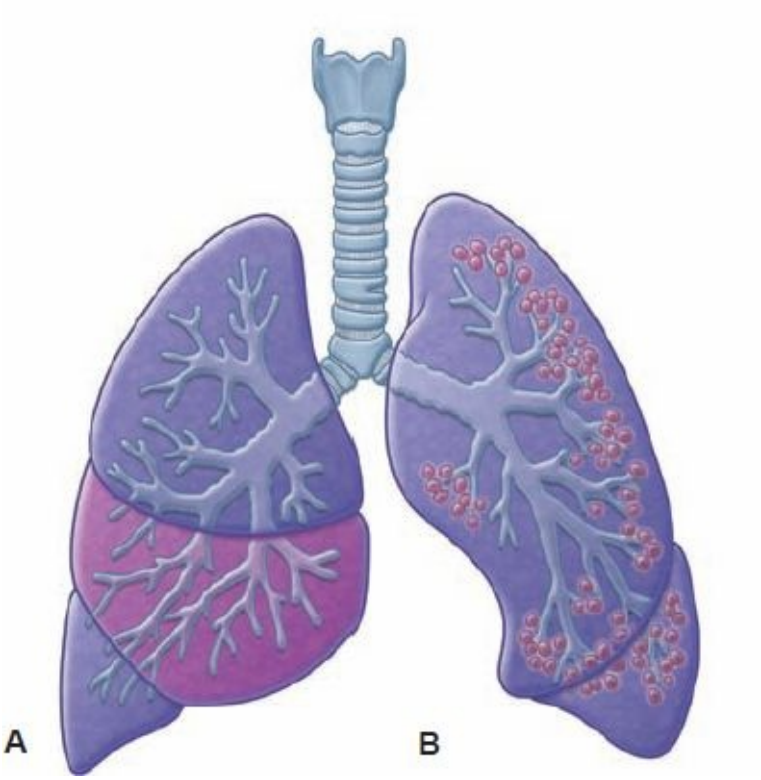


FIGURA 36-4 • Distribución de la afectación pulmonar en (**A**) neumonía lobular y (**B**) bronconeumonía.

PUNTOS CLAVE

NEUMONÍAS

- Las neumonías son trastornos respiratorios que comprenden inflamación de las estructuras pulmonares, como los alvéolos y bronquiolos.
- Las neumonías debidas a agentes infecciosos suelen clasificarse de acuerdo con el origen de la infección (adquiridas en la comunidad o adquiridas en el hospital) y según el estado inmunitario del hospedero (neumonía en personas inmunocomprometidas).

Neumonía adquirida en la comunidad

El término *neumonía adquirida en la comunidad* se utiliza para describir las infecciones por microorganismos que se encuentran en la comunidad y no en un hospital o residencia de retiro. Se define como una infección que inicia fuera del hospital o se diagnostica dentro de las 48 h que siguen al ingreso a

un hospital en una persona que no ha vivido en una institución de cuidados a largo plazo durante 14 días o más antes de la admisión[6]. La neumonía adquirida en la comunidad puede clasificarse mejor de acuerdo con el riesgo de mortalidad y la necesidad de hospitalización con base en la edad, presencia de enfermedades coexistentes y gravedad de la enfermedad, mediante exploración física, estudios de laboratorio y hallazgos radiológicos[9].

La neumonía adquirida en la comunidad puede ser bacteriana o viral. La causa más común de infección en todas las categorías es *S. pneumoniae*[6]. Otros patógenos comprenden *H. influenzae, S. aureus* y bacilos gramnegativos. Los agentes menos comunes, aunque están volviéndose más frecuentes, son *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Legionella*[19], *Chlamydia* y virus, a veces llamados *agentes atípicos.* Las causas virales comunes de neumonía adquirida en la comunidad incluyen virus de la influenza, VSR, adenovirus y virus de paragripal, entre otros.

Los métodos a utilizar en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad dependen de la edad, problemas de salud coexistentes y gravedad de la enfermedad. En personas menores de 65 años de edad y sin enfermedades coexistentes, el diagnóstico suele basarse en los antecedentes personales y la exploración física, radiografías torácicas y conocimiento de los microorganismos que causan la infección en la comunidad. Pueden obtenerse muestras de esputo para procedimientos de tinción y cultivos. Los cultivos de sangre pueden realizarse para los individuos que requieren hospitalización.

El tratamiento implica el consumo de antibióticos apropiados[9]. La antibioterapia empírica, basada en el conocimiento relacionado con el espectro de acción del antibiótico y la capacidad para penetrar las secreciones broncopulmonares, a menudo se administra a personas con neumonía adquirida en la comunidad que no requieren hospitalizarse. La hospitalización y un cuidado más amplio dependen de la edad, el estado de salud preexistente y la gravedad de la infección.

Neumonía intrahospitalaria

Se define como una infección del tracto respiratorio inferior que no estaba presente o en incubación al ingresar al hospital. Suele considerarse que las infecciones que se presentan 48 h o más, después de la admisión se contrajeron en el hospital[9]. La neumonía intrahospitalaria es la segunda causa más común de infección intrahospitalaria y su tasa de mortalidad es del 20% al 50%[9]. Los pacientes que requieren intubación y ventilación mecánica están particularmente en riesgo. Otros individuos en riesgo incluyen a aquéllos con

función inmunitaria comprometida, enfermedad pulmonar crónica e instrumentación de las vías respiratorias, como intubación endotraqueal o traqueotomía.

Casi todas las infecciones intrahospitalarias son bacterianas. Los microorganismos son los que están presentes en el ambiente hospitalario, incluidos *P. aeruginosa*, *S. aureus*, especies de *Enterobacter*, especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli* y especies de *Serratia*. Los microorganismos causantes de neumonías intrahospitalarias son distintos de los de las neumonías adquiridas en la comunidad y muchos de ellos ya adquirieron resistencia a los antibióticos y son más difíciles de tratar.

Neumonía en personas inmunocomprometidas

La neumonía en los individuos inmunocomprometidos se mantiene como una de las causas principales de morbilidad y mortalidad. El término *hospedero inmunocomprometido* suele aplicarse a las personas con una variedad de defectos subyacentes en las defensas[19]. Abarca a personas con estados de inmunodeficiencia primarios y adquiridos, quienes se sometieron a un trasplante de médula ósea o de un órgano, individuos con cánceres de órganos sólidos o hematológicos y los que están en tratamiento con corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores.

Aunque casi todos los tipos de microorganismos pueden causar infección pulmonar en personas inmunocomprometidas, ciertos tipos de defectos inmunitarios tienden a favorecer ciertos tipos de infecciones[19]. Los defectos en la inmunidad humoral predisponen a infecciones bacterianas contra las que los anticuerpos desempeñan una función importante, en tanto que los defectos en la inmunidad celular predisponen a infecciones causadas por virus, hongos, micobacterias y protozoarios. La neutropenia y el deterioro de la función de los granulocitos, como se observa en pacientes con leucemia, quimioterapia y depresión de médula ósea, predisponen a infecciones causadas por *S. aureus*, *Aspergillus*, bacilos gramnegativos y *Candida*. El curso temporal de la infección a menudo proporciona un indicio del tipo de agente implicado. Una neumonía fulminante suele deberse a infección bacteriana, en tanto que un inicio insidioso por lo general es indicativo de infección viral, micótica, por protozoarios o micobacteriana.

Neumonías bacterianas agudas (típicas)

Las neumonías bacterianas aún son una causa importante de mortalidad entre los adultos mayores y las personas con enfermedades debilitantes. En

condiciones normales, el pulmón por abajo de los bronquios principales es estéril a pesar de la entrada frecuente de microorganismos a los pasajes aéreos por inhalación durante la ventilación o aspiración de secreciones nasofaríngeas. Sin saberlo, la mayor parte de las personas aspira pequeñas cantidades de microorganismos que colonizan la vía respiratoria superior, sobre todo al dormir. Por lo general, estos microorganismos no causan infección debido a las pequeñas cantidades que se aspiran y a los mecanismos de defensa de las vías respiratorias que impiden la entrada a los pasajes aéreos distales[9] (tabla 36-1). La pérdida del reflejo tusígeno, el daño al endotelio ciliado que reviste las vías respiratorias o las defensas inmunitarias deterioradas predisponen a la colonización e infección del aparato respiratorio inferior. La adherencia también desempeña una función en la colonización de las vías respiratorias inferiores. Las células epiteliales de personas crítica y crónicamente enfermas son más receptivas a atrapar microorganismos que causan neumonía. Otros factores de riesgo que favorecen la colonización del árbol traqueobronquial son antibioticoterapia que altera la flora bacteriana normal, diabetes, tabaquismo, bronquitis crónica e infección viral.

Las neumonías bacterianas por lo común se clasifican de acuerdo con su factor etiológico. Es así porque las características clínicas y morfológicas y por consiguiente los efectos terapéuticos a menudo varían con el agente causal. En esta sección el estudio se enfoca en 2 tipos de neumonía bacteriana: neumonía neumocócica y enfermedad de los legionarios.

TABLA 36-1 MECANISMOS DE DEFENSA RESPIRATORIOS Y FACTORES QUE DETERIORAN SU EFECTIVIDAD

MECANISMO DE DEFENSA	FUNCIÓN	FACTORES QUE DETERIORAN LA EFECTIVIDAD
Laringoespasmo y reflejo tusígeno	Protegen contra la aspiración hacia el árbol traqueobronquial	Pérdida del reflejo tusígeno por accidente cerebrovascular o lesión neural, enfermedad neuromuscular, intervención quirúrgica abdominal o torácica, depresión del reflejo tusígeno por sedación o anestesia, presencia de sonda nasogástrica (tiende a causar adaptación de receptores aferentes)
Cubierta mucociliar	Elimina secreciones, microorganismos y partículas del tracto respiratorio	Tabaquismo, enfermedades virales, escalofrío, inhalación de gases irritantes
Acción fagocítica y bactericida de los macrófagos alveolares	Elimina microorganismos y partículas extrañas procedentes de los pulmones	Tabaquismo, escalofrío, alcohol, intoxicación con oxígeno
Defensas inmunitarias (inmunidad por IgA e IgG y mediada por células)	Destruye microorganismos	Estados de inmunodeficiencia congénitos o adquiridos

Neumonía neumocócica. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) permanece como la causa más frecuente de neumonía bacteriana[9]. *S. pneumoniae* es un diplococo grampositivo que posee una cápsula de polisacáridos. La virulencia del neumococo está en función de su cápsula, la cual impide o retrasa su digestión por los fagocitos. El polisacárido es un antígeno que desencadena

sobre todo una respuesta de célula B con producción de anticuerpos. En ausencia de anticuerpo, la eliminación de los neumococos del cuerpo se apoya en el sistema reticuloendotelial y en los macrófagos del bazo que desempeñan una función principal en la depuración de microorganismos[9]. Lo anterior, junto con la participación del bazo en la producción de anticuerpos, incrementa el riesgo de bacteriemia neumocócica en personas anatómica o funcionalmente asplénicas, como los niños con enfermedad de células falciformes. La etapa inicial en la patogénesis de la infección neumocócica es la unión del microorganismo al moco y células de la nasofaringe y su colonización. La colonización no se equipara con signos de infección. Individuos perfectamente saludables pueden estar colonizados y portar el microorganismo sin evidencia de infección. Las personas sanas colonizadas diseminan cepas particulares de neumococos, sobre todo cepas resistentes a antibióticos.

El proceso patológico de la neumonía neumocócica se divide en 4 etapas: edema, hepatización roja, hepatización gris y resolución[20] (figura 36-5).

Durante la primera etapa, los alvéolos se llenan con un líquido de edema rico en proteínas que contiene numerosos microorganismos (figura 36-6). Sigue una congestión capilar muy notable, que ocasiona una efusión masiva de leucocitos polimorfonucleares y eritrocitos. Como la primera consistencia del pulmón afectado es similar a la del hígado, esta etapa se llama *hepatización roja*. La siguiente etapa, que tiene lugar después de 2 o más días y depende del éxito del tratamiento, implica el arribo de macrófagos que fagocitan células polimorfonucleares fragmentadas, eritrocitos y otros desechos celulares. Durante esta etapa, que se denomina *hepatización gris,* la congestión disminuye, pero el pulmón aún está firme. El exudado alveolar se elimina después y el pulmón regresa gradualmente a la normalidad.



FIGURA 36-5 • Neumonía lobular. El lóbulo izquierdo está consolidado y en la etapa de hepatización roja. El lóbulo superior está expandido normalmente (de Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

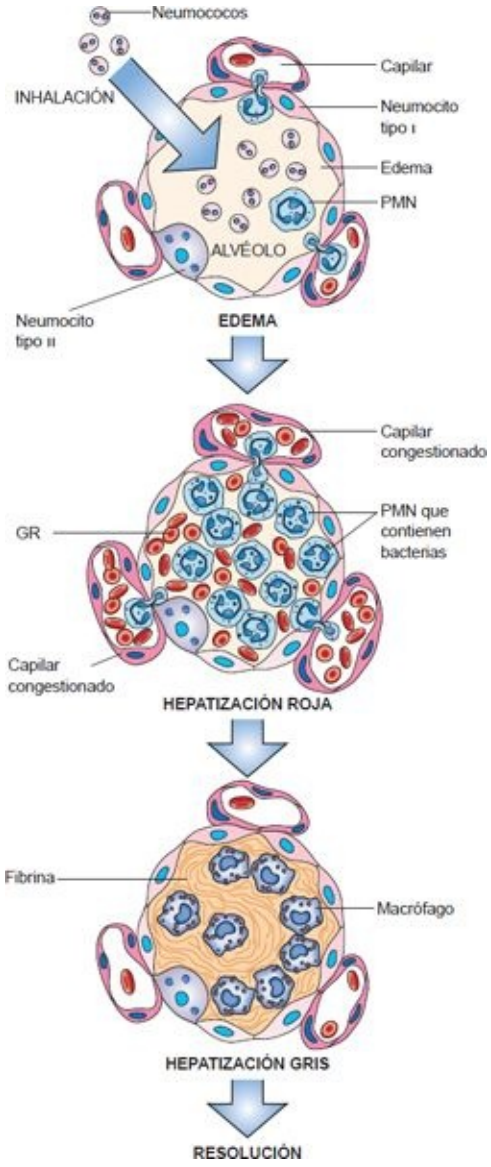


FIGURA 36-6 • Patogénesis de la neumonía lobular neumocócica. Los neumococos, generalmente en pares (diplococos), crecen con rapidez en los espacios alveolares y producen edema. Esto desencadena una respuesta inflamatoria en la que leucocitos polimorfonucleares y congestión son prominentes (hepatización *roja*). Conforme la inflamación avanza, los macrófagos reemplazan a los leucocitos polimorfonucleares e ingieren los desechos (hepatización *gris*). Suele resolverse con el tratamiento médico apropiado, pero puede haber complicaciones (PMN, leucocitos polimorfonucleares; GR, glóbulos rojos) (de Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los signos y síntomas de neumonía neumocócica varían de forma notable con la edad y el estado de salud de la persona infectada[21]. En personas antes saludables, el inicio suele ser repentino y se caracteriza por malestar general, escalofríos violentos y fiebre. Durante la etapa inicial o congestiva, la tos expulsa esputo acuoso y los ruidos respiratorios son limitados, con

crepitaciones finas. Conforme la enfermedad avanza, el carácter del esputo cambia; puede estar teñido con sangre o ser de color de la herrumbre a purulento. El dolor pleurítico, un dolor agudo que se intensifica con los movimientos respiratorios, es común. Con la antibioticoterapia, la fiebre suele ceder en 48 h a 72 h y la recuperación carece de incidentes. Es menos probable que los adultos mayores sufran elevaciones notables de temperatura. De hecho, el único signo de neumonía podría ser pérdida de apetito y deterioro del estado mental en adultos mayores.

El tratamiento incluye el consumo de antibióticos efectivos contra *S. pneumoniae*. En el pasado, *S. pneumoniae* era uniformemente susceptible a la penicilina. Sin embargo, han surgido cepas resistentes a la penicilina y a múltiples fármacos en Estados Unidos y otros países[9].

La neumonía neumocócica puede prevenirse mediante la inmunización. Los polisacáridos capsulares inducen anticuerpos principalmente por mecanismos independientes de las células T. La vacuna se recomienda para personas de 65 años de edad y para aquellas de 2 a 65 años de edad con enfermedades crónicas, sobre todo enfermedades cardiovasculares y pulmonares, diabetes mellitus y alcoholismo, que padecen además infecciones respiratorias. La inmunización también se recomienda para personas inmunocomprometidas de 2 años de edad o mayores, incluidos aquéllos con enfermedad de células falciformes, esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, trasplante de órganos e infección por VIH[14]. Asimismo se recomienda para los que habitan en ambientes especiales o entornos sociales en los que el riesgo de enfermedad invasiva neumocócica es mayor (p. ej., nativos de Alaska, ciertas poblaciones de indios originarios de Norteamérica) y para quienes viven en residencias de retiro e instituciones de cuidados a largo plazo.

Como su sistema inmunitario es inmaduro, la respuesta de anticuerpos a la mayor parte de polisacáridos capsulares neumocócicos suele ser insuficiente o inconsistente en niños menores de 2 años de edad. Con el éxito de la vacuna de H . *influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* se ha vuelto la causa principal de meningitis bacteriana en Estados Unidos. *S. pneumoniae* también contribuye de modo sustancial a las infecciones respiratorias no invasivas y es la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad, otitis media aguda y sinusitis entre niños pequeños[15].

Enfermedad de los legionarios. Es una forma de bronconeumonía causada por un bacilo gramnegativo, *Legionella pneumophila*[19]. La transmisión de persona a persona no está comprobada y la infección normalmente tiene lugar

al captar el microorganismo del ambiente. Generalmente la infección se presenta cuando el agua que contiene al patógeno forma aerosoles con gotitas de dimensiones convenientes y es inhalada o aspirada por un hospedero susceptible[19]. La enfermedad se reconoció por primera vez y recibió su nombre después de una epidemia de neumonía grave y, para algunos, mortal que se desarrolló entre los delegados de la convención de la American Legion de 1976 que se verificó en el Hotel Philadelphia. La propagación de la infección se rastreó hasta un sistema de acondicionamiento de aire enfriado con agua. Las personas saludables contraen la infección, pero el riesgo es mayor entre fumadores, individuos con enfermedades crónicas y aquellos cuya inmunidad mediada por células está deteriorada[19].

Los síntomas de la enfermedad casi siempre empieza de 2 a 10 días después de la infección. El inicio suele ser repentino, con malestar general, debilidad, letargo, fiebre y tos seca. Entre otras manifestaciones están trastornos del sistema nervioso central, afectación del tubo digestivo, artralgias e incremento de la temperatura corporal[19]. La presencia de neumonía junto con diarrea, hiponatremia y confusión es característica de la neumonía por *Legionella*. La enfermedad causa consolidación de los tejidos pulmonares y deteriora el intercambio de gases.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, estudios radiológicos y pruebas de laboratorio especializadas para detectar la presencia del microorganismo. De ellas, la prueba del antígeno urinario de *Legionella* es un estudio hasta cierto punto barato y rápido para detectar antígenos de *L. pneumophila* en la orina[19]. La prueba urinaria es más fácil de obtener porque las personas con legionelosis a menudo tienen tos sin flemas y los resultados permanecen positivos durante semanas a pesar de los antibióticos. La prueba está disponible como radioinmunoensayo y como inmunoensayo enzimático.

El tratamiento consiste en administración de antibióticos que se sepan efectivos contra *L. pneumophila*. El retraso para administrar la antibioticoterapia aumenta de manera notable las tasas de mortalidad; por lo tanto, los antibióticos que se sepan efectivos contra *L. pneumophila* deben incluirse en el régimen terapéutico para neumonía adquirida en la comunidad grave[19].

Neumonía primaria atípica

Las neumonías de este tipo son causadas por una variedad de agentes, el más común de los cuales es *Mycoplasma pneumoniae*. Las infecciones por micoplasma son en particular frecuentes entre niños y adultos jóvenes[15]. Otros

agentes etiológicos son los virus (p. ej., virus de la influenza, VSR, adenovirus, rinovirus y virus de rubéola y varicela) y *Chlamydia pneumoniae*[6]. En algunos casos, la causa se desconoce.

Las neumonías atípicas se caracterizan por manchas en los pulmones, en gran medida confinadas al tabique alveolar y el intersticio pulmonar. El término *atípica* denota inexistencia de consolidación pulmonar, producción de cantidades moderadas de esputo, aumento moderado de leucocitos y ausencia de exudado alveolar[6]. Los agentes que causan neumonía atípica dañan el epitelio del tracto respiratorio y sus defensas, lo que predispone a infecciones bacterianas secundarias. La forma esporádica de neumonía atípica suele ser leve, con una tasa de mortalidad baja. Sin embargo, puede alcanzar proporciones de epidemia con gravedad intensificada y mayor mortalidad, como en las pandemias de influenza de 1915 y 1918.

El curso clínico entre personas con neumonías por micoplasma y virus varía de manera amplia desde una infección leve (p. ej., influenza tipos A y B, adenovirus) que se enmascara como un resfriado a una más grave y aun mortal. Es posible que los síntomas sigan siendo fiebre, cefalea y mialgia. La tos, cuando hay, es característicamente seca y no productiva. Por lo general, el diagnóstico se basa en los antecedentes, hallazgos físicos y radiografía torácica. Hay unas pocas herramientas de valoración para ayudar a determinar el tratamiento de las personas con neumonía que también predicen la mortalidad, como CURB 65[22].

Tuberculosis

Es la principal causa de muerte a nivel mundial por un solo agente infeccioso. Alrededor de 2 mil millones de personas están infectadas en el mundo[23]. Se calcula que cada año más de 9,4 millones de nuevos casos de tuberculosis ocurren en el mundo y se supone que casi 2 millones de personas tienen infección con *M. tuberculosis* latente[24]. Con la introducción de los antibióticos en la década de los 50, Estados Unidos y otros países occidentales vieron cómo disminuía la cantidad de infecciones hasta mediados de la década de los 80. A partir de ese momento, la tasa de infecciones aumentó, sobre todo entre los individuos infectados con VIH. La tuberculosis es más frecuente entre extranjeros procedentes de países con alta incidencia de tuberculosis y residentes de entornos de alto riesgo, como centros correccionales, centros para tratamiento de farmacodependientes y albergues para personas sin hogar. Se han detectado episodios de una forma de tuberculosis resistente a fármacos,

lo que complica la selección de medicamentos y modifica la duración del tratamiento.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por la micobacteria *M. tuberculosis*. Las micobacterias son bacterias aeróbicas, delgadas y con forma de bastón que no producen esporas. Son similares a otros microorganismos bacterianos, excepto por una cápsula cerosa que las hace más resistentes a la destrucción; el microorganismo es capaz de sobrevivir en lesiones necróticas antiguas y calcificadas, y de reiniciar el crecimiento. La cubierta cerosa también hace que el microorganismo retenga la tinción roja cuando se trata con ácido en la tinción acidorresistente[25]. Por consiguiente, las micobacterias a menudo reciben el nombre de *bacilos acidorresistentes*. Si bien *M. tuberculosis* infecta casi cualquier órgano corporal, los pulmones son los que se afectan con mayor frecuencia. Los bacilos de la tuberculosis son aeróbicos estrictos que prosperan en un ambiente rico en oxígeno. Esto explica la tendencia a causar enfermedad en el lóbulo superior o partes superiores del lóbulo inferior del pulmón, donde la ventilación y el contenido de oxígeno son mayores.

Mycobacterium tuberculosis hominis es la forma de tuberculosis más común que amenaza al ser humano. Otras micobacterias, como el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), son mucho menos virulentas que el *M. tuberculosis hominis*. Estas micobacterias rara vez causan enfermedad excepto en personas muy inmunodeprimidas, como las que padecen infección por VIH. En general, el complejo MAI se transmite por alimentos o agua contaminados.

Mycobacterium tuberculosis hominis es una infección aérea que se disemina mediante partículas diminutas, invisibles, llamadas *núcleos de gotitas*, que se alojan en las secreciones respiratorias de personas con tuberculosis activa. La tos, los estornudos y el habla crean gotitas respiratorias. Estas gotitas se evaporan y dejan los microorganismos (núcleos de gotitas), los cuales permanecen suspendidos en el aire y circulan con las corrientes. Por consiguiente, vivir en condiciones de hacinamiento y confinamiento incrementa el riesgo de diseminar la enfermedad.

PUNTOS CLAVE

TUBERCULOSIS

- La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *M.*

tuberculosis, una bacteria aeróbica con forma de bastón, que es resistente a la destrucción, y capaz de sobrevivir en lesiones necróticas y calcificadas durante períodos prolongados, y de reiniciar el crecimiento.

- Una prueba de tuberculina positiva en la piel es resultado de una respuesta inmunitaria mediada por células y significa que una persona ha sido infectada por *M. tuberculosis* y ha montado una respuesta inmunitaria mediada por células. Esto no quiere decir que la persona tenga tuberculosis activa.

Patogénesis

La patogénesis de la tuberculosis en una persona inmunocompetente sin exposición previa se centra en el desarrollo de una respuesta inmunitaria mediada por células que confiere resistencia al microorganismo y el desarrollo de hipersensibilidad tisular a los antígenos de la tuberculosis[23]. Las características destructivas de la enfermedad, como necrosis caseosa y cavitación, son consecuencia de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad y no de las capacidades destructivas del bacilo tuberculoso.

Los macrófagos son las primeras células que se infectan con *M. tuberculosis*. Los núcleos de gotitas inhalados bajan por el árbol bronquial sin acumularse sobre el epitelio y se depositan en los alvéolos. Poco después de entrar al pulmón, los bacilos son fagocitados por los macrófagos de los alvéolos, pero resisten el ataque, al parecer porque los lípidos de la pared celular de *M. tuberculosis* impiden la fusión de fagosomas y lisosomas. Aunque los macrófagos que primero ingirieron *M. tuberculosis* no pueden matar los microorganismos, inician una respuesta inmunitaria mediada por células que con el tiempo contiene la infección. Cuando los bacilos de la tuberculosis se multiplican, los macrófagos infectados degradan la micobacteria y presentan los antígenos a los linfocitos T. A su vez, los linfocitos T estimulan a los macrófagos a aumentar su concentración de enzimas líticas y su capacidad para matar micobacterias. Cuando son liberadas, estas enzimas líticas también dañan el tejido pulmonar. El desarrollo de una población de linfocitos T activados y el desarrollo relacionado de macrófagos activados capaces de ingerir y destruir los bacilos constituyen la respuesta inmunitaria mediada por células, un proceso que toma alrededor de 3 a 6 semanas para ser efectivo.

En personas con inmunidad mediada por células intacta la respuesta inmunitaria mediada por células da como resultado la formación de una lesión

granulomatosa circunscrita de color gris blanquecino, llamada *foco de Ghon*, que contiene bacilos de la tuberculosis, macrófagos modificados y otras células inmunitarias[23]. Suele situarse en la zona subpleural de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o en los segmentos inferiores del lóbulo superior. Cuando la cantidad de microorganismos es alta, la reacción de hipersensibilidad produce necrosis notable en los tejidos, lo que genera la porción central del foco de Ghon que sufre necrosis caseosa suave (apariencia de queso). Durante el mismo período, los bacilos tuberculosos, libres o al interior de los macrófagos, drenan a lo largo de los canales linfáticos de los ganglios linfáticos traquebronquiales del pulmón afectado y ahí originan la formación de granulomas caseosos. La combinación de lesión pulmonar primaria y granulomas de los ganglios linfáticos se denomina *complejo de Ghon* (figura 36-7). Con el paso del tiempo, el complejo de Ghon sana, se contrae, cicatriza con fibras y se calcifica, lo que puede verse en las radiografías. Sin embargo, pequeñas cantidades de microorganismos pueden ser viables durante años. Después, si los mecanismos inmunitarios declinan o son suficientes, la infección tuberculosa en estado de latencia tiene el potencial de convertirse en una tuberculosis secundaria.

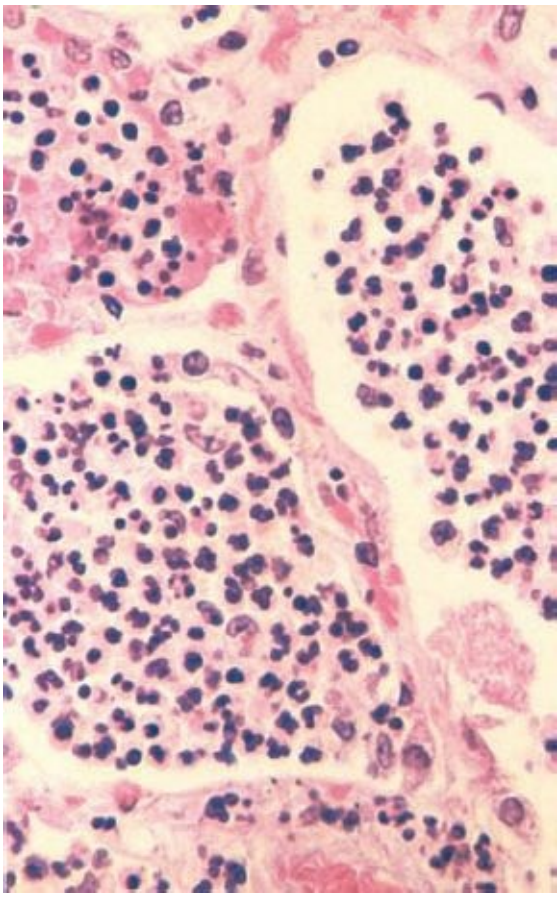


FIGURA 36-7 • Neumonía neumocócica. Los alvéolos están llenos de un exudado compuesto por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos ocasionales (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2008). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 547). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

Tuberculosis primaria. Es una forma de la enfermedad que se desarrolla en personas sin exposición previa que, por lo tanto, no están sensibilizadas. Casi siempre empieza como resultado de la inhalación de núcleos de gotitas que contienen bacilos de la tuberculosis (figura 36-8). La mayor parte de las personas que tienen tuberculosis primaria padecen la *infección en estado de latencia* en la que los linfocitos T y los macrófagos rodean el microorganismo en granulomas que restringen su diseminación[23, 24]. Los individuos con tuberculosis en estado de latencia no tienen la enfermedad activa y no pueden transmitir el microorganismo a otros.

En, aproximadamente, el 5% de las personas recién infectadas, la respuesta inmunitaria es inadecuada. Estas personas pueden desarrollar tuberculosis primaria progresiva con destrucción continua de tejido pulmonar y diseminación a diversos lugares dentro del pulmón[24]. Los individuos con infección por VIH y otros con trastornos en la inmunidad mediada por células tienen más probabilidad de padecer tuberculosis progresiva si se infectan. En quienes manifiestan enfermedad progresiva, los síntomas suelen ser insidiosos e inespecíficos, con fiebre, pérdida de peso, cansancio y sudoración nocturna[9]. A veces el inicio de los síntomas es repentino, con fiebres altas, pleuritis y linfadenitis. Cuando la enfermedad se propaga, los microorganismos acceden al esputo, lo cual posibilita que la persona infecte a otras.



FIGURA 36-8 • Tuberculosis primaria. Un complejo de Ghon curado está representado por un nódulo subpleural y ganglios linfáticos hiliares afectados (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 550, figura 12.16). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En raras circunstancias, la tuberculosis puede erosionar y entrar a un vaso sanguíneo, lo que da lugar a la diseminación hematógena. En la *tuberculosis miliar* se describen lesiones diminutas, semejantes a semillas de mijo, resultantes de este tipo de diseminación que es capaz de afectar casi cualquier órgano, sobre todo cerebro, meninges, hígado, riñón y médula ósea.

Tuberculosis progresiva primaria. Representa una reinfección por núcleos de gotitas inhalados o una reactivación de una lesión primaria previa que había sanado[23] (figura 36-8). A menudo se presenta en situaciones en que los mecanismos de defensa corporales están alterados. La inmunidad parcial que sigue a la tuberculosis primaria confiere protección contra la reinfección y

ayuda en cierto grado a que la enfermedad sea local si se reactiva. En la tuberculosis progresiva primaria, la reacción de hipersensibilidad mediada por células es un factor agravante, como lo evidencia la frecuencia de cavitación y diseminación bronquial. Las cavidades podrían fusionarse hasta tener una dimensión de 10 cm a 15 cm de diámetro[20] (figura 36-9). El derrame pleural y el empiema tuberculoso se tornan comunes a medida que la enfermedad avanza.

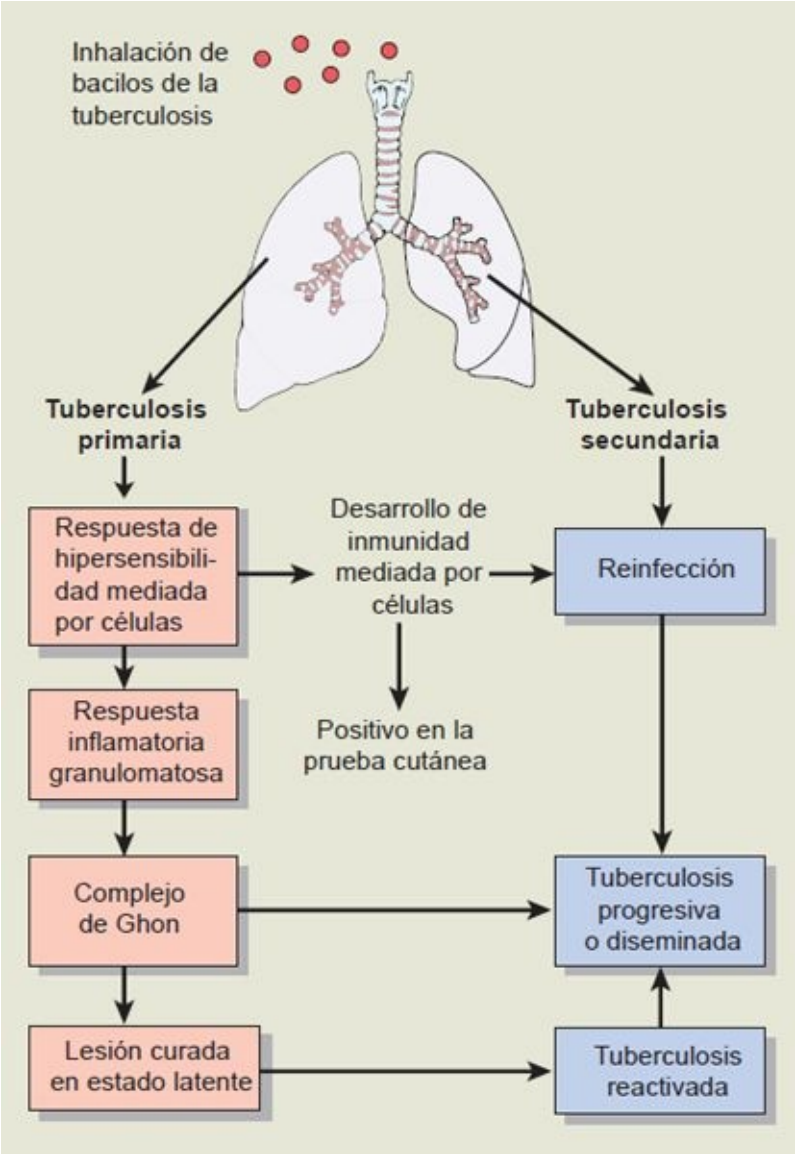


FIGURA 36-9 • Patogénesis de la infección de tuberculosis.

Por lo común, las personas con tuberculosis progresiva primaria presentan fiebres leves, cansancio y pérdida de peso[23]. Al principio la tos es

seca, pero después se vuelve productiva con esputo purulento y a veces teñido de sangre. Cuando la enfermedad avanza a tuberculosis progresiva primaria tardía se manifiestan disnea y ortopnea. También hay sudoración nocturna, anemia y estertores evidentes en la auscultación pulmonar cuando la enfermedad progresa[23].

Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis (TB) enfrenta muchos desafíos y con frecuencia es erróneo, sobre todo en las personas que se presentan con menos de los síntomas clásicos de TB y no pertenecen a los grupos de población más afectados por TB[26]. Los métodos de detección que más se aplican en la tuberculosis pulmonar son la prueba cutánea de tuberculina y la radiografía torácica. La prueba cutánea de tuberculina mide la hipersensibilidad retardada (es decir, mediada por células tipo iv) que sigue a la exposición a los bacilos de la tuberculosis. Los individuos que son positivos a la tuberculina se mantienen así por el resto de su vida. Una reacción positiva a la prueba cutánea no significa que la persona tenga tuberculosis activa. Sólo quiere decir que se ha expuesto al bacilo y que manifiesta inmunidad mediada por células contra el microorganismo. Puede haber reacciones positivas falsas y negativas falsas a la prueba cutánea. Las reacciones positivas falsas pueden ser resultado de reacciones cruzadas con micobacterias distintas a la de la tuberculosis, como el complejo *M. avium-intracellulare* (figura 36-10). Como la respuesta de hipersensibilidad a la prueba de tuberculina depende de la inmunidad mediada por células, los estados de inmunodeficiencia secundarios a infección por VIH, tratamiento de inmunosupresión, tumores linforreticulares o envejecimiento producen un resultado negativo falso. Esto se conoce como *anergia*. En la persona inmunocomprometida, un resultado negativo a la prueba de tuberculina significa que la persona no ha estado expuesta a la tuberculosis o que es incapaz de montar una respuesta inmunitaria a la prueba. La prueba QuantiFERON-TB Gold (QFT-TB Gold) se emplea para detectar TB activa y en estado de latencia mediante la cuantificación de interferón-y (IFN-y), el cual forma parte de la actividad inmunitaria mediada por células para la respuesta a TB[23, 25]. Los resultados de la prueba se proporcionan en 24 h, pero es costosa y no está disponible en todos los centros de salud.



FIGURA 36-10 • Tuberculosis cavitaria en la punta del lóbulo superior izquierdo del pulmón (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2008). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 550, figura 12.18). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El diagnóstico definitivo de tuberculosis pulmonar activa requiere la identificación del microorganismo en cultivos o mediante técnicas de amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ARN[23]. Pueden efectuarse estudios bacteriológicos (es decir, tinción acidorresistente y cultivos) en muestras tempranas de esputo, aspirados gástricos o lavados bronquiales obtenidas durante broncoscopia con fibra óptica.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son eliminar todos los bacilos tuberculosos de una persona infectada mientras se previene la emergencia de resistencia significativa a los fármacos. El tratamiento de la tuberculosis activa demanda la administración de varios fármacos[24]. La tuberculosis es una enfermedad inusual en la que la quimioterapia es necesaria durante un período más o menos prolongado. Los bacilos de la tuberculosis son microorganismos aeróbicos que se multiplican con lentitud y permanecen relativamente en latencia en material caseoso carente en oxígeno. Experimenta una gran cantidad de mutaciones y tiende a adquirir resistencia a cualquier fármaco. Por esta razón se administran regímenes de varios fármacos para tratar a individuos con tuberculosis activa[24]. Las pruebas de susceptibilidad a fármacos se utilizan como guía para el tratamiento en las formas de la

enfermedad resistentes a fármacos.

Dos grupos cumplen con los criterios establecidos para instituir tratamiento antimicobacteriano contra la tuberculosis: personas con tuberculosis activa e individuos que tienen contacto con personas que padecen tuberculosis activa y que están en riesgo de padecer una forma activa de la enfermedad. El tratamiento profiláctico se administra a quienes están infectados con *M. tuberculosis* pero no tienen enfermedad activa[24]. Este grupo incluye a los siguientes:

- Personas con resultado positivo en la prueba cutánea que han estado en contacto estrecho con individuos con tuberculosis activa.
- Personas que pasaron de un resultado negativo a uno positivo en la prueba cutánea en menos de 2 años.
- Personas con antecedentes de tuberculosis sin tratar o con tratamiento inadecuado.
- Personas cuyas radiografías torácicas muestran evidencias de tuberculosis, pero no hay evidencia bacteriológica de la enfermedad activa.
- Personas con factores de riesgo especiales, como silicosis, diabetes mellitus, tratamiento prolongado con corticoesteroides, tratamiento de inmunodepresión, nefropatía terminal, desnutrición crónica por cualquier causa o cánceres hematológicos o reticuloendoteliales.
- Personas con un resultado positivo en una prueba de VIH o que tienen sida.
- Personas de 35 años de edad o menos con reacción positiva de duración desconocida (se considera que estos individuos portan una cantidad pequeña de microorganismos y por lo general reciben tratamiento con isoniacida [INH]).

Los fármacos primarios empleados en el tratamiento de la tuberculosis son INH, rifampicina, piracinamida (PZA), etambutol y estreptomicina[24]. La INH es notablemente potente contra los bacilos de la tuberculosis y es probable que sea el fármaco que más se utiliza contra la tuberculosis. Aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce, al parecer se combina con una enzima que es necesaria para las cepas susceptibles a INH del bacilo de la tuberculosis. La resistencia al fármaco surge con rapidez, pero la combinación con otros fármacos efectivos retrasa su desarrollo. La rifampicina inhibe la síntesis de ARN en el bacilo. Aunque se sabe que a etambutol y el PZA inhiben el crecimiento de los bacilos de la tuberculosis, sus mecanismos de acción se

desconocen. Estreptomicina, el primer fármaco que se encontró efectivo contra la tuberculosis, debe administrarse como inyección, lo que limita su utilidad, sobre todo en un tratamiento a largo plazo. No obstante, se mantiene como un fármaco importante en el tratamiento de la tuberculosis y se utiliza principalmente en personas con formas de tuberculosis graves con el potencial de poner en peligro la vida.

Los brotes de tuberculosis resistente a varios fármacos constituyen un problema para el tratamiento profiláctico de las personas expuestas, incluidos los trabajadores del cuidado de la salud[24]. Se recomiendan varios protocolos terapéuticos, que dependen del tipo de cepa resistente que se identifique. El éxito de la quimioterapia para profilaxis y tratamiento de la tuberculosis depende del cumplimiento riguroso de un régimen farmacológico prolongado. A menudo esto es un problema, en particular entre individuos con infecciones asintomáticas de tuberculosis.

En 1921 se administró por primera vez a humanos la vacuna de bacilos de Calmette-Guérin (BCG) y ahora se utiliza para prevenir la tuberculosis en personas que están en alto riesgo de infectarse. BCG es una cepa atenuada de *M. tuberculosis bovis*[3]. Se administra sólo a quienes tienen un resultado negativo en la prueba de tuberculina cutánea. La vacuna, que se administra por vía intradérmica, produce una reacción local que puede tardar tanto como 3 meses y causar una cicatriz en el lugar de la inyección. Las personas vacunadas con BCG suelen tener un resultado positivo a la prueba de tuberculina cutánea.

En la actualidad, más de 70 años después de este descubrimiento, la BCG sigue siendo la única vacuna disponible contra la tuberculosis. Varias vacunas experimentales están en preparación o se encuentran en las primeras etapas de prueba en seres humanos. En todo el mundo se administra ahora BCG como un método de prevención de la tuberculosis. Sin embargo, en Estados Unidos por lo general no se recomienda debido a la baja prevalencia de tuberculosis, la interferencia de la vacuna con la capacidad para determinar tuberculosis en estado latente con pruebas cutáneas y la efectividad variable contra la tuberculosis pulmonar[3]. La vacunación de los trabajadores del cuidado de la salud puede considerarse de forma individual en contextos donde personas hospitalizadas se infectan con cepas de tuberculosis resistentes a fármacos.

Infecciones micóticas

Los hongos se clasifican como levaduras y mohos. Las levaduras son redondas y crecen por gemación. Los mohos son estructuras tubulares

llamadas *hifas* y crecen mediante ramificaciones y formación de esporas. Algunos hongos son *dimorfos*, lo que quiere decir que crecen como levaduras a temperaturas corporales y como mohos a temperaturas ambientales. Una clasificación simple de las micosis o enfermedades causadas por hongos las divide en micosis superficiales, cutáneas, subcutáneas o profundas (sistémicas). Las micosis superficiales, cutáneas o subcutáneas causan enfermedades de la piel, el cabello y las uñas. Las infecciones micóticas profundas pueden producir infecciones pulmonares y sistémicas, y a veces son mortales. Los hongos virulentos que viven libres en la naturaleza, el suelo o la materia orgánica en descomposición ocasionan estas infecciones. Con frecuencia están confinados a ciertas regiones geográficas.

Los más comunes son los hongos dimorfos, entre los cuales están *H. capsulatum* (histoplasmosis), *C. immitis* (coccidioidomicosis) y *B. dermatitidis* (blastomicosis). Estos hongos forman esporas infecciosas, las cuales entran al cuerpo humano a través del aparato respiratorio. La mayor parte de las personas que se infectan con estos hongos manifiesta sólo síntomas menores o ninguno en absoluto. Sólo una pequeña minoría desarrolla enfermedad grave.

La respuesta inmunitaria mediada por células del hospedero es primordial para controlar dichas infecciones. Por lo general, los hongos patológicos no producen toxinas. En el hospedero, inducen una respuesta de hipersensibilidad retrasada mediada por células. La inmunidad celular está mediada por linfocitos T específicos para un antígeno y macrófagos activados por citocina que asumen propiedades fungicidas. Las lesiones pulmonares primarias consisten en acumulaciones de macrófagos atiborrados de microorganismos y lesiones similares que se forman en los ganglios linfáticos que drenan la zona. Estas lesiones se desarrollan en granulomas completos con células gigantes y pueden experimentar necrosis central y calcificación similares a la tuberculosis primaria.

Si bien la mayor parte de las infecciones micóticas son asintomáticas, es posible que sean graves y aun mortales en personas que se sometieron a exposiciones intensas, que tienen carencias inmunitarias subyacentes o que manifiestan enfermedad progresiva no identificada o tratada. Las personas inmunocomprometidas, en particular las que padecen infección por VIH, están especialmente predispuestas a padecer infección diseminada.

Histoplasmosis

Esta enfermedad es causada por el hongo dimorfo *H. capsulatum.* De las micosis, ésta es la más común que afecta a los seres humanos[27]. La mayor parte de los casos en Estados Unidos se presenta en los valles de los

principales ríos del oeste medio: el Ohio y el Mississippi[28]. Los microorganismos crecen en el suelo y otras zonas enriquecidos con excretas dhe aves y heces de murciélagos[28].

Etiología y patogénesis. La infección se adquiere al inhalar las esporas de los hongos que se liberan cuando la suciedad o el polvo de las zonas infectadas es remueven. Las esporas se transforman en la fase de levadura parasitaria cuando se exponen a la temperatura corporal en los alvéolos. Luego se transportan a los linfáticos regionales y de allí se diseminan por todo el cuerpo en el torrente sanguíneo. La diseminación tiene lugar durante las primeras semanas de infección antes de que la inmunidad específica se desarrolle. Después de 2 o 3 semanas, la inmunidad celular se desarrolla siempre y cuando el hospedero sea inmunocompetente y se adquiere la capacidad corporal para controlar la infección.

Manifestaciones clínicas. Por lo general, la enfermedad no causa síntomas y se resuelve de forma espontánea, lo cual depende de la resistencia e inmunocompetencia del hospedero[29]. El período de incubación promedio para que la infección cause síntomas es aproximadamente de 13 a 17 días después de la exposición[28]. La mayor parte de las personas con *H. capsulatum* permanece asintomática o tiene malestares respiratorios leves que no se diagnostican como histoplasmosis. La histoplasmosis asintomática en estado de latencia se caracteriza por la evidencia de lesiones que sanaron en los pulmones o los ganglios linfáticos hiliares. La histoplasmosis pulmonar primaria se presenta en personas de otra manera saludables como una infección respiratoria febril leve que remite sola. Los síntomas comprenden mialgia y artralgia y tos improductiva. A veces aparece eritema nudoso (es decir, nódulos subcutáneos) o eritema multiforme (es decir, lesiones similares a un panal). Durante esta etapa de la enfermedad, las radiografías torácicas muestran infiltrados solos o múltiples.

La histoplasmosis crónica es similar a una reactivación de tuberculosis. La infiltración de los lóbulos superiores de uno o ambos pulmones se presenta con cavitación. Esta forma de la enfermedad es más frecuente en varones fumadores de edad mediana y en personas con enfermedad pulmonar crónica. Las manifestaciones más comunes son tos productiva, dolor de pecho, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. En muchos individuos la enfermedad remite sola. En otros, hay destrucción progresiva del tejido pulmonar y diseminación de la enfermedad.

A la histoplasmosis diseminada le puede seguir histoplasmosis primaria o

crónica. Sin embargo, con mayor frecuencia se desarrolla como una infección aguda y fulminante en las personas mayores o muy jóvenes, o en personas inmunocomprometidas, como las que se sometieron a trasplantes, las que tienen tumores hematológicos y aquéllas con sida. Aunque los macrófagos del sistema reticuloendotelial pueden eliminar los hongos del torrente sanguíneo, son incapaces de destruirlos. De manera característica, esta forma de la enfermedad produce fiebre alta, agrandamiento generalizado de los ganglios linfáticos, hepatoesplenomegalia, atrofia muscular progresiva, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Puede haber ronquera, ulceraciones de boca y lengua, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. A menudo la meningitis se convierte en una característica dominante de la enfermedad.

Diagnóstico y tratamiento. Se realiza una cantidad de pruebas de laboratorio, como cultivos, tinción de hongos, detección de antígenos y pruebas serológicas para anticuerpos, con el fin de diagnosticar histoplasmosis. El tipo de prueba a utilizar depende del tipo de afectación presente. En la enfermedad pulmonar, el cultivo de esputo rara vez es positivo, en tanto que los cultivos de sangre o médula ósea de personas inmunocomprometidas con enfermedad aguda diseminada sean positivos en un 80% a 90% de los casos. Es posible que algunas personas requieran biopsia quirúrgica de los nódulos pulmonares sospechosos para saber si son o no malignos[29]. Las pruebas de antígenos pueden realizarse en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo o líquido de lavado broncoalveolar. El estudio del antígeno en orina para Histoplasma tiene utilidad particular para detectar histoplasmosis diseminada[9].

Un antimicótico, como itraconozol, suele ser el fármaco de elección para personas con enfermedad suficientemente grave para requerir tratamiento o para aquellos con función inmunitaria comprometida que están en riesgo de padecer enfermedad diseminada. En caso de inmunocompetencia, no se necesitan fármacos porque la histoplasmosis tiende a resolverse de forma espontánea. Las personas con histoplasmosis relacionada con VIH casi siempre requieren un tratamiento de supresión a lo largo de su vida con itraconazol.

Coccidioidomicosis

También conocida como «fiebre del valle», es una infección micótica común causada por la inhalación de esporas de *C. immitis* o *C. posadasii*[30, 31].

Etiología y patogénesis. La enfermedad se asemeja a la tuberculosis y sus mecanismos de infección son similares a los de histoplasmosis. Es más

frecuente en los desiertos del suroeste de Estados Unidos, sobre todo en partes de California, Arizona, Nevada, Nuevo México y Texas. Los microorganismos *C. immitis* o *C. posadasii* viven en el suelo y se apropian de nuevos sitios en el suelo. Fenómenos como las tormentas de polvo y las excavaciones para la construcción se relacionan con el incremento de la incidencia de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas. Por lo común, la enfermedad se presenta como una infección pulmonar aguda, primaria, auto-limitada con afectación sistémica o sin ella. No obstante, en algunos casos evoluciona a enfermedad diseminada. El período de incubación es de 7 a 21 días[30]. Alrededor del 40% de personas infectadas manifiesta síntomas de coccidioidomicosis primaria. Los síntomas suelen ser los de una infección de vías respiratorias con fiebre, tos y dolor plural. Puede haber eritema nudoso de 2 a 20 días después del inicio de los síntomas. Las lesiones cutáneas casi siempre se acompañan de artralgias y artritis sin derrames. Los términos *chichones del desierto* y *artritis del desierto* se utilizan para describir estas manifestaciones. La presencia de manifestaciones cutáneas y articulares indica defensas fuertes del hospedero porque la persona que ha tenido tales manifestaciones rara vez adquiere enfermedad diseminada.

Las estructuras que se afectan con más frecuencia en la enfermedad diseminada son ganglios linfáticos, meninges, bazo, hígado, riñones, piel y glándulas suprarrenales. La meningitis es la causa más común de muerte. Las personas con diabetes, enfermedad pulmonar o función inmunitaria comprometida, lactantes, fumadores, mujeres embarazadas y miembros de etnias de piel oscura tienden a localizar de manera insuficiente la enfermedad y están en riesgo de padecer enfermedad diseminada[32 a 34]. Entre las personas infectadas con VIH en zonas endémicas, la coccidioidomicosis es ya una infección oportunista común.

Diagnóstico y tratamiento. Los estudios radiológicos, incluidas radiografías torácicas y escaneos óseos, son útiles para determinar la enfermedad, pero no pueden distinguir entre coccidioidomicosis y otras enfermedades pulmonares. Para un diagnóstico definitivo se requiere evidencia microscópica o serológica de que *C. immitis* o *C. posadasii* están presentes en los tejidos o líquidos corporales. Pueden verse esférulas en muestras para biopsias teñidas especialmente. Las pruebas serológicas se realizan para detectar anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) e IgG[32].

El tratamiento depende de la gravedad de la infección. Las personas sin

factores de riesgo relacionados como infección por VIH o sin evidencia específica de enfermedad progresiva suelen tratarse sin tratamiento antimicótico lo cual se hace en alrededor de un 60% de las personas. Los fármacos antimicóticos orales de itraconazol y fluconazol se emplean para tratar formas menos graves de la infección[30].

Blastomicosis

Es una infección micótica causada por inhalar las esporas de *B. dermatitidis*. La enfermedad es más usual en el sur y norte del centro de Estados Unidos, sobre todo en las zonas que rodean las cuencas de los ríos Mississippi y Ohio, y los Grandes Lagos[35]. *B. dermatitidis* se encuentra comúnmente en suelos que contienen vegetación o madera descompuestas.

La blastomicosis se caracteriza por lesiones locales supurativas (que producen pus) y granulomatosas en los pulmones y la piel. Los síntomas de infección aguda, que son similares a los de histoplasmosis aguda, comprenden fiebre, tos, artralgia y mialgia y, rara vez, dolor pleural. En contraste con la histoplasmosis, la tos de la blastomicosis a menudo es productiva y el esputo es purulento. Las infecciones pulmonares agudas pueden remitir solas o evolucionar. En las personas con enfermedad pulmonar grave, pueden desarrollarse infiltrados interalveolares difusos y evidencia de SDR agudo. La diseminación extrapulmonar casi siempre afecta piel, hueso o próstata. Estas lesiones pueden proporcionar la primera evidencia de la enfermedad.

La prueba diagnóstica definitiva para infección por *B. dermatitidis* es el crecimiento de los microorganismos en esputo, biopsia de tejido o líquidos corporales. Por lo general, toma varias semanas para que se desarrollen en la fase moho a temperatura ambiente. Una vez que crecen, los laboratorios que aplican la sonda altamente específica y sensible de ADN para *B. dermatitidis* pueden identificar con rapidez el microorganismo. Están utilizándose nuevas pruebas diagnósticas en estudios clínicos[36].

El tratamiento de la forma progresiva o diseminada de la enfermedad incluye itraconazol[35]. La mayor parte de las personas con blastomicosis se identifica y atiende antes de que la enfermedad empeore o sea mortal.



Las infecciones respiratorias son la causa más común de enfermedad respiratoria. Abarcan resfriado común, influenza, neumonías, tuberculosis e infecciones micóticas. El resfriado común se presenta con más frecuencia que cualquier otra infección respiratoria. Los dedos son la fuente usual de transmisión y los portales de entrada más comunes son la mucosa nasal, y la conectiva de los ojos. El virus de la influenza causa 3 síndromes: una rinotraqueítis sin complicaciones, una infección viral respiratoria seguida por infección bacteriana y neumonía viral. La influenza se contagia debido a la capacidad viral para mutar y formar subtipos contra los que la población está desprotegida.

La neumonía describe una infección de los tejidos del parénquima pulmonar. Pérdida del reflejo tusígeno, daño al endotelio ciliado que reviste las vías respiratorias o alteración de las defensas inmunitarias predisponen a

neumonía. La neumonía puede clasificarse según el entorno en el que se desarrolla (en la comunidad o en el hospital), el tipo de microorganismo causante de la infección (típica o atípica) y el lugar de la infección (neumonía lobular o bronconeumonía). Las personas con función inmunitaria comprometida son una preocupación especial en ambas categorías. La neumonía adquirida en la comunidad implica infecciones por los microorganismos cuya presencia es más frecuente en la comunidad que en el hospital o residencia de adultos mayores. La causa más común de neumonía adquirida en la comunidad es *S. pneumoniae*. La neumonía intrahospitalaria se define como una infección de las vías respiratorias inferiores que ocurre 48 h o más después del ingreso al hospital. La neumonía intrahospitalaria es la segunda causa más común de infección en los hospitales. Las neumonías agudas típicas, incluidas neumonía por *S.*

pneumoniae y *L. pneumophila*, son causadas por microorganismos que se multiplican fuera de las células en los alvéolos y causan inflamación y transudación de líquidos en los espacios llenos de aire de los alvéolos. Las neumonías atípicas se deben a una variedad de agentes, como *M. pneumoniae* y virus que invaden el tabique alveolar y el intersticio de los pulmones.

La tuberculosis es una infección respiratoria crónica ocasionada por *M. tuberculosis*, que se disemina por partículas diminutas e invisibles llamadas *núcleos de gotitas*. La tuberculosis es una amenaza particular entre personas infectadas con VIH, personas extranjeras de países con alta incidencia de tuberculosis y residentes de entornos de alto riego, como correccionales, clínicas que atienden a farmacodependientes y albergues para personas sin hogar. El bacilo de la tuberculosis incita una respuesta inflamatoria crónica y distintiva,

denominada *inflamación granulomatosa.* La capacidad destructora de la enfermedad es el resultado de la respuesta de hipersensibilidad mediada por células que el bacilo desencadena y no de sus capacidades destructivas inherentes. Las reacciones de inmunidad mediada por células y de hipersensibilidad contribuyen a la evolución de la enfermedad. Los brotes de formas de la enfermedad resistentes a fármacos dificultan el tratamiento de la tuberculosis.

Las infecciones causada por los hongos *H. capsulatum* (histoplasmosis), *C. immitis* (coccidioidomicosis) y *B. dermatitidis* (blastomicosis) generan manifestaciones pulmonares similares a las de la tuberculosis. Estas infecciones son comunes pero rara vez graves a menos que produzcan destrucción progresiva de tejido pulmonar o que la infección se disemine a órganos y tejidos fuera de los pulmones.

CÁNCER PULMONAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar el cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) y el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) en términos de histopatología, pronóstico y métodos de tratamiento.
- Definir el término *paraneoplásico* y citar 3 manifestaciones paraneoplásicas del cáncer pulmonar.

Gracias al descenso generalizado del tabaquismo durante los últimos 30 años[37], la cantidad de estadounidenses que padecen cáncer pulmonar ha disminuido. Sin embargo, el cáncer pulmonar aún es la causa principal de muerte entre varones y mujeres, con edad promedio de 71 años diagnosticados en Estados Unidos[37]. El tabaquismo entre adolescentes se ha incrementado en años recientes, lo que eleva el potencial de tasas incrementadas de cáncer pulmonar en el futuro. Además, el tabaquismo y el cáncer pulmonar han aumentado entre indios estadounidenses y nativos de Alaska[37]. En la actualidad, la tasa de supervivencia a 5 años para varones diagnosticados con cáncer pulmonar es de 6% a 14%. La tasa de supervivencia a 5 años para las mujeres diagnosticadas con cáncer está entre el 7% y 18%[38].

El tabaquismo causa más del 80% de los casos de cáncer pulmonar. El riesgo de padecer cáncer pulmonar entre los fumadores aumenta con la duración del hábito y la cantidad fumados por día. Los fumadores pueden beneficiarse a cualquier edad de abandonar el tabaquismo[39]. Los riesgos industriales también contribuyen a la incidencia del cáncer pulmonar. Un riesgo bien reconocido es la exposición a asbestos. El riesgo principal para padecer cáncer pulmonar es mucho mayor en quienes trabajan con asbestos que en la población general. Además, el humo del tabaco contribuye en gran medida a padecer cáncer pulmonar en las personas expuestas a los asbestos[4]. Además del tabaquismo y los riesgos industriales, también hay evidencias que apuntan a la predisposición familiar al cáncer pulmonar. Este fenómeno podría ser causado por una predisposición genética, en la que el rasgo sólo se expresa en presencia de su principal factor predisponente, el tabaquismo[4]. Por último, hay una incidencia incrementada en cáncer pulmonar entre personas que nunca

han fumado, incluidas las que se exponen al humo de cigarro y aun las que no están expuestas[4].

Subtipos histológicos y patogénesis

La mayor parte (alrededor del 95%) de los tumores de pulmón primarios es carcinoma que surge del tejido pulmonar[4]. El restante 5% es un grupo diverso entre los que están los tumores carcinoides bronquiales (tumores neuroendocrinos), tumores de glándulas bronquiales, fibrosarcomas y linfomas. El pulmón también es un lugar frecuente de metástasis de cánceres en otras partes del cuerpo.

En fecha reciente los cánceres pulmonares se identificaron como tumores agresivos o no agresivos, invasivos locales y ampliamente metastásicos que surgen del revestimiento epitelial de los bronquios principales[40]. Estos tumores inician como lesiones mucosas pequeñas que pueden seguir uno de varios patrones de crecimiento. Pueden formar masas intraluminales que invaden la mucosa de los bronquios e infiltran el tejido conectivo peribronquial, o masas voluminosas y enormes que se extienden al tejido pulmonar adyacente. Algunos tumores grandes experimentan necrosis central y adquieren áreas locales de hemorragia, y algunos invaden la cavidad pleural y la pared del tórax y se extienden a las estructuras torácicas adyacentes[9]. Todos los tipos de cáncer pulmonar, sobre todo el carcinoma pulmonar de células pequeñas, tienen la capacidad de sintetizar productos bioactivos y producir síndromes paraneoplásicos. Estos síndromes son resultado de la producción hormonal de péptico ectópico por parte del tumor o de anticuerpos liberados en respuesta al tumor[9]. En general, los síndromes paraneoplásicos son de causas endocrinas, neurológicas o inmunitarias, o la combinación de todas.

Por lo común, el cáncer pulmonar se subdivide en 4 grandes categorías con porcentajes de presentación en cada categoría. Incluyen carcinoma pulmonar de células escamosas (25% a 40%), adenocarcinoma (20% a 40%), carcinoma de células pequeñas (20% a 25%) y carcinoma de células grandes (10% a 15%)[9]. Sin embargo, las nuevas técnicas de diagnóstico posibilitan la detección de más cánceres pulmonares en una etapa más temprana. Esto ha generado cambios en los porcentajes de presentación de las principales categorías de cáncer pulmonar. Por ejemplo, en 2011, se calculó que los adenocarcinomas constituían del 35% al 50% de todos los cánceres pulmonares[40]. Con propósitos de clasificación y tratamiento, los cánceres

pulmonares suelen identificarse como CPCP o CPCNP[9]. La razón clave para esta clasificación fue que la mayor parte de CPCP tiene metástasis en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, ya no puede tratarse por medios quirúrgicos. No obstante, ahora se utilizan nuevos protocolos en muchos de los grandes centros de oncología que recurren a biomarcadores de cáncer pulmonar y nuevas terapias moleculares dirigidas a diferentes tipos de este cáncer[38, 40]. De hecho, está en desarrollo un nuevo y completo sistema de clasificación del cáncer pulmonar en el que el carcinoma de células no pequeñas se utliza con menos frecuencia y el carcinoma de células grandes se sustituye por carcinoma neuroendocrino de células grandes[40].

Cáncer pulmonar de células pequeñas

Los CPCP se caracterizan por un tipo distintivo de célula: células pequeñas redondas a ovaladas que se aproximan al tamaño de un linfocito[9]. Las células crecen en cúmulos que no muestran organización glandular ni escamosa. Los estudios con microscopio electrónico demuestran la presencia de gránulos neurosecretores en algunas de las células tumorales similares a los encontrados en el epitelio bronquial fetal o neonatal[9]. La presencia de estos gránulos sugiere la capacidad de algunos de estos tumores para secretar hormonas de polipéptidos. La presencia de marcadores neuroendocrinos como enolasa específica de neuronas y producto similares a parahormonas y otros productos hormonalmente activos hace pensar que estos tumores podrían surgir de células neuroendocrinas del epitelio bronquial. Este tipo de célula tiene el vínculo más fuerte con el tabaquismo y rara vez se observa en alguien que no ha fumado[9].

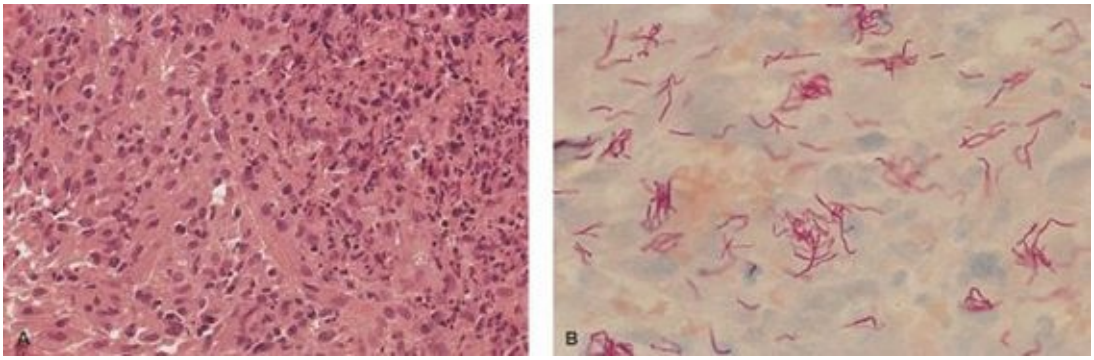


FIGURA 36-11 • Neumonía por *Mycobacterium avium*-intracellulare (MAI) en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). (**A**) La neumonía se caracteriza por un extenso infiltrado de macrófagos. (**B**) La tinción de Zielhl-Neelsen muestra numerosos microorganismos acidorresistentes. (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.),

Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine (6ª ed., p. 550, figura 12.20). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los CPCP son malignos, tieden a infiltrarse ampliamente, se diseminan muy pronto en su curso y pocas veces son resecables. Las metástasis en el cerebro son en particular comunes en los CPCP y podrían ser la primera evidencia de un tumor. Este tipo de cáncer pulmonar se relaciona con varios tipos de síndromes paraneoplásicos, incluidos síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing relacionado con producción ectópica de hormona adrenocorticotrópica y síndrome de Eaton-Lambert de trastorno neuromuscular.

Cáncer pulmonar de células no pequeñas

Los CPCNP comprenden los carcinomas de células escamosas, los adenocarcinomas y los carcinomas de células grandes (figura 36-11). Como los CPCP, estos cánceres tienen la capacidad de sintetizar productos bioactivos y producir síndromes paraneoplásicos.

Carcinoma de células escamosas. Se detecta con más frecuencia en varones y está estrechamente correlacionado con el tabaquismo. Tiende a originarse en los bronquios centrales como un crecimiento intraluminal y por consiguiente puede detectarse de manera más temprana con un examen citológico del esputo a diferenciación otras formas de cáncer pulmonar. Suele a extenderse hacia el centro de los bronquios principales y ganglios linfáticos hiliares, y a diseminarse afuera del tórax más tarde que otros tipos de cánceres broncógenos. El carcinoma de células escamosas se relaciona con los síndromes paraneoplásicos que producen hipercalcemia.

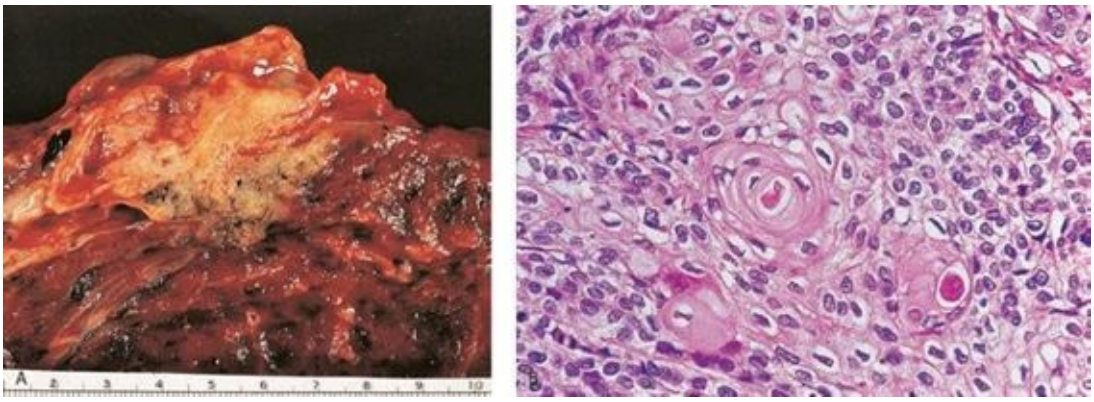


FIGURA 36-12 • Carcinoma pulmonar de células escamosas. (**A**) El tumor crece dentro de lumen de un bronquio e invade los ganglios linfáticos intrapulmonares adyacentes. (**B**) Microfotografía que muestra un carcinoma de células escamosas bien diferenciadas con una perla de queratina compuesta por células con

citoplasma eosinófilo (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 595, figura 12.78). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Adenocarcinoma. En la actualidad, es el tipo más común de cáncer pulmonar en Norteamérica. Su vínculo con el tabaquismo es más débil que el del carcinoma de células escamosas. Es el tipo más frecuente de cáncer pulmonar en mujeres y no fumadores. Los adenocarcinomas tienen su origen en los tejidos bronquiolares y alveolares del pulmón. Estos tumores tienden a ubicarse más en la periferia que los sarcomas de células escamosas y a veces se relacionan con áreas de cicatrización (figura 36-12). Es posible que las cicatrices sean causadas por infartos anteriores, cuerpos extraños metálicos, heridas e infecciones granulomatosas como tuberculosis. En general, los adenocarcinomas tienen un peor pronóstico etapa por etapa que los carcinomas de células escamosas.

Carcinoma de células grandes. Este tipo de carcinoma tiene células poligonales grandes. Constituyen un grupo de neoplasias muy anaplásicas y difíciles de clasificar como carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma. Tienden a presentarse en la periferia del pulmón, invadir los bronquios de los subsegmentos y las vías respiratorias más grandes. Tienen un mal pronóstico debido a su tendencia a diseminarse muy pronto a sitios lejanos en su curso.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de cáncer pulmonar pueden dividirse en 3 categorías:

1. Las que se deben a afectación del pulmón y estructuras adyacentes.
2. Los efectos de la diseminación y metástasis locales.
3. Manifestaciones paraneoplásicas no metastásicas que se relacionan con la función endocrina, neurológica y del tejido conectivo.

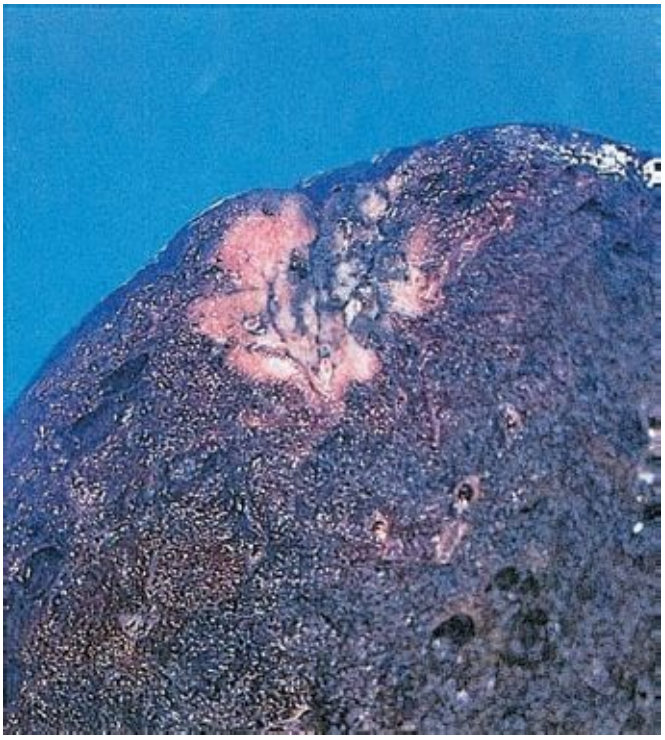


FIGURA 36-13 • Adenocarcinoma pulmonar. Un tumor periférico se localiza en el lóbulo superior derecho del pulmón (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* [6ª ed., p. 595, figura 12.79]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Como otros tipos de cánceres, el cáncer pulmonar también causa síntomas inespecíficos, como anorexia y pérdida de peso. Puesto que los síntomas son similares a los relacionados con el tabaquismo y la bronquitis crónica, a menudo pasan inadvertidos. La metástasis ya existe en muchas personas que se presentan con evidencias de cáncer pulmonar (figura 36-13). Los lugares más usuales de estas metástasis son el cerebro, hueso e hígado.

Muchas de las manifestaciones de los cánceres pulmonares son resultado de la irritación local y obstrucción de vías respiratorias, y de invasión del mediastino y el espacio pleural. Los síntomas más tempranos suelen ser tos crónica, disnea y sibilancias por la irritación y obstrucción de la vía respiratoria. Aparece hemoptisis (es decir, sangre en el esputo) cuando la lesión erosiona los vasos sanguíneos. Los receptores del dolor torácico están limitados a la pleura parietal, el mediastino, los vasos sanguíneos grandes y las fibras vagales aferentes peribronquiales. El dolor retroesternal mal localizado, intermitente y sordo es común en tumores que afectan el mediastino. El dolor se vuelve persistente, localizado y más intenso cuando la enfermedad invade la pleura.

Los tumores que invaden el mediastino pueden ocasionar ronquera porque el nervio laríngeo recurrente se afecta y dificulta la deglución porque el esófago está comprimido. Algunas personas con afectación del mediastino presentan una complicación común llamada *síndrome de la vena cava superior*. La interrupción del flujo sanguíneo en este vaso por lo general es consecuencia de compresión por el tumor o afección de ganglios linfáticos. La enfermedad interfiere con el drenaje venoso de cabeza, cuello y pared torácica. El resultado está determinado por la rapidez con que el trastorno se desarrolla y lo adecuadode la circulación colateral. Los tumores adyacentes a la pleura visceral a menudo producen de modo insidioso derrame pleural. Este derrame puede comprimir el pulmón, y generar atelectasia y disnea. Es menos probable que cause fiebre, frote pleural o dolor que derrame pleural como resultado de otras causas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico del cáncer pulmonar se basa en un interrogatorio y una exploración física minuciosos, y otras pruebas como radiografía torácica, broncoscopia, estudios citológicos de esputo o lavado bronquial, biopsia percutánea por aguja de tejido pulmonar y biopsia de ganglio linfático del escaleno[9]. Los estudios de imágenes mediante TC, IRM y ecografía se utilizan para localizar lesiones y evaluar el grado de la enfermedad. La tomografía por emisión de positrones (TEP) es una opción no invasiva para identificar lesiones metastásicas en el mediastino o lugares distantes. Las personas con CPCP también deben someterse a un estudio por TC o IRM del cerebro para detectar metástasis.

Como otros cánceres, el cáncer pulmonar se clasifica de acuerdo con la extensión de la enfermedad. Los CPCNP suelen clasificarse según el tipo de células (es decir, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes) y se estadifican con base en el sistema de estadificación internacional TNM[9]. El estadio de los CPCP no se establece mediante el sistema de TNM porque se asume la presencia de micrometástasis al momento del diagnóstico. Por lo general, se clasifican como enfermedad limitada cuando el tumor está limitado al hemitórax unilateral, o enfermedad extensa cuando está diseminado más allá de estos límites[9].

Los métodos terapéuticos para el CPCNP comprenden cirugía, radioterapia y quimioterapia[9]. Estos tratamientos pueden aplicar solos o combinados. La intervención quirúrgica se emplea para extirpar tumores de

CPCNP localizados y pequeños. Puede implicar lobectomía, neumonectomía o resección de un segmento del pulmón. La radioterapia se utiliza como una modalidad terapéutica principal, parte de un plan de tratamiento combinado o como paliativo de los síntomas. Por la frecuencia de metástasis, la quimioterapia a menudo se emplea para tratar el cáncer pulmonar. Por lo general, se recurre a la quimioterapia combinada, en la cual se administra un régimen de varios fármacos. Nuevos tratamientos específicos están en desarrollo con el objetivo de incrementar la supervivencia y proveer una cura definitiva para este tipo de cáncer.

El tratamiento de los CPCL se basa en quimioterapia y radiación, pero está cambiando porque están desarrollándose nuevas terapias[9]. Adelantos en el uso de una quimioterapia combinada, junto con radiación torácica, han mejorado la perspectiva de las personas con CPCP. Como CPCP puede formar metástasis al cerebro, a menudo se recomienda la radiación craneal profiláctica. El cerebro es el lugar más frecuente de recaída en la mayoría de personas que logran una remisión completa de CPCP. Alrededor de la mitad de estas personas desarrolla metástasis en menos de 3 años. Regímenes más recientes de quimioterapia combinada y terapias dirigidas están en desarrollo con la esperanza de proporcionar opciones terapéuticas que incrementen la supervivencia y produzcan menos complicaciones.

Tratamiento del cáncer pulmonar en adultos mayores

Dado el hecho de que la mayor parte de las personas tiene más de 65 años de edad cuando se le diagnostica cáncer pulmonar, es importante entender el tratamiento en los adultos mayores. El conocimiento del tratamiento óptimo para este grupo es limitado porque los adultos mayores están subrepresentados en las pruebas clínicas y por el fracaso en la evaluación de jóvenes frente a adultos mayores en los estudios clínicos aleatorizados. En la actualidad se recomienda que los mayores sean tratados con base en su edad fisiológica general, y más que en la cronológica. Esto incluye una evaluación del estado funcional (habilidad para ser independiente en las actividades cotidianas en el hogar y la comunidad), enfermedades coexistentes, estado nutricional, funcionamiento conductual y psicológico, apoyo social y revisión de los medicamentos. Aquellos con un buen desempeño y parámetros renales y hematológicos normales pueden tratarse por medios quirúrgicos, o someterse a una quimioterapia y radiación estándar para enfermedad limitada, y quimioterapia combinada para enfermedad extendida.

La intervención quirúrgica es el pilar fundamental para los adultos mayores con CPCNP en los estadios I a III. La resección curativa es posible en

los adultos mayores. El reto para su tratamiento quirúrgico son los cambios fisiológicos relacionados con la edad en los sistemas cardiovascular y respiratorio que podrían afectar la tolerancia al procedimiento.

Los que no son candidatos a intervención quirúrgica puede recibir radiación con intenciones curativas. También puede utilizarse como paliativo de los síntomas relacionados con el cáncer. La evidencia sugiere que la tolerancia al tratamiento y la eficacia de la radiación torácica son similares en personas jóvenes y en mayores. La edad no afecta la toxicidad aguda o tardía de la radiación, incluidos náuseas, disnea, esofagitis o cansancio. La quimioterapia es el pilar fundamental del tratamiento del CPCP. Los adultos mayores con buen estado podrían recibir quimioterapia estándar para enfermedad limitada y quimioterapia combinada para la enfermedad diseminada. Algunos adultos mayores requieren dosis menores o son incapaces de completar el curso de la quimioterapia.

EN RESUMEN

El cáncer pulmonar en la causa principal de muerte en todo el mundo. El tabaquismo está implicado en la mayoría de los casos de cáncer pulmonar. El riesgo de cáncer pulmonar entre fumadores aumenta con la duración del tabaquismo y la cantidad de cigarrillos fumados al día. Los riesgos industriales, como la exposición a asbestos, aumentan el riesgo de padecer cáncer pulmonar. Como el cáncer pulmonar tiene un desarrollo insidioso, a

menudo está muy avanzado cuando se diagnostica. Este hecho explica la baja tasa de supervivencia a 5 años. El carcinoma, que constituye el 95% de todos los cánceres pulmonares primarios, en la actualidad se subdivide en 4 categorías principales: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas. Con el fin de determinar el estadio y el tratamiento, el cáncer pulmonar se divide en CPCP y CPCNP. La principal razón es que casi todos los CPCP tienen metástasis al momento del diagnóstico.

Las manifestaciones del cáncer pulmonar pueden atribuirse a la afectación del pulmón y las estructuras adyacentes, los efectos de la diseminación local y la metástasis, y los síndromes paraneoplásicos que comprenden disfunciones endocrinas, neurológicas y hematológicas. Como otros cánceres, el cáncer pulmonar produce síntomas inespecíficos,

como anorexia y pérdida de peso. Los métodos de tratamiento incluyen intervención quirúrgica, radiación y quimioterapia. El aumento actual del cáncer pulmonar entre adultos mayores (aquéllos de 65 años de edad y más) condujo a replantear las estrategias terapéuticas para este grupo de edad, con la tendencia de basar el tratamiento en la edad fisiológica y no en la cronológica.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN NIÑOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la función del fármaco tensioactivo en la función pulmonar del recién nacido.
- Describir la causa posible y las manifestaciones de SDR y displasia broncopulmonar.
- Enunciar los signos de insuficiencia respiratoria inminente en niños pequeños.

Las enfermedades respiratorias agudas son la causa más frecuente de enfermedad en la infancia. Esta sección se enfoca en:

- El desarrollo pulmonar, con énfasis en la base del desarrollo de los trastornos pulmonares en los niños.
- Los trastornos respiratorios en el neonato.
- Las infecciones respiratorias en niños.

Desarrollo de los pulmones

Si bien otros sistemas corporales están fisiológicamente listos para la vida extrauterina a las 25 semanas de gestación, los pulmones requieren más tiempo. La inmadurez del aparato respiratorio es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los lactantes prematuros. Incluso al nacimiento, los pulmones no están por completo maduros, por lo que el crecimiento y la maduración adicionales continúan ya bien entrada la infancia.

El desarrollo de los pulmones puede dividirse en 5 etapas: período embrionario, período seudoglandular, período canalicular, período sacular y período alveolar[40]. El desarrollo del sistema respiratorio empieza con el *período embrionario* (semanas 4 a 6 de gestación). Durante este período, un brote rudimentario bronquial se ramifica desde el esófago para iniciar la formación de las vías respiratorias y los espacios alveolares. El brote bronquial se divide en 2 brotes pulmonares que crecen a cada lado. El brote del lado derecho da origen a 2 brotes bronquiales secundarios y el izquierdo a un brote bronquial secundario izquierdo. En consecuencia, en la edad adulta, hay 3 bronquios principales (primarios) y 3 lóbulos pulmonares en la derecha y sólo 2 bronquios principales y 2 lóbulos pulmonares en el lado izquierdo. Cada brote secundario bronquial experimenta después ramificación continua. Los bronquios terciarios (segmentales) (10 en el pulmón derecho y 8 o 9 en el pulmón izquierdo) empiezan a formarse durante la semana 7. La vasculatura pulmonar es una derivación del mesénquima. Poco después de su aparición, los brotes bronquiales están rodeados por un plexo vascular, el cual parte de la aorta y drena en las venas somáticas mayores. Este plexo vascular se conecta con la arteria y venas pulmonares en la 7 semana de gestación.

Durante el *período seudoglandular* (semanas 5 a 16), los pulmones parecen una glándula. Durante este período se forman las vías respiratorias conductoras. A las 17 semanas, todos los elementos principales del pulmón ya están formados excepto las estructuras del intercambio de gas. La respiración no es posible porque las vías respiratorias terminan en conductos ciegos. El *período canalicular* (semana 17 a 27) marca la formación de los alvéolos primitivos. Los lúmenes de los bronquios y bronquiolos se vuelven más grandes, y los tejidos pulmonares se tornan mucho más vascularizados. Hacia la semana 24, cada bronquiolo ha dado origen a 2 o más bronquiolos respiratorios. La respiración es posible en este momento porque se desarrollaron ya algunos alvéolos primitivos en los extremos de los bronquiolos[40].

El *período sacular* (semanas 27 a 35) está destinado a la formación de los

sacos alveolares terminales, que facilitan el intercambio de gas. Durante este período, los sacos terminales se hacen menos densos y los capilares empiezan a sobresalir en los sacos terminales. Estas células finas se conocen como células alveolares tipo i. Alrededor de las semanas 25 a 28, hay suficientes sacos terminales para permitir la supervivencia. Antes de este momento, los pulmones prematuros son incapaces de realizar un intercambio de gases adecuado. No es tanto la presencia de epitelio alveolar fino, sino la adaptación adecuada de vasculatura pulmonar la que es crítica para la supervivencia[40]. Las células alveolares tipo II empiezan a formarse alrededor de las 24 semanas. Estas células producen tensioactivo, una sustancia capaz de reducir la tensión superficial de la interfaz aire-alvéolo. Por las semanas 28 a 30, hay cantidades suficientes de tensioactivo para evitar el colapso alveolar cuando la respiración inicia.

El *período alveolar* (de la etapa fetal tardía a la infancia temprana) señala la maduración y expansión de los alvéolos. Empezando tan pronto como a las 30 semanas y por lo común hacia las 36 semanas de gestación, las estructuras saculares se transforman en alvéolos. El desarrollo de los alvéolos se caracteriza por adelgazamiento del intersticio pulmonar y surgimiento de una red de capilares, en la que un capilar sobresale en cada saco terminal alveolar. En el período fetal tardío, los pulmones son capaces de respirar porque la membrana alveolar-capilar es lo suficientemente fina para permitir el intercambio de gases.

Si bien la transformación de los pulmones de estructuras similares a una glándula a órganos similares a alvéolos muy vascularizados tiene lugar durante el período fetal tardío, los alvéolos maduros no se forman durante un tiempo después del nacimiento. El crecimiento de los pulmones durante la lactancia y la infancia temprana implica un incremento del número de alvéolos más que de sus dimensiones. Sólo de una octava a una sexta parte de los alvéolos de la edad adulta está presente al nacer. El crecimiento alveolar se hace relativamente más lento durante los primeros 3 meses que siguen al nacimiento, seguido de un rápido aumento del número de alvéolos durante el resto del primer año de vida.

Desarrollo de la respiración en el feto y el neonato

El pulmón fetal es un órgano secretor, y los líquidos y electrolitos se secretan dentro de los potenciales espacios de aire. Al parecer, este líquido es importante para estimular el desarrollo alveolar. Para que se complete la transición de la vida intrauterina a la extrauterina, este líquido debe eliminarse de los pulmones poco después del nacimiento. Se supone que la secreción del

líquido cesa al inicio del trabajo de parto. Durante el proceso del nacimiento, la presión en el tórax fetal hace que el líquido sea expelido por la boca y la nariz. Cuando los pulmones se expanden después del nacimiento, el líquido pasa a los tejidos que rodean los alvéolos y luego se absorbe en los capilares pulmonares y se elimina mediante el sistema linfático.

Los movimientos de la respiración fetal ocurren en el útero. La rapidez y rango de estos movimientos es irregular, con variaciones de 30 a 70 respiraciones/min, y se vuelven más rápidos conforme la gestación avanza. Como son rápidos y superficiales, estos movimientos no producen movimiento en el líquido dentro o fuera de los pulmones fetales. En lugar de ello, se supone que condicionan los músculos de la respiración y estimulan el desarrollo de los pulmones. Los movimientos de la respiración en el feto se vuelven más rápidos en respuesta a un aumento de las concentraciones de dióxido de carbono y se tornan más lentos en respuesta a la hipoxia.

La principal diferencia entre las respiraciones fetal y neonatal es que hay una separación completa entre intercambio de gas y movimientos respiratorios en el feto. El abastecimiento e intercambio de gases depende por completo de mecanismos maternos que controlan la circulación en la placenta. Al nacer, la dependencia de la circulación placentaria termina y el lactante debe integrar las 2 funciones antes separadas de intercambio de gases y movimientos respiratorios. Segundos después de cortar el cordón umbilical, el recién nacido toma su primera bocanada de aire e inicia la respiración rítmica y persiste a lo largo de vida.

La ventilación efectiva requiere una interacción coordinada entre los músculos de la vía respiratoria superior, incluidos los de la faringe y la laringe, el diafragma y los músculos intercostales de la pared torácica. En los lactantes, hay una secuencia específica de actividad del nervio de la vía respiratoria superior y músculos, antes y al principio de la inspiración. La lengua se mueve hacia adelante para prevenir la obstrucción de las vías respiratorias y la cuerda vocal se abduce, lo que reduce la resistencia laríngea. Al moverse hacia abajo, la acción del diafragma aumenta el volumen torácico tanto en dirección longitudinal como transversal. En el lactante, el diafragma se inserta más horizontalmente que en el adulto. Como resultado, la contracción del diafragma tiende a jalar las costillas inferiores hacia adentro, sobre todo si el lactante se encuentra en posición horizontal. La función de los músculos intercostales es elevar las costillas durante la inspiración. En el lactante, los músculos intercostales no están desarrollados por completo, de modo que funcionan en gran medida para estabilizar el tórax más que para elevar la pared torácica.

La pared torácica del neonato es muy distensible. Aunque ésta es una ventaja durante el proceso de nacimiento porque permite una notable distorsión sin que las estructuras torácicas se dañen, tiene implicaciones en la ventilación durante el período posnatal. Una característica sorprendente de la respiración neonatal es el movimiento paradójico hacia adentro de la parte superior del tórax durante la inspiración, en especial durante el sueño activo. Esto tiene lugar debido a la menor actividad de los músculos intercostales durante el sueño activo, lo cual permite que el diafragma que se contrae tire hacia adentro la pared torácica muy distensible. En ciertas situaciones, como en el llanto, los músculos intercostales del neonato funcionan junto con el diafragma como un apoyo para la pared torácica a fin de prevenir el colapso.

En condiciones normales, los pulmones del lactante son distensibles. Esto es una ventaja para el lactante con una caja torácica distensible porque requiere sólo pequeños cambios en la presión de inspiración para distender o inflar un pulmón distensible. Cuando la enfermedad respiratoria se desarrolla, la distensibilidad del pulmón disminuye y se requiere más esfuerzo para distender los pulmones. El diafragma tiene que generar más presión negativa, lo que hace que las estructuras de la pared torácica sean succionadas hacia adentro. Las *retracciones* son movimientos anómalos hacia adentro de la pared torácica durante la inspiración. Pueden ocurrir de manera intercostal (ente las costillas), en la zona subesternal o epigástrica. Como la pared torácica del lactante es distensible, las retracciones subesternales se vuelven más evidentes con pequeños cambios en la función pulmonar. Las retracciones pueden indicar obstrucción de las vías respiratorias o atelectasia.

Resistencia de las vías respiratorias

La inflación pulmonar normal requiere un movimiento ininterrumpido de aire a través de las vías respiratorias extratorácicas (es decir, nariz, faringe, laringe y tráquea superior) e intratorácicas (es decir, bronquios y bronquiolos). El neonato (0 a 4 semanas de edad) respira de modo predominante a través de la nariz y no se adapta bien a la respiración bucal. Cualquier obstrucción en la nariz o nasofaringe puede aumentar la resistencia de la vía respiratoria superior e incrementar el trabajo respiratorio.

Las vías respiratorias del lactante y el niño pequeño son mucho más chicas que las del adulto[40]. Como la resistencia al flujo de aire es inversamente proporcional al radio a la cuarta potencia (resistencia = $1/r^4$), cantidades relativamente pequeñas de secreción mucosa, edema o constricción de las vías respiratorias producen cambios notables en la resistencia de las vías

respiratorias y el flujo de aire. Hinchar los orificios nasales es un método que los lactantes emplean para tomar más aire. Este método de respiración aumenta las dimensiones de los orificios y reduce la resistencia de las pequeñas vías respiratorias.

Normalmente, las vías respiratorias extratorácicas en el lactante se estrechan durante la inspiración y se amplían al espirar, y las vías respiratorias intratorácicas se amplían durante la inspiración y se estrechan durante la espiración[40]. Esto es así porque la presión en el interior de las vías respiratorias extratorácicas refleja las presiones intrapleurales que se generan durante la respiración, en tanto que la presión fuera de las vías respiratorias es similar a la presión atmosférica. Por consiguiente, durante la inspiración, la presión en el interior se vuelve más negativa, lo que hace que las vías respiratorias se estrechen, y durante la espiración se vuelve más positiva, lo que hace que se amplíen. En contraste con las vías respiratorias extratorácicas, la presión fuera de las vías respiratorias intratorácicas es igual a la presión intrapleural. Estas vías respiratorias se ensanchan durante la inspiración cuando la presión intrapleural circundante se vuelve más negativa y tira de ellas para abrirlas, y se estrechan durante la espiración cuando la presión circundante se vuelve más positiva.

Volúmenes pulmonares e intercambio de gases

La capacidad funcional residual, que es el aire que queda en los pulmones al final de la espiración normal, desempeña una función importante en el intercambio de gases del lactante. En éste, la capacidad funcional residual ocurre a un volumen pulmonar mayor que en el niño más grande o el adulto[40]. Este volumen al final de la espiración más grande es el resultado de una frecuencia respiratoria más rápida, lo cual deja menos tiempo para la espiración. No obstante, el volumen residual incrementado es importante para el neonato por varias razones: (1) mantiene las vías respiratorias abiertas en todas las fases de la respiración; (2) favorece la reabsorción de los líquidos intrapulmonares y (3) mantiene más uniforme la expansión pulmonar y mejora el intercambio de gases. Durante el sueño activo, el tono de los músculos de la vía respiratoria superior es reducido. Por lo tanto, el tiempo invertido en la espiración es más corto y la actividad intercostal que estabiliza la pared torácica es menor. La consecuencia de todo lo anterior es un volumen inferior al final de la espiración y un intercambio de gases menos óptimo.

Control de la ventilación

Por lo regular, las presiones de oxígeno arterial en el feto (PO_2) varían de 25 mm Hg a 30 mm Hg y las presiones de dióxido de carbono (PCO_2) van de 45 mm Hg a 50 mm Hg, cualquiera que sea el movimiento respiratorio. Cualquier descenso de las concentraciones de oxígeno induce un sueño tranquilo en el feto con el cese subsecuente de los movimientos respiratorios; ambos causan una disminución del consumo de oxígeno. El cambio al oxígeno derivado del pulmón aireado al nacimiento eleva de inmediato la PO_2 arterial a cerca de 50 mm Hg; en pocas horas se incrementa a casi 70 mm Hg[41]. Estas concentraciones, que exceden en gran medida los niveles fetales, hacen que los quimiorreceptores que detectan las concentraciones de PO_2 arterial se vuelvan silenciosos durante varios días. Aunque la PO_2 arterial del lactante fluctúe durante este tiempo crítico, los quimiorreceptores no responden apropia damente. No es sino hasta varios días después del nacimiento que los quimiorreceptores «reinician» su umbral de PO_2. Sólo entonces se vuelven los principales controladores de la respiración. No obstante, la respuesta parece ser bifásica, con hiperventilación inicial seguida de frecuencia respiratoria disminuida y aun apnea. La respiración periódica y la apnea son características de los lactantes prematuros y reflejan los patrones de la respiración fetal.

Manifestaciones de enfermedades o infección respiratorias en el lactante o niño pequeño

La mayor parte de los trastornos respiratorios en el lactante o niño pequeño produce un decremento de la distensibilidad pulmonar, o un incremento de la resistencia de la vía respiratoria que se manifiestan por cambios en los patrones respiratorios, distorsión de las costillas (retracciones), sonidos audibles y utlización de músculos accesorios[40].

Los niños con trastornos pulmonares restrictivos, como edema pulmonar o SDR, respiran a frecuencias más rápidas y sus desplazamientos son superficiales. El *gruñido* es un ruido audible emitido durante la espiración. Un gruñido espiratorio es común cuando el niño intenta elevar la presión al final de la espiración y de este modo prolongar el período de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana alveolar-capilar.

El aumento de la resistencia de las vías respiratorias tiene lugar en las vías respiratorias extratorácicas o intratorácicas. Cuando la obstrucción se encuentra en las vías respiratorias extratorácicas, la inspiración es más prolongada que la espiración. El *ensanchamiento de los orificios nasales* ayuda

a reducir la resistencia nasal y a conservar la permeabilidad de las vías respiratorias. Puede ser un signo de incremento del trabajo respiratorio y un hallazgo importante en un lactante. Las *retracciones aspiratorias*, o tirón del tejido liso que rodea el tórax cartilaginoso y óseo, a menudo se observan en la obstrucción de vías respiratorias en lactantes y niños pequeños (figura 36-14). En padecimientos como la laringotraqueobronquitis, la presión distal al punto de obstrucción se vuelve más negativa para vencer la resistencia; esto causa colapso de las vías respiratorias distales y el aumento en la turbulencia del aire que se mueve a través de las vías respiratorias obstruidas produce un sonido audible de gorgeo llamado *estridor* durante la espiración.

Cuando la obstrucción está en las vías respiratorias intratorácicas, como en la bronquiolitis y el asma bronquial, la espiración se prolonga y el niño utiliza sus músculos espiratorios accesorios (abdominales). También puede haber retracciones de la caja torácica. La presión intrapleural se vuelve más positiva durante la espiración debido a la retención del aire. Esto colapsa las vías respiratorias intratorácicas y produce sibilancias o silbidos audibles durante la espiración.

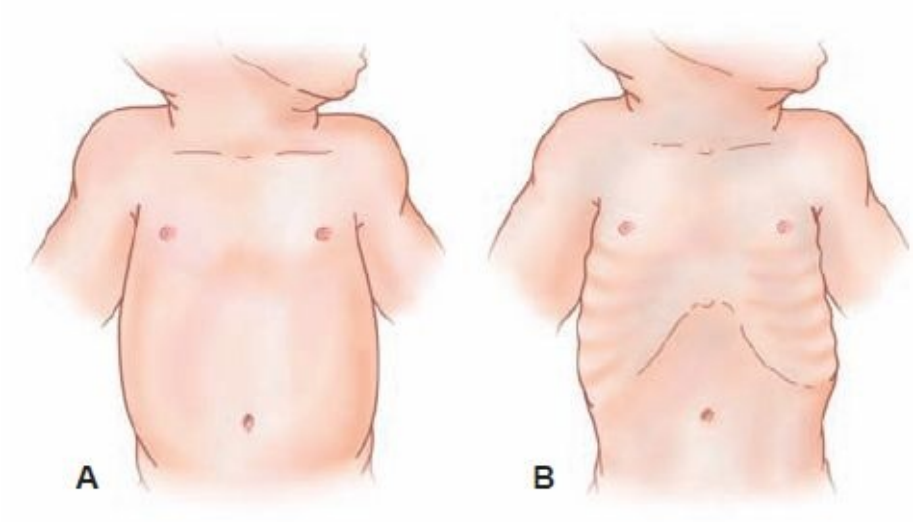


FIGURA 36-14 • (**A**) Apariencia torácica inspiratoria normal durante la respiración sin obstrucción en el neonato. (**B**) Retracciones esternales e intercostales durante la respiración con obstrucción en el neonato.

Enfermedades respiratorias en el neonato

El período neonatal es una transición de la dependencia placentaria a la respiración de aire. Esta transición requiere el funcionamiento del sistema tensioactivo, el acondicionamiento de los músculos de la respiración y el

establecimiento de circulaciones pulmonar y sistémica paralelas. Los trastornos respiratorios se desarrollan en lactantes que nacieron prematuramente o que tienen otros problemas que alteran esta transición. Los trastornos respiratorios del neonato incluyen SDR y displasia broncopulmonar.

Síndrome de dificultad respiratoria

Este síndrome de dificultad respiratoria (SDR), también conocido como *enfermedad de membranas hialinas*, es una de las causas más frecuentes de enfermedad respiratoria en lactantes prematuros[42]. En estos lactantes, la inmadurez pulmonar, junto con la insuficiencia del tensioactivo, conduce a colapso alveolar (figura 36-15).

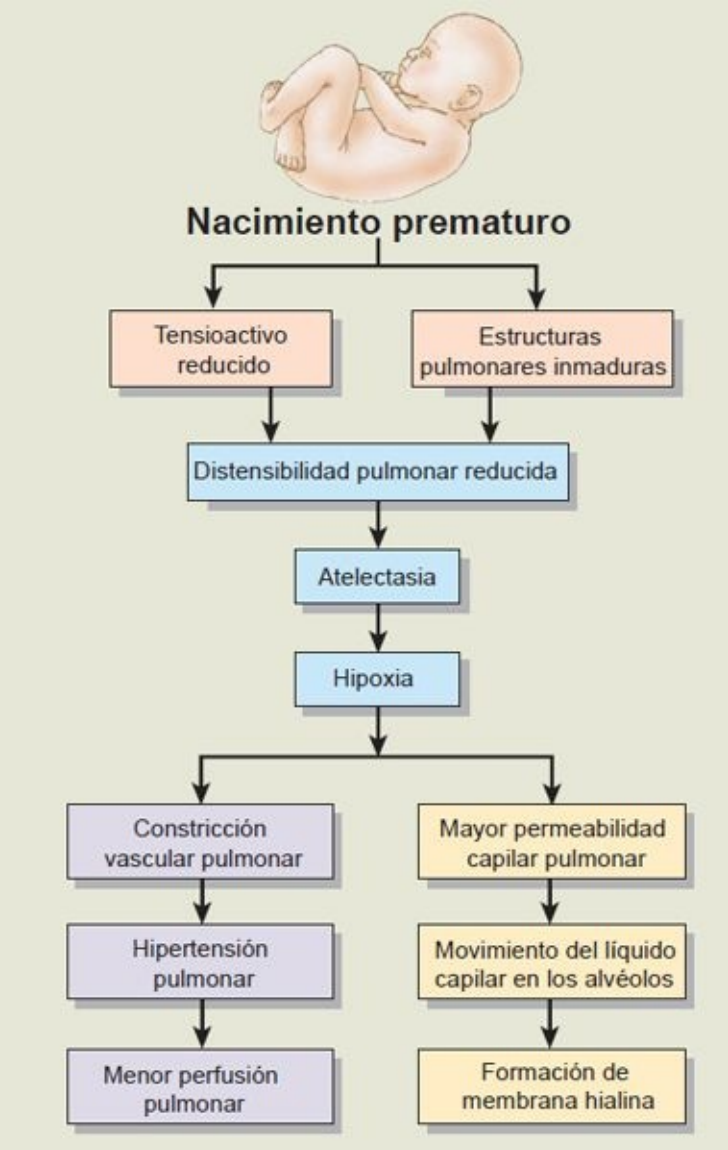


FIGURA 36-15 • Patogénesis del SDR en el lactante.

La incidencia de SDR es más alta entre lactantes varones prematuros, lactantes caucásicos, lactantes de madres diabéticas y aquéllos sometidos a asfixia, hipotermia, partos precipitados y partos por cesárea (cuando se practican antes de las 38 semanas de gestación).

Etiología y patogénesis. Las células alveolares tipo II que producen tensioactivo empiezan a madurar hasta cerca de las semanas 25 a 28 de gestación. En consecuencia, muchos lactantes prematuros nacen con células alveolares tipo II con funcionamiento insuficiente y tienen dificultades para producir suficientes cantidades de tensioactivo.

La síntesis del tensoactivo está determinada por varias hormonas, como insulina y cortisol. La insulina tiende a inhibir la producción del tensioactivo; por eso los lactantes de madres que padecen diabetes dependiente de insulina tienen mayor riesgo de padecer SDR. El cortisol acelera la maduración de las células tipo II y la formación del tensioactivo. La razón por la que se supone que los lactantes prematuros nacidos por cesárea están en mayor riesgo de padecer SDR es que no están sujetos al estrés del parto vaginal, lo cual, se piensa, aumenta las concentraciones de cortisol del lactante. El tensioactivo reduce la tensión superficial en los alvéolos, con lo que las fuerzas de retracción en los alvéolos grandes y pequeños se igualan, y se reduce la cantidad de presión necesaria para inflar y mantener abiertos los alvéolos. Sin tensioactivo, los alvéolos grandes permanecen inflados, en tanto que los pequeños se tornan difíciles de inflar. Al nacer, la primera respiración requiere altas presiones de inspiración para expandir los pulmones. Con niveles normales del tensioactivo, los pulmones retienen hasta un 40% del volumen residual después de la primera respiración, y las respiraciones subsecuentes requieren presiones de inspiración mucho menores. Si hay insuficiencia del tensioactivo, los pulmones se colapsan entre las respiraciones, lo que hace que el trabajo del recién nacido se dificulte con cada respiración sucesiva como en la primera respiración. Las porciones sin aire de los pulmones se vuelven rígidas y no distensibles. Se forma una membrana hialina dentro de los alvéolos cuando líquidos ricos en proteínas y fibrina son atraídos hacia dentro de los espacios alveolares. La membrana de hialina y fibrina es una barrera para el intercambio de gases, lo que conduce a hipoxemia y retención de dióxido de carbono, un trastorno que deteriora más la producción del tensioactivo.

Manifestaciones clínicas. Los lactantes con SDR se presentan con múltiples

signos de dificultad respiratoria, casi siempre dentro de las primeras 24 h del nacimiento. La cianosis central es un signo prominente. La respiración se vuelve más difícil y las retracciones tienen lugar cuando la pared torácica suave del lactante se retrae mientras desciende el diafragma. Los sonidos de gruñido acompañan la espiración. Conforme el volumen corriente baja por atelectasia, la frecuencia respiratoria se incrementa (por lo general de 60 respiraciones/min a 120 respiraciones/min) en un esfuerzo por conservar normal la ventilación por minuto. Puede desarrollarse fatiga con rapidez debido al mayor trabajo para respirar. Los pulmones rígidos de los lactantes con SDR también incrementan la resistencia al flujo sanguíneo en la circulación pulmonar. Como resultado, los lactantes con SDR pueden desarrollar un conducto arterioso persistente con importancia hemodinámica.

Tratamiento. Los principios básicos del tratamiento para niños en los que se sospecha SDR se enfocan en la administración de cuidados de apoyo, incluida manipulación suave y gentil[42]. Se utiliza una incubadora o un calentador radiante para prevenir hipotermia y aumento del consumo de oxígeno. Se requiere vigilancia cardiorrespiratoria continua. También se recomienda vigilancia de glucosa en la sangre y prevención de hipoglucemia. Las concentraciones de oxígeno se valoran con una línea arterial (umbilical) o un sensor de oxígeno transcutáneo. El tratamiento comprende administración de oxígeno complementario, presión continua positiva de vías respiratorias a través de puntas nasales y a menudo ventilación mecánica.

El tratamiento exógeno del tensioactivo se utiliza para prevenir y tratar el SDR[43]. Hay 2 tipos de tensioactivos: tensioactivos naturales preparados a partir de fuentes de origen animal y tensioactivos sintéticos. Los tensioactivos se suspenden en solución salina y se administran en las vías respiratorias, por lo general a través de una sonda endotraqueal. El tratamiento a menudo inicia inmediatamente después del nacimiento en neonatos con alto riesgo de padecer SDR.

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que se desarrolla en lactantes prematuros que fueron tratados con ventilación mecánica durante mucho tiempo, sobre todo por SDR[44]. Se considera que el padecimiento está presente si el recién nacido depende de oxígeno a las 36 semanas después de la gestación.

Etiología. Se cree que el trastorno es una respuesta de los pulmones

prematuros a las lesiones tempranas. Se ha relacionado con concentración alta de oxígeno inspirado y lesiones por ventilación con presión positiva (es decir, barotraumatismo).

Manifestaciones clínicas. La DBP se caracteriza por dificultad respiratoria crónica, hipoxemia persistente cuando se respira aire ambiental, distensibilidad pulmonar reducida, mayor resistencia de las vías respiratorias y limitación grave del flujo espiratorio. Hay una incompatibilidad entre ventilación y perfusión con desarrollo de hipoxemia e hipercapnia. La resistencia vascular pulmonar puede incrementarse y es posible que se presenten hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar (es decir, insuficiencia cardíaca derecha relacionada con enfermedad pulmonar). El lactante con DBP a menudo muestra tórax en tonel, taquicardia, respiración rápida y superficial, retracciones torácicas, tos y poco aumento de peso[40]. Los niños con enfermedad grave tienen dedos en palillos de tambor. Los lactantes con insuficiencia cardíaca derecha pueden padecer hepatomegalia y edema periorbitario.

El tratamiento de la DBP incluye ventilación mecánica y administración de oxígeno complementario. El ventilador se retira de forma gradual, pero algunos lactantes podrían requerir ventilación en su hogar. El crecimiento pulmonar rápido sucede durante el primer año de vida y la función pulmonar suele mejorar. La mayor parte de los adolescentes y adultos jóvenes que padecieron DBP grave durante la infancia tiene un cierto grado de disfunción pulmonar, que consiste en obstrucción de vías respiratorias, hiperreactividad de éstas o tórax distendido.

Infecciones respiratorias en niños

En niños, las infecciones del tracto respiratorio son comunes, y aunque son molestas no suelen ser graves. Las infecciones frecuentes se deben a que el sistema inmunitario de los lactantes y niños pequeños no se ha expuesto a muchos patógenos comunes. Por consiguiente, tienden a contraer infecciones con cada nueva exposición. Si bien la mayor parte de estas infecciones no es grave, las pequeñas dimensiones de las vías respiratorias del lactante o niño tienden a promover flujo de aire insuficiente y obstrucciones. Por ejemplo, una infección que sólo causa dolor de garganta y ronquera en un adulto puede producir una obstrucción grave de las vías respiratorias en un niño pequeño.

Infecciones de vía respiratoria superior

Las infecciones de la vía respiratoria superior aguda significativa en lactantes y niños pequeños incluyen laringotraqueobronquitis viral, traqueítis bacteriana y epiglotitis[40]. La laringotraqueobronquitis es la más común y suele ser benigna y autolimitada. Aunque la traqueítis bacteriana es rara, puede presentarse en niños que padecen múltiples infecciones respiratorias de origen viral. La epiglotitis es una enfermedad que avanza con rapidez y pone en riesgo la vida. Las características de las infecciones laringotraqueobronquitis y epiglotitis se describen en la tabla 36-2.

La obstrucción de la vía respiratoria debida a la infección tiende a ejercer su efecto más intenso durante la fase aspiratoria de la respiración. El movimiento del aire a través de una vía respiratoria superior obstruida, sobre todo las cuerdas vocales en la laringe, causa estridor[40]. La fase espiratoria de la respiración también se altera y produce sibilancias. Si la obstrucción es de leve a moderada, el estridor inspiratorio es más fuerte que las sibilancias espiratorias porque las vías respiratorias tienden a dilatarse con la espiración. Cuando la inflamación y la obstrucción se vuelven graves, las vías respiratorias ya no se dilatan durante la espiración y se presentan tanto estridor como sibilancias.

El soporte cartilaginoso de la tráquea y la laringe es insuficiente en lactantes y niños pequeños. Estas estructuras son suaves y tienden al colapso cuando la vía respiratoria está obstruida y el niño llora, lo que hace que las presiones de inspiración se vuelvan más negativas. Cuando esto sucede, el estridor y el esfuerzo de la inspiración se incrementan. El fenómeno del colapso de vías respiratorias en el niño pequeño es análogo a lo que sucede cuando una bebida espesa, como un batido de leche, que se bebe a través de un papel suave o una pajilla de plástico. La pajilla se colapsa cuando la presión negativa producida por el esfuerzo de succión excede el flujo de líquido por la pajilla.

Laringotraqueobronquitis viral (*crup*). Se caracteriza por estridor en la inspiración, ronquera y tos perruna. Los británicos utilizan el término *crup* para describir el llamado de un cuervo y sin duda, así es como se originó el término.

La laringotraqueobronquitis viral es una infección que afecta la laringe, la tráquea y los bronquios. Los virus de la paragripal dan cuenta del 75% de todos los casos. El 25% restante se debe a adenovirus, VSR, virus de la influenza A y B, y virus del sarampión[40]. Por lo general, la laringotraqueobronquitis viral se detecta en niños de 3 meses a 5 años de edad. Es posible que el trastorno afecte todo el árbol laringotraqueal. Sin embargo,

como la zona subglótica es la parte más angosta del árbol respiratorio en este grupo de edad, la obstrucción suele ser más grande en esta área. Si bien las manifestaciones respiratorias de laringotraqueobronquitis a menudo surgen de manera repentina, casi siempre son precedidas por infecciones de la vía respiratoria superior que causan rinorrea (es decir, catarro), coriza (es decir resfriado común), ronquera y fiebre leve. En la mayoría de los niños, las manifestaciones de que la laringotraqueobronquitis avanzan sólo a estridor y disnea leve antes de que la recuperación empiece. Los síntomas suelen amainar cuando el niño se expone a aire húmedo. Por ejemplo, dejar correr el agua de la ducha y luego llevar al niño al baño a menudo consigue un alivio rápido y sorprendente de los síntomas. La exposición al aire frío también parece aliviar el espasmo de las vías respiratorias. Con frecuencia, los síntomas graves se alivian simplemente porque el niño se expone al aire frío en el camino a la sala de urgencias del hospital. La laringotraqueobronquitis viral no responde a antibióticos y ni expectorantes, los broncodilatadores y antihistamínicos son inútiles. El niño debe ser molestado lo menos posible y vigilarse con cuidado en busca de signos de dificultad respiratoria.

TABLA 36-2 CARACTERÍSTICAS DE EPIGLOTITIS, LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS Y BRONQUIOLITIS EN NIÑOS PEQUEÑOS

CARACTERÍSTICAS	EPIGLOTITIS	LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS	BRONQUIOLITIS
Agente causal común	Bacteria *Haemophilus influenzae* tipo B	Principalmente virus de paragripal	Virus sincitial respiratorio
Grupo de edad más comúnmente afectado	2 a 7 años (máximo 3 a 5 años)	3 meses a 5 años	<2 años (más grave en lactantes menores de 6 meses)
Inicio y antecedentes	Inicio repentino	Por lo general después de síntomas de resfriado	Precedida por congestión nasal y otros signos
Características dominantes	El niño parece muy enfermo y con signos de infección Se sienta con la boca abierta y la barbilla lanzada hacia adelante Estridor grave, dificultad para deglutir, fiebre, babeo, agitación Peligro de obstrucción de vías respiratorias y asfixia	Estridor y tos húmeda, perruna Por lo general sucede en la noche Se alivia con la exposición al aire frío o húmedo	Disnea, respiración rápida y superficial, sibilancias, tos y retracciones de las costillas inferiores y esternón durante la inspiración
Tratamiento habitual	Hospitalización Intubación o traqueotomía Tratamiento con antibiótico adecuado	Tienda de nebulización si no se alivia con exposición al aire o el aire húmedo Oxígeno	Tratamiento sintomático, tal vez tratamiento de nebulización o intubación de acuerdo con la situación

La obstrucción de la vía respiratoria puede avanzar en algunos niños. Conforme la obstrucción aumenta, el estridor se vuelve continuo y se relaciona con ensanchamiento de los orificios nasales, y retracciones subesternales e intercostales. La agitación y el llanto agravan los signos y los síntomas, y el niño prefiere estar sentado o que lo sostengan en posición erecta. En el niño cianótico, pálido y con obstrucción, cualquier manipulación

de la faringe, como el empleo de un abatelenguas, puede causa paro cardiorrespiratorio y sólo debe realizarse en un ambiente médico que tenga las instalaciones para el manejo urgente de las vías respiratorias. Podría ser necesario instalar una vía aérea artificial en casos de obstrucción grave.

Laringotraqueobronquitis espasmódica. Se manifiesta con síntomas similares a los de laringotraqueobronquitis viral aguda. Como el niño no tiene fiebre y no presenta otra manifestación que el pródromo viral, se supone que su origen es una alergia. La laringotraqueobronquitis espasmódica se presenta de manera característica en la noche y tiende a recurrir con las infecciones del tracto respiratorio. El episodio suele durar varias horas y podría recurrir varias noches seguidas.

La mayor parte de los niños con laringotraqueobronquitis espasmódica puede atenderse en el hogar. Un ambiente húmedo (p. ej., humidificador de agua fría para la habitación, regadera abierta en el baño) disminuye la irritación y evita que las secreciones se sequen. O, si no se obtienen resultados satisfactorios en la abertura de la vía respiratoria, debe llevarse al niño al aire frío del exterior, lo cual, en algunos casos, puede ayudar a que respire.

Traqueítis bacteriana. Esta enfermedad también se llama laringotraqueobronquitis bacteriana. Es una infección rara de la tráquea secundaria a una bacteria, a menudo *S. aureus*. Si se detecta, generalmente sigue a una infección respiratoria viral. Las manifestaciones son similares a la laringotraqueobronquitis viral, excepto que el niño requiere un antibiótico porque una bacteria es la causante de la infección. Estos niños deben diagnosticarse y atenderse rápido; de lo contrario puede haber insuficiencia respiratoria aguda.

Epiglotitis. La epiglotitis aguda es una afección alarmante y con potencial mortal que se caracteriza por edema inflamatorio de la zona supraglótica, incluidas epiglotis y estructuras faríngeas (figura 36-14). Inicia de forma repentina y conlleva el riesgo de obstrucción de vías respiratorias y asfixia[40]. En el pasado, la bacteria *H. influenzae* tipo B era el agente etiológico identificado con más frecuencia. Ya es menos común gracias al amplio empleo de la inmunización contra *H. influenzae* tipo B. Por lo tanto, otros agentes como *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae* y *S. aureus* son ahora la causa principal de epiglotitis pediátrica.

El niño está pálido, con síntomas de infección grave y letargo, y adopta una posición distintiva: se sienta con la boca abierta y la barbilla hacia

adelante. Tiene dificultad para deglutir, una voz amortiguada, babea, tiene fiebre y manifiesta una agitación extrema. Es evidente la dificultad de moderada a grave para respirar. Hay estridor inspiratorio y a veces espiratorio, ensanchamiento de los orificios nasales, y retracciones inspiratorias de la muesca yugular y los espacios supraclaviculares e intercostales. En cuestión de horas, la epiglotitis puede avanzar hasta la obstrucción completa de la vía respiratoria y muerte a menos que se instituya tratamiento. La epiglotitis es una urgencia médica y demanda instalación inmediata de una vía respiratoria mediante una sonda endotraqueal o traqueotomía. Si se sospecha epiglotitis, nunca debe forzarse al niño a estar acostado porque esto causa que la epiglotis se eche hacia atrás y puede conducir a obstrucción completa de la vía respiratoria. Es posible que la exploración de la garganta con un abatelenguas u otro instrumento cause paro cardiopulmonar; si es necesaria, debe hacerla personal médico experimentado en la intubación de niños pequeños. Tampoco es prudente intentar otro procedimiento, como extraer sangre, porque podría aumentar la angustia del niño, desencadenar el espasmo de la vía respiratoria y causar la muerte. La recuperación de la epiglotitis es rápida y sin incidentes graves una vez que se instalan las vías respiratorias adecuadas y se administra el antibiótico más adecuado.

Infecciones de vías respiratorias inferiores

Este tipo de infecciones produce atrapamiento de aire con la espiración prolongada. Las sibilancias son resultado de broncoespasmo, inflamación de mucosas y edema. El niño presenta incremento del esfuerzo espiratorio, frecuencia respiratoria aumentada y sibilancias. Si la infección es grave, también hay retracciones intercostales marcadas y signos de insuficiencia respiratoria inminente.

Bronquiolitis aguda/VSR. La bronquiolitis aguda es una infección viral de las vías respiratorias inferiores cuya causa frecuente es el VSR[45, 46]. Otros virus, como el de paragripal-3 y algunos adenovirus, así como micoplasmas, también pueden ocasionarla. La infección produce obstrucción inflamatoria de las vías respiratorias pequeñas y necrosis del revestimiento de las células de las vías respiratorias inferiores. Casi siempre se presenta durante los 2 primeros años de vida, con incidencia máxima entre los 3 y 6 meses de edad. El origen de la enfermedad suele ser un miembro de la familia que padece una enfermedad respiratoria menor.

Los niños más grandes y los adultos toleran el edema bronquiolar mucho

mejor que los lactantes y no manifiestan el cuadro clínico de bronquiolitis. La mayor parte de los lactantes afectados en quienes la bronquiolitis se desarrolla tiene un antecedente de infección de la vía respiratoria superior leve. Estos síntomas duran varios días y pueden acompañarse de fiebre y poco apetito. Luego se desarrolla de manera gradual dificultad para respirar, caracterizada por tos con sibilancias, disnea e irritabilidad. Por lo general, el lactante es capaz de tomar suficiente aire, pero tiene problemas para exhalarlo. El aire se queda atrapado en el pulmón distal al sitio de la obstrucción e interfiere con el intercambio de gases. Puede haber hipoxemia y, en casos graves, hipercapnia. Es posible que la obstrucción de las vías respiratorias produzca retención de aire e hiperdistensión de los pulmones o colapso de los alvéolos. Los lactantes con bronquiolitis aguda tienen un aspecto característico, marcado por disnea con respiraciones rápidas, tos con dolor, y retracción de las costillas inferiores y el esternón. El llanto y la alimentación exageran estos signos. Pueden haber, o no, sibilancias y crepitaciones, lo que depende del grado de obstrucción de las vías respiratorias. En lactantes con obstrucción de vías respiratorias grave, las sibilancias decrecen cuando el flujo de aire disminuye. Por lo regular, la fase más crítica de la enfermedad son las primeras 48 h a 72 h. Cianosis, palidez, desánimo y disminución o ausencia de ruidos respiratorios indican insuficiencia respiratoria inminente. Las características de la bronquiolitis se describen en la tabla 36-2.

La evidencia demuestra múltiples modalidades terapéuticas para la bronquiolitis[45 a 47]. En la actualidad, se supone que el empleo de irrigación con solución salina hipertónica es lo más efectivo en un niño sin otra comorbilidad[45]. Se cree que la irrigación con solución salina hipertónica aumenta el transporte de moco del niño así como la capacidad para excretarlo[45]. En el pasado, las directrices recomendaban que los niños con bronquiolitis recibieran albuterol y epinefrina racémica por nebulizador, pero no siempre da los resultados más efectivos[46]. Evidencia más reciente sugiere que el consumo de dexametasona y epinefrina en la sala de urgencias es exitoso para disminuir los ingresos al hospital de niños con bronquiolitis por VSR[47].

Los lactantes con dificultad respiratoria suelen hospitalizarse. El tratamiento es de apoyo y comprenden administración de oxígeno si la saturación de éste cae consistentemente por abajo del 90%[48]. La evidencia apunta a que los niños con dificultad respiratoria que necesitan oxígeno primero deben recibir oxígeno de flujo alto mediante una cánula nasal porque tiende a aumentar la saturación de oxígeno, incrementa el confort y mejora la

condición respiratoria global[48]. A menudo, en niños pequeños se utiliza un nebulizador para administrar el vapor o broncodilatador. Elevar la cabeza facilita los movimientos respiratorios y previene la compresión de las vías respiratorias. La manipulación del niño se mantiene en un mínimo para evitar cansarlo. Como la infección es viral, los antibióticos son inútiles y sólo se administran para una infección bacteriana secundaria. Es posible la deshidratación como resultado del incremento de las pérdidas insensibles de agua debido a la frecuencia respiratoria rápida y las dificultades para la alimentación, por lo que se requiere tomar medidas para asegurar la hidratación adecuada. Si el niño tiene dificultad respiratoria y no hay una hidratación adecuada, deben administrarse líquidos por vía intravenosa. La recuperación empieza después de las primeras 48 h a 72 h, y casi siempre es rápida y completa. Es esencial el lavado de manos apropiado para evitar la diseminación de VSR en el hospital.

Signos de insuficiencia respiratoria inminente

Los problemas respiratorios de los lactantes y niños pequeños a menudo se originan de manera repentina, y la recuperación suele ser rápida y completa. Los niños están en riesgo de sufrir obstrucción de vías respiratorias e insuficiencia respiratoria como resultado de afecciones obstructivas o infección pulmonar. El niño con epiglotitis está en riesgo de padecer obstrucción de vías respiratorias. El niño con bronquiolitis corre el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria resultante de deterioro del intercambio de gases. Los niños con insuficiencia respiratoria inminente por enfermedad de vías respiratorias o pulmonar tienen respiración rápida; empleo exagerado de músculos accesorios; retracciones, que son más intensas en el niño que en el adulto debido al tórax más distendible; ensanchamiento de los orificios nasales; y gruñidos durante la espiración. Los signos y síntomas de insuficiencia respiratoria inminente se describen en el cuadro 36-1.

CUADRO 36-1 **SIGNOS DE DIFICULTAD E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA INMINENTE EN EL**

LACTANTE Y EL NIÑO PEQUEÑO

Aumento grave del esfuerzo respiratorio, incluidos retracciones o gruñidos graves, disminución del movimiento torácico.
Cianosis que no se alivia con la administración de oxígeno (40%).
Frecuencia cardíaca de 150/min o mayo, y bradicardia creciente.
Respiración muy rápida (60 respiraciones/min en neonatos y lactantes hasta de 6 meses o mayor de 30 respiraciones/min en niños de 6 meses a 2 años). Respiración muy deprimida (20 respiraciones/min o menos).
Retracciones de área supraclavicular, esternón, epigastrio y espacios intercostales.
Angustia y agitación extremas.
Fatiga.

EN RESUMEN

Otros sistemas corporales están ya fisiológicamente listos para la vida extrauterina a las 25 semanas de gestación, pero los pulmones requieren más tiempo. La inmadurez del sistema respiratorio es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los lactantes prematuros.

El desarrollo de los pulmones puede dividirse en 5 etapas: período embrionario, período seudoglandular, período canalicular, período

sacular y período alveolar. Las primeras 3 fases están dedicadas a la formación de las vías respiratorias conductoras, y las otras 2 fases, al desarrollo de la porción del pulmón para el intercambio de gases. Alrededor de las 25 o 28 semanas de gestación ya hay sacos de aire terminales suficientes que permiten la supervivencia. Durante este mismo período, las células alveolares tipo II, que producen el tensioactivo, empiezan a funcionar. El desarrollo de los pulmones está incompleto al nacer; un recién nacido tiene una octava o una sexta parte de la cantidad de alvéolos del adulto. Los alvéolos continúan formándose durante la infancia temprana y alcanzan el número del adulto de 300 millones de alvéolos a los 8 años de edad.

Los niños con enfermedad pulmonar restrictiva respiran más rápido y sus excursiones respiratorias son superficiales. Un gruñido espiratorio es común cuando el niño intenta aumentar la capacidad

residual funcional cerrando la glotis al final de la espiración. La obstrucción de las vías respiratorias extratorácicas a menudo produce turbulencia del flujo de aire y un sonido audible en la inspiración llamado *estridor*, y la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas origina sibilancias y silbidos audibles en la espiración. El SDR es una de las causas más frecuentes de la enfermedad respiratoria en los lactantes prematuros. En estos lactantes, la inmadurez pulmonar, junto con la insuficiencia del tensioactivo, conduce a colapso alveolar. La DBP es una enfermedad pulmonar crónica que con frecuencia se desarrolla en lactantes prematuros que fueron tratados con ventilación mecánica durante mucho tiempo.

La enfermedad respiratoria aguda es la causa más común de afección en la infancia. Da cuenta del 50% de los trastornos en niños menores de 5 años de edad y del 30% de afecciones en niños de 5 a 12 años de

edad. Debido a las pequeñas dimensiones de las vías respiratorias de los lactantes y niños, las infecciones del tracto respiratorio en estos grupos de edad a menudo son más graves. Las infecciones que sólo causan dolor de garganta y ronquera en el adulto pueden producir obstrucciones graves en el niño. Las infecciones de las vías respiratorias que afectan a los niños pequeños incluyen laringotraqueobronquitis, traqueítis bacteriana, epiglotitis y bronquiolitis. La epiglotitis es una infección supraglótica que puede causar obstrucción de las vías respiratorias y asfixia.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Es época de resfriados, y aunque usted tuvo uno el año anterior, no ha presentado uno este año. Imagine que experimenta un inicio repentino de fiebre, escalofríos, malestar general, mialgia y congestión nasal.
   A. *¿Cuál de estos síntomas le haría creer que está cayendo con un resfriado común?*
   B. *Como le desagrada faltar a clases, decide ir al centro médico de los estudiantes para obtener un antibiótico. Después de examinarlo, el profesional de la salud le dijo que los antibióticos*

son inefectivos contra el virus del catarro común y le recomendó no asistir a clases, sino quedarse en casa, tomar acetaminofén para la fiebre, meterse a la cama y mantenerse caliente, y tomar muchos líquidos. Explique el razonamiento para cada una de estas recomendaciones.

C. Explique por qué el resfriado del año anterior no lo protegió durante esta época de resfriados.

2. La neumonía bacteriana (p. ej., *S. Pneumoniae*) por lo común se manifiesta por una tos que produce esputo y en la neumonía atípica (p. ej., *Mycoplasma pneumoniae*) la tos suele ser improductiva o no la hay.

   A. Explique.

3. Un lactante de 4 meses de edad ingresa a la unidad de cuidados intensivos pediátricos con un diagnóstico de bronquiolitis. El lactante tiene taquipnea, sibilancias, ensanchamiento de los orificios nasales, y retracción del esternón inferior y espacios intercostales durante la inspiración.

   A. ¿Cuál es el patógeno usual de la bronquiolitis? ¿Podría tratarse esta infección con un antibiótico?

   B. Explique el mecanismo fisiológico relacionado con la retracción del esternón inferior y los espacios intercostales durante la inspiración.

   C. ¿Cuáles serían los signos de insuficiencia respiratoria inminente en este lactante?

Referencias

1. American Lung Association. (2011). Pneumonia. [Online]. Available: http://www.lungusa.org/lung-disease/influenza/in-depth-resources/pneumonia-fact-sheet.html. Accessed February 10, 2011.
2. WHO. (2011). Pneumonia. [Online]. Available: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html. Accessed February 10, 2011.
3. Centers for Disease Control. (2010). Tuberculosis. Available: http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm. Accessed February 10, 2011.
4. Centers for Disease Control. (2010). Lung cancer. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics/. Accessed February 10, 2011.
5. Update from the Cold Front. (2011). *Harvard health letter*. Boston, MA: Harvard Health Publications. Available: www.health.harvard.edu. Accessed February 10, 2011.
6. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. DeMuri G., Wald E. (2010). Acute sinusitis: Clinical manifestations and treatment approaches. *Pediatric Annals* 39(1), 34–40.
8. Heimer K. A., Hart A. M., Martin L. G., et al. (2009). Examining the evidence for the use of vitamin C in

the prophylaxis and treatment of the common cold. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 21, 295–300.
9. Andreoli T. E., Benjamin I., Griggs R. C., et al. (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine* (8th ed.). St. Louis, MO: Elsevier, Saunders.
10. Boron W. F., Boulpaaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
11. Ling M., Hamilos D. L. (2011). Are we closer to understanding the pathophysiology of chronic rhinosinusitis? *Clinical & Experimental Allergy* 41(2), 144–146.
12. Al-Mutairi D., Kilty S. J. (2011). Bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11(1), 18–23.
13. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Seasonal influenza. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/flu/. Accessed March 19, 2011.
14. American Lung Association. (2011). Pneumonia fact sheet. [Online]. Available: http://www.lungusa.org/lung-disease/influenza/in-depth-resources/pneumonia-fact-sheet.html. Accessed March 15, 2011.
15. Kronman M., Shah S. (2009). Challenges in outpatient treatment of pediatric CAP. *Contemporary Pediatrics* 26(9), 40–43.
16. CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). (2010). Influenza recommendations. What's new about the flu vaccine? [Online]. Available: http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/. Accessed March 19, 2011.
17. Center for Disease Control. (2010). Avian influenza. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/avian/gen-info/facts.htm. Accessed March 14, 2011.
18. Krojcek K. S., Haniskova T., Milkus P. (2011). Pneumonia with older people. *Reviews in Clinical Gerontology* 21(1), 16–27.
19. Kountz P. A. (2010). Management of community acquired *Legionella* pneumonia. *Clinical Geriatrics* 18(9), 36–40.
20. Beasley M. B., Travis W. D., Rubin E. (2008). The respiratory system. In Rubin R., Strayer D. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 491–503). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Burton D. C., Flannery B., Bennett N. M., et al. (2010). Socioeconomic and racial/ethnic disparities in the incidence of bacteremia's pneumonia among US adults. *American Journal of Public Health* 100(10), 1904–1911.
22. Jones B. E., Jones J., Berwick T., et al. (2010). CURB-65-pneumonia severity assessment adapted for electronic decision support. *Chest* 58(1), 267–288.
23. Knechel N. (2009). Tuberculosis: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Critical Care Nurse* 29(2), 34–43.
24. Mazurek G. H., Jereb J., Vernon A., et al. (2010). Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—U.S., 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59(RR-5), 1–24.
25. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed., pp. 492–494, 534). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
26. Bush L., Chaparro-Rojas F. (2011). Tuberculosis: So prevalent, yet so elusive diagnosis. *Infectious Diseases in Clinical Practices* 19(2), 77–79.
27. Kauffman C. A. (2009). Histoplasmosis. *Clinics in Chest Medicine* 30(2), 217–225.
28. Center for Disease Control. (2010). National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases. Histoplasmosis. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/histoplasmosis/#what. Accessed March 19, 2011.
29. Weydart J. A., VanNatta T. L., DeYoung B. R. (2007). Comparison of fungal culture versus surgical pathology examination in the detection of histoplasma in surgically excised pulmonary granulomas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 131(5), 780–783.
30. Centers for Disease Control. (2010). Traveler's Yellow Book. Coccidioidomycosis. [Online]. Available: http://www.nc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-5/coccidioidomycosis.aspx.

Accessed March 19, 2011.
31. Parish J. M., Blair J. (2008). Coccidioidomycosis. *Mayo Clinics Proceedings* 83(3), 343–348.
32. Tonelli A. R., Khalife W. T., Cas M., et al. (2008). Spherules, hyphae, and air-crescent signs. *American Journal of Medical Sciences* 335(6), 504–506.
33. Choleva A. J. (2010). Anesthetic management for lobectomy in a patient with coccidioidomycosis: A case report. *American Anesthetist Nursing Association Journal* 78(4), 321–325.
34. Ruddy B. E., Mayer A. P., Ko M. G., et al. (2011). *Mayo Clinic Proceedings* 86(1), 63–69.
35. Chapman S. W., Dismukos W. E., Proia L. A., et al. (2008). Infectious Diseases Society of America (ISDA) clinical practice guidelines on management of patients with blastomycosis. [Online]. Available: http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=5814. Accessed March 20, 2011.
36. McKinnell J. A., Pappas P. G. (2009). Blastomycosis: New insights into diagnostics, prevention, and treatment. *Clinics in Chest Medicine* 30(2), 227–239.
37. U.S. Department of Health & Human Services, Center for Disease Control. (2010). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59(44), 1433–1438.
38. Mendez D., Alsharqeety O., Warner K., et al. (2011). The impact of declining smoking on random-related lung cancer in the U. S. *American Journal of Public Health* 101(2), 310–314.
39. Youlden D. R., Cramb S. M., Baade P. D. (2008). The international epidemiology of lung cancer: Geographical distribution and secular trends. *Journal of Thoracic Oncology* 3(8), 819–831.
40. Hockenberry M. J., Wilson D. (2011). *Wong's nursing care of infants and children*. St. Louis, MO: Elsevier.
41. Fontain J. P., Haddad G. G. (2004). Respiratory pathophysiology. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Jensen H. L. (Eds.), Nelson textbook of pediatrics (17th ed. pp. 1362–1367). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
42. Marino B. S., Fine K. S. (2007). *Pediatrics* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Biniwale M., Kleinman M. (2010). Safety of surfactant administration before transport of premature infants. *Air Medical Journal* 29(4), 170–177.
44. Bhanden A., Bhanden V. (2009). Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 123(6), 1562–1573.
45. Alverson B., Ralston S. L. (2011). Management of bronchiolitis: Focus on hypertonic saline. *Contemporary Pediatrics* 28(2), 30–38.
46. Gadomski A. M., Brower M. (2010). Bronchodilator for bronchiolitis. *Cochrane Database Systemic Review* (12), CD 001266.
47. Plint A. C., Johnson D. W., Patel H. et al. (2009). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *New England Journal of Medicine* 360(20), 2079–2089.
48. Spentzas T., Minarik M., Patters A. B., et al. (2009). Children with respiratory distress treated with high flow nasal cannula. *Journal of Intensive Care Medicine* 24(5), 323–328.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la ventilación y el intercambio de gases

37

Sheila Grossman

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN Y TRASTORNOS DE DIFUSIÓN
Hipoxemia
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Hipercapnia
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas y diagnóstico
Tratamiento
TRASTORNOS DE LA INSUFLACIÓN PULMONAR
Trastornos pleurales
Derrame pleural
Hemotórax
Neumotórax
Pleuritis
Atelectasia
Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS
Fisiología de la enfermedad de las vías respiratorias
Asma
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Asma grave o refractaria
Asma en adultos mayores
Asma en niños
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Bronquiectasia
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Fibrosis quística
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES CRÓNICAS (RESTRICTIVAS)
Etiología y patogénesis de las enfermedades pulmonares intersticiales
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Enfermedades pulmonares intersticiales ocupacionales y ambientales
Enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos
Neumonitis por hipersensibilidad
Sarcoidosis
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR
Embolismo pulmonar

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Hipertensión pulmonar
Etiología y patogénesis
Hipertensión ar terial pulmonar
Hipertensión pulmonar secundaria
Cardiopatía pulmonar
TRASTORNOS RESPIRATORIOS AGUDOS
Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas y diagnóstico
Tratamiento
Insuficiencia respiratoria aguda
Insuficiencia respiratoria hipoxémica
Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica
Manifestaciones clínicas
Tratamiento

Muchas enfermedades pueden interrumpir la actividad pulmonar normal de intercambio de gases. En ocasiones, la interrupción es temporal y, en otros, radical y discapacitante. En algunas personas, ésta se debe a todo el deterioro del sistema respiratorio y muy problemente por un traumatismo agudo o lesión. En las 6 secciones siguientes se analizan los trastornos respiratorios más frecuentes que interrumpen la ventilación y el intercambio pulmonar de gases.

- Efectos fisiológicos de alteraciones de la ventilación y el intercambio de gases.
- Trastornos de la inflación pulmonar.
- Trastornos obstructivos de las vías respiratorias.
- Trastornos pulmonares intersticiales.
- Trastornos de la circulación pulmonar.
- Trastornos respiratorios agudos

Es importante entender que las personas con una comorbilidad subyacente como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que luego experimentan un accidente agudo como un traumatismo torácico contuso o lupus eritematoso, requerirán más asistencia ventilatoria y apoyo

cardiovascular que quienes tienen función pulmonar «normal» y ninguna disfunción autoinmune. Asimismo, cualquier persona con inflamación por sarcoidosis, una infección como tuberculosis o broncoconstricción excesiva por enfermedad reactiva de las vías respiratorias se verá en dificultades si adquiere una afección que causa insuficiencia respiratoria aguda.



EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN Y TRASTORNOS DE DIFUSIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos *hipoxemia* e *hipercapnia*.
- Diferenciar entre los mecanismos que causan trastornos de ventilación y difusión.
- Comparar las manifestaciones de hipoxemia e hipercapnia.

La función principal del sistema respiratorio es eliminar cantidades apropiadas de dióxido de carbono (CO_2) de la sangre que entra a la circulación pulmonar y añadir cantidades adecuadas de oxígeno (O_2) que sale de dicha circulación[1, 2]. En esta sección se presenta un breve repaso de las causas y manifestaciones de la hipoxemia e hipercapnia secundarias a alteración de la ventilación y el intercambio de gases que tienen lugar en muchos de los trastornos que se analizan en el capítulo.

La *ventilación* implica el movimiento de aire atmosférico hacia los alvéolos para proveer O_2 y eliminar CO_2. La ventilación por minuto es el volumen de aire que se intercambia en ese lapso y está determinado por la cantidad de aire intercambiado con cada respiración (volumen corriente) y la frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto). El *intercambio de gases* se realiza dentro de los pulmones y conlleva el intercambio de O y CO_2 entre el aire en los alvéolos y la sangre en los capilares pulmonares. El proceso comprende la difusión o movimiento de O_2 desde el aire en los alvéolos (que es rico en O_2 y bajo en CO_2) a la sangre en los capilares pulmonares. También implica la transferencia de CO_2 de la sangre en los capilares pulmonares (que tiene cantidades bajas de O_2 y cantidades altas de CO_2) a los alvéolos. La oxigenación adecuada de la sangre y la eliminación de CO_2 dependen también

de la circulación adecuada de sangre a través de los vasos sanguíneos pulmonares (perfusión) y el contacto apropiado entre alvéolos ventilados y capilares perfundidos de la circulación pulmonar (compatibilidad entre ventilación y perfusión) (figura 37-1).

Como regla general, la oxigenación de la sangre depende principalmente de factores que promueven la difusión de O_2 de los alvéolos a los capilares pulmonares. La extracción de CO_2 depende sobre todo de la ventilación por minuto (frecuencia respiratoria × volumen corriente) y la eliminación de CO_2 de los alvéolos (figura 37-2).

Hipoxemia

La hipoxemia refiere a una reducción de los niveles de O_2 de la sangre arterial, que se considera una PaO_2 menor de 95 mm Hg.

Etiología y patogénesis

La hipoxemia puede ser resultado de una cantidad inadecuada de O_2 en el aire, trastorno del sistema respiratorio, disfunción del sistema neurológico o alteraciones en la función circulatoria. Los mecanismos por los que los trastornos respiratorios conducen a una reducción significativa de la PO_2 son hipoventilación, difusión deteriorada de gases, circulación sanguínea inadecuada por los capilares pulmonares y discrepancia entre ventilación y perfusión[1, 2]. A menudo, más de un mecanismo contribuye a la hipoxemia en una persona con enfermedad cardíaca o respiratoria.

Manifestaciones clínicas

La hipoxemia produce sus efectos a través de la hipoxia tisular y los mecanismos compensatorios que el cuerpo utiliza para adaptarse al nivel reducido de oxígeno. La vulnerabilidad a la hipoxia de los tejidos corporales varía de forma considerable. Los tejidos con mayor demanda son cerebro, pulmones y corazón. Si la PO_2 de los tejidos cae por debajo de un nivel crítico, el metabolismo aeróbico cesa y tiene lugar el metabolismo anaeróbico, con formación y liberación de ácido láctico. Lo anterior resulta en los incremento de los niveles de lactato sérico y acidosis metabólica. El rango normal de niveles de lactato sérico es 1 mmol/l a 0,5 mmol/l en personas que no tienen enfermedad aguda.

La hipoxemia leve produce pocas manifestaciones. El reclutamiento de

mecanismos compensatorios del sistema nervioso simpático produce incremento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción periférica, diaforesis y aumento leve de la presión arterial. Puede haber un ligero deterioro del desempeño mental y la agudeza visual, y algunas veces, hiperventilación. Esto se debe a que la saturación de hemoglobina aún se aproxima al 90% cuando la PO_2 es de sólo 60 mm Hg. La hipoxemia más pronunciada puede producir confusión, cambios de personalidad, intranquilidad, conducta agitada o combativa, movimientos musculares descoordinados, euforia, deterioro del juicio, delírium y, finalmente, estupor y coma.

Es posible que las manifestaciones de hipoxemia crónica sean insidiosas al inicio y que se atribuyan a otras causas, en particular en personas con enfermedad pulmonar crónica. El cuerpo compensa la hipoxemia crónica incrementando la ventilación, la vasoconstricción pulmonar y la producción de eritrocitos. La vasoconstricción pulmonar constituye una respuesta local a la hipoxia alveolar, incrementa la presión arterial pulmonar y mejora la compatibilidad de la ventilación y el flujo sanguíneo. La mayor producción de eritrocitos se debe a la liberación renal de eritropoyetina en respuesta a hipoxia. La policitemia incrementa la concentración de eritrocitos y la capacidad para transportar oxígeno de la sangre. Otros mecanismos de adaptación incluyen desplazamiento a la derecha de la curva de disociación del oxígeno, que incrementa la liberación de O_2 hacia los tejidos.

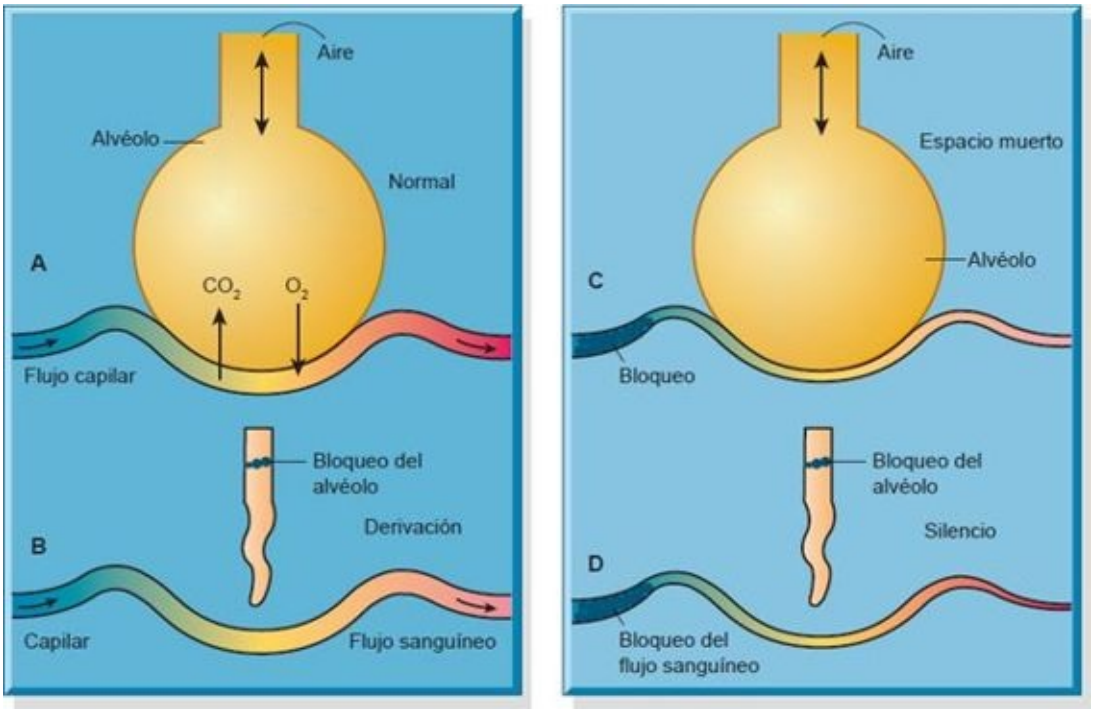


FIGURA 37-1 • Esquema de diversas situaciones de ventilación-perfusión. (de Smeltzer S. C., Bare B., Hinkle J. L., y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 492). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

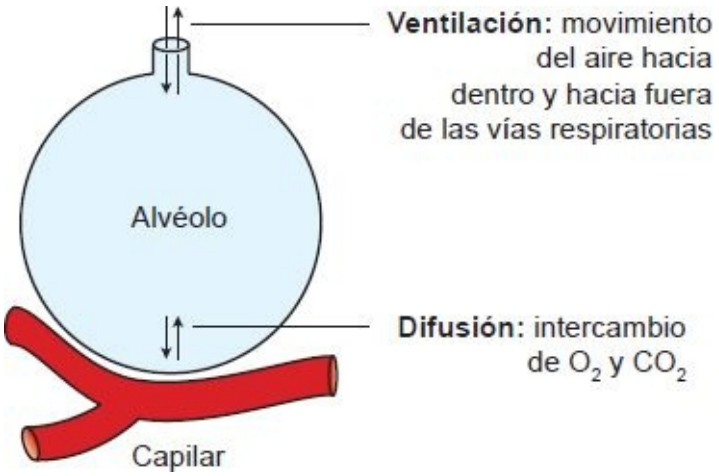


FIGURA 37-2 • Funciones pulmonares primarias-ventilación y difusión (de Morton P. G., Fontaine D. K. [2009]. *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 568). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La *Cianosis* se refiere a la coloración azulada de la piel y las membranas mucosas, que resultan de hemoglobina reducida o desoxigenada en los pequeños vasos sanguíneos. Suele ser más marcada en labios, lechos ungueales, orejas y mejillas. La concentración excesiva de cantidad de pigmento cutáneo, espesor de la piel y estado de los capilares cutáneos modifican el grado de cianosis. La cianosis es más difícil de distinguir en personas con piel oscura y en áreas del cuerpo con mayor espesor cutáneo. Inspeccionar el tejido de la mucosa bucal de personas de piel oscura es importante porque es el lugar más exacto para valorar la cianosis. Aunque ésta puede ser evidente en personas con insuficiencia respiratoria, a menudo es un signo tardío. Se requiere una concentración aproximada de 5 g/dl de hemoglobina desoxigenada en la sangre circulante para que la cianosis tenga lugar[1]. La cantidad absoluta de hemoglobina reducida, más que la cantidad relativa, es importante en la producción de cianosis.

Las personas con anemia y bajas concentraciones de hemoglobina tienen menos probabilidades de experimentar cianosis que aquéllas con altas concentraciones de hemoglobina (porque tienen que desoxigenar menos hemoglobina), aun cuando podrían estar relativamente hipóxicas debido a su menor capacidad para transportar oxígeno. Una persona con un nivel de hemoglobina alto por policitemia podría estar cianótica sin estar hipóxica.

La cianosis puede dividirse en 2 tipos: central y periférica. La *cianosis*

central es evidente en la lengua y los labios. Es causada por una mayor cantidad de hemoglobina desoxigenada o un derivado anómalo de la hemoglobina en la sangre arterial. Los derivados anómalos de hemoglobina incluyen *metahemoglobina*, en la que el ion nitrito reacciona con la hemoglobina. Como la hemoglobina tiene una baja afinidad por el O_2, las dosis grandes de nitritos pueden producir cianosis e hipoxia tisulares. Aunque los nitritos se utilizan para tratar la angina, la dosis es muy pequeña para causar cianosis. La *cianosis periférica* se observa en las extremidades y la punta de la nariz o las orejas. Es ocasionada por desaceleración del flujo sanguíneo hacia un área del cuerpo, con mayor extracción de oxígeno de la sangre. Es consecuencia de vasoconstricción y flujo sanguíneo periférico disminuido, como en la exposición al frío, *shock*, paro cardíaco o enfermedad vascular periférica. En personas con EPOC pueden ser evidentes los dedos en palillo de tambor porque hay hipoxia de largo plazo. Esto se ve fácilmente durante una inspección cardiovascular periférica cuando el médico evalúa la oxigenación/perfusión periférica porque el ángulo de la uña es de 180 grados o mayor (figura 37-3).

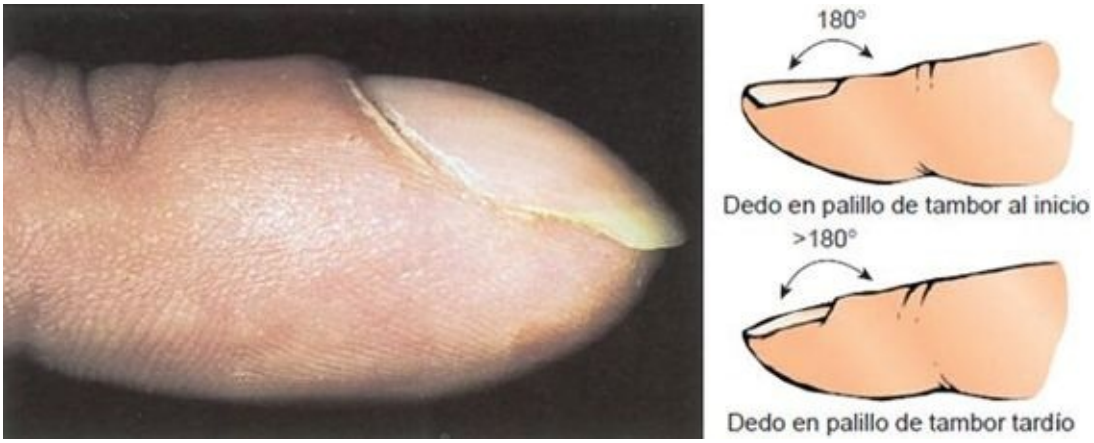


FIGURA 37-3 • Dedos en palillo de tambor. El ángulo entre la placa y el pliegue proximal de la uña se incrementa a 180 grados o más (de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 547, figura 24-2). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipoxemia se basa en la observación clínica y mediciones diagnósticas de los niveles de PO_2. El análisis de los gases de la sangre arterial proporciona una medida directa del contenido sanguíneo de O_2 y es el mejor indicador de la capacidad de los pulmones para oxigenar la sangre. La saturación de oxígeno venoso (SvO_2) refleja la extracción y utilización de O_2

corporal en los niveles tisulares. Las muestras de sangre venosa pueden obtenerse a través de un catéter de arteria pulmonar o una línea central. Ésta es menos invasiva y también menos exacta porque la sangre aún no se ha mezclado en el ventrículo derecho.

Las mediciones no invasivas de la saturación de O_2 arterial de hemoglobina pueden obtenerse con un instrumento llamado *oxímetro de pulso* (figura 37-4). El oxímetro de pulso utiliza diodos emisores de luz y combina pletismografía (es decir, cambios en absorción de luz y vasodilatación) con espectrofotometría para medir la saturación de oxígeno[3]. Los intervalos normales de SpO_2 varían de 90 a 100. La espectrofotometría utiliza una luz de longitud de onda roja que pasa a través de hemoglobina oxigenada y es absorbida por la hemoglobina desoxigenada y una luz de longitud de onda infrarroja que es absorbida por hemoglobina oxigenada y pasa a través de hemoglobina desoxigenada. Existen sensores que pueden colocarse en la oreja, un dedo de la mano o del pie, o la frente. En lactantes, los sensores pueden colocarse en palma de la mano, pene, pie y brazo. El oxímetro de pulso no distingue entre hemoglobina portadora de oxígeno y hemoglobina portadora de monóxido. Tampoco detecta concentraciones altas de metahemoglobina. Aunque el oxímetro de pulso no es tan exacto como las mediciones de gas de la sangre arterial, proporciona los medios para la vigilancia no invasiva y continua de la saturación de O_2. Es un indicador útil de la tendencia del estado respiratorio y circulatorio. Sin embargo, su confiabilidad es cuestionable cuando se utiliza en personas con enfermedad aguda. También es efectivo el empleo de una fórmula que identifica los valores arteriales de pH, PC y PO_2 de los valores venosos de una persona y la oximetría de pulso[4]. El empleo de la sangre de una línea venosa central con oximetría de pulso puede ofrecer más información que las muestras arteriales en personas con enfermedad aguada y con trastornos respiratorios[5].

La relación entre PO_2 arterial y fracción de oxígeno inspirado (FiO_2), denominada *relación PF*, es un indicador adicional de alteraciones en la difusión de O_2 a nivel pulmonar. Para determinar esta relación, la PO_2 se divide entre la FiO_2. Por ejemplo, la FiO de una persona que respira aire ambiente es 0,21 porque el 21% del aire atmosférico es O_2. Mientras que para la persona que recibe el 40% de O, la FiO_2 es 0,40. El valor normal de la relación PF es mayor de 300[6]. La relación PF es útil para evaluar mejoras o deterioros en la difusión de oxígeno sin importar el porcentaje de oxígeno complementario que se administra. Además, la relación PF es un indicador

diagnóstico de lesión pulmonar agua y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

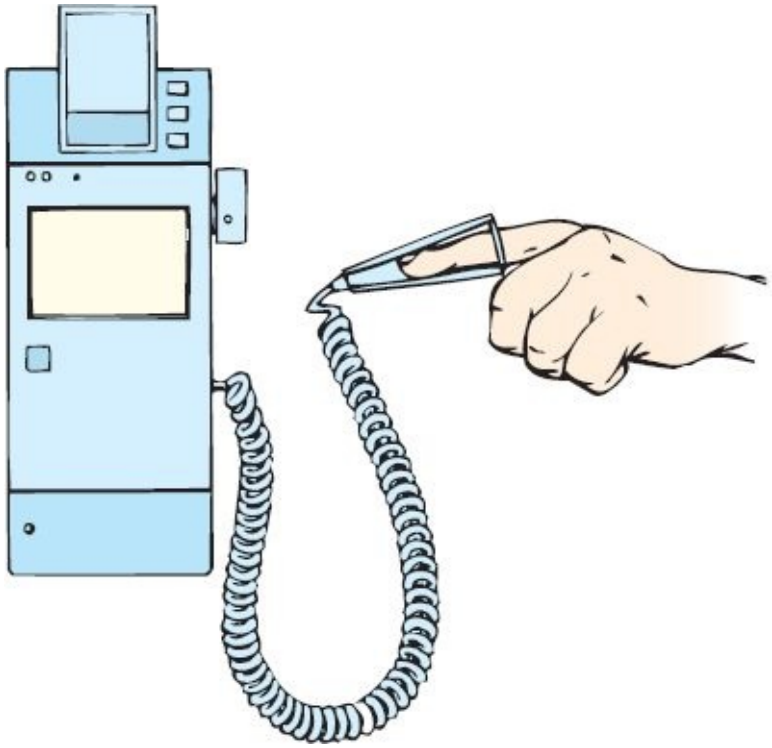


FIGURA 37-4 • Monitor de oxímetro de pulso (de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 557). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tratamiento

El tratamiento de la hipoxemia se dirige a corregir la causa del trastorno e incrementar el gradiente de difusión con la administración de oxígeno complementario. El oxígeno puede administrarse a través cánula nasal, máscara o directamente por una sonda endotraqueal o de traqueostomía en personas que reciben ventilación mecánica. Un sistema de administración de flujo alto es aquel en el que el flujo y la capacidad de reserva son suficientes para proporcionar todo el aire inspirado[7]. Un sistema de administración de flujo bajo entrada menos del aire inspirado total[7]. La concentración de O_2 que se administra (por lo general, determinada por la tasa de flujo) se basa en la PO_2. Un flujo alto debe vigilarse con cuidado en personas con enfermedad pulmonar crónica porque los incrementos de PO_2 por arriba de 60 mm Hg pueden deprimir el impulso ventilatorio. Existe también el peligro de toxicidad por oxígeno con concentraciones altas. La respiración continua de oxígeno en concentraciones altas puede conducir a lesión difusa del tejido del parénquima

pulmonar. Las personas con pulmones sanos comienzan a experimentar síntomas respiratorios como tos, ardor de garganta, tirantez subesternal, congestión nasal e inspiración dolorosa después de respirar oxígeno puro durante 24 h[2].

PUNTOS CLAVE

VENTILACIÓN E INTERCAMBIO DE GASES

- La ventilación es el movimiento del volumen de aire desde la atmósfera a los alvéolos.
- El intercambio de gases es el ingreso de oxígeno y la salida de dióxido de carbono de la membrana capilar.

Hipercapnia

La hipercapnia se refiere a un incremento del contenido de dióxido de carbono en la sangre arterial[7]. El nivel de dióxido de carbono en la sangre arterial, o PCO_2, es proporcional a la producción de dióxido de carbono y se relaciona de manera inversa con la ventilación alveolar.

Etiología y patogénesis

La hipercapnia puede presentarse en diversos trastornos que causan hipoventilación o incompatibilidad entre ventilación y perfusión[7]. La capacidad de difusión del dióxido de carbono es 20 veces mayor que la del oxígeno. Por lo tanto, la hipercapnia sin hipoxemia sólo suele observarse en situaciones de hipoventilación[2]. En casos de incompatibilidad ventilación-perfusión, la hipercapnia casi siempre se acompaña de disminución de los niveles arteriales de PO_2.

Las condiciones que incrementan la producción de dióxido de carbono, como incremento de la tasa metabólica o dieta rica en carbohidratos, pueden contribuir al grado de hipercapnia de las personas con alteraciones de la función respiratoria. Los cambios en la tasa metabólica que resultan del incremento en la actividad, fiebre o enfermedad pueden tener efectos profundos en la producción de dióxido de carbono. La ventilación alveolar suele aumentar de modo proporcional con estos cambios y la hipercapnia sólo

tiene lugar cuando este incremento es inapropiado.

El cociente respiratorio (CR), que es la relación entre la producción de dióxido de carbono y el consumo de oxígeno (CR = producción de CO_2/consumo de O_2), varía con el tipo de sangre metabolizada[1]. Una característica del metabolismo de carbohidratos es un CR de 1,0, con cantidades iguales de dióxido de carbono producido y consumido. Como las grasas contienen menos oxígeno que los carbohidratos, su oxidación produce menos dióxido de carbono (CR = 0,7). El metabolismo de proteínas puras (CR = 0,81) conduce a la producción de más dióxido de carbono que el metabolismo de las grasas, pero menos que el metabolismo de los carbohidratos. El tipo de alimento que se ingiere o los tipos de nutrientes que se reciben por medio de alimentaciones enteral (es decir, a través de una sonda colocada en el intestino delgado) o nutrición parenteral (es decir, a través de un catéter venoso central) pueden influir en los niveles de PCO_2.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La hipercapnia afecta diversas funciones corporales, como el equilibrio acidobásico y la función renal, neurológica y cardiovascular. Las concentraciones altas de PCO_2 producen disminución del pH y acidosis respiratoria. En condiciones normales, el cuerpo compensa un incremento de PCO_2 aumentando la retención renal de bicarbonato (HCO_3^-), cuyo resultado es incremento de los niveles séricos de HCO^-_3 y del pH. Siempre que el pH esté dentro de un rango normal, las complicaciones principales de la hipercapnia son las secundarias a la hipoxia acompañante. Ya que el cuerpo se adapta a los incrementos crónicos en los niveles sanguíneos de dióxido de carbono, las personas con hipercapnia crónica podrían no tener síntomas hasta que la PCO_2 se vuelva marcadamente alta. En este punto, las personas mostrarán síntomas de incremento del trabajo respiratorio porque también tendrán hipoxemia (recuadro 37-1).

RECUADRO 37-1 SÍNTOMAS DE TRABAJO RESPIRATORIO

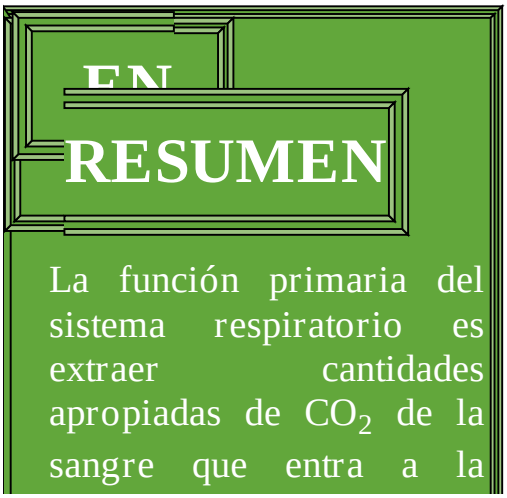
Disnea.
Diaforesis.

Respiración con los labios fruncidos.
Taquipnea o bradipnea/ritmo respiratorio irregular.
Empleo de músculos accesorios.
Taquicardia.
Respiración abdominal.
Cianosis.

El diagnóstico de hipercapnia se basa en las manifestaciones fisiológicas, pH arterial y niveles de gases en sangre arterial. La $PACO_2$ también puede cuantificarse en individuos que reciben ventilación mecánica midiendo el dióxido de carbono teleespiratorio (ETCO, por sus siglas en inglés) al final de la exhalación[7]. Las muestras de dióxido de carbono al final de la espiración pueden utilizarse para identificar una $PACO_2$ estimada[7].

Tratamiento

El tratamiento de la hipercapnia se dirige a disminuir el trabajo respiratorio y mejorar el equilibrio ventilación-perfusión. El empleo del tratamiento de reposo intermitente, como la ventilación nocturna con presión negativa o la presión positiva continua de vías respiratorias, en personas con enfermedad obstructiva crónica o de la pared torácica puede ser efectivo para disminuir la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios y mejorar la PCO_2. El reentrenamiento muscular respiratorio dirigido a mejorar la fuerza o resistencia de los músculos respiratorios, se ha empleado para aumentar la tolerancia y disminuir la probabilidad de fatiga respiratoria. Es posible que el empleo de un ventilador se vuelva necesario en situaciones de hipercapnia aguda.



circulación pulmonar y aportar O_2 adecuado a la sangre que sale de ella. Esto se realiza a través del proceso de ventilación, en el que el aire entra y sale de los pulmones, y la difusión, en la que los gases se mueven entre los alvéolos y los capilares pulmonares. Aunque la difusión y la ventilación afectan el intercambio de gases, la oxigenación de la sangre depende en gran medida de la difusión y eliminación de dióxido de carbono en la ventilación.

La hipoxemia se refiere al descenso de los niveles de oxígeno en la sangre arterial que produce una disminución en la oxigenación tisular. La hipoxemia puede ser resultado de hipoventilación, deterioro de la difusión, derivación y desequilibrio ventilación-perfusión. La hipoxemia aguda se manifiesta como esfuerzo respiratorio incrementado (frecuencias respiratoria y cardíaca más altas, empleo de músculos accesorios, respiración con los labios fruncidos, diaforesis), cianosis y

función sensorial y neurológica alterada, lo que también se denomina trabajo respiratorio. El cuerpo compensa la hipoxemia crónica mediante el incremento de la ventilación, vasoconstricción pulmonar y mayor producción de eritrocitos.

La hipercapnia se refiere a un incremento de los niveles de dióxido de carbono. En el entorno clínico, 4 factores contribuyen a la hipercapnia: alteraciones de la producción de dióxido de carbono, trastornos de la función pulmonar de intercambio de gases, anomalías en la función de la pared torácica y los músculos respiratorios, y cambios en el control neuronal de la respiración. Las alteraciones de la función respiratoria o la frecuencia disminuyen el volumen por minuto, que es la causa más frecuente de hipercapnia. Las manifestaciones de hipercapnia son aquellas relacionadas con pH bajo (acidosis respiratoria), vasodilatación de vasos sanguíneos, incluidos los

del cerebro y depresión de la función del sistema nervioso central (SNC).

TRASTORNOS DE LA INSUFLACIÓN PULMONAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la patogénesis y las manifestaciones de derrame pleural trasudativo y exudativo, quilotórax y hemotórax.
- Diferenciar entre las causas y manifestaciones de neumotórax espontáneo, neumotórax secundario y neumotórax a tensión.
- Describir las causas de pleuritis y diferenciar las características del dolor pleural de otros tipos de dolor torácico.

El aire que entra por las vías respiratorias insufla el pulmón y la presión negativa en la cavidad pleural evita que se colapse. Los trastornos de insuflación pulmonar son causados por padecimientos que obstruyen las vías respiratorias, causan compresión pulmonar o producen colapso pulmonar. Puede haber compresión del pulmón por acumulación de líquido en el espacio intrapleural; colapso completo de un pulmón, como en el neumotórax; o colapso de un segmento del pulmón debido a obstrucción de las vías respiratorias, como en la atelectasia.

Trastornos pleurales

La pleura es una membrana serosa delgada de doble capa que reviste los pulmones (figura 37-5). La *capa parietal* externa cubre la pared torácica y el aspecto superior del diafragma. Continúa alrededor del corazón y entre los pulmones forma las paredes laterales del mediastino. La *capa visceral* interna cubre el pulmón y se adhiere a todas sus superficies. La cavidad o espacio pleural entre las 2 capas contiene una delgada capa de líquido seroso que lubrica las superficies pleurales y permite que las pleuras parietal y visceral se deslicen con suavidad entre sí durante los movimientos respiratorios. La presión en la cavidad pleural, que es negativa en relación con la presión atmosférica, mantiene los pulmones contra la pared torácica y evita que se

colapsen. Los trastornos pleurales incluyen derrame pleural, hemotórax, neumotórax e inflamación pleural.

Derrame pleural

El *derrame pleural* se refiere a una acumulación anómala de líquido en la cavidad pleural[8]. Como el líquido que se forma en otros espacios transcelulares corporales, el derrame pleural se presenta cuando la tasa de formación del líquido excede la de su eliminación.

Etiología y patogénesis. En condiciones normales, el líquido entra al espacio pleural desde los capilares en la pleura parietal y se elimina por los linfáticos situados en la pleura parietal. El líquido también puede entrar desde los espacios pulmonares intersticiales a través de la pleura visceral o desde pequeños orificios en el diafragma. En consecuencia, la acumulación de líquido es posible donde se forma en exceso (desde el intersticio pulmonar, la pleura parietal o la cavidad peritoneal) o cuando su eliminación por los linfáticos se reduce.

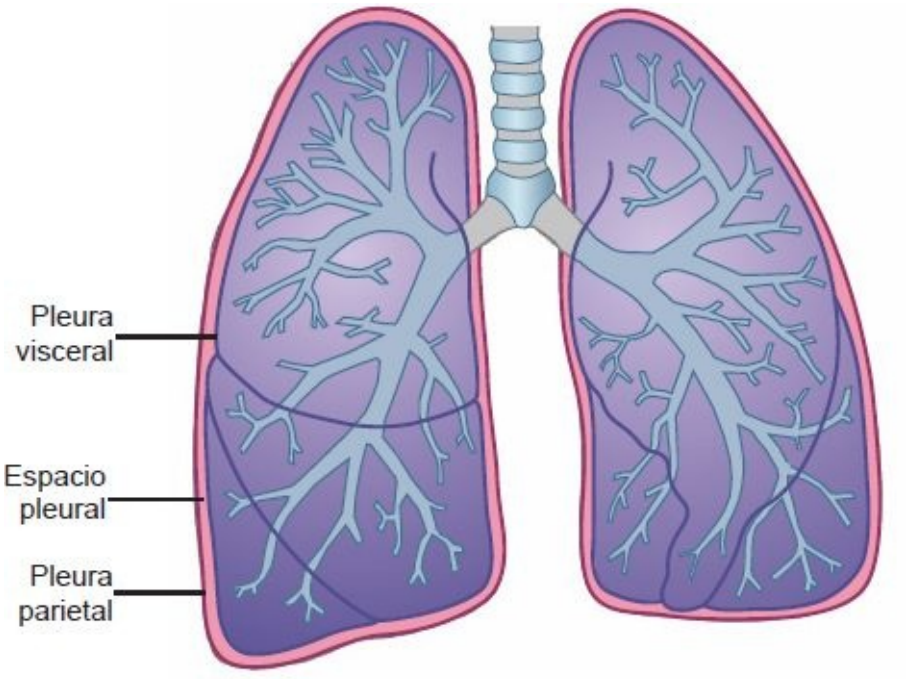


FIGURA 37-5 • Relación entre las pleuras parietal y visceral, y el espacio pleural, que es el sitio de acumulación de líquido en los derrames pleurales.

El líquido que se acumula en el derrame pleural puede ser trasudado o exudado, purulento (que contiene pus), quilo o sanguíneo (sanguinolento). La acumulación de trasudado seroso (líquido transparente) en la cavidad pleural a

menudo se denomina *hidrotórax*. La afección puede ser unilateral o bilateral. La causa más común de hidrotórax es insuficiencia cardíaca congestiva. Otras causas son insuficiencia renal, nefrosis, insuficiencia hepática y tumores malignos. Un *exudado* es el líquido pleural que tiene una densidad específica mayor de 1,02 y, en muchos casos, contiene células inflamatorias.

Los derrames pleurales trasudativos o exudativos se distinguen midiendo las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína en el líquido pleural[8]. El LDH es una enzima que se libera del tejido pleural inflamado y lesionado. Como las mediciones de LDH se obtienen fácilmente de una muestra de líquido pleural, es un marcador útil para el diagnóstico de trastornos pleurales exudativos. El derrame pleural exudativo cumple, por lo menos, uno de los siguientes criterios:

1. Una relación proteína en líquido pleural/proteína sérica mayor de 0,5.
2. Una relación LDH en líquido pleural/LDH sérico mayor de 0,6.
3. LDH en líquido pleural mayor que 2 tercios del límite superior normal de LDH sérica[8].

Las afecciones que producen derrames pleurales exudativos son neumonía bacteriana, infección viral, infarto pulmonar y tumores malignos. Estos padecimientos causan alrededor del 70% de todas los derrames pleurales[9].

El *empiema* se refiere a una infección en la cavidad pleural que produce exudado que contiene glucosa, proteínas, leucocitos y restos de células muertas, y tejido[9]. Es ocasionada por neumonía bacteriana adyacente, ruptura de abscesos pulmonares en el espacio pleural, invasión de una infección subdiafragmática o infección relacionada con traumatismo.

El *quilotórax* es el derrame de linfa en la cavidad torácica. El quilo, un líquido lechoso que contiene quilomicrones, se encuentra en el líquido linfático que se origina en el tubo digestivo. El conducto torácico transporta el quilo a la circulación central. El quilotórax también es resultado de traumatismo, inflamación o infiltración maligna que obstruye el transporte de quilo del conducto torácico a la circulación central. Es la causa más común de derrame pleural en el feto y el neonato, consecuencia de malformación congénita del conducto torácico o los canales linfáticos. El quilotórax puede ser una complicación de procedimientos quirúrgicos y del empleo de las grandes venas para la nutrición parenteral total y la vigilancia hemodinámica[8].

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas del derrame pleural varían con la causa. El empiema puede acompañarse de fiebre, aumento del

recuento de leucocitos y otros signos de inflamación. El líquido en la cavidad pleural actúa como una masa que ocupa espacio; ocasiona disminución de la expansión pulmonar en el lado afectado que es proporcional con la cantidad de líquido acumulado. Los signos característicos del derrame pleural son matidez de la percusión y ruidos respiratorios disminuidos. Puede presentarse hipoxemia debido al área superficial reducida y suele corregirse con oxígeno complementario. La disnea, el síntoma más frecuente, tiene lugar cuando el líquido comprime el pulmón, lo que da como resultado incremento del esfuerzo o la frecuencia respiratorios. El dolor pleurítico sólo suele observarse en presencia de inflamación. Sin embargo, los derrames grandes pueden producir malestar constante.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de derrame pleural se basa en radiografías torácicas, ecografía torácica y tomografía computarizada (TC). La toracocentesis (aspiración de líquido del espacio pleural) puede utilizarse para obtener una muestra de líquido pleural con fines diagnósticos. El tratamiento del derrame pleural se dirige a la causa del trastorno. En los derrames grandes, puede recurrirse a la toracocentesis para extraer líquido del espacio intrapleural y permitir la reexpansión pulmonar. Un método paliativo para el tratamiento de los derrames pleurales secundarios a una neoplasia maligna es la inyección de un fármaco esclerosante en la cavidad pleural. Este método terapéutico oblitera el espacio pleural y evita la reacumulación de líquido. Los casos de derrame continuo pueden requerir drenaje con sonda torácica.

Hemotórax

El hemotórax es un tipo específico de derrame pleural en el que hay sangre en la cavidad pleura.

Etiología y patogénesis. La hemorragia puede deberse a una lesión torácica, complicación de la cirugía torácica, tumores malignos o ruptura de un gran vaso como un aneurisma aórtico. El hemotórax se clasifica como mínimo, moderado o grande[9]. Un hemotórax mínimo implica la presencia de por lo menos 250 ml de sangre en el espacio pleural[8]. Cantidades pequeñas de sangre suelen absorberse del espacio pleural y el hemotórax desaparece en 10 a 14 días sin complicaciones. Un hemotórax moderado llena cerca de un tercio del espacio pleural y puede producir signos de compresión pulmonar y pérdida de volumen intravascular. Requiere drenaje inmediato y restitución de líquidos intravasculares. Un hemotórax grande llena la mitad o más de un lado del

tórax y, casi siempre, es causado por la hemorragia de un vaso de presión alta, como una arteria intercostal o mamaria. Requiere drenaje inmediato y, si la hemorragia continúa, intervención quirúrgica para controlarla.

Manifestaciones clínicas. Además de las alteraciones en oxigenación, ventilación, esfuerzo respiratorio y ruidos respiratorios, el hemotórax puede acompañarse de signos de pérdida sanguínea, incluido incremento de la frecuencia cardíaca. Como el inicio del hemotórax es abrupto, las manifestaciones suelen ser repentinas e inquietantes. Una de las complicaciones del hemotórax moderado o grande no tratado es el fibrotórax (fusión de las superficies pleurales por fibrina, hialina y tejido conectivo) y, en algunos casos, calcificación del tejido fibroso que limita la expansión pulmonar.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico del hemotórax se basa en radiografías torácica y reducción de la saturación arterial, que es indicativa del menor intercambio de oxígeno. Si la persona tiene síntomas o el intercambio de oxígeno está comprometido, está indicado el drenaje con sonda torácica.

Neumotórax

Neumotórax se refiere a la presencia de aire en el espacio pleural. El neumotórax causa colapso parcial o completo del pulmón afectado.

Etiología y patogénesis. El neumotórax puede ocurrir sin una causa o lesión obvia (es decir, neumotórax espontáneo) o ser resultado de una lesión torácica o de vías respiratorias grandes (es decir, neumotórax traumático). Neumotórax a tensión describe un padecimiento que pone en riesgo la vida en el que el incremento de la presión al interior de la cavidad pleural afecta la función respiratoria y cardíaca.

Neumotórax espontáneo. Se cree que el neumotórax espontáneo se debe a la ruptura de una vesícula o ampolla llena de aire en la superficie del pulmón. La ruptura de estas vesículas permite que el aire atmosférico de las vías respiratorias entre a la cavidad pleural (figura 37-6). Puesto que la presión alveolar normalmente es mayor que la presión pleural, el aire fluye de los alvéolos al espacio pleural, lo que hace que la porción afectada del pulmón se colapse como resultado de su propio retroceso. El aire continúa fluyendo hacia el espacio pleural hasta que ya no exista un gradiente de presión o hasta que la reducción del tamaño del pulmón haga que la fuga se selle. Los neumotórax espontáneos pueden subdividirse en primarios y secundarios. El

neumotórax primario se observa en personas por lo demás saludables, mientras que el neumotórax secundario tiene lugar en personas con enfermedad pulmonar subyacente.

En el neumotórax espontáneo primario, las vesículas suelen localizarse en la parte superior de los pulmones. El padecimiento se ve con mucha frecuencia en varones de 10 a 30 años de edad de estatura alta. Se sugiere que la diferencia en la presión pleural desde la parte superior hasta el fondo del pulmón es mayor en personas altas y que esta diferencia de presión puede contribuir al desarrollo de vesículas. El tabaquismo y los antecedentes familiares son factores relacionados con el neumotórax espontáneo primario[2]. Es probable que la inflamación de vías respiratorias pequeñas relacionada con el tabaquismo contribuya a la enfermedad y dejar de fumar puede reducir su recurrencia.

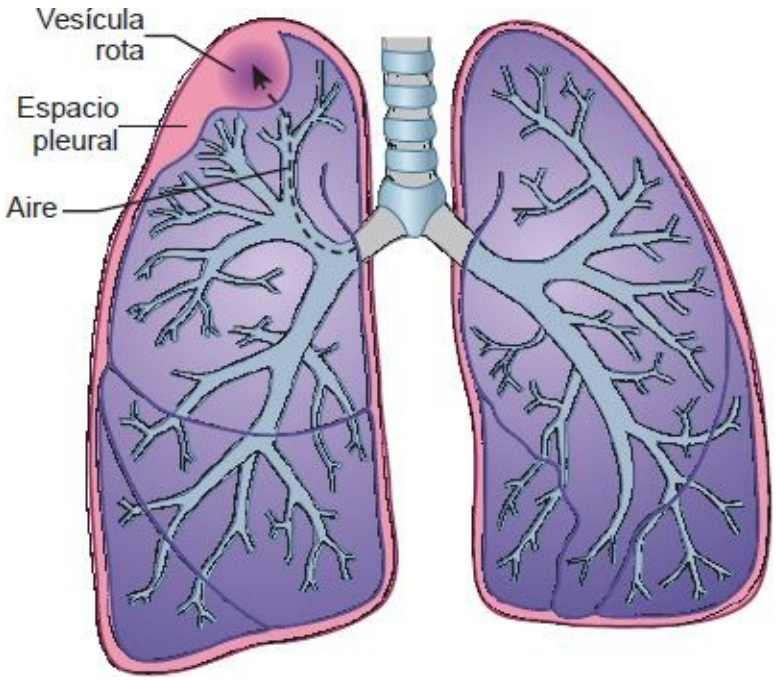


FIGURA 37-6 • Mecanismo para el desarrollo de neumotórax espontáneo, en el que una vesícula llena de aire en la superficie del pulmón se rompe, lo que permite que el aire atmosférico de las vías respiratorias entre al espacio pleural.

Los neumotórax espontáneos secundarios suelen ser más graves porque se presentan en personas con enfermedad pulmonar. Se vinculan con muchos tipos de padecimientos pulmonares que ocasionan atrapamiento de gases y destrucción del tejido pulmonar, incluidos asma, tuberculosis, fibrosis quística (FQ), sarcoidosis, carcinoma broncógeno y enfermedades pleurales metastásicas. Una causa frecuente de neumotórax espontáneo secundario es el

enfisema. El neumotórax espontáneo secundario puede poner en riesgo la vida como resultado de la lesión pulmonar subyacente y reservas compensatorias bajas.

El *neumotórax catamenial* se relaciona con el ciclo menstrual y suele ser recurrente[10]. Por lo general, se presenta en mujeres de 30 a 40 años de edad con antecedentes de endometriosis. Cerca de 1 tercio de todos los neumotórax espontáneos en mujeres que se someten a intervención quirúrgica son causados por neumotórax catamenial[10]. Casi siempre afecta el pulmón derecho y se desarrolla dentro de las 72 h que siguen al inicio de la menstruación. Aunque la causa del neumotórax catamenial se desconoce, se sugiere que el aire puede acceder a la cavidad peritoneal durante la menstruación y después entrar a la cavidad pleural a través de un defecto diafragmático[10]. También las endometriosis pleural y diafragmática se han vinculado como causas del padecimiento.

Neumotórax traumático. El neumotórax traumático puede ser ocasionado por lesiones penetrantes o contusas. Las costillas fracturadas o dislocadas que penetran la pleura son la causa más frecuente de neumotórax por lesiones torácicas contusas. Es posible que el hemotórax acompañe a estas lesiones. El neumotórax también puede acompañar a la fractura de tráquea o de bronquios mayores, o la ruptura esofágica. Las personas con neumotórax secundario a traumatismo torácico a menudo tienen otras complicaciones y tal vez requieran una intervención quirúrgica torácica. Procedimientos médicos como aspiración con aguja transtorácica, inserción de línea central, intubación y ventilación con presión positiva ocasionalmente causan neumotórax. Asimismo, el neumotórax traumático puede ser una complicación de la reanimación cardiopulmonar.

Neumotórax a tensión. El neumotórax a tensión ocurre cuando la presión intrapleural excede la presión atmosférica. Es una afección que pone en riesgo la vida y tiene lugar cuando una lesión al tórax o estructuras respiratorias permite que el aire entre al espacio pleural pero no que salga de él (figura 37-7). Esto ocasiona un rápido incremento de la presión intratorácica que causa atelectasia por compresión del pulmón no afectado, desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto del tórax y compresión de la vena cava, que reduce el retorno venoso al corazón y el gasto cardíaco[9]. Aunque el neumotórax a tensión puede desarrollarse en personas con neumotórax espontáneo, se observa muy a menudo en personas con neumotórax traumático. También puede deberse a barotraumatismo por ventilación mecánica[11].

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de neumotórax dependen de su tamaño y la integridad del pulmón subyacente. En el neumotórax espontáneo, las manifestaciones del trastorno a veces incluyen dolor torácico ipsilateral. Hay un incremento casi inmediato de la velocidad respiratoria, con frecuencia acompañado por disnea secundaria a la activación de receptores que vigilan el volumen pulmonar. La asimetría torácica es posible por el aire que queda atrapado en la cavidad pleural en el lado afectado. Esta asimetría puede evidenciarse durante la inspiración como una demora en el movimiento del lado afectado, con inspiración retrasada hasta que el pulmón no afectado alcanza el mismo nivel de presión que el pulmón con el aire atrapado en el espacio pleural. La percusión del tórax produce un sonido más hiperresonante y los ruidos respiratorios se reducen o están ausentes en el área del neumotórax.

Con el neumotórax a tensión, las estructuras del espacio mediastínico se desplazan hacia el lado opuesto del tórax (figura 37-7). Cuando esto ocurre, la posición de la tráquea, que normalmente se localiza en la línea media del cuello, se desvía con el mediastino. La posición de la tráquea puede utilizarse como un medio para valorar el desplazamiento mediastínico. Debido al incremento de la presión intratorácica, el volumen sistólico se afecta a tal grado que el gasto cardíaco se reduce a pesar de que la frecuencia cardíaca aumenta. Puede haber distensión de la vena yugular, enfisema subcutáneo (es decir, presencia de aire en los tejidos subcutáneos de tórax y cuello) y signos clínicos de *shock* por alteración de la función cardíaca.

La hipoxemia suele desarrollarse justo después de un neumotórax grande, seguido por vasoconstricción de los vasos sanguíneos en el pulmón afectado y ocasionar que el flujo de sangre se desplace al pulmón no afectado. En personas con neumotórax espontáneo primario, este mecanismo suele devolver la saturación de oxígeno a la normalidad en 24 h. La hipoxemia casi siempre es más grave en personas con enfermedad pulmonar subyacente, en quienes desarrollan neumotórax espontáneo o en aquellos con cardiopatía subyacente que son incapaces de compensar con un incremento de la frecuencia cardíaca y los volúmenes sistólicos. Cualquiera que sea la etiología, la hipoxemia causada por pérdida parcial o total de la función pulmonar puede ser una amenaza para la vida. Sin intervención inmediata, la presión torácica incrementada afecta aún más la función cardíaca y pulmonar, lo que produce hipoxemia grave e hipotensión, que a menudo conducen a paro respiratorio o cardíaco.

Diagnóstico y tratamiento. La radiografía o TC torácica confirman el diagnóstico de neumotórax. Se realiza oximetría de pulso y análisis de gases sanguíneos para determinar el efecto en los niveles de oxígeno sanguíneo. El tratamiento del neumotórax varía con la causa y el grado del trastorno. En el neumotórax espontáneo pequeño, el aire suele reabsorberse de modo espontáneo. Por lo tanto, se requiere sólo observación y seguimiento con radiografías torácicas. Puede utilizarse oxígeno complementario para corregir la hipoxemia hasta que el aire se reabsorba. En neumotórax más grandes, el aire se elimina mediante la aspiración con aguja o un sistema de drenaje cerrado con o sin succión. Este tipo de sistema de drenaje utiliza una válvula unidireccional o una cámara de sello de agua para permitir que el aire salga del espacio pleural y evitar su reentrada al tórax.

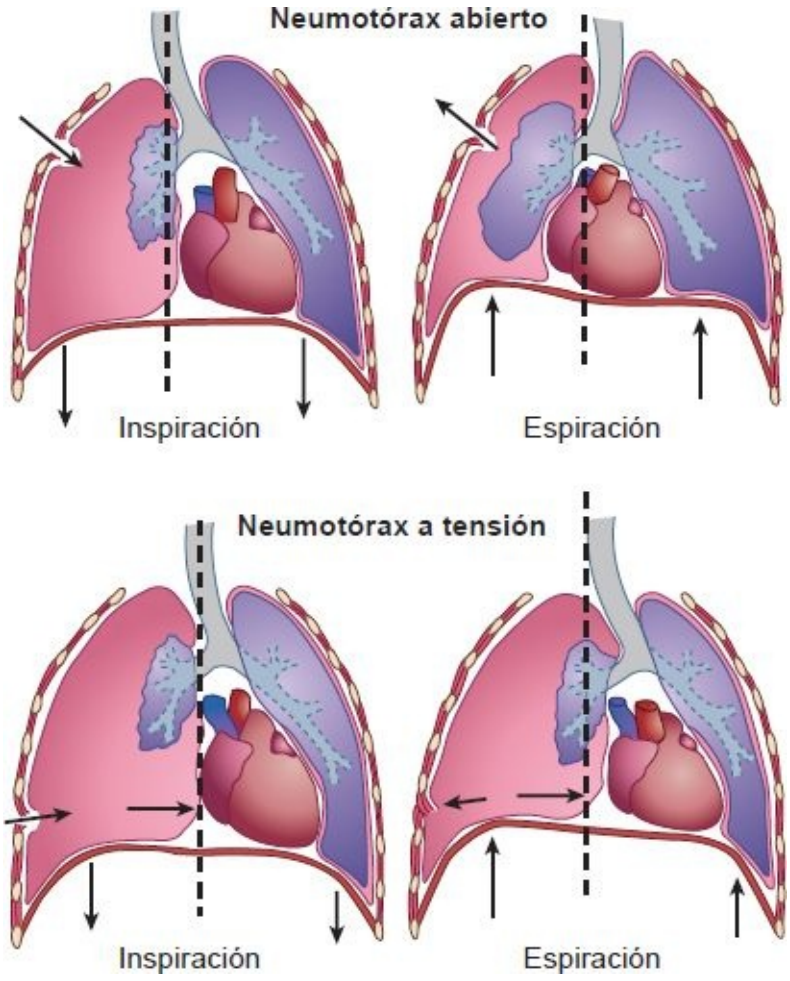


FIGURA 37-7 • Neumotórax abierto o comunicante (**arriba**) y neumotórax a tensión (**abajo**). En un neumotórax abierto, el aire entra al tórax durante la inspiración y sale durante la espiración. Podría haber una ligera insuflación del pulmón afectado debida a disminución de la presión cuando el aire sale del tórax. En el neumotórax a tensión, el aire puede entrar pero no salir del tórax. Cuando la presión torácica

se incrementa, el corazón y los grandes vasos se comprimen y las estructuras mediastínicas se desvían hacia el lado opuesto del tórax. La tráquea se desvía de su posición en la línea media normal hacia el lado opuesto del tórax y el pulmón afectado se comprime.

El tratamiento de urgencia del neumotórax a tensión implica la inserción pronta de una aguja de calibre grande o una sonda torácica en el lado afectado del tórax junto con drenaje con válvula unidireccional o succión torácica continua para ayudar a reinsuflar el pulmón afectado. Las heridas torácicas succionantes, que permiten que el aire entre y salga de la cavidad torácica, deben tratarse cubriendo con rapidez el área con una venda hermética (p. ej., gasa de vaselina y trozo firme de plástico). Tan pronto como sea posible se insertan sondas torácicas para reexpandir el pulmón. Por el riesgo de recurrencia, se recomienda a las personas con neumotórax espontáneo primario que dejen de fumar, de exponerse a grandes altitudes, de volar en aviones no presurizados y de bucear.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA INSUFLACIÓN PULMONAR

- La pleura reviste a los pulmones y se forma de 2 capas que crean la cavidad pleural donde el proceso patológico a menudo es causado por aire que entra al espacio, lo que se denomina neumotórax, o sangre en el espacio pleural, que puede ocasionar un neumotórax.
- La atelectasia es la expansión pulmonar parcial y se debe a obstrucción o compresión del tejido pulmonar.

Pleuritis

Pleuritis (llamada también pleuresía) se refiere a la inflamación de la pleura. La pleuritis es común en procesos infecciosos como las infecciones respiratorias que se extienden a la pleura. El dolor es un síntoma frecuente y, por lo general, de inicio unilateral y abrupto. Cuando la parte central del diafragma se irrita, el dolor puede referirse al hombro. Movimientos torácicos, como la respiración profunda y la tos, que exageran los cambios de presión en la cavidad pleural e incrementan el movimiento de las superficies pleurales inflamadas o lesionadas suelen empeorar el dolor. Como la respiración profunda es dolorosa, los volúmenes de ventilación pulmonar casi siempre permanecen bajos y la respiración se vuelve más rápida para

mantener el volumen por minuto. Puede presentarse rigidez antiálgica refleja de los músculos del tórax y causar menor expansión respiratoria en el lado afectado.

Es importante diferenciar el dolor pleural del producido por otras afecciones, como tensión musculoesquelética de los músculos torácicos, irritación bronquial y enfermedad miocárdica. La aparición de dolor musculoesquelético puede ser resultado de la tos enérgica frecuente. Este tipo de dolor suele ser bilateral y se localiza en las porciones inferiores de la caja torácica, donde los músculos abdominales se insertan en la caja torácica anterior. Los movimientos relacionados con la contracción de los músculos abdominales lo empeoran. El dolor vinculado con la irritación de los bronquios casi siempre es subesternal y de carácter sordo en vez de agudo; a menudo se describe como cada vez más constrictivo. Este tipo de dolor empeora con la tos, pero la respiración profunda no lo modifica. Por lo general, el malestar o dolor miocárdico se localiza en el área subesternal y los movimientos respiratorios no lo afectan.

El tratamiento de la pleuritis consiste en tratar la enfermedad subyacente y la inflamación. Es posible emplear analgésicos y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE; p. ej., ibuprofeno, indometacina) para el dolor pleural. Aunque estos fármacos reducen la inflamación, tal vez no alivien por completo la incomodidad relacionada con la respiración profunda y la tos.

Atelectasia

La atelectasia se refiere a la expansión incompleta de un pulmón o porción de un pulmón. Puede ser causada por obstrucción de las vías respiratorias, compresión pulmonar como en el neumotórax o el derrame pleural, o retroceso incrementado del pulmón debido a la pérdida de tensioactivo pulmonar. Es posible que el trastorno esté presente al nacer (es decir, atelectasia primaria) o que se desarrolle durante el período neonatal o más adelante en la vida (es decir, atelectasia adquirida o secundaria).

Etiología y patogénesis

La atelectasia primaria del recién nacido significa que el pulmón nunca se ha llenado de aire. Se ve con más frecuencia en lactantes prematuros de alto riesgo. Una forma secundaria de atelectasia puede tener lugar en lactantes que inicialmente respiraron y después experimentaron deterioro de la expansión pulmonar. Entre las causas de la atelectasia secundaria en el recién nacido está

el síndrome de dificultad respiratoria relacionado con falta de tensioactivo, obstrucción de vías respiratorias por aspiración de líquido amniótico o sangre y displasia broncopulmonar.

La atelectasia adquirida se observa sobre todo en adultos. Con más frecuencia la causa la obstrucción de las vías respiratorias y la compresión pulmonar (figura 37-8). Un tapón de moco en las vías respiratorias o la compresión externa por líquido, masa tumoral, secreción u otra materia en el área que rodea las vías respiratorias puede causar obstrucción. Porciones de los alvéolos, un pequeño segmento del pulmón o todo un lóbulo pulmonar pueden estar afectados por la atelectasia obstructiva. A la obstrucción completa de una vía respiratoria le siguen la absorción de aire desde los alvéolos dependientes y el colapso de esa porción del pulmón. Respirar concentraciones altas de oxígeno incrementa la tasa de absorción de los gases desde los alvéolos y predispone a atelectasia. El peligro de la atelectasia obstructiva se incrementa después de la cirugía. La administración de narcóticos o anestesia, el dolor y la inmovilización tienden a promover la retención de secreciones bronquiales viscosas y pueden causar obstrucción de las vías respiratorias. El estímulo de toser y la respiración profunda, el cambio de posición, la hidratación adecuada y la deambulación temprana disminuyen la probabilidad desarrollar atelectasia.

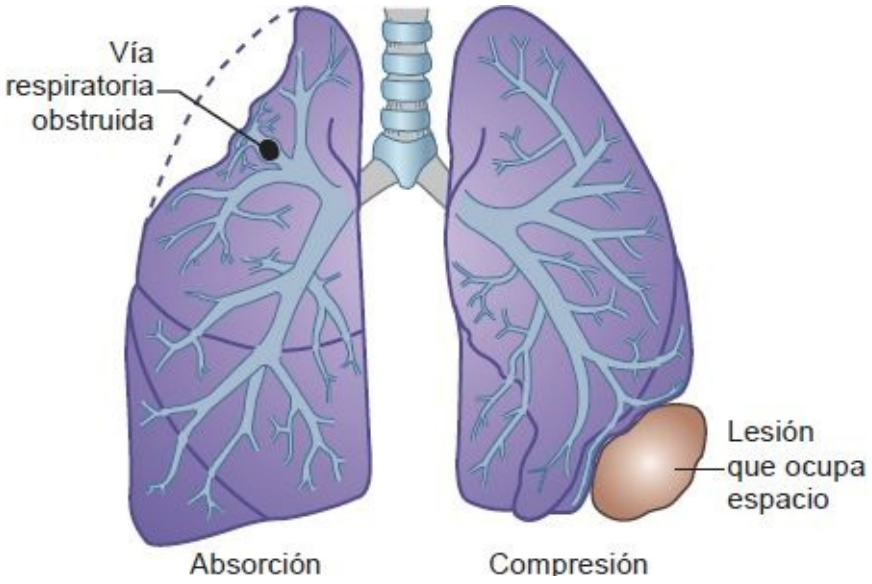


FIGURA 37-8 • Atelectasia causada por obstrucción de las vías respiratorias y absorción de aire desde el área pulmonar afectada (**izquierda**) y por compresión del tejido pulmonar (**derecha**).

Otra causa frecuente de atelectasia es la compresión del tejido pulmonar. Se presenta cuando la cavidad pleural está parcial o completamente llena de

líquido, exudado, sangre, una masa tumoral o aire. A menudo se identifica en personas con derrame pleural de insuficiencia cardíaca congestiva o cáncer.

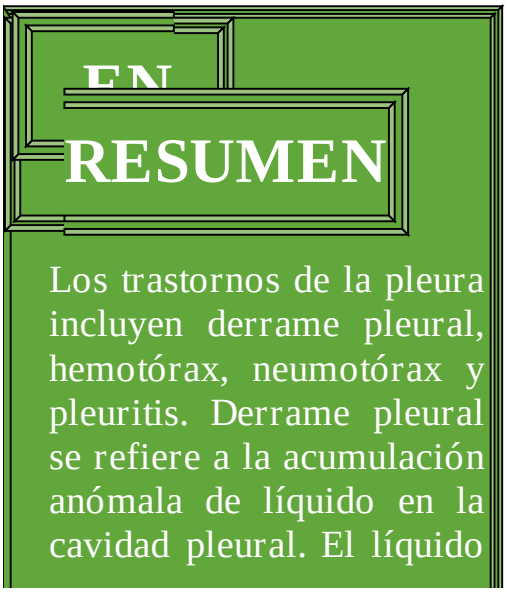
Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de atelectasia incluyen taquipnea, taquicardia, disnea, cianosis, signos de hipoxemia, expansión pulmonar reducida, ruidos respiratorios disminuidos y retracciones intercostales. Puede haber retracción intercostal (retracción de los espacios intercostales) durante la inspiración en el área afectada. Los signos de dificultad respiratoria son proporcionales al grado de colapso pulmonar. Si el área colapsada es grande, el mediastino y la tráquea se desplazan al lado afectado. En la atelectasia por compresión, el mediastino se desplaza en dirección opuesta al pulmón afectado.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de atelectasia se basa en signos y síntomas. Las radiografías torácicas se utilizan para confirmar el diagnóstico. La TC puede emplearse para mostrar la ubicación exacta de la obstrucción.

El tratamiento depende de la causa y el grado de afectación del pulmón. Se enfoca en reducir la obstrucción de vías respiratorias o la compresión pulmonar y a llenar de aire el área pulmonar colapsada. Se recurre a la deambulación, la respiración profunda y las posiciones corporales que favorecen el incremento de la expansión pulmonar cuando es apropiado. Tal vez sea necesario administrar oxígeno para corregir la hipoxemia. Se dispone de nuevos procedimientos broncoscópicos de invasividad mínima para el diagnóstico y tratamiento.



puede ser trasudado (es decir, hidrotórax), exudado (es decir, empiema) o quilo (es decir, quilotórax). Hemotórax designa la presencia de sangre en la cavidad pleural. El dolor es un síntoma común de padecimientos que producen pleuritis o inflamación de la pleura. De manera característica, el dolor es unilateral, de inicio abrupto o exagerado por los movimientos respiratorios. El neumotórax puede ser consecuencia de la ruptura de una vesícula llena de aire en la superficie del pulmón o de lesiones penetrantes o contusas. Un neumotórax a tensión es un accidente que pone en riesgo la vida en el que el aire se acumula progresivamente en el tórax, que colapsa el pulmón o el lado lesionado y desplaza de modo progresivo el mediastino al lado opuesto del tórax, lo que produce deterioro cardíaco y respiratorio grave.

La atelectasia se refiere a la expansión incompleta del pulmón. La atelectasia primaria se

observa con mayor frecuencia en lactantes prematuros y de alto riesgo. La atelectasia adquirida se presenta sobre todo en adultos y es causada por un tapón de mucosidad en las vías respiratorias o por compresión externa por líquido, masa tumoral, exudado u otra materia en el área que circunda la vía respiratoria.



TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la interacción entre la genética propia, la alteración de la respuesta inmunitaria y los factores ambientales en la patogénesis del asma o enfermedad reactiva de las vías respiratorias.
- Diferenciar entre bronquitis crónica y enfisema en términos de patología y manifestaciones clínicas.
- Describir la anomalía genética responsable de las manifestaciones de la fibrosis quística.

Los trastornos obstructivos de las vías respiratorias son causados por estrechamiento de las vías respiratorias secundaria a broncoespasmo, inflamación e incremento de las secreciones de las vías respiratorias. Los trastornos obstructivos crónicos incluyen diversas enfermedades de las vías respiratorias, como bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia y FQ.

Fisiología de la enfermedad de las vías respiratorias

El aire se mueve a través de las vías respiratorias superiores (es decir, tráquea y bronquios principales) hacia las vías respiratorias inferiores o pulmonares (es decir, bronquios y alvéolos). En las vías respiratorias pulmonares, la capa cartilaginosa que da soporte a la tráquea y los bronquios principales desaparece poco a poco y es reemplazada por tiras entrelazadas de músculo liso. La contracción y relajación de la capa de músculo liso, que es inervada por el sistema nervioso autónomo, controla el diámetro de las vías respiratorias bronquiales y la resistencia resultante al flujo de aire. La estimulación parasimpática, a través del nervio vago y receptores colinérgicos, produce constricción bronquial, mientras que la estimulación simpática, mediante los receptores β_2-adrenérgicos, incrementa la dilatación bronquial. En reposo, predomina un ligero tono broncoconstrictor mediado por el nervio vago. Cuando hay necesidad de mayor flujo de aire, como durante el ejercicio, los efectos broncodilatadores del sistema nervioso simpático se estimulan y los efectos broncoconstrictores del sistema nervioso parasimpático se inhiben. El músculo liso bronquial responde también a mediadores inflamatorios, como la histamina, que actúan directamente en las células del músculo liso bronquial para producir estrechamiento.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

- Los cambios en la permeabilidad de las vías respiratorias implican cambios en el diámetro de las vías causados por hiperactividad del músculo liso bronquial o modificaciones en la estructura de la pared bronquial, lesión al revestimiento mucoso de las vías respiratorias o exceso de secreciones del tracto respiratorio.
- El asma bronquial es un trastorno crónico de las vías respiratorias que causa episodios de obstrucción por hiperactividad del músculo liso e inflamación de las vías respiratorias. Los episodios suelen ser reversibles.
- La EPOC representa un grupo de trastornos que producen obstrucción crónica o recurrente de las vías respiratorias pulmonares. Estos trastornos puede afectar la permeabilidad de las estructuras bronquiales (bronquitis crónica), los espacios aéreos difusores de gases distales a los bronquiolos terminales (enfisema) o una combinación de ambos.

Asma

El asma es un trastorno crónico de las vías respiratorias que ocasiona episodios de obstrucción, hipersensibilidad bronquial, inflamación y, en algunos casos, remodelación de las vías respiratorias[12]. De acuerdo con datos de 2009, un estimado de 7,1 millones de niños estadounidenses, esto es, el 9,6% de todos los niños estadounidenses, tienen asma[12]. Se calcula que 17,5 millones de los adultos estadounidenses tienen asma, es decir, alrededor del 7,7% de todos los adultos[12]. Aun cuando muchas enfermedades tienen tasas de mortalidad bajas en Estados Unidos, la del asma ha aumentado, sobre todo entre adultos mayores (>85 años) y afroamericanos[13].

El factor de riesgo más fuerte para padecer asma es una predisposición genética para el desarrollo de la respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) a alergenos comunes[14]. La IgE es el anti-cuerpo responsable de causar reacciones alérgicas e inflamación[14]. Otros factores de riesgo para el asma infantil incluyen antecedente familiar de asma, alergias y exposición prenatal al humo de tabaco y contaminación, y potencial superposición múltiple de predisposiciones genéticas[15]. La gravedad del asma está determinada por diversos factores que incluyen genética, edad de inicio, exposición a contaminación, atopia, grado de exposición a activadores, activadores ambientales como humo de tabaco y ácaros, y presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico o infecciones respiratorias[13] (*v.* «Asma grave o refractaria»). El reflujo durante el sueño también puede contribuir al asma nocturna[14].

Etiología y patogénesis

El común denominador subyacente del asma es la hipersensibilidad exagerada a diversos estímulos. La inflamación de las vías respiratorias manifestada por la presencia de células inflamatorias (en particular eosinófilos, linfocitos y mastocitos) y daño al epitelio bronquial contribuye a la patogénesis de la enfermedad. Hay 2 subconjuntos de células T cooperadoras (T_1 H y T_2 H) que se desarrollan a partir del mismo linfocito precursor $CD4^+$ T[16 a 18]. Las células T_1H responden a microbios y estimulan la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina (Ig) M e IgG. Las células T_2H responden a alergenos y helmintos (parásitos intestinales) y

estimulan las células B para que se diferencien en células plasmáticas productoras de IgE, sinteticen factores de crecimiento de mastocitos y recluten eosinófilos activos. En personas con asma alérgica, la diferenciación de células T parece sesgarse hacia una respuesta de T_2H proinflamatoria. Aunque la base molecular para esta diferenciación preferencial no está clara, parece probable que los factores genéticos y ambientales desempeñen una función[16 a 19].

Las citocinas tienen también una participación aparente en la respuesta inflamatoria crónica y las complicaciones del asma. El factor de necrosis tumoral (FNT)-α y las interleucinas 4 y 5 (IL-4, IL-5) participan en la patogénesis del asma bronquial mediante sus efectos en las células epiteliales bronquiales y del músculo liso[20-22]. Los estudios sugieren que el FNT-α, una citocina inflamatoria que se almacena y libera de los mastocitos, desempeña una función crítica en el inicio y la amplificación de la inflamación de las vías respiratorias en personas con asma. Se atribuye al FNT-α incrementar la migración y activación de células inflamatorias (es decir, eosinófilos y neutrófilos), y contribuir a todos los aspectos de la remodelación de las vías respiratorias, como la proliferación y activación de fibroblastos, mayor producción de glucoproteínas de la matriz extracelular e hiperplasia de células mucosas[22].

Se ha determinado que las infecciones respiratorias virales frecuentes predisponen a las personas con asma a experimentar exacerbaciones de su enfermedad. De hecho, las infecciones virales frecuentes pueden conducir al desarrollo de asma en algunas personas[17]. Cuando estas infecciones respiratorias son frecuentes en una edad temprana, hay evidencia de que la respuesta de T_2H es exagerada. Cuando se liberan las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 de CD4T_2H, las vías respiratorias se predisponen a una respuesta alérgica, que favorece la producción de IgE[16 a 18].

Las National Heart, Lung and Blood Institute's Experts Panel Report 3 (NHLBI EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma definen el asma como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. Los aspectos inmunitarios del asma que incluyen la cascada de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y mastocitos causan lesión epitelial. Esto produce inflamación de las vías respiratorias, que además incrementa la hipersensibilidad y la reducción del flujo de aire[14]. Múltiples mediadores y tipos de células causan inflamación y broncoconstricción de las vías respiratorias en el asma. Cuando los mastocitos se activan, la liberación de

histamina; prostaglandina D_2 citocinas como IL-1 a IL-5, interferón, TNF y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; y leucotrienos produce broncoconstricción masiva e inflamación del endotelio de la vasculatura pulmonar. Los mastocitos pueden activar la liberación múltiple de citocinas, lo cual causa inflamación mayor de la vía respiratoria. La contracción de las vías respiratorias y la hinchazón posterior conduce a mayor obstrucción de las vías respiratorias.

La liberación de mastocitos puede relacionarse con el asma inducida por ejercicio (AIE), que es cuando las personas sólo experimentan sibilancias y broncoespasmo durante la práctica de ejercicio[19, 20]. La causa del AIE no está clara, pero las siguientes teorías son explicaciones posibles. Una teoría que explica la causa del AIE se basa en la pérdida de calor y agua del árbol traqueobronquial secundaria a la necesidad de calentar y humidificar grandes volúmenes de aire[21]. La respuesta suele ser exagerada cuando la persona hace ejercicio en un ambiente frío. La segunda teoría que respalda el AIE es la hipótesis del recalentamiento de las vías respiratorias, que establece que éstas se enfrían y luego se calientan durante cualquier ejercicio[21]. Esto congestiona los vasos bronquiolares que rodean el árbol bronquial y permite que los exudados de líquido se muevan hacia la mucosa de las vías respiratorias, lo cual activa la cascada inflamatoria. Es importante valorar el tipo de aire (contaminado, frío o caliente), el nivel de ejercicio, la presencia o ausencia de un proceso infeccioso respiratorio y la estabilidad individual del asma cuando se determina si una persona tiene AIE[19].

Los eosinófilos tienden a estar presentes en las vías respiratorias de personas con asma, generan enzimas inflamatorias y liberan leucotrienos y muchas enzimas proinflamatorias[14, 22]. Es común que las personas que experimentan exacerbaciones de asma tengan una mayor cantidad de neutrófilos en el esputo y las vías respiratorias[22]. La liberación de leucotrienos causa más secreción mucosa, que a menudo obstruye más las vías respiratorias y conduce a que se libere más histamina de los mastocitos[21].

Este proceso inflamatorio produce episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias, caracterizados por sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que a menudo empeora por la noche y temprano en la mañana. Estos episodios, que suelen ser reversibles ya sea de manera espontánea o con tratamiento, también causan un incremento relacionado de la sensibilidad bronquial a diversos estímulos[17]. La inflamación crónica puede ocasionar remodelación de las vías respiratorias, en cuyo caso las limitaciones al flujo de aire podrían ser sólo parcialmente reversibles[14]. Es posible que lo anterior

se deba a los efectos de largo plazo de la inflamación en las estructuras de las vías respiratorias[14].

Hay un pequeño grupo de personas con la tríada clínica de asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales y precipitación de ataques de asma y rinitis en respuesta al ácido acetilsalicílico y otros AINE[22]. El mecanismo de la reacción de hipersensibilidad es complejo y no se entiende por completo, pero la evidencia sugiere una anomalía en el metabolismo del ácido araquidónico (AA). La ciclooxigenasa (COX), la enzima limitante de la velocidad del metabolismo del AA, existe en 2 formas principales: COX-1 y COX-2. La COX-1 es responsable de la síntesis de prostaglandinas protectoras y la COX-2 de la síntesis de mediadores inflamatorios y broncoconstricción. Se cree que en personas con asma inducida por ácido acetilsalicílico, la inhibición de COX-1 desvía el metabolismo de AA de la generación de prostaglandinas protectoras a la síntesis de COX-2 y otros mediadores de inflamación y broncoconstricción[22]. Una parte necesaria del programa terapéutico consiste en evitar el ácido acetilsalicílico y los AINE.

Además, se piensa que factores emocionales y cambios en los niveles hormonales contribuyen al incremento de los síntomas de asma. Los factores emocionales producen broncoespamo por medio de las vías vagales. Actúan como un activador broncoespástico o incrementan la sensibilidad de las vías respiratorias a otros activadores por mecanismos no inflamatorios. La función de las hormonas sexuales en el asma no está clara, aunque muchas evidencias circunstanciales sugieren que podrían ser importantes. De hecho, la investigación muestra que las mujeres con menarca temprana (<11,5 años) tuvieron el doble de probabilidades de desarrollar asma entre los 20 y 30 años que las muchachas con menarca promedio[23]. Hasta el 40% de las mujeres con asma informa un incremento premenstrual de los síntomas de asma[24]. Las hormonas sexuales femeninas tienen una participación regulatoria en la función β_2-adrenérgica y se ha sugerido que la regulación anómala puede ser un mecanismo probable del asma premenstrual[24]. Un estudio que comparó a mujeres premenopáusicas con asma, mujeres menopáusicas con asma y un grupo de control encontró que las mujeres menopáusicas con asma tuvieron altas concentraciones de neutrófilos en el esputo e IL-6 exhalada, lo que indica inflamación neutrofílica. Las mujeres con asma premenopáusica tuvieron un fenotipo inflamatorio eosinofílico[24].

Manifestaciones clínicas

Los ataques de asma se presentan de modo espontáneo o en respuesta a

diversos activadores, infecciones respiratorias, estrés emocional o cambios climáticos. El asma que a menudo empeora en la noche se denomina *asma nocturna*. Los estudios de asma nocturna sugieren que existe una variación circadiana y relacionada con el sueño en las hormonas y la función respiratoria[25, 26]. La mayor disminución de la función respiratoria tiene lugar cerca de las 4:00 am, hora en que los niveles de cortisol son bajos, los de melatonina son altos y la actividad eosinofílica aumenta.

Las personas con asma muestran una amplia variedad de signos y síntomas, desde episodios de sibilancias y sensaciones de opresión torácica hasta un ataque inmovilizador agudo. Los ataques difieren de una persona a otra y, entre ataques, muchas personas son asintomáticas. Un ataque leve puede producir una sensación de opresión torácica, un ligero incremento de la frecuencia respiratoria con espiración prolongada y sibilancias leves. Es posible que la tos se acompañe de sibilancias. Los ataques más graves se acompañan del empleo de músculos accesorios, ruidos respiratorios distantes debidos a la captación de aire y sibilancias fuertes. Conforme la afección avanza, se presenta fatiga, la piel se vuelve húmeda y la ansiedad y la aprensión son obvias. Las sensaciones de dificultad para respirar pueden ser graves y a menudo la persona apenas es capaz de pronunciar palabras antes de tomar un respiro. En el punto en el que el flujo de aire está marcadamente reducido, los ruidos respiratorios se vuelven inaudibles con sibilancias reducidas y la tos se torna inefectiva a pesar de ser repetitiva y seca[17]. Con frecuencia este punto marca el inicio de insuficiencia respiratoria.

Durante un ataque asmático, las vías respiratorias se estrechan por broncoespasmo, edema de la mucosa bronquial y taponamiento por mucosidad. La espiración se vuelve prolongada como resultado de la obstrucción progresiva de las vías respiratorias. La cantidad de aire que puede espirarse de manera forzada en 1 s (volumen espiratorio forzado en 1 s [VEF_1]) y la tasa de flujo espiratorio máximo (FEM), medida en litros por segundo, se reducen. Una caída del FEM a niveles menores del 50% del valor predicho durante un ataque asmático agudo indica exacerbación grave y la necesidad de tratamiento en el departamento de urgencias[17].

Durante un ataque prolongado, el aire queda atrapado detrás de las vías respiratorias ocluidas y estrechas, lo que causa hiperinflación pulmonar. Esto produce incremento del volumen residual (VR) junto con disminución de la capacidad de reserva inspiratoria (volumen corriente + volumen espiratorio de reserva) y la capacidad vital forzada (CVF), de modo que la persona respira cerca de su capacidad residual funcional (volumen residual + volumen

espiratorio de reserva). Como resultado, se requiere más energía para vencer la tensión ya presente en los pulmones, y los músculos accesorios (p. ej., músculos esternocleidomastoideos) son necesarios para mantener la ventilación y el intercambio de gases. Este trabajo respiratorio incrementado intensifica la demanda de oxígeno y causa disnea y fatiga. Como el aire está atrapado en los alvéolos y la inspiración se verifica a volúmenes pulmonares residuales más altos, la tos se vuelve menos efectiva. Conforme el padecimiento avanza, la efectividad de la ventilación alveolar disminuye y se presenta incompatibilidad entre ventilación y perfusión, lo cual causa hipoxemia e hipercapnia. Es posible que la resistencia vascular pulmonar aumente como resultado de hipoxemia e hiperventilación, lo que conduce a incremento de la presión arterial pulmonar y mayor demanda de trabajo en el hemicardio derecho.

Diagnóstico

El diagnóstico del asma se basa en un interrogatorio y una exploración física cuidadosos, resultados de laboratorio y estudios de la función pulmonar. La espirometría provee un medio para medir la CVF, el VEF_1, el FEM, el volumen corriente, la capacidad espiratoria de reserva y la capacidad inspiratoria de reserva. Luego puede calcularse la relación VEF_1/CVF. El nivel de sensibilidad de las vías respiratorias puede determinarse con pruebas de metacolina (un agonista colinérgico), histamina o la exposición a un factor no farmacológico como el aire frío.

Existen medidores portátiles, pequeños y baratos que cuantifican el FEM. Aunque no están diseñados para diagnosticar asma, pueden usarse en clínicas y consultorios de proveedores de atención primaria y en casa para obtener medidas frecuentes de las tasas de flujo. Las variaciones diurnas-nocturnas (circadianas) de los síntomas de asma y la variabilidad del FEM pueden utilizarse para indicar la gravedad de la hipersensibilidad bronquial. El mejor desempeño de la persona se establece con lecturas tomadas durante varias semanas. A menudo esto se conoce como *mejor marca* del individuo y se utiliza como una referencia que indica cambios en la función respiratoria[14].

Tratamiento

El NHLBI EPR 3 establece 4 etapas de asma para niños mayores de 12 años y adultos: asma intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave[17]. El panel de expertos desarrolló estos sistemas de clasificación para dirigir el tratamiento del asma y ayudar a identificar a personas en alto riesgo

de desarrollar ataques de asma que ponen en riesgo la vida[14, 15] (tabla 37-1). El tratamiento del asma consiste en medidas de prevención, medidas no farmacológicas, desensibilización y tratamiento farmacológico.

Las *medidas de prevención* para controlar factores que contribuyen a la gravedad del asma se dirigen a limitar la exposición a irritantes y factores que incrementan sus síntomas y precipitan exacerbaciones. Incluyen educación del paciente y la familia respecto a medidas para evitar la exposición a irritantes y alergenos que se sabe que inducen o desencadenan un ataque. Suele requerirse un interrogatorio cuidadoso para identificar todos los factores contribuyentes. Deben considerarse factores tales como pólipos nasales, antecedentes de sensibilidad a ácido acetilsalicílico y reflujo gastroesofágico. Se recomienda la vacunación anual contra la influenza para personas con asma persistente.

Las *medidas no farmacológicas* incluyen técnicas de relajación y respiración controlada, que a menudo ayudan a controlar el pánico y la ansiedad que agravan las dificultades respiratorias. Se sabe que la hiperventilación que con frecuencia acompaña a la ansiedad y el pánico actúa como un desencadenante asmático. En un niño, son esenciales las medidas para alentar la independencia relacionada con el control de los síntomas, en conjunto con las que se enfocan a ayudarlo a desarrollar un autoconcepto positivo.

TABLA 37-1 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DEL ASMA

	SÍNTOMAS	SÍNTOMAS NOCTURNOS	FUNCIÓN PULMONAR
Intermitente leve	Síntomas ≤2 veces por semana FEM asintomático y normal entre exacerbaciones Exacerbaciones breves (de una horas a pocos días); la intensidad puede variar.	≤2 veces al mes	$VEF_{1.0}$ o FEM ≥80% predicho Variabilidad del FEM <20%
Persistente leve	Síntomas >2 veces por semana pero <1 vez al día Las exacerbaciones podrían afectar la actividad	>2 veces al mes	$VEF_{1.0}$ o FEM ≥80% predicho Variabilidad del FEM 20% a 30%
Persistente moderada	Síntomas diarios Empleo diario de agonista β2-adrenérgico de acción corta inhalado Las exacerbaciones afectan la actividad Exacerbaciones ≥2 veces por semana; podrían durar días	>1 vez a la semana	$VEF_{1.0}$ o FEM >60% a <80% predicho Variabilidad del FEM >30%
Persistente grave	Síntomas continuos Actividad física limitada Exacerbaciones frecuentes	Frecuentes	$VEF_{1.0}$ o FEM ≤60% predicho Variabilidad de FEM >30%

VEF_1, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FEM, flujo expiratorio máximo.
Adaptada de National Asthma Eduaction and Prevention Program. (2003). Expert Panel report 2: Guidelines for the diagnosis and Management of asthma: Update of selected topics—2002. National Institutes of Health publication no. 02-5074. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

En personas con asma persistente que reaccionan a alergenos, como los ácaros, que no pueden evitarse, podría emprenderse un *programa de desensibilización*. Éste implica la inyección de antígenos seleccionados (con base en pruebas cutáneas) para estimular la producción de anticuerpos de IgG

que bloquean la respuesta a IgE. Un tratamiento de inmunoterapia a alergenos por lo común dura de 3 a 5 años[14].

El panel de expertos recomienda un método por pasos para el *tratamiento farmacológico* con base en los sistemas de clasificación analizados antes[14]. La primera línea de tratamiento para cualquiera de las formas persistentes de asma incluye un fármaco controlador inflamatorio que podría contener corticoesteroides inhalados, estabilizadores de mastocitos y modificadores de leucotrieno. Los corticoesteroides inhalados se consideran los más efectivos para prevenir la inflamación de vías respiratorias y por lo general son los fármacos utilizados.

Los *medicamentos de alivio rápido* como los agonistas β_2-adrenérgicos de acción rápida (p. ej., albuterol, levabuterol, pirbuterol) relajan el músculo liso bronquial y alivian con rapidez los síntomas, casi siempre en 30 min. Se administran por inhalación (es decir, inhalador de dosis medida o nebulizador) y sólo se recomiendan para aliviar ataques agudos de asma porque el empleo regular no produce efectos benéficos[14]. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., ipratropio) bloquean las vías vagales eferentes posganglionares que causan broncoconstricción. Estos medicamentos, que se administran por inhalación, producen broncodilatación por acción directa en las vías respiratorias grandes y no cambian la composición o viscosidad de la mucosa bronquial. Se cree que pueden proporcionar cierto beneficio aditivo para el tratamiento de exacerbaciones de asma cuando se administran con agonistas β_2-adrenérgicos inhalados[14]. Un curso corto de corticoesteroides sistémicos, administrados por vía oral o parenteral, puede usarse para tratar una exacerbación grave. Aunque su inicio de acción es lento (>4 h), los corticoesteroides sistémicos pueden emplearse en el tratamiento de exacerbaciones moderadas a graves por su acción para prevenir el avance de la exacerbación, acelerar la recuperación y evitar recaídas tempranas[14].

Los antiinflamatorios cromoglicato sódico y nedocromil se utilizan también para prevenir un ataque asmático. Estos actúan estabilizando mastocitos, con lo que se impide la liberación de mediadores inflamatorios que causan un ataque asmático. Se utilizan profilácticamente para evitar respuestas tempranas y tardías, pero no proporcionan ningún beneficio cuando se toman durante un ataque. Debido a las propiedades inmunomoduladoras de la vitamina D y sus capacidades para modificar las respuestas proinflamatoria y antiinflamatoria en el sistema inmunitario, algunos estudios sugieren una correlación entre la vitamina D y el manejo más efectivo de la infancia y las exacerbaciones de asma, así como del asma resistente a esteroides[27].

Asma grave o refractaria

El asma grave o refractaria representa a un subgrupo de aproximadamente el 5% de personas con asma que tienen enfermedad más problemática evidenciada por grandes requerimientos de medicación para mantener el buen control de los síntomas o aquellas que continúan con síntomas persistentes a pesar del empleo de grandes dosis de medicación[30]. Estas personas están en mayor riesgo de asma mortal o casi mortal.

Se sabe poco de las causas del asma grave. Entre los factores de riesgo propuestos están predisposición genética, exposición continuada a alergenos o tabaco, infección, sinusitis intercurrente o enfermedad por reflujo gastroesofágica y falta de cumplimiento o apego a las medidas terapéuticas[30]. Se ha propuesto, que como el asma es una enfermedad relacionada con múltiples genes, mutaciones en los genes que regulan citocinas, factores de crecimiento o receptores para los fármacos que se usan en el tratamiento del asma (agonista β_2-adrenérgico o glucocorticoide) podrían desempeñar una función. Los factores ambientales incluyen exposición a alergenos y tabaco, con la respuesta más fuerte a polvo doméstico, alergeno de cucaracha y exposición a *Alternaria*. Es posible que también las infecciones desempeñen una función. Las infecciones por virus sincitial respiratorio se relacionan con niños y patógenos como micoplasma y clamidia pueden tener un papel en adultos. El reflujo gastroesofágico y la sinusitis crónica también podrían participar. Aunque la causa de muerte durante un ataque asmático agudo se desconoce en gran medida, se han propuesto las arritmias cardíacas y la asfixia por obstrucción grave de las vías respiratorias. Se sugiere que una subestimación de la gravedad del ataque puede ser un factor contribuyente. El deterioro a menudo se presenta con rapidez durante un ataque agudo y la subestimación de su gravedad puede causar un retraso fatal para buscar atención médica. Es posible que el empleo frecuente y repetido de inhaladores de agonistas β_2-adrenérgicos que excede las dosis recomendadas alivie temporalmente los síntomas y enmascare la gravedad de la afección. Se sugiere que las personas que tienen un ataque asmático mortal o casi mortal pueden no percibir su gravedad[31]. Es decir, tal vez no perciban la gravedad de su padecimiento y en consecuencia no tomen las medidas apropiadas para buscar tratamiento médico o de urgencia.

Los β_2-agonistas de acción prolongada (BAAP) como salmeterol y formoterol se usan para tratar asma refractaria grave sólo si ningún otro tratamiento es efectivo. La duración de los efectos de los agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada es de por lo menos 12 h y no deben

emplearse para tratar síntomas agudos o exacerbaciones. Estos fármacos tienen una advertencia de recuadro negro de la U. S. Food and Drug Administration por su potencial de causar muerte por asma, sobre todo si se administran como monoterapia. La investigación se enfoca también en la inmunoterapia con alergenos dirigida a citocinas T H en grupos específicos de personas con asma grave. Sin embargo, en la actualidad sólo una está disponible[28, 29]. El único tratamiento anti-IgE autorizado para asma grave es el omalizumab, que tiene potenciales efectos secundarios sistémicos graves.

Asma en adultos mayores

Para adultos mayores con asma, cuya función inmunológica está disminuida debido al envejecimiento, es importante estar consciente del modo en que esta inmunidad reducida impacta su inflamación de vías respiratorias. Estudios demuestran que estos cambios en la función inmunitaria pueden afectar de forma grave sus padecimiento[32].

Asma en niños

El asma es una causa principal de enfermedad crónica en niños y es responsable de cerca de 14,4 millones de días de escuela perdidos por año. Es el diagnóstico de admisión más frecuente en hospitales infantiles. Con base en la información reunida por los Centers for Disease Control and Prevention, el asma puede iniciar a cualquier edad. Además, el asma es más prevalente en niños afroamericanos que en caucásicos y produce discapacidad y hospitalizaciones más frecuentes en los primeros[33].

Como en los adultos, el asma en niños por lo general se vincula con una reacción relacionada con IgE. Se sugiere que la IgE dirigida contra virus respiratorios en particular podría ser importante en la patogénesis de enfermedades de sibilancias en lactantes (es decir, bronquiolitis), que a menudo preceden al inicio del asma. Otros factores contribuyentes incluyen exposición a alergenos ambientales como caspa de mascotas, antígenos de ácaros y alergenos de cucarachas. La exposición al tabaco ambiental también contribuye al asma en niños.

Los signos y síntomas de asma en lactantes y niños pequeños varían con la etapa y gravedad del ataque. Como la permeabilidad de las vías respiratorias disminuye por la noche, muchos niños tienen signos agudos de asma durante esa parte del día. Con frecuencia, lactantes y niños antes sanos desarrollan lo que podría parecer un resfriado con rinorrea, seguido pronto por irritabilidad, tos fuerte y no productiva, sibilancias, taquipnea, disnea con espiración

prolongada y empleo de músculos de respiración accesorios. Cianosis, hiperinflación torácica y taquicardia indican gravedad creciente del ataque. Es posible que las sibilancias estén ausentes en niños con dificultad respiratoria extrema. Los síntomas pueden avanzar con rapidez y requerir un viaje al departamento de urgencias u hospitalización.

El panel de expertos del NAEPP desarrolló directrices para el control de asma en lactantes y niños de 0 a 4 años, de 5 a 11 años, y adultos y niños mayores de 12 años de edad[14]. Como para los adultos y niños mayores, el panel de expertos recomienda un método por pasos para diagnosticar y controlar el asma en lactantes y niños de 0 a 4 y 5 a 11 años de edad[14, 34].

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC se caracteriza por la obstrucción crónica y recurrente del flujo de aire en las vías respiratorias pulmonares. La obstrucción al flujo de aire suele ser progresiva y se acompaña de respuestas inflamatorias a partículas nocivas o gases. La EPOC es una causa principal de morbididad y mortalidad a nivel mundial. Se estima que alrededor de 24 millones de estadounidenses[43] tienen cierto grado de EPOC y 12,1 millones se diagnostican con EPOC. Es la cuarta causa principal de muerte en Estados Unidos[35]. En 2006, EPOC cobró las vidas de más de 120 970 personas en ese país, en el que el número de mujeres que murieron por la enfermedad rebasó al de los varones[35]. De acuerdo con el National Heart, Lung, and Blood Institute, el costo anual nacional proyectado para la EPOC en 2010 fue de 49,9 millones de dólares[36].

La causa más común de EPOC es el tabaquismo, según lo evidencia el hecho de que del 80% al 85% de las personas con EPOC tiene antecedentes de tabaquismo[45]. Un segundo factor menos común es una insuficiencia hereditaria de α_1-antitripsina. Otros factores de predisposición son asma e hipersensibilidad de las vías respiratorias. Desafortunadamente, los hallazgos clínicos casi siempre están ausentes durante las primeras etapas de EPOC y alrededor del 50% de los fumadores podría no tener un diagnóstico de EPOC[37] En el momento en que los síntomas aparecen o se reconocen, la enfermedad suele estar bastante avanzada. Para fumadores con signos tempranos de enfermedad de vías respiratorias, existe la esperanza de que el reconocimiento oportuno, combinado con tratamiento apropiado y abandono del tabaquismo, evite o retrase el avance usualmente implacable de la enfermedad.

Etiología y patogénesis

Por lo general, los mecanismos implicados en la patogénesis de la EPOC son múltiples e incluyen inflamación y fibrosis de la pared bronquial, hipertrofia de las glándulas submucosas e hipersecreción de moco, y pérdida de fibras pulmonares elásticas y tejido alveolar[37]. La inflamación y fibrosis de la pared bronquial, aunada al exceso de secreción de mucosidad, obstruyen el flujo de aire y conducen a incompatibilidad entre ventilación y perfusión. La destrucción del tejido alveolar reduce el área superficial para el intercambio de gases y la pérdida de fibras elásticas afecta el flujo respiratorio incrementa el atrapamiento de aire y predispone al colapso de las vías respiratorias.

El término *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* comprende 2 tipos de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias: *enfisema*, con mayor producción de mucosidad, y *obstrucción crónica de las vías respiratorias,* con incremento de la producción de mucosidad, obstrucción de vías respiratorias pequeñas y tos crónica productiva. Las personas con EPOC a menudo tienen características sobrepuestas de ambos trastornos.

Enfisema. Esta enfermedad se distingue por pérdida de elasticidad pulmonar y agrandamiento anómalo de los espacios aéreos distales a los bronquios terminales, con destrucción de las paredes alveolares y lechos capilares (figura 37-9). El agran damiento de los espacios aéreos conduce a hiperinflación de los pulmones e incrementa la capacidad pulmonar total (CPT). Dos de las causas reconocidas de enfisema son el tabaquismo, que provoca la lesión pulmonar, y una insuficiencia hereditaria de α_1-antitripsina, una enzima antiproteasa que protege el pulmón de lesión. La insuficiencia de AAT, el segundo problema genético más grave que afecta los pulmones, es resultado de un gen AAT mutado en el locus 14 del gen[38]. La AAT es un inhibidor de proteasas que ayuda a proteger el pulmón de enzimas proteasas como elastasa de neutrófilo, la cual daña el tejido pulmonar sano y ayuda a eliminar bacterias durante la disfunción respiratoria aguda[38].

Se cree que el enfisema se debe a la descomposición de elastina y otros componentes de la pared alveolar por enzimas, llamadas *proteasas*, que digieren proteínas. En condiciones normales, las enzimas antiproteasas, incluida α_1-antitripsina, protegen el pulmón. El humo del cigarrillo y otros irritantes estimulan el movimiento de células inflamatorias en los pulmones e incrementan la liberación de elastasa y otras proteasas. En fumadores que desarrollan EPOC, la producción y liberación de antiproteasa podrían ser inadecuadas para neutralizar el exceso de producción de proteasa de modo que

el proceso de destrucción de tejido elástico pasa inadvertido (figura 37-10).

El tipo y cantidad de α_1-antitripsina que una persona tiene está determinado por un par de genes codominantes denominados genes *IP* (inhibidores de proteína). La insuficiencia de α_1-antitripsina se hereda como un trastorno autosómico recesivo. Existen más de 75 mutaciones del gen. La insuficiencia de AAT es más común en individuos de origen escandinavo. La mayoría de las personas con enfisema diagnosticado clínicamente antes de los 40 años de edad tiene una insuficiencia de α_1-antitripsina. El tabaquismo y las infecciones repetidas del tracto respiratorio, que también disminuyen las concentraciones de α_1-antitripsina, contribuyen al riesgo de enfisema en personas con insuficiencia de α_1-antitripsina. Existen métodos de laboratorio para medir los niveles de α_1-antitripsina. La α_1-antitripsina está disponible para el tratamiento de restitución en personas con una insuficiencia hereditaria de la enzima.

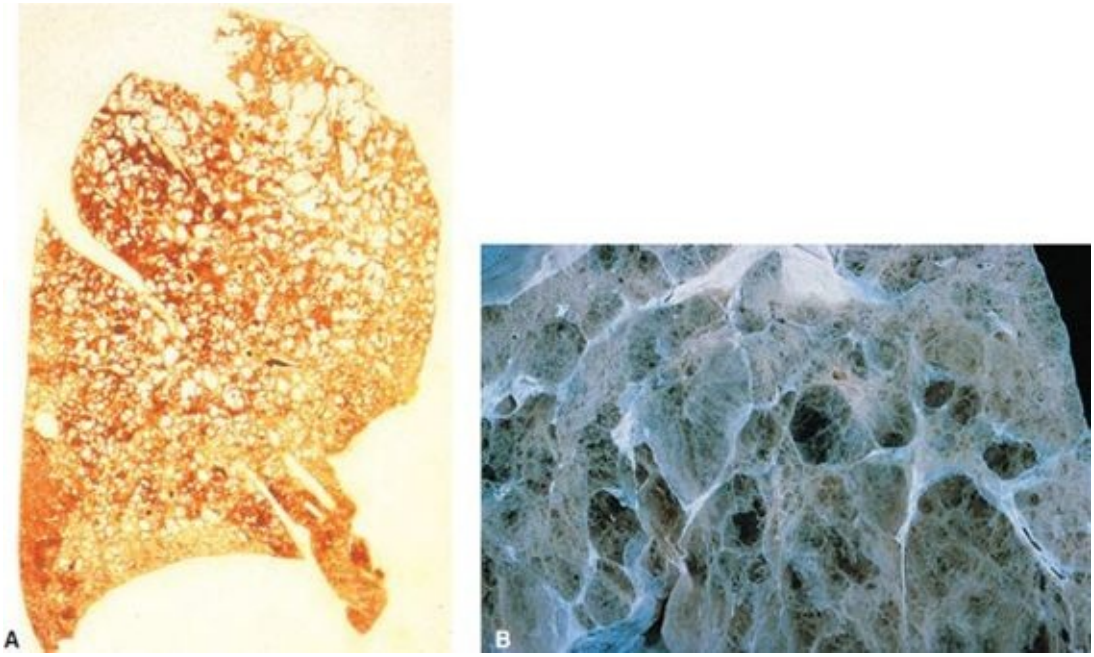


FIGURA 37-9 • Enfisema panacinar. (**A**) Un monte completo del pulmón izquierdo de una persona con enfisema grave revela destrucción extensa de parénquima pulmonar que en algunas áreas deja una red de encaje de tejido de soporte. (**B**) El pulmón de una persona con insuficiencia de α1-antitripsina muestra un patrón panacinar de enfisema. La pérdida de paredes alveolares ha dado como resultado espacios de aire marcadamente agrandados (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 569). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

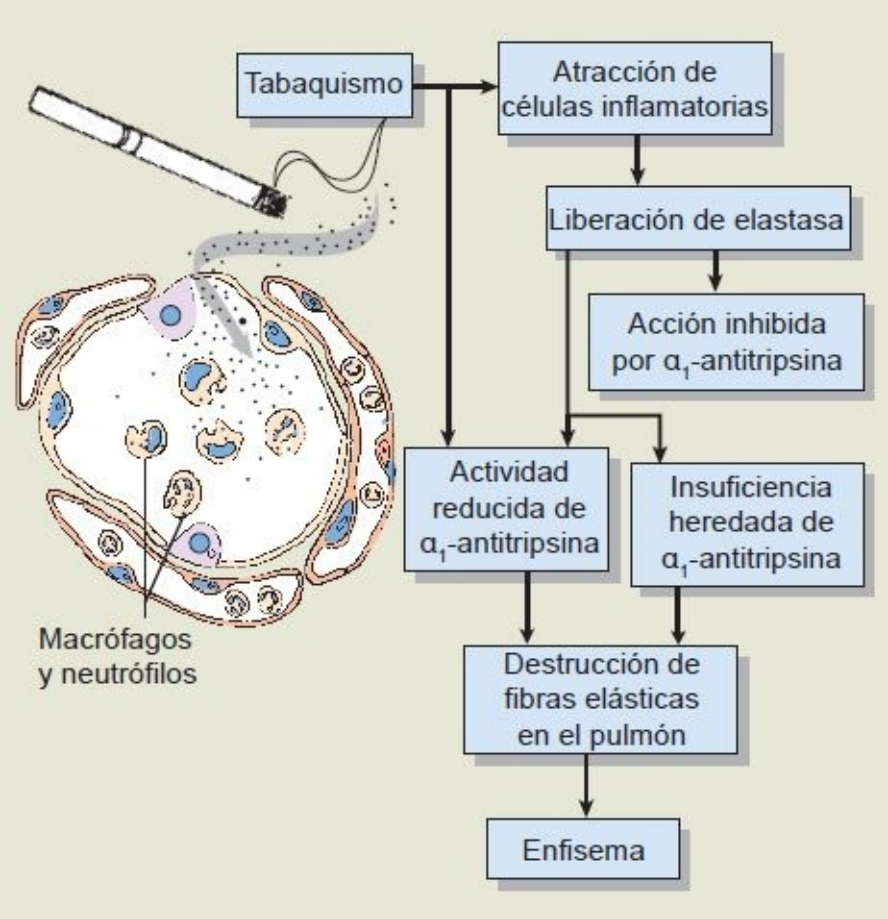


FIGURA 37-10 • Mecanismos de proteasa (elastasa)-antiproteasa (antitripsina) del enfisema. Se muestran los efectos del tabaquismo y de la insuficiencia de α1-antitripsina heredada en la destrucción de fibras elásticas en el pulmón y el desarrollo de enfisema.

Hay 2 tipos reconocidos de enfisema: centroacinar o centrilobular y panacinar (figura 37-11). El tipo centroacinar afecta los bronquiolos de la parte central del lóbulo respiratorio, con preservación inicial de los conductos y sacos alveolares[37]. Es el tip o más frecuente de enfisema y se observa de modo predominante en varones fumadores. El tipo panacinar produce compromiso inicial de los alvéolos periféricos y después se extiende para afectar los bronquiolos más centrales. Este tipo de enfisema es más común en personas con insuficiencia de α_1-antitripsina. Se encuentra también en fumadores en asociación con enfisema centroacinar. En tales casos, el patrón panacinar tiende a presentarse en las partes inferiores del pulmón y el enfisema centroacinar se observa en las partes superiores.

Bronquitis crónica. La bronquitis crónica representa la obstrucción de las vías respiratorias mayores y pequeñas[37]. La afección se ve con mayor frecuencia

en varones de edad mediana y se relaciona con irritación crónica por tabaquismo e infecciones recurrentes. El diagnóstico clínico de bronquitis crónica requiere el antecedente de tos productiva crónica durante por lo menos 3 meses consecutivos en cuando menos 2 años seguidos[48]. Por lo general, la tos ha estado presente durante muchos años, con un incremento gradual de exacerbaciones agudas que producen esputo purulento.

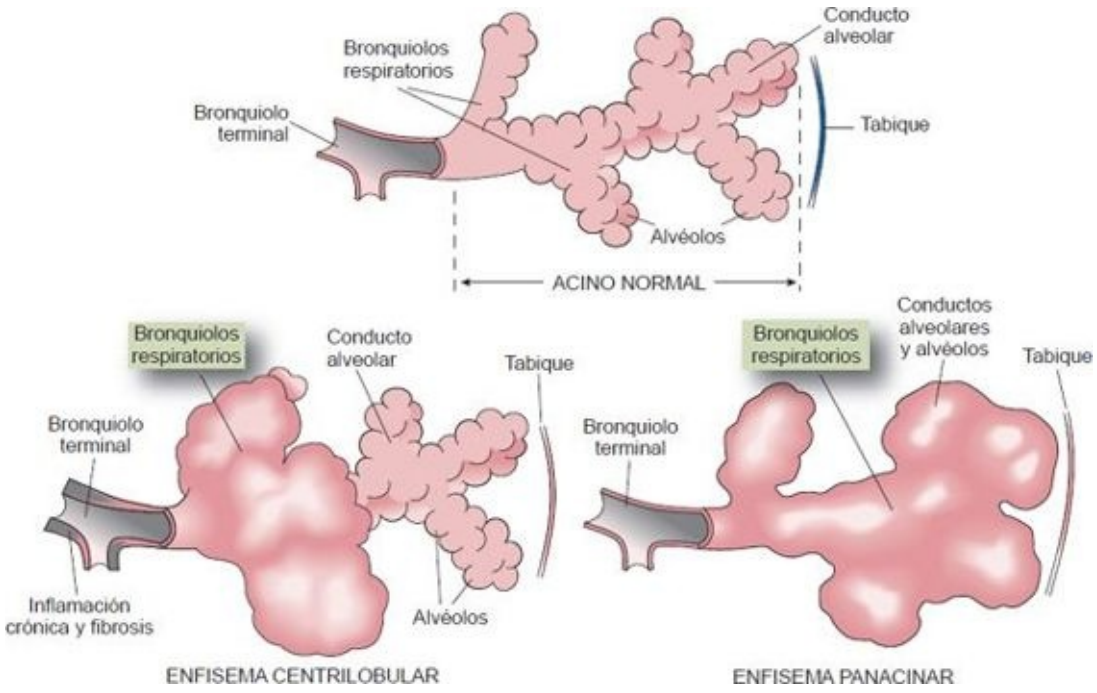


FIGURA 37-11 • Paracinar centriacinar y paraseptal son los tipos de enfisema (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La primera característica de la bronquitis crónica es la hipersecreción de mucosidad en las vías respiratorias grandes relacionada con hipertrofia de las glándulas submucosas de la tráquea y los bronquios[37]. Aunque la hipersecreción de mucosidad en las vías respiratorias grandes es la causa de la sobreproducción de esputo, ahora se cree que los cambios acompañantes en las vías respiratorias pequeñas (bronquios pequeños y bronquiolos) tienen importancia fisiológica en la obstrucción de vías respiratorias que se presenta en la bronquitis crónica[37]. En tér-minos histológicos, estos cambios incluyen incremento notable de células caliciformes y exceso de producción de mucosidad con taponamiento del lumen de las vías respiratorias, infiltración inflamatoria y fibrosis de la pared bronquiolar. Se supone que la hipertrofia submucosa en las vías respiratorias más grandes y el incremento de células

caliciformes en las vías respiratorias más pequeñas constituyen una reacción protectora contra el humo de tabaco y otros contaminantes. Las infecciones virales y bacterianas son comunes en personas con bronquitis crónica y se cree que es más el resultado que la causa del problema.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de EPOC suelen tener un inicio insidioso. De modo característico, las personas buscan atención médica en la quinta o sexta décadas de vida, con manifestaciones como fatiga, intolerancia al ejercicio, tos, producción de esputo o disnea. Por lo general, la tos productiva tiene lugar en la mañana y la disnea se agrava conforme la enfermedad avanza. Las exacerbaciones frecuentes de infección e insuficiencia respiratorias son comunes, y causan ausentismo laboral y, por último, discapacidad. Las etapas tardías de EPOC se caracterizan por infecciones respiratorias recurrentes e insuficiencia respiratoria crónica. La muerte suele ocurrir durante una exacerbación de la enfermedad relacionada con infección e insuficiencia respiratoria.

Las memotecnias «soplador rosado» y «congestivo azulado» se utilizan para diferenciar las manifestaciones clínicas del enfisema y la bronquitis obstructiva crónica. Las personas con enfisema predominante se denominan *sopladores rosados*, una referencia a la ausencia de cianosis, el empleo de músculos accesorios y respiración con los labios fruncidos («soplador»). Con la pérdida de elasticidad pulmonar y la hiperventilación pulmonar, las vías respiratorias a menudo se colapsan durante la espiración porque la presión en los tejidos pulmonares circundantes excede la presión de las vías respiratorias. El aire queda atrapado en los alvéolos y pulmones, y produce un incremento de las dimensiones torácicas anteroposteriores, el denominado *tórax en tonel* que es característico de personas con enfisema (figura 37-12). Tales personas tienen una disminución notable de los ruidos respiratorios a lo largo del tórax. Como es posible que el diafragma esté funcionando cerca de su capacidad máxima, la persona es vulnerable a fatiga diafragmática e insuficiencia respiratoria aguda.

Las personas con un síndrome clínico de bronquitis crónica clásicamente se etiquetan como *congestivos azulados*, una referencia a la cianosis y la retención de líquidos relacionada con insuficiencia cardíaca del lado derecho. En la práctica, la diferenciación entre los 2 tipos de EPOC a menudo es difícil porque las personas con EPOC suelen tener cierto grado de enfisema y bronquitis crónica.

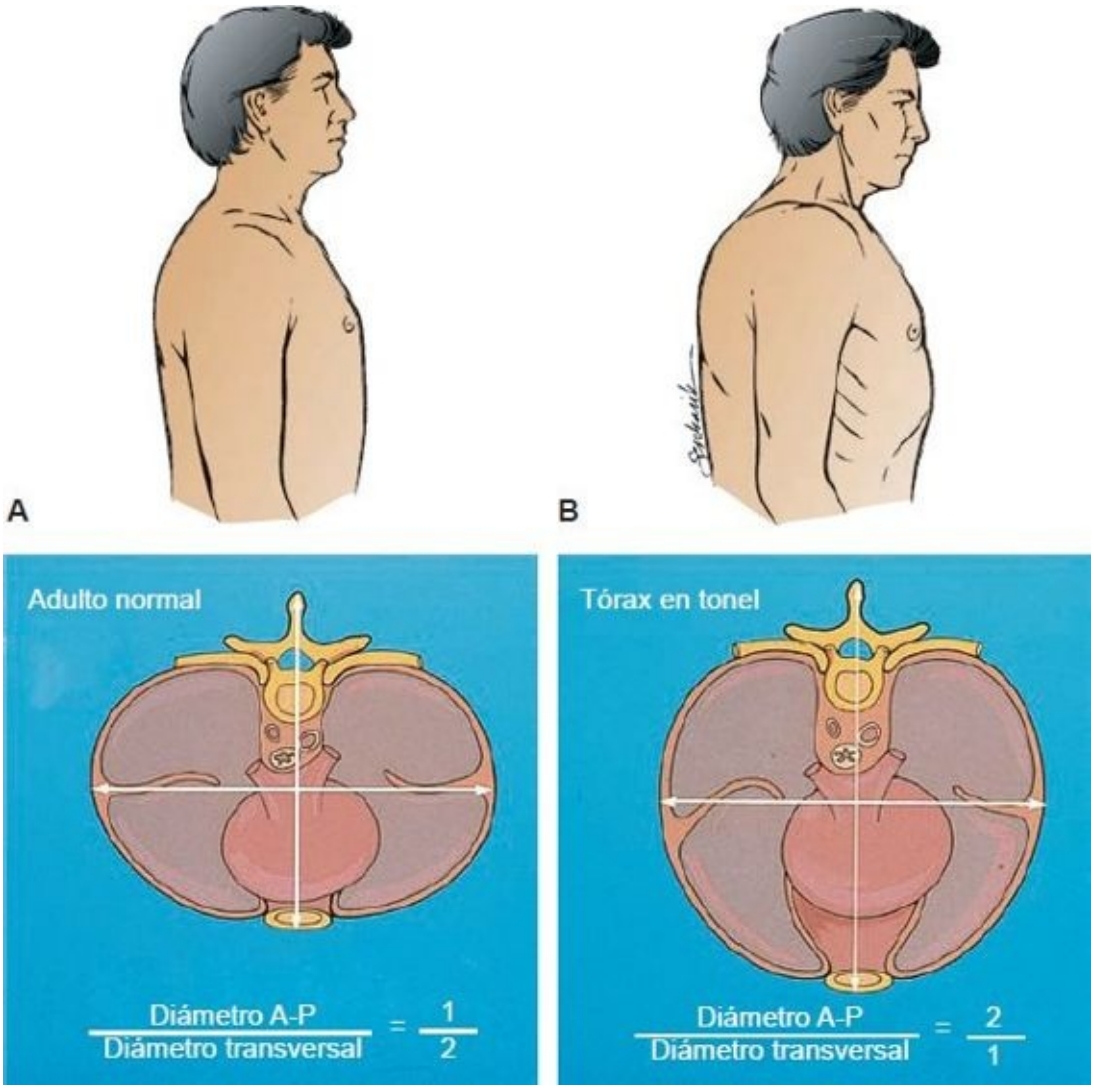


FIGURA 37-12 • Características de la pared torácica normal y la pared torácica en el enfisema. La pared torácica normal y su sección transversal se ilustran a la izquierda (**A**) El tórax en tonel del enfisema y su sección transversal se ilustran a la derecha (**B**) (de Smeltzer S. C., Bare B., Hinkle J., y cols. (2010). *Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 604). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las manifestaciones de EPOC representan un cambio progresivo en la función respiratoria. Hay una afectación respiratoria de moderada a grave por obstrucción del flujo de aire, que es mayor en la espiración que en la inspiración, lo que ocasiona mayor trabajo respiratorio pero efectividad reducida. El desarrollo de disnea de esfuerzo, a menudo descrita como mayor esfuerzo para respirar, pesadez, falta de aire o jadeo, puede ser insidioso y, con frecuencia, se identifica en la sexta década. Las actividades relacionadas con el esfuerzo significativo de los brazos, sobre todo arriba de los hombros, son particularmente difíciles para personas con EPOC. Las actividades que

permiten que la persona apoye los brazos y utilice los músculos accesorios se toleran mejor. A medida que la enfermedad progresa, la respiración se vuelve cada vez más laboriosa, aun en reposo. La fase espiratoria de la respiración es prolongada y las sibilancias espiratorias y las crepitaciones pueden escucharse en la auscultación. Las personas con obstrucción grave del flujo de aire también pueden exhibir el empleo de músculos accesorios, al sentarse en la posición de «trípode» característica para facilitar el empleo de los músculos esternocleidomastoideo, escaleno e intercostal[49]. La respiración con los labios fruncidos mejora el flujo de aire porque incrementa la resistencia al flujo de salida de aire y ayuda a evitar el colapso de las vías respiratorias al incrementar su presión. Por último, las personas con EPOC son incapaces de mantener los gases sanguíneos en la normalidad mediante el incremento de su esfuerzo respiratorio. Se desarrollan hipoxemia, hipercapnia y cianosis, que reflejan un desequilibrio entre ventilación y perfusión.

La hipoxemia grave, en la que los niveles de PO_2 arterial caen por debajo de 55 mm Hg, causa vasoconstricción refleja de los vasos pulmonares y posterior afectación del intercambio de gases en el pulmón. Es más común en personas con la forma de bronquitis crónica de la EPOC. La hipoxemia estimula también la producción de eritrocitos, lo cual causa policitemia. El aumento de la vasoconstricción pulmonar y la consiguiente elevación de la presión en las arterias pulmonares incrementa aún más el trabajo del ventrículo derecho. Como resultado, las personas con EPOC pueden desarrollar insuficiencia cardíaca del lado derecho con edema periférico (es decir, cardiopatía pulmonar). Sin embargo, los signos de insuficiencia cardíaca del lado derecho manifiesta se ven con menos frecuencia desde el advenimiento del tratamiento de oxígeno complementario.

Diagnóstico

El diagnóstico de EPOC se basa en un interrogatorio y una exploración física cuidadosos, pruebas de función pulmonar, radiografías torácicas y estudios de laboratorio. La obstrucción de vías respiratorias prolonga la fase espiratoria de la respiración y permite el potencial para el intercambio de gases afectado, debido a la discrepancia entre ventilación y perfusión. La CVF es la cantidad de aire que puede exhalarse de manera forzada después de la inspiración máxima. En un adulto con función respiratoria normal, ésta debe alcanzarse en 4 s a 6 s. En personas con enfermedad pulmonar crónica, el tiempo requerido para la CVF se incrementa, el VEF_1 se reduce y la relación entre VEF_1 y CVF disminuye. En enfermedad grave, la CVF se reduce de modo notable. Las

mediciones del volumen pulmonar revelan incremento marcado de VR, aumento de CPT y elevación de la relación VR-CPT. Éstas y otras mediciones del flujo espiratorio se determinan mediante espirometría y se utilizan en el diagnóstico de EPOC. Las mediciones de espirometría también pueden emplearse para determinar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, una relación VEF_1-CVF menor del 70% con un VEF_1 del 80% o más, con o sin síntomas, indica enfermedad leve, y una relación VEF_1-CVF menor del 70% con un VEF_1 de menos del 50%, con o sin síntomas, indica enfermedad grave[35]. Otras medias diagnósticas cobran importancia con el avance de la enfermedad. Las medidas de tolerancia al ejercicio, estado nutricional, saturación de hemoglobina y gases sanguíneos arteriales pueden utilizarse para valorar el impacto global de EPOC en el estado de salud y dirigir el tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de la EPOC depende de la etapa de la enfermedad y a menudo requiere un enfoque interdisciplinario. Dejar de fumar es la única medida que desacelera la progresión de la enfermedad. La educación de las personas con EPOC y sus familias es la clave para el control exitoso de la enfermedad. La rehabilitación psicosocial debe individualizarse para satisfacer las necesidades específicas de las personas con EPOC y sus familias. Estas necesidades varían con la edad, ocupación, recursos financieros, intereses sociales y recreativos, y relaciones interpersonales y familiares.

Las personas en etapas más avanzadas de la enfermedad a menudo necesitan medidas para mantener y mejorar el funcionamiento físico y psicosocial, intervenciones farmacológicas y oxigenoterapia. Evitar el humo de cigarrillo y otros irritantes ambientales de las vías respiratorias es imperativo. Utilizar una máscara para protegerse del clima frío con frecuencia previene la disnea y el broncoespasmo ocasionados por exposición al aire frío y el viento.

Las infecciones del tracto respiratorio han probado ser una amenaza para la vida de personas con EPOC grave. Una persona con EPOC debe evitar exponerse a otras con infecciones conocidas del tracto respiratorio y asistir a reuniones multitudinarias durante períodos del año en que la influenza y las infecciones del tracto respiratorio prevalecen. La inmunización contra influenza e infecciones neumocócicas disminuye la probabilidad de que se presenten.

Mantener y mejorar el funcionamiento físico y psicológico es una parte

importante del programa terapéutico para personas con EPOC. Un programa de rehabilitación pulmonar de largo plazo puede reducir de modo significativo las hospitalizaciones y contribuir de forma mensurable a la capacidad personal para controlar y afrontar su padecimiento de una manera positiva. Este programa incluye ejercicios respiratorios que se centran en restablecer la función del diafragma, reducir el trabajo respiratorio y mejorar el intercambio de gases. El acondicionamiento físico con entrenamiento de ejercicios apropiados incrementa el consumo máximo de oxígeno y reduce el esfuerzo ventilatorio y la frecuencia para una determinada carga de trabajo. Las estrategias de simplificación del trabajo y mantenimiento de energía pueden ser necesarias cuando la afectación es grave.

El tratamiento farmacológico de EPOC incluye el empleo de broncodilatadores, incluidos adrenérgicos y anticolinérgicos inhalados. Los agonistas β_2-adrenérgicos inhalados son el pilar del tratamiento para EPOC. Se sugiere que los agonistas β_2-adrenérgicos inhalados de acción prolongada pueden ser aún más efectivos que las formas de acción corta del fármaco. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., bromuro de aprotropio y bromuro de tiotropio), que se administran por inhalación, producen broncodilatación al bloquear receptores colinérgicos parasimpáticos que contraen el músculo liso bronquial. Estos medicamentos, que se administran por inhalación, producen broncodilatación por efecto de su acción directa en las vías respiratorias grandes y no cambian la composición o viscosidad de la mucosidad bronquial. También reducen el volumen de esputo sin alterar su viscosidad. Como estos fármacos tienen un inicio más lento y una duración de acción más prolongada, suelen emplearse con regularidad y no con base en la necesidad. Existen inhaladores que combinan un fármaco anticolinérgico con un agonista β_2-adrenérgico.

Los corticoesteroides inhalados con frecuencia se emplean en el tratamiento de EPOC; hay controversia en relación con su utilidad. Es posible que una explicación de la falta de efecto se relacione con el hecho de que los corticoesteroides prolongan la acción de los neutrófilos y, por lo tanto, no suprimen la inflamación neutrofílica que se observa en la EPOC. Ya que los corticoesteroides son útiles para aliviar los síntomas de asma, podrían beneficiar a personas con asma concurrente con EPOC. Los corticoesteroides inhalados también podrían ser beneficiosos para tratar exacerbaciones agudas de la EPOC al minimizar los efectos indeseables que a menudo acompañan el empleo sistémico.

El tratamiento con oxígeno se prescribe para personas seleccionadas con

hipoxemia significativa (PO_2 arterial <55 mm Hg). La administración de oxígeno de flujo bajo continuo (1 l/min a 2 l/min) para mantener los niveles de PO_2 arteriales entre 55 mm Hg y 65 mm Hg disminuye la disnea y la hipertensión pulmonar, y mejora la función neuropsicológica y la tolerancia a la actividad. El objetivo global de la oxigenoterapia es mantener una saturación de oxígeno de hemoglobina de por lo menos el 90%[45]. Puesto que el impulso ventilatorio relacionado con la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores periféricos no tiene lugar hasta que la PO_2 arterial disminuye a cerca de 60 mm Hg o menos, el incremento de la PO_2 arterial por arriba de 60 mm Hg tiende a deprimir el estímulo hipóxico para la ventilación y a menudo conduce a hipoventilación y retención de dióxido de carbono.

Bronquiectasia

La bronquiectasia es un tipo común de EPOC que se caracteriza por la dilatación permanente de los bronquios y bronquiolos secundaria a destrucción de músculo y tejido de soporte elástico como resultado de un ciclo continuado de infección e inflamación (figura 37-13). No es una enfermedad primaria, sino que se considera secundaria a la adquisición de infecciones frecuentes. En el pasado, la bronquiectasia a menudo seguía a una neumonía bacteriana necrosante que con frecuencia complicaba el sarampión, la tos ferina o la influenza. La tuberculosis se relacionaba comúnmente con la bronquiectasia. Por lo tanto, con el advenimiento de los antibióticos que tratan de modo más efectivo infecciones respiratorias como la tuberculosis y con la inmunización contra tos ferina y sarampión, la prevalencia de bronquiectasia ha disminuido de manera notable excepto en personas que viven con FQ.



FIGURA 37-13 • Bronquiectasia. El lóbulo superior resecado muestra los bronquios muy dilatados, con engrosamiento de las paredes bronquiales y colapso y fibrosis del parénquima pulmonar (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 545, figura 12.10). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis

La obstrucción por mucosidad y la infección crónica persistente son las causas de la bronquiectasia. Sin importar cuál podría ocurrir primero, ambas causan daño a las paredes bronquiales, y ocasionan debilitamiento y dilatación. En el examen general, la dilatación bronquial se clasifica como sacular, cilíndrica o varicosa. La bronquiectasia sacular afecta la tercera a cuarta generación proximal de bronquios[37]. Estos bronquios se tornan muy dilatados y terminan

en sacos dilatados, con colapso y fibrosis de más tejido pulmonar distal. La bronquiectasia cilíndrica implica dilatación uniforme y moderada de las generaciones sexta a octava de las vías respiratorias. Es una forma más leve de enfermedad que la bronquiectasia sacular y causa menos síntomas. La bronquiectasia varicosa afecta las ramificaciones segunda a octava de los bronquios y da como resultado bronquios que se asemejan a venas varicosas. La obliteración bronquial no es grave y pueden presentarse varios síntomas.

La bronquiectasia puede manifestarse en 1 de 2 formas: como un proceso obstructivo local que afecta un lóbulo o segmento de un pulmón, o como un proceso difuso que afecta gran parte de ambos pulmones[37]. La *bronquiectasia localizada* se debe con más frecuencia a padecimientos como tumores, cuerpos extraños y tapones de mucosidad que producen atelectasia e infección por obstrucción del drenaje de las secreciones bronquiales. Puede afectar cualquier área del pulmón y el área está determinada por el sitio de la obstrucción o infección. La *bronquiectasia generalizada* suele ser bilateral y más a menudo afecta los lóbulos inferiores. Se debe en gran medida a afectaciones heredadas de mecanismos huéspedes o trastornos adquiridos que permiten la introducción de microorganismos infecciosos en las vías respiratorias. Incluyen padecimientos heredados como FQ, en la que la obstrucción de las vías respiratorias es causada por una alteración de la función mucociliar normal; estados de inmunodeficiencia congénitos o adquiridos, que predisponen a infecciones del tracto respiratorio; infección pulmonar (p. ej., tuberculosis, infecciones micóticas y absceso pulmonar); y exposición a gases tóxicos que causan obstrucción de vías respiratorias.

Manifestaciones clínicas

La bronquiectasia se relaciona con diversas anomalías que afectan profundamente la función respiratoria, incluidas atelectasia, obstrucción de las vías respiratorias más pequeñas y bronquitis difusa. Las personas con bronquiectasia tienen infección broncopulmonar recurrente, tos, producción de cantidades copiosas de esputo purulento y maloliente, y hemoptisis. La pérdida de peso y la anemia son comunes.

Además, las manifestaciones de bronquiectasia son similares a las de la bronquitis crónica y el enfisema. Como en los 2 padecimientos anteriores, la obstrucción bronquial crónica conduce a disnea y cianosis marcadas. Los dedos en palillo de tambor, que no suelen observarse en otros tipos de enfermedades pulmonares obstructivas, son más frecuentes en la bronquiectasia moderada a avanzada.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en la historia clínica y estudios de imágenes. El padecimiento a menudo se evidencia en radiografías torácicas. El estudio de TC torácicas de alta resolución permite establecer el diagnóstico definitivo. La exactitud del diagnóstico es importante porque la broncospia o la cirugía pueden ser paliativas o curativas en algunos tipos de enfermedad obstructiva.

El tratamiento consiste en el reconocimiento y tratamiento oportunos de la infección junto con drenaje postural regular y fisioterapia torácica. Las personas con este trastorno se benefician de muchas de las medidas de rehabilitación y tratamiento que se utilizan para la bronquitis crónica y el enfisema.

Fibrosis quística

La FQ, que es la causa principal de enfermedad respiratoria crónica grave en niños, es un trastorno autosómico recesivo que afecta las glándulas exocrinas del revestimiento epitelial de los aparatos respiratorio, gastrointestinal y reproductor[39]. La FQ afecta a cerca de 30 000 niños y adultos en Estados Unidos y más de 10 millones de personas son portadoras asintomáticas del gen defectuoso[39]. El gen defectuoso, el regulador transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ), y su producto proteínico causan mucosidad gruesa excesiva que obstruye los pulmones y el páncreas. Además de la enfermedad respiratoria crónica, la FQ se manifiesta mediante insuficiencia exocrina pancreática y elevación de cloruro de sodio en el sudor. Pólipos nasales, infecciones sinusales, pancreatitis y colelitiasis también se observan con la FQ. La mayoría de niños con FQ tiene ausencia bilateral congénita del conducto deferente con azoospermia.

Etiología y patogénesis

La FQ es causada por mutaciones en un solo gen en la rama larga del cromosoma 7 que codifica el RTFQ, que funciona como un canal de cloruro (Cl^-) en membranas celulares epiteliales. Las mutaciones en el gen RTFQ hacen que la membrana epitelial sea relativamente permeable al ion cloruro (figura 37-14). Hay más de 1 000 cambios posibles de RTFQ. Sin embargo, el 70% de los individuos con fibrosis quística tienen F 508, que es una eliminación de 3 bases que causan la pérdida de fenilanalina y un fenotipo más grave[40]. Otros tienen una pérdida parcial de RTFQ, de modo que su fenotipo es menos grave y con frecuencia pasa inadvertido hasta que sufren una lesión

aguda como neumonía y pueden requerir intubación y ventilación mecánica.

El impacto en la alteración del transporte de Cl^- es relativamente específico del tejido. En las glándulas sudoríparas, la concentración de sodio (Na^+) y Cl^- que se secretan en el lumen de la glándula permanece sin cambio, mientras que la reabsorción de Cl^- a través del RTFQ y la reabsorción acompañante de Na^+ en los conductos de la glándula dejan de ocurrir. Este defecto explica la alta concentración de NaCl en el sudor de personas con FQ[40]. En el epitelio de las vías respiratorias normales, el Cl^- es secretado en el lumen de las vías respiratorias a través del *RTFQ*. El transporte alterado de Cl^- conduce en última instancia a una serie de fenómenos secundarios que incluyen incremento de la absorción de Na^+ y agua de las vías respiratorias hacia la sangre. Esto disminuye el contenido de agua del manto mucociliar que cubre el epitelio respiratorio y hace que se vuelva más viscoso. La deshidratación resultante de la capa mucosa conduce a función mucociliar defectuosa y acumulación de secreciones viscosas que obstruyen las vías respiratorias y predisponen a infecciones pulmonares recurrentes. Anomalías de transporte similares y fenómenos fisiopatológicos tienen lugar en los conductos pancreático y biliar, y los conductos deferentes en los niños.

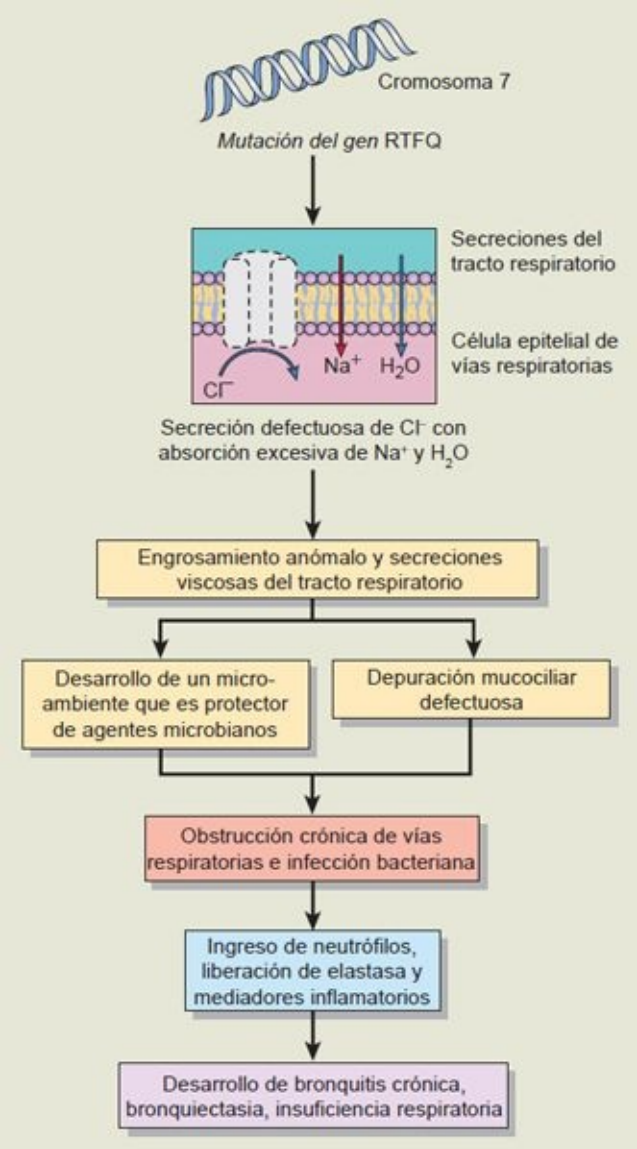


FIGURA 37-14 • Patogénesis de la fibrosis quística.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones respiratorias de la FQ son causadas por la acumulación de mucosidad viscosa en los bronquios, alteración de la depuración mucociliar e infecciones pulmonares. Bronquiolitis y bronquitis crónicas son las manifestaciones pulmonares iniciales. Sin embargo, después de meses y años, los cambios estructurales en la pared bronquial conducen a bronquiectasia. Además de la obstrucción de vías respiratorias, el defecto genético básico que se presenta con la FQ predispone a infección crónica con un número sorprendentemente limitado de microorganismos, de los que *Pseudomonas aeruginosa* es el más común[40]. Poco después del nacimiento, ocurre la

infección inicial con patógenos bacterianos y se relaciona con una respuesta inflamatoria neutrofílica excesiva que parece ser independiente de la infección misma. Hay evidencia de que las células epiteliales de las vías respiratorias de la FQ o líquidos superficiales proveen un ambiente favorable para albergar estos microorganismos. *P. aeruginosa*, en particular, tiene una propensión a experimentar transformación mucoide en este ambiente[40]. El polisacárido complejo producido por estos microorganismos proporciona un ambiente hipóxico y genera una biopelícula que protege la *Pseudomonas* contra antimicrobianos. La inflamación pulmonar es otra causa de deterioro de la función respiratoria en personas con FQ y es posible que preceda al inicio de la infección crónica.

La función pancreática a menudo es en cierto grado anómala en individuos con FQ. Esteatorrea, diarrea y dolor y malestar abdominales son comunes. En el recién nacido, el íleo meconial puede causar obstrucción intestinal, un padecimiento mortal si no se trata. El grado de compromiso pancreático es muy variable. En algunos niños, el defecto es relativamente leve y en otros, la afectación es grave y deteriora la absorción intestinal. Además de insuficiencia pancreática exocrina, puede haber hiperglucemia, sobre todo después de los 10 años de edad, cuando muchas personas con FQ desarrollan diabetes mellitus[39].

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico y tratamiento oportunos son importantes para retrasar el inicio y la gravedad de la enfermedad crónica en niños con FQ. El diagnóstico se basa en la presencia de manifestaciones respiratorias y gastrointestinales típicas de la FQ, antecedente de FQ en un hermano o resultado positivo en el tamizaje neonatal. Las pruebas de laboratorio confirmatorias incluyen prueba del sudor, valoración de las propiedades bioeléctricas de epitelios respiratorios en la membrana nasal y pruebas genéticas para mutaciones del gen *RTFQ*. La *prueba del sudor*, por medio de iontoforesis de pilocarpina para recoger el sudor seguida del análisis químico de su contenido de cloruro, es el método diagnóstico estándar. Los recién nacidos con FQ tienen concentraciones sanguíneas altas de tripsinógeno inmunorreactivo, al parecer como resultado de la obstrucción pancreática. El *tamizaje neonatal* consiste en una prueba de determinación de tripsinógeno inmunorreactivo.

Veinte años después de clonar el gen *RTFQ*, aún no hay tratamientos aprobados para corregir los defectos genéticos de la FQ o revertir las anomalías del transporte de iones relacionadas con el *RTFQ* disfuncional. Los

fármacos enfocados en el gen *RTFQ*, que se conocen como tratamiento de reparación de proteínas, están probándose y se prevé que se usarán en el futuro[13]. Así, las medidas de tratamiento se dirigen a hacer más lenta la progresión de la disfunción orgánica secundaria y secuelas como la infección pulmonar crónica y la insuficiencia pancreática[41]. Incluyen administración de antibióticos para prevenir y controlar las infecciones, fisioterapia torácica (percusión torácica y drenaje postural) y fármacos mucolíticos para prevenir la obstrucción de vías respiratorias, y restitución de enzimas pancreáticas y tratamiento nutricional.

La antibioticoterapia apropiada dirigida contra patógenos bacterianos aislados del tracto respiratorio es un componente esencial del manejo de la enfermedad pulmonar por FQ. Las indicaciones para antibióticos orales incluyen presencia de síntomas respiratorios e identificación de microorganismos patógenos en cultivos del tracto respiratorio. Los antibióticos intravenosos se emplean para síntomas progresivos e inexorables.

Las personas con FQ que tienen pérdida completa de la función exocrina del páncreas y la digestión inadecuada de grasas y proteínas requiere ajustes en la dieta, restitución de enzimas pancreáticas y vitaminas y minerales complementarios. Muchos individuos con FQ tienen necesidades calóricas más altas de lo normal debido al incremento del trabajo respiratorio y quizá como resultado de la mayor actividad metabólica relacionada con el defecto básico. La dosis de enzima pancreática y el tipo de producto se individualizan para cada paciente.

El progreso de la enfermedad es variable. El control médico mejorado ha dado lugar a supervivencia prolongada. En la actualidad, muchas personas con la enfermedad tienen una esperanza de vida de 30, 40 o más años[39]. El trasplante pulmonar está se emplea como tratamiento para personas con enfermedad pulmonar en etapa terminal. Las esperanzas actuales residen en la investigación que haría el tratamiento génico una alternativa factible para personas con la enfermedad.



se caracterizan por obstrucción de vías respiratorias y limitación del flujo de aire espiratorio. El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que se distingue por hiperreactividad, estrechamiento y remodelación de las vías respiratorias. Las células T_1H se diferencian en respuesta a microbios y estimulan la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina (Ig) M e IgG. En tanto que las células T_2H responden a alergenos y estimulan las células B para que se diferencien en células plasmáticas productoras de IgE, sinteticen factores de crecimiento de mastocitos y recluten y activen eosinófilos. En personas con asma alérgica, la diferenciación de células T al parecer se sesga hacia una respuesta de T_2H inflamatoria. Se cree que factores tanto genéticos como ambientales juegan un papel en el desarrollo del asma o enfermedad

reactiva de las vías respiratorias.

La EPOC describe un grupo de padecimientos que se caracterizan por la obstrucción del flujo de aire en los pulmones. Entre las afecciones relacionadas con EPOC están el enfisema, la bronquitis crónica y la bronquiectasia. El enfisema se caracteriza por la pérdida de la elasticidad pulmonar, agrandamiento anómalo permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales e hiperinflación de los pulmones. La bronquitis crónica es causada por inflamación de las vías respiratorias mayores y pequeñas, y se caracteriza por edema e hiperplasia de las glándulas submucosas y secreción excesiva de moco hacia el árbol bronquial. El diagnóstico de bronquitis crónica requiere el antecedente de tos productiva crónica que persiste durante por lo menos 3 meses y durante por al menos 2 años consecutivos en ausencia de otra enfermedad. El enfisema y la bronquitis crónica se manifiestan por

incompatibilidad entre ventilación y perfusión. Conforme la enfermedad avanza, los signos de dificultad respiratoria y alteración del intercambio de gases se hacen evidentes, y se desarrolla hipercapnia e hipoxemia. La bronquiectasia es una forma menos común de EPOC que se caracteriza por la dilatación anómala de los bronquios principales relacionada con infección y destrucción de las paredes bronquiales.

La FQ es un trastorno genético autosómico recesivo manifestado por enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia exocrina pancreática e incremento de la concentración de cloruro de sodio en el sudor. Este trastorno es causado por una mutación de un solo gen en la rama larga del cromosoma 7 que codifica el *RTFQ*, que funciona en el transporte epitelial del ion cloruro. El defecto causa secreciones de la glándula exocrina que se vuelven excesivamente viscosas, lo que promueve la colonización del tracto respiratorio por *P.*

aeruginosa y otros microorganismos como *Staphylococcus aureus*. La acumulación de moco viscoso en los bronquios, la función mucociliar deteriorada y la infección contribuyen al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica y a la reducción de la esperanza de vida.



ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES CRÓNICAS (RESTRICTIVAS)

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enunciar la diferencia entre enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y enfermedades pulmonares intersticiales en relación con su patología y manifestaciones.
- Citar las características de los polvos ocupacionales que determinan su patogenicidad en términos de producción de neumoconiosis.
- Describir la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática.
- Describir las causas de la neumonitis por hipersensibilidad.
- Describir la fisiopatología sistémica de la afectación de órganos en la sarcoidosis.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) difusas son un grupo diverso de trastornos pulmonares que producen cambios inflamatorios y fibróticos similares en el intersticio o los tabiques interalveolares del pulmón. Como el resultado de las EPI es un pulmón no distensible, comúnmente se clasifican como trastornos pulmonares restrictivos. En contraste con las enfermedades pulmonares obstructivas, los pulmones son rígidos y difíciles de expandir, a pesar de que las vías respiratorias funcionan con normalidad.

Etiología y patogénesis de las enfermedades pulmonares intersticiales

Las EPI pueden ser agudas o insidiosas al inicio. Su evolución puede avanzar de manera rápida, lenta o permanecer estática. Incluyen enfermedades pulmonares ocupacionales, como neumoconiosis, que son causadas por inhalación de polvos orgánicos como sílice, polvo de carbón y asbestos; neumonitis por hipersensibilidad[42]; enfermedades pulmonares secundarias a exposición a fármacos tóxicos (p. ej., metotrexate, bleomicina, fenitoína, amiodarona); y trastornos granulomatosos como sarcoidosis (recuadro 37-2). Algunas de las EPI más comunes son ocasionadas por exposición a polvo y partículas inhaladas y, en otras, no se identifica ninguna causa específica.

En contraste con las enfermedades pulmonares obstructivas, que afectan sobre todo las vías respiratorias pulmonares, los trastornos pulmonares intersticiales ejercen sus efectos en el colágeno y el tejido conectivo elástico que se encuentra en el delicado intersticio de las paredes alveolares. Ciertas EPI afectan la parte distal de los alvéolos y causan restricciones fisiológicas y volúmenes pulmonares reducidos[8]. Otras EPI impactan el intersticio más cercano a la cara proximal del acino cerca de los bronquiolos, lo cual ocasiona obstrucción fisiológica pero no afecta los volúmenes pulmonares[8]. Muchas de estas enfermedades afectan también las vías respiratorias, arterias y venas. En general, estas enfermedades pulmonares comparten un patrón de disfunción pulmonar que incluye volúmenes pulmonares reducidos, disminución de la capacidad pulmonar de difusión y diversos grados de hipoxemia.

Se piensa que estos trastornos son iniciados por cierto tipo de lesión del epitelio pulmonar que es seguida de un proceso inflamatorio que afecta los alvéolos y el intersticio pulmonar. Una acumulación de células inflamatorias e inmunitarias produce daño continuo al tejido pulmonar y reemplazo de tejido pulmonar que funciona normalmente por tejido fibroso cicatricial.

Manifestaciones clínicas

En general, las EPI se caracterizan por cambios clínicos consistentes con cambios pulmonares restrictivos más que obstructivos, aunque algunas personas tienen ambos componentes. Las personas con EPI tienen disnea, taquipnea y, en algún momento, cianosis, sin evidencia de sibilancias o signos de obstrucción de las vías respiratorias. Suele haber un inicio insidioso de

dificultad respiratoria que al principio se presenta durante el ejercicio y puede avanzar al punto en el que la persona queda incapacitada por completo. Por lo común, una persona con una enfermedad pulmonar restrictiva respira con un patrón de respiración taquipneico, en el que la frecuencia respiratoria se incrementa y el volumen corriente se reduce. Este patrón respiratorio sirve para mantener el volumen por minuto, pero reduce el trabajo respiratorio porque implica menos trabajo mover aire por las vías respiratorias con una tasa mayor de la que se requiere para distender un pulmón rígido a fin de acomodar un volumen corriente más grande. Es posible que se desarrolle tos no productiva, en particular con la exposición continua al irritante inhalado, junto con dedos en palillo de tambor de manos y pies.

RECUADRO 37-2 CAUSAS DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL*

Inhalantes ocupacionales y ambientales

Neumoconiosis
- Neumoconiosis del minero de carbón.
- Silicosis.
- Asbestosis.

Neumonitis por hipersensibilidad
- Pulmón de granjero.
- Pulmón de criador de palomas.

Fármacos y productos terapéuticos

Fármacos contra el cáncer
- Bleomicina.
- Busulfán.
- Ciclofosfamida.
- Metotrexate.

Amiodarona

Enfermedad pulmonar inmunitaria

Sarcoidosis

Enfermedad vascular del colágeno

Lupus sistémico eritematoso.
Artritis reumatoide.
Esclerodermia.

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

Los volúmenes pulmonares, incluidas la capacidad vital y la CPT, se reducen en la EPI. En contraste con la EPOC, en la que los flujos respiratorios disminuyen, el VEF_1 suele conservarse, aun cuando la relación entre VIF_1 y CVF podría incrementarse. Aunque los gases sanguíneos arteriales en reposo por lo general son normales en etapas tempranas de la enfermedad, los niveles de PO_2 arterial puede descender durante el ejercicio. En personas con enfermedad avanzada, la hipoxemia a menudo está presente, incluso en reposo. En las etapas tardías, se desarrolla hipercapnia y acidosis respiratoria. Se cree que alteraciones en la membrana alvéolocapilar, así como un incremento de la derivación resultante de regiones no ventiladas del pulmón, afectan la difusión de gases en personas con EPI.

Diagnóstico y tratamiento

Para el diagnóstico de EPI se requieren los antecedentes personales y familiares completos, con énfasis particular en la exposición a factores ambientales, ocupacionales y otros lesivos. Las radiografías torácicas y otras imágenes pueden usarse como método diagnóstico inicial, y las placas seriales a menudo se emplean para seguir el avance de la enfermedad. Una muestra de biopsia pulmonar quirúrgica para estudio histológico y cultivo es el examen diagnóstico preferido[8].

Los objetivos del tratamiento para personas con EPI se centran en identificar y eliminar el agente dañino, suprimir la respuesta inflamatoria, evitar el avance de la enfermedad y proporcionar tratamiento de apoyo para personas con enfermedad avanzada. En general, las medidas de tratamiento varían con el tipo de enfermedad pulmonar. Los fármacos inmunodepresores y corticoesteroides que se utilizan en las etapas tardías, como oxigenoterapia y medidas para prevenir la infección, son similares a los descritas para personas con EPOC. El trasplante de pulmón puede ser el único tratamiento potencialmente efectivo para algunas.

PUNTOS CLAVE

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

- Las EPI son resultado de afecciones inflamatorias que afectan las estructuras interalveolares del pulmón y producen fibrosis y rigidez pulmonar.
- Un pulmón rígido y no distensible es difícil de inflar, lo que incrementa el trabajo respiratorio y reduce la tolerancia al ejercicio por hipoxemia.
- Como resultado del mayor esfuerzo necesario para expandir el pulmón, las personas con EPI tienden a tomar respiraciones pequeñas pero más frecuentes.

Enfermedades pulmonares intersticiales ocupacionales y ambientales

Las EPI ocupacionales y ambientales incluyen neumoconiosis, EPI inducidas por fármacos y enfermedades por hipersensibilidad. Las *neumoconiosis* son causadas por la inhalación de polvos inorgánicos y partículas de materia. Las *enfermedades por hipersensibilidad* se deben a inhalación de polvos orgánicos y antígenos ocupacionales relacionados. Un tercer tipo de enfermedad pulmonar ocupacional, la bisinosis, un trastorno que afecta a los trabajadores del algodón, tiene las características de las neumoconiosis y las enfermedades pulmonares por hipersensibilidad.

Entre las neumoconiosis están la silicosis, que se observa en mineros de roca dura, trabajadores de la fundición, limpiadores con chorros de arena, alfareros y trabajadores de la industria de la pizarra; la neumoconiosis del minero de carbón; la asbestosis, hallada en mineros de asbestos, fabricantes de productos de asbestos e instaladores y removedores de aislantes de asbesto; la talcosis, que se presenta en mineros, moledores de talco o consumidores de drogas y lactantes o niños pequeños que inhalan de forma accidental polvo que contiene talco; y la beriliosis, vista en trabajadores de la extracción de minerales y la producción de aleaciones. El peligro de exposición a polvo de asbestos no se restringe al lugar de trabajo. El polvo se difunde en el ambiente general porque se utilizó en la construcción de edificios y en otras

aplicaciones antes de que se conocieran sus riesgos para la salud. Se ha mezclado en pinturas y yeso, envuelto alrededor de tuberías de agua y calefacción, empleado para aislar secadoras de cabello y tejido en cortinas de teatro, almohadillas térmicas y cubiertas de mesas de planchar.

Los determinantes etiológicos importantes en el desarrollo de neumoconiosis son el tamaño de la partícula de polvo, su naturaleza química y capacidad para incitar la destrucción pulmonar, y la concentración de polvo y la duración de la exposición a él. Las partículas más peligrosas son aquellas de 1 μm a 5 μm[42]. El aire inspirado lleva estas pequeñas partículas a las estructuras alveolares, mientras que las partículas más grandes quedan atrapadas en la nariz o los revestimientos mucosos de las vías respiratorias y son eliminadas por el manto mucociliar. Las excepciones son los asbestos y las partículas de talco, cuyo tamaño varía de 30 μm a 60 μm pero encuentran su camino a los alvéolos debido a su densidad.

Los macrófagos pulmonares deben eliminar todas las partículas en los alvéolos. Se cree que los macrófagos transportan partículas engullidas desde los bronquiolos pequeños y los alvéolos, que no tienen cilios ni células secretoras de moco, hasta el escalador mucociliar o los canales linfáticos para eliminarlas del pulmón. Esta función depuradora se obstaculiza cuando la función del macrófago es afectada por factores como el humo de cigarrillo, el consumo de alcohol y las reacciones de hipersensibilidad. Esto contribuye a explicar la mayor incidencia de enfermedad pulmonar entre fumadores que se exponen a asbestos. En la silicosis, la ingestión de partículas de sílice conduce a la destrucción de macrófagos pulmonares y la liberación de sustancias que producen inflamación y fibrosis[42]. La tuberculosis y otras enfermedades ocasionadas por micobacterias son frecuentes en personas con silicosis. Como los macrófagos son responsables de proteger los pulmones de tuberculosis, su destrucción explica el incremento de la susceptibilidad a la tuberculosis en personas con silicosis.

La concentración de algunos polvos en el ambiente influye fuertemente en sus efectos pulmonares. Por ejemplo, la silicosis aguda sólo se observa en personas cuyas ocupaciones conllevan exposición intensa al polvo de sílice durante períodos cortos. Se observa en individuos que utilizan chorros de arena a presión para limpiar y pulir ladrillos y los interiores de tanques corroídos, en excavadores de túneles y en perforadores de roca, sobre todo si taladran en arenisca. La silicosis aguda es una enfermedad de progreso rápido, que por lo general conduce a discapacidad grave y muerte en 5 años a partir del diagnóstico. En contraste con la silicosis aguda, que se debe a la

exposición a concentraciones en extremo altas de polvo de sílice, los síntomas relacionados con la exposición crónica de bajo nivel al polvo de sílice no suelen desarrollarse sino hasta después de muchos años de exposición y después los síntomas a menudo son insidiosos al principio y avanzan con lentitud.

Enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos

Los fármacos pueden causar diversas alteraciones agudas y crónicas de la función pulmonar. Por ejemplo, algunos de los fármacos citotóxicos (p. ej., bleomicina, busulfán, metotrexate, ciclofosfamida) que se usan en el tratamiento del cáncer producen daño pulmonar como resultado de la toxicidad directa del fármaco y al estimular el ingreso de células inflamatorias a los alvéolos[42]. La amiodarona, un fármaco que se emplea para tratar las arritmias cardíacas resistentes, se secuestra de manera preferencial en el pulmón y causa neumonitis significativa en un 5% a un 15% de las personas a las que se administra[42].

Neumonitis por hipersensibilidad

Los trastornos pulmonares ocupacionales por hipersensibilidad (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad, denominada también alveolitis alérgica extrínseca) son ocasionados por exposición prolongada y a menudo intensa a polvos orgánicos inhalados y antígenos ocupacionales relacionados[8]. Las personas afectadas tienen una sensibilidad intensificada al antígeno. Las formas más comunes de neumonitis por hipersensibilidad son el pulmón de granjero, que resulta de la exposición el heno mohoso; el pulmón de criados de palomas, provocado por exposición a suero, excremento o plumas de las aves; la bagazosis, de la caña de azúcar contaminada; y el pulmón del humidificador o acondicionador de aire, causado por el moho en los reservorios de agua de estos aparatos. A diferencia del asma, este tipo de reacción por hipersensibilidad afecta sobre todo los alvéolos. Estos trastornos causan enfermedad pulmonar fibrótica progresiva, que puede prevenirse mediante la eliminación del agente ambiental.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es un trastorno sistémico en el que se encuentran granulomas en los tejidos y sistemas orgánicos afectados, en particular el pulmón y el sistema linfático[8]. Una característica importante es que estos granulomas se

observan en ausencia de factores exógenos (infección o ambiental) que se sabe causan inflamación granulomatosa. El trastorno afecta de modo predominante a personas de 10 a 40 años de edad, aunque también aparece en personas mayores. La incidencia de sarcoidosis en Estados Unidos se aproxima a 10,9 de 100 000 personas por año para caucásicos y a 35,5 de 100 000 personas por año para afroamericanos[8].

Etiología y patogénesis

La lesión característica de la sarcoidosis es el granuloma no caseificante. A diferencia de las lesiones granulomatosas de la tuberculosis y la histoplasmosis, la acumulación de macrófagos tisulares que componen los granulomas en la sarcoidosis no muestra evidencia de necrosis o caseificación. Además de los granulomas, en los que a menudo se observan células gigantes multinucleares, con frecuencia hay alveolitis o inflamación de los alvéolos.

La causa de la sarcoidosis se desconoce. Se cree que el trastorno podría ser resultado de exposición de personas genéticamente predispuestas a factores ambientales específicos[43]. El apoyo para una influencia genética se deriva de estudios epidemiológicos que muestran una incidencia más alta en afroamericanos y poblaciones escandinavas. Evidencia adicional proviene de la concentración familiar de la enfermedad. El análisis de genes de antígeno leucocitario humano (ALH) localizados en el complejo de histocompatibilidad principal sugiere también que genes de ALH únicos pueden vincularse con la susceptibilidad a la enfermedad y el pronóstico. A pesar de los avances, que incluyen la identificación de factores genéticos de sarcoidosis, aún no se determina un factor etiológico específico.

Manifestaciones clínicas

La sarcoidosis tiene manifestaciones variables y evolución impredecible en la que cualquier sistema orgánico puede afectarse. Los órganos que más comúnmente manifiestan síntomas son pulmones, ganglios linfáticos, piel y ojos. Las personas con sarcoidosis con frecuencia buscan asistencia médica ya sea como resultado de anomalías detectadas en una radiografía torácica incidental o por el inicio insidioso de síntomas respiratorios (dificultad respiratoria, tos no productiva, dolor torácico) o signos y síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, transpiración, anorexia, pérdida de peso, fatiga y mialgia)[42]. La afectación ocular (uveítis anterior) y la cutánea (pápulas y placas de la piel) son manifestaciones extratorácicas en particular comunes,

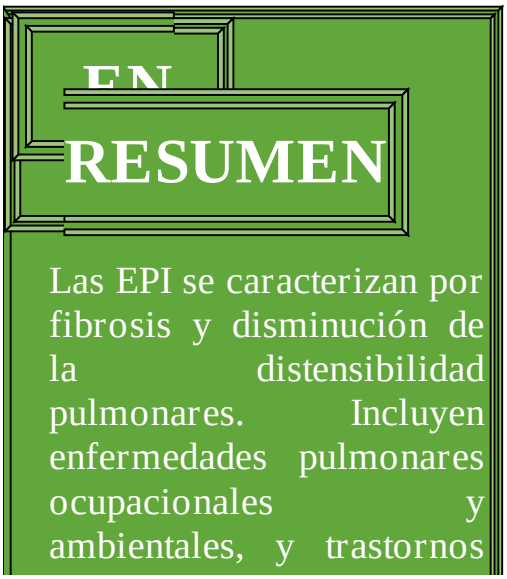
pero puede haber hallazgos neuromusculares, hematológicos, hepáticos, endocrinos y de ganglios linfáticos[8, 42].

La sarcoidosis sigue una evolución impredecible que se caracteriza por cronicidad progresiva o períodos de actividad alternados con remisiones, algunas veces permanentes, que pueden ser espontáneas o inducidas por el tratamiento con corticoesteroides. Al parecer la enfermedad se relaciona con función inmunitaria anómala puesto que hay un incremento en la relación de linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ y mayor concentración de citocinas proinflamatorias[8]. Alrededor del 65% al 75% de las personas se recupera con anomalías clínicas y radiográficas mínimas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de sarcoidosis se basa en interrogatorio y exploración física, pruebas para excluir otras enfermedades, radiografía torácicas y biopsia para confirmar granulomas no caseificantes. El empleo de gammagrafía por TC e imágenes de resonancia magnética (IRM) como métodos sistemáticos para el diagnóstico de sarcoidosis aún es controversial. Por ejemplo, aunque la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a menudo se incrementa en la sarcoidosis, no es específica y por tanto se considera controversial[8].

El tratamiento se dirige a interrumpir el proceso inflamatorio granulomatoso característico de la enfermedad y controlar las complicaciones relacionadas. Cuando el tratamiento está indicado, se emplean fármacos corticoesteroides. Estos producen depuración del pulmón, según observa en la radiografía torácica, y mejoran la función pulmonar, pero se desconoce si modifican el resultado a largo plazo de la enfermedad.



granulomatosos como la sarcoidosis. Se cree que estos trastornos son consecuencia de un proceso inflamatorio que empieza en los alvéolos y se extiende para afectar tejidos pulmonares intersticiales. A diferencia de la EPOC, que compromete las vías respiratorias, las EPI afectan el colágeno de soporte y los tejidos elásticos que yacen entre las vías respiratorias y los vasos sanguíneos. Estas enfermedades pulmonares, por lo general, disminuyen los volúmenes pulmonares, reducen la capacidad pulmonar de difusión y causan diversos grados de hipoxemia. Como la distensibilidad pulmonar disminuye, las personas con esta forma de enfermedad pulmonar tienden a mantener su volumen por minuto mediante un patrón respiratorio rápido y poco profundo.



TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de

cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la causa del embolismo pulmonar y las manifestaciones clínicas del trastorno.
- Describir la fisiopatología de los trastornos pulmonares hipertensivos.
- Describir el fundamento de la hipertrofia ventricular derecha con cardiopatía pulmonar.

Cuando la sangre se mueve por los capilares pulmonares, el contenido de oxígeno se incrementa y el de dióxido de carbono disminuye. Estos procesos dependen de la compatibilidad de la ventilación (es decir, intercambio de gases) y la perfusión (es decir, flujo sanguíneo). En esta sección se analizan 2 problemas principales de la circulación pulmonar: el embolismo y la hipertensión pulmonar.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

- Los tromboémbolos pulmonares son coágulos de sangre que se originan en el sistema venoso sistémico y se alojan en un vaso sanguíneo pulmonar cuando se mueven del hemicardio derecho hacia y a través de la circulación pulmonar.
- La hipertensión pulmonar es la presión arterial pulmonar elevada. Puede surgir como un trastorno primario de las arterias pulmonares en el que el engrosamiento anómalo de la pared vascular incrementa la resistencia al flujo sanguíneo o como un trastorno secundario ocasionado por padecimientos pulmonares crónicos o condiciones ambientales que producen hipoxemia y constricción consecuente de pequeñas arterias pulmonares, alteraciones cardíacas que incrementan la presión venosa pulmonar o trastornos tromboembólicos que obstruyen los vasos sanguíneos pulmonares.

Embolismo pulmonar

El embolismo pulmonar se desarrolla cuando una sustancia transportada en la sangre se aloja en una rama de la arteria pulmonar y obstruye el flujo sanguíneo. El embolismo puede consistir en un trombo (figura 37-15), aire que se inyectó de modo accidental durante la infusión intravenosa, grasa movilizada desde la médula ósea después de una fractura o desde un depósito de grasa traumatizado, o líquido amniótico que entró a la circulación materna después de la ruptura de las membranas durante el parto. Cerca de 50 000 muertes por año en Estados Unidos se deben a embolismo pulmonar[42].

Etiología y patogénesis

Casi todos los émbolos pulmonares son trombos secundarios a la trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades inferiores y superiores[42]. La presencia de trombosis en las venas profundas de las piernas o la pelvis a menudo no se sospecha hasta que el embolismo pulmonar tiene lugar. Los efectos de los émbolos en la circulación pulmonar se relacionan con obstrucción mecánica de la circulación pulmonar y reflejos neurohumorales que causan vasoconstricción. La obstrucción del flujo pulmonar causa broncoconstricción refleja en el área pulmonar afectada, ventilación residual e intercambio de gases afectado, y pérdida de tensioactivo alveolar. Pueden presentarse hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha cuando hay vasoconstricción masiva por un émbolo grande. Aunque es posible que haya áreas pequeñas de infarto, el infarto pulmonar franco es poco común.



FIGURA 37-15 • Embolismo pulmonar. La arteria pulmonar principal y su bifurcación fueron abiertas para revelar un émbolo grande en silla de montar (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 275, figura 7-12). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Entre los factores fisiológicos que contribuyen a la trombosis venosa se encuentra la tríada de Virchow, que consiste en estasis venosa, lesión endotelial venosa y estados de hipercoagulabilidad. Las trombofilias (p. ej., insuficiencia de antitrombina III, insuficiencia de proteínas C y S, mutación del factor V de Leiden) son un grupo de trastornos heredados que afectan la coagulación y hacen a un individuo propenso al desarrollo de tromboémbolos venosos[42]. La estasis venosa y la lesión endotelial venosa pueden ser resultado de reposo en cama prolongado, traumatismo, intervención quirúrgica, parto, fracturas de cadera y fémur, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, y

lesión de la médula espinal. Las personas que se someten a una operación ortopédica o de cáncer ginecológico están en riesgo particular, así como las inmovilizadas. La hipercoagulabilidad se relaciona con varios factores. Las células cancerosas pueden producir trombina y sintetizar factores de precoagulación, lo que aumenta el riesgo de tromboembolismo. Se considera que el consumo de anticonceptivos, el embarazo y el tratamiento de restitución hormonal incrementan la resistencia a los anticoagulantes endógenos.



Refiérase al análisis de las causas del embolismo pulmonar de la Sra. French. La señora French, a quien conoció al comienzo de la unidad, se presentó al departamento de urgencias con ardor en su pantorrilla derecha. Esto se debió a que el émbolo se originó en la vena safena de su pierna derecha y luego se liberó y viajó hacia la circulación pulmonar. Los antecedentes de tabaquismo y consumo de anticonceptivos orales a base de estrógeno de la señora French incrementaron su riesgo de desarrollar trombos porque estos factores causan vasoconstricción e inflamación.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del embolismo pulmonar dependen del tamaño y la ubicación de la obstrucción. Dolor torácico, disnea e incremento de la frecuencia respiratoria son los signos y síntomas más frecuentes del embolismo pulmonar. El infarto pulmonar a menudo causa dolor pleurítico que cambia con la respiración; es más grave en la inspiración y menos grave en la espiración. La hipoxemia moderada sin retención de dióxido de carbono se presenta como resultado del intercambio de gases deteriorado. Pequeños émbolos que se alojan en las ramificaciones periféricas de la arteria pulmonar pueden pasar inadvertidos a menos que la persona esté comprometida, como los adultos mayores o los individuos con enfermedad aguda. Los émbolos pequeños repetidos reducen de manera gradual el tamaño del lecho capilar pulmonar y producen hipertensión pulmonar. Las personas con émbolos de tamaño moderado con frecuencia tienen dificultad respiratoria acompañada de dolor pleurítico, aprensión, fiebre ligera y tos productiva de esputo con manchas de sangre. A menudo se desarrolla taquicardia para compensar la oxigenación reducida y el patrón respiratorio es rápido y poco profundo. Las personas con émbolos masivos suelen experimentar colapso repentino, dolor torácico subesternal devastador, *shock* y algunas veces pérdida de la conciencia. El pulso es rápido y débil, la tensión sanguínea baja, las venas del cuello se distienden y la piel está cianótica y diaforética. Los émbolos

pulmonares a menudo son mortales.

 Refiérase al análisis de las características clínicas del embolismo pulmonar de la Sra. French. Al presentarse, la frecuencia cardíaca de la Sra. French era alta (132 lmp) y el electrocardiografía (ECG) mostró taquicardia sinusal. Su respiración era rápida y poco profunda. En una persona con embolismo pulmonar, la taquicardia y la taquipnea a menudo se presentan para compensar la oxigenación reducida.

Diagnóstico

El diagnóstico de embolismo pulmonar se basa en signos y síntomas clínicos, determinaciones de gases sanguíneos, estudios de trombosis venosa, troponina, prueba de dímero d, gammagrafías pulmonares y helicoidales por TC torácicas. Los estudios de laboratorio y las placas radiológicas son útiles para descartar otras afecciones que podrían originar síntomas similares. Como es posible que los émbolos causen un incremento de la resistencia vascular pulmonar, la ECG puede emplearse para detectar signos de tensión cardíaca derecha.

Ya que la mayoría de los émbolos pulmonares es consecuencia de TVP, estudios venosos como *ecografía de compresión de extremidad inferior*, la *pletismografía de impedancia* y la *venografía de contraste* con frecuencia se usan como procedimientos diagnósticos iniciales. De éstos, la ecografía de compresión de extremidad inferior es un medio no invasivo importante para detectar TVP. La *prueba de dímero D* implica la medición de dímero d plasmático, un producto de la degradación de factores de coagulación que se activa como resultado de un fenómeno tromboembólico. Los niveles de troponina pueden incrementarse debido al estiramiento del ventrículo derecho por un infarto pulmonar grande. La *gammagrafía de ventilación-perfusión* utiliza a albúmina radiomarcada, que se inyecta por vía intravenosa, y un gas radiomarcado, que se inhala. Se utiliza una cámara de cintilación (γ) para explorar los distintos segmentos pulmonares en cuanto a flujo sanguíneo y distribución del gas radiomarcado. Los gammagrafías de ventilación-perfusión sólo son útiles cuando sus resultados son normales o indican una alta probabilidad de embolismo pulmonar. La *angiografía por TC helicoidal (en espiral)* requiere la administración de un medio de radiocontraste intravenoso. Es sensible para detectar émbolos en las arterias pulmonares proximales y constituye otro método diagnóstico. La *angiografía pulmonar* implica el paso de un catéter venoso por el hemicardio derecho y hacia la

arteria pulmonar bajo fluoroscopia. Aunque se mantiene como el método de diagnóstico más exacto, se efectúa con poca frecuencia porque es un procedimiento invasivo. Durante este procedimiento a veces se realiza una embolectomía.

 Refiérase al análisis del diagnóstico del embolismo pulmonar de la Sra. French. La prueba del dímero d implica la medición de dímero d plasmático, un producto de degradación de factores de coagulación que se activaron como resultado de un fenómeno tromboembólico. Recuérdese que los niveles de dímero d de la Sra. French eran altos.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de los émbolos pulmonares se centran en prevenir la TVP y el desarrollo de tromboémbolos; proteger los pulmones de la exposición a tromboémbolos cuando se presentan; y, en el caso de émbolos pulmonares grandes que ponen en riesgo la vida, mantener la vida y restablecer el flujo sanguíneo pulmonar. Es posible que el tratamiento tromboembólico con activador plasminógeno tisular recombinante esté indicado en personas con émbolos múltiples o grandes.

La prevención se dirige a identificar a las personas en riesgo, prevenir la estasis venosa y los estados de hipercoagulabilidad, y detectar de manera temprana trombosis venosa. Es importante que las personas empiecen a moverse tan pronto como sea posible después de una intervención quirúrgica o enfermedad. Quienes están en riesgo pueden usar medias elásticas de compresión gradual y botas de compresión neumática intermitente para evitar la estasis venosa. La interrupción quirúrgica de la vena cava puede estar indicada cuando el embolismo pulmonar constituye un riesgo para la vida.

La profilaxis farmacológica comprende la administración de fármacos anticoagulantes. El tratamiento anticoagulante se utiliza para disminuir la probabilidad de TVP, tromboembolismo y embolismo pulmonar mortal después de procedimientos quirúrgicos mayores. La heparina de bajo peso molecular, que puede administrarse por vía subcutánea en un contexto ambulatorio, puede usarse para personas con riesgo de largo plazo para el desarrollo de tromboémbolos.

Hipertensión pulmonar

La circulación pulmonar es un sistema de baja presión diseñado para acomodar diversas cantidades de sangre provenientes del hemicardio derecho y facilitar el intercambio de gases. La arteria pulmonar principal y las ramificaciones mayores son vasos distensibles de pared relativamente delgada. Las arteriolas pulmonares distales también tienen la pared delgada y la capacidad de dilatarse, colapsarse o constreñirse, lo que depende de la presencia de sustancias vasoactivas liberadas de las células endoteliales del vaso, influencias neurohumorales, velocidad de flujo, presión de oxígeno y ventilación alveolar.

La *hipertensión pulmonar* es un trastorno caracterizado por elevación de la presión dentro de la circulación pulmonar, a saber, en el sistema arterial pulmonar. La elevación de la presión puede ser aguda o crónica, de acuerdo con los factores causales.

Etiología y patogénesis

Varios factores contribuyen a la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), incluidos disminución del área de sección transversal de las arterias pulmonares, pérdida de vasos sanguíneos por procesos de cicatrización o destructivos que afectan las paredes alveolares, vasoconstricción en respuesta a hipoxia, necesidad de acomodar la entrada excesiva de flujo sanguíneo sin ningún cambio anatómico en las arterias pulmonares o arteriolas, u oclusión del flujo de salida de la circulación pulmonar por presiones altas al interior de la aurícula o el ventrículo izquierdos.

El trastorno puede deberse a cambios en la pared arterial, a menudo denominada *hipertensión arterial pulmonar*, o desarrollarse como un padecimiento secundario relacionado con la oclusión de la circulación pulmonar por émbolos pulmonares o interrupción de la circulación pulmonar por enfermedad cardíaca o pulmonar.

Hipertensión arterial pulmonar

El término *hipertensión arterial pulmonar* (HAP) se utilizan para describir un tipo de hipertensión pulmonar que tiene su origen en las arterias pulmonares. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la hipertensión pulmonar en 5 grupos relacionados con su mecanismo de enfermedad[44]:

- Grupo I: hipertensión arterial pulmonar o idiopática.
- Grupo II: hipertensión venosa pulmonar.
- Grupo III: hipertensión pulmonar relacionada con hipoxemia.

- Grupo IV: hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica crónica o embólica.
- Grupo V: diversos trastornos que causan HAP[44].

La HAP es un trastorno raro y debilitante que se caracteriza por proliferación anómala y contracción de músculo liso vascular, anomalías de coagulación y fibrosis marcada de la íntima que conduce a obliteración u obstrucción de las arterias y arteriolas pulmonares (figura 37-16). El incremento de presión resultante produce insuficiencia cardíaca derecha progresiva, gasto cardíaco bajo y muerte si no recibe tratamiento. En la década pasada hubo avances notables en el tratamiento de la HAP, con tratamientos médicos dirigidos a vías específicas que se cree que desempeñan funciones patogénicas en el desarrollo del trastorno. A pesar de estos logros, la HAP aún es una afección grave que pone en riesgo la vida.

Etiología y patogénesis. La forma familiar de HAP al parecer se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia variable pero baja, con ciertas personas que heredan el rasgo sin exhibir la enfermedad. El gen del receptor tipo II de proteína ósea morfogenéticas (*BMPR2*, por sus siglas en inglés), que codifica para un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento transformante (FCT-β) se identificó como causante de la HAP familiar. Se cree que las mutaciones en estos receptores evitan que TGF-β y moléculas relacionadas ejerzan un efecto inhibitorio en el músculo liso y la proliferación de células endoteliales[45]. Otros factores relacionados con HAP comprenden trastornos vasculares del colágeno (p. ej., esclerodermia), fármacos y toxinas, infección virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal e hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido[42].

Aunque los mecanismos específicos responsables de los cambios vasculares que se observan en la HAP se desconocen, se han propuesto varios. Incluyen expresión intensificada del transportador de serotonina, niveles reducidos de óxido nítrico y prostaciclina, y niveles incrementados de varios factores de crecimiento, como endotelina, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento derivado de plaquetas. El factor relajante del endotelio, el óxido nítrico, es un potente vasodilatador pulmonar que se produce localmente en el pulmón y tiene efectos profundos en la relajación y proliferación del músculo liso. La endotelina 1 es un péptido sintetizado por el endotelio vascular que tiene efectos vasoconstrictores y paracrinos potentes en el músculo liso vascular. El endotelio produce también prostaciclina (PGI2), un inhibidor de la agregación plaquetaria y vasodilatador potente. Resultados

de estudios que relacionan estos mecanismos con la estructura y función de la circulación arterial pulmonar ya se han traducido en tratamientos dirigidos a la HAP, con la probabilidad de que se investigarán más en el futuro.

Manifestaciones clínicas. La HAP está definida por elevación persistente de la presión de las arterias pulmonares con presiones ventriculares izquierdas normales, lo que la diferencia de la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo. Por lo general, los síntomas avanzan de dificultad respiratoria y disminución de la tolerancia al ejercicio a insuficiencia cardíaca derecha, con edema periférico notable y limitaciones funcionales. Otros síntomas frecuentes incluyen fatiga, angina y síncope (desvanecimiento) o casi síncope.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la hipertensión pulmonar primaria se basa en la ausencia de trastornos que causan hipertensión secundaria y presiones arteriales pulmonares promedio mayores que 25 mm Hg en reposo o 30 mm Hg con el ejercicio.

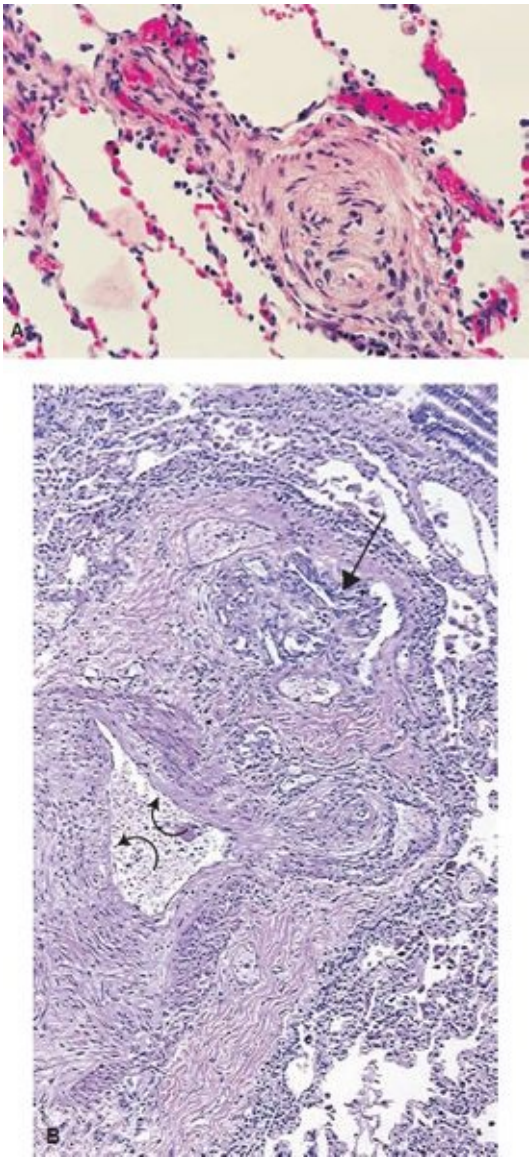


FIGURA 37-16 • Hipertensión arterial pulmonar. Una pequeña arteria pulmonar ocluida por fibrosis concéntrica de la íntima y engrosamiento de la media (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 592, figura 12-75). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento consiste en medidas para mejorar la función cardíaca derecha como un medio para reducir la fatiga y el edema periférico. El oxígeno complementario podría usarse para incrementar la tolerancia al ejercicio. Este recurso a menudo mejora los síntomas, a veces de forma drástica, en personas que no responden a otros vasodilatadores. El sildenafil un inhibidor muy selectivo de la fosfodiesterasa 5, que actúa de manera similar al óxido nítrico para producir vasodilatación, es otro tratamiento de la hipertensión pulmonar[46]. El trasplante pulmonar podría ser una alternativa

para personas que no responden a otros tratamientos.

Hipertensión pulmonar secundaria

Aunque la hipertensión pulmonar puede desarrollarse como un trastorno primario, casi todos los casos son secundarios a padecimientos como hipoxemia crónica por EPOC, EPI o alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño; resistencia incrementada al drenaje venoso pulmonar por afecciones como disfunción diastólica del hemicardio izquierdo o trastornos de las válvulas mitral o aórtica; o trastornos tromboembólicos crónicos.

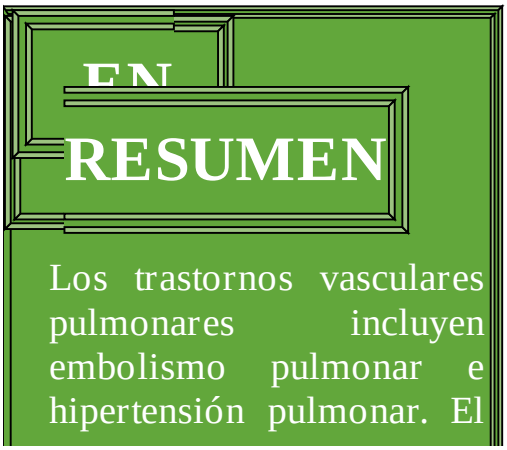
Etiología y patogénesis. La exposición continua de los vasos pulmonares a la hipoxemia es una causa común de hipertensión pulmonar. A diferencia de los vasos sanguíneos de la circulación sistémica, la mayoría de los cuales se dilata en respuesta a hipoxemia e hipercapnia, los vasos pulmonares se constriñen. El estímulo para la constricción al parecer se origina en los espacios aéreos cercanos a las ramificaciones más pequeñas de las arterias pulmonares. En regiones pulmonares que están mal ventiladas, la respuesta es adaptativa porque desvía el flujo sanguíneo lejos de las áreas mal ventiladas hacia aquellas que están más adecuadamente ventiladas. Sin embargo, este efecto se torna menos beneficioso a medida que más áreas del pulmón se vuelven mal ventiladas. La hipertensión pulmonar es un problema común en personas con EPOC o EPI avanzadas. También puede desarrollarse a grandes altitudes en personas con pulmones normales. Las personas que experimentan hipoxemia marcada durante el sueño (p. ej., quienes tienen apnea del sueño) a menudo presentan elevaciones notables de la presión arterial pulmonar.

La elevación de la presión venosa pulmonar es frecuente en padecimientos tales como los trastornos de la válvula mitral o la disfunción diastólica ventricular izquierda. En cada una de estas alteraciones, la presión auricular izquierda elevada se transmite a la circulación pulmonar. Los incrementos continuos de la presión auricular izquierda pueden ocasionar hipertrofia medial y engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares pequeñas, lo que ocasiona hipertensión sostenida. Otra causa de hipertensión pulmonar secundaria es la obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar causada por tromboémbolos pulmonares. Las personas que reciben tratamiento pronto para tromboembolismo pulmonar agudo con anticoagulantes rara vez presentan hipertensión pulmonar. Sin embargo, algunos individuos desarrollan obstrucción crónica del lecho vascular pulmonar debido a la resolución alterada de los tromboémbolos.

Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Los signos y síntomas de hipertensión pulmonar secundaria reflejan tanto la presión arterial pulmonar elevada como la enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente. Así como en la hipertensión pulmonar primaria, el diagnóstico se basa en resultados radiográficos, ecocardiografía y ecografía Doppler. Las medidas de tratamiento se dirigen al trastorno subyacente. El tratamiento con vasodilatadores podría estar indicado para algunas personas.

Cardiopatía pulmonar

El término *cardiopatía pulmonar* se refiere a la insuficiencia cardíaca derecha secundaria a la enfermedad pulmonar primaria o hipertensión pulmonar. Las presiones incrementadas y el trabajo producen hipertrofia y, por último, insuficiencia ventricular derecha. Las manifestaciones de cardiopatía pulmonar incluyen los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar primaria, y los signos de la insuficiencia cardíaca del lado derecho. Los signos de insuficiencia cardíaca del lado derecho incluyen congestión venosa, edema periférico, dificultad respiratoria y tos productiva, que empeora durante períodos de insuficiencia cardíaca. Plétora (es decir, rubor), cianosis y piel caliente y húmeda pueden ser resultado de la policitemia compensatoria y la desaturación de la sangre arterial que acompañan a la enfermedad pulmonar crónica. Es posible que la somnolencia y la conciencia alterada se presenten como consecuencia de la retención de dióxido de carbono. El manejo de la cardiopatía pulmonar se centra en el tratamiento de la enfermedad pulmonar y la insuficiencia cardíaca (figura 37-17). El tratamiento de bajo flujo de oxígeno puede usarse para reducir la hipertensión pulmonar y la policitemia relacionada con la hipoxemia grave causada por la enfermedad pulmonar crónica.



embolismo pulmonar se desarrolla cuando una sustancia que se transporta en la sangre se aloja en una rama de la arteria pulmonar y obstruye el flujo sanguíneo. El émbolo puede consistir en un trombo, aire, grasa o líquido amniótico. La forma más frecuente son los tromboémbolos que se originan en los canales venosos profundos de las extremidades inferiores. La hipertensión pulmonar es la elevación de la presión arterial pulmonar. Se clasifica en 5 grupos. *Cardiopatía pulmonar* describe la insuficiencia cardíaca derecha causada por enfermedad pulmonar primaria e hipertensión pulmonar prolongada.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS AGUDOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los cambios pulmonares patológicos que se observan en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Describir las manifestaciones clínicas de la insuficiencia respiratoria aguda.
- Diferenciar entre las causas y manifestaciones de la insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipercápnica/hipoxémica.
- Describir el tratamiento de la insuficiencia respiratoria.

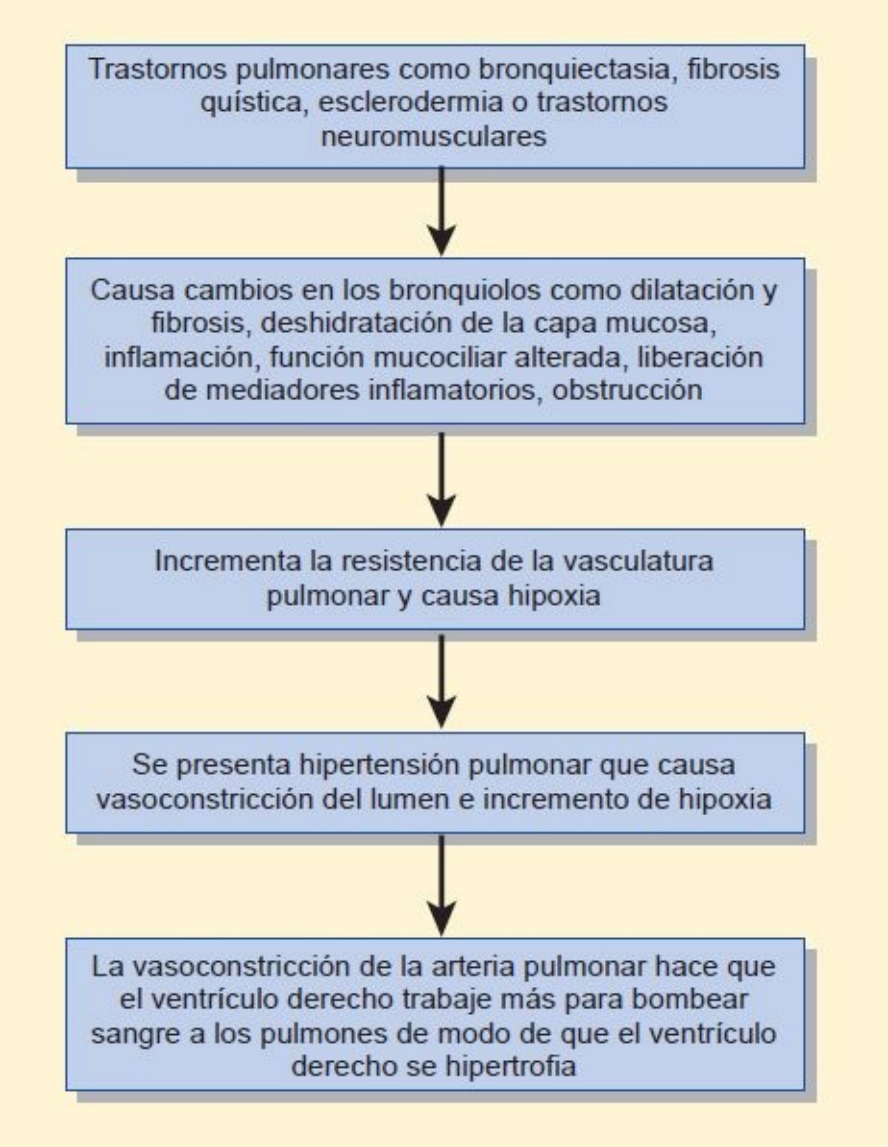


FIGURA 37-17 • Patogénesis de la cardiopatía pulmonar.

La función del sistema respiratorio es añadir oxígeno a la sangre y extraer dióxido de carbono. Las alteraciones de esta función se presentan en el síndrome de dificultad respiratoria/lesión pulmonar aguda y la insuficiencia respiratoria aguda. Aunque los mecanismos que interrumpen el intercambio de gases pueden variar, ambas afecciones constituyen una situación que amenaza la vida con altos riesgos de morbididad y mortalidad.

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad

respiratoria aguda

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se describió primero en 1967 en adultos y se llamó inicialmente *síndrome de dificultad respiratoria del adulto*. Más tarde se renombró *síndrome de dificultad respiratoria aguda* porque también afecta a los niños. Después de una conferencia de consenso en 1994, la lesión pulmonar aguda (LPA) y el SDRA se diferenciaron por el grado de hipoxemia, evaluado por la relación PF (PO_2 a FiO_2)[47]. El SDRA es un aspecto más grave de la LPA y se diferencia sobre todos con fines de intervención temprana, prevención e investigación.

El SDRA puede ser resultado de diversos padecimientos, incluidos aspiración de contenido gástrico, traumatismo mayor (con o sin émbolos de grasa), septicemia secundaria a la infección pulmonar o no pulmonar, pancreatitis aguda, trastornos hematológicos, fenómenos metabólicos y reacciones a fármacos y toxinas (recuadro 37-3).

Etiología y patogénesis

Aunque varias afecciones pueden conducir a LPA/SDRA, todas producen cambios pulmonares patológicos similares que comprenden lesión celular epitelial difusa con permeabilidad incrementada de la membrana alveolocapilar (figura 37-18). El incremento de la permeabilidad permite que líquido, proteínas plasmáticas y células sanguíneas salgan del compartimiento vascular hacia el intersticio y alvéolos pulmonares[48]. El daño de células alveolares difusas da lugar a acumulación de líquido, inactivación de tensioactivo y formación de una membrana hialina que es impermeable al intercambio de gases. Conforme la enfermedad avanza, el trabajo respiratorio se incrementa en gran medida cuando el pulmón se torna rígido y es más difícil de insuflar. Hay derivación intrapulmonar incrementada de sangre, intercambio afectado de gases e hipoxemia refractaria a pesar de la oxigenoterapia complementaria alta. El intercambio de gases se compromete aún más por el colapso alveolar resultante de anomalías en la producción de tensioactivo. Cuando la lesión del epitelio alveolar es grave, la reparación epitelial desorganizada puede ocasionar fibrosis (figura 37-19).

La patogénesis de LPA/SDRA no es clara, aunque ambas respuestas inflamatorias, locales y sistémicas, a menudo tienen lugar cuando las personas diagnosticadas con SDRA ya tienen síndrome de fuga capilar en otros órganos como el páncreas. Los neutrófilos se acumulan al principio de la evolución del trastorno y se considera que desempeñan una función en la patogénesis de

LPA/SDRA. Los neutrófilos activados sintetizan y liberan diversos productos, incluidos enzimas proteolíticas, especies tóxicas de oxígeno y productos fosfolipídicos que incrementan la respuesta inflamatoria y causan más lesión al endotelio capilar y el epitelio alveolar.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Clínicamente, LPA/SDRA está marcado por el inicio rápido de la dificultad respiratoria, casi siempre en 12 h a 18 h del accidente iniciador, incremento de la frecuencia respiratoria y signos de insuficiencia respiratoria. Se observa hipoxemia marcada que es refractaria al tratamiento con oxígeno complementario, con disminución resultante de la relación PF. Muchas personas con SDRA tienen una respuesta sistémica que produce insuficiencia orgánica múltiple, en particular de los sistemas renal, gastrointestinal, cardiovascular y nervioso central. La radiografía torácica muestra infiltrados bilaterales del tejido pulmonar en ausencia de disfunción cardíaca.

RECUADRO 37-3 CONDICIONES DE POSIBLE DESARROLLO DE SDRA*

Aspiración
Ahogamiento cercano.
Aspiración del contenido gástrico.

Fármacos, toxinas y factores de tratamiento
Consumo de cocaína pura.
Heroína.
Inhalación de gases (p., ej. humo amoníaco).
Respiración de altas concentraciones de oxígeno.
Radiación.

Infecciones
Septicemia.

Trauma y *shock*
Quemaduras.
Embolismo graso.

Trauma torácico.

Coagulación intravascular diseminada

Transfusiones sanguíneas múltiples

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

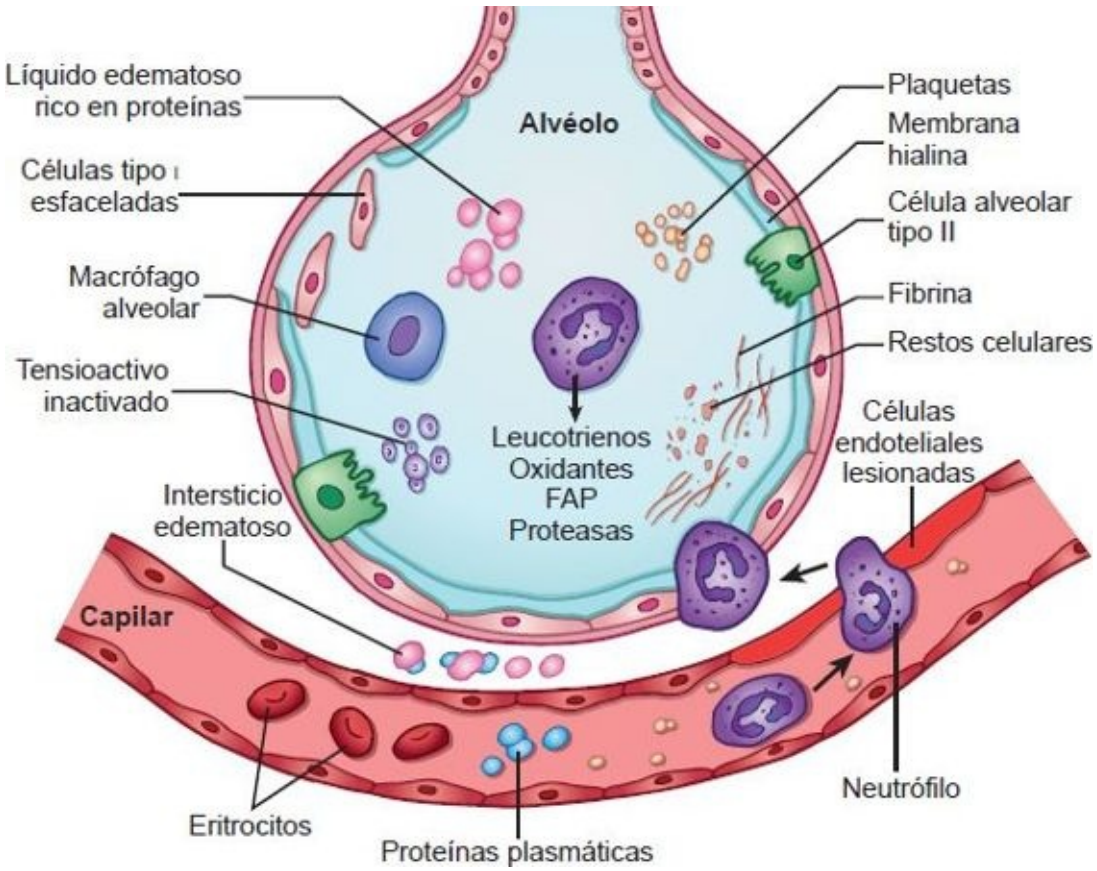


FIGURA 37-18 • Mecanismo de los cambios pulmonares en el SDRA. La lesión y la permeabilidad incrementada de la membrana capilar alveolar permiten que líquido, proteína, restos celulares, plaquetas y células sanguíneas salgan del compartimiento vascular y entren al intersticio y los alvéolos. Los neutrófilos activados liberan diversos productos que dañan las células alveolares y dan lugar a edema, inactivación de tensioactivo y formación de membrana hialina. (FAP, factor activador de plaquetas).

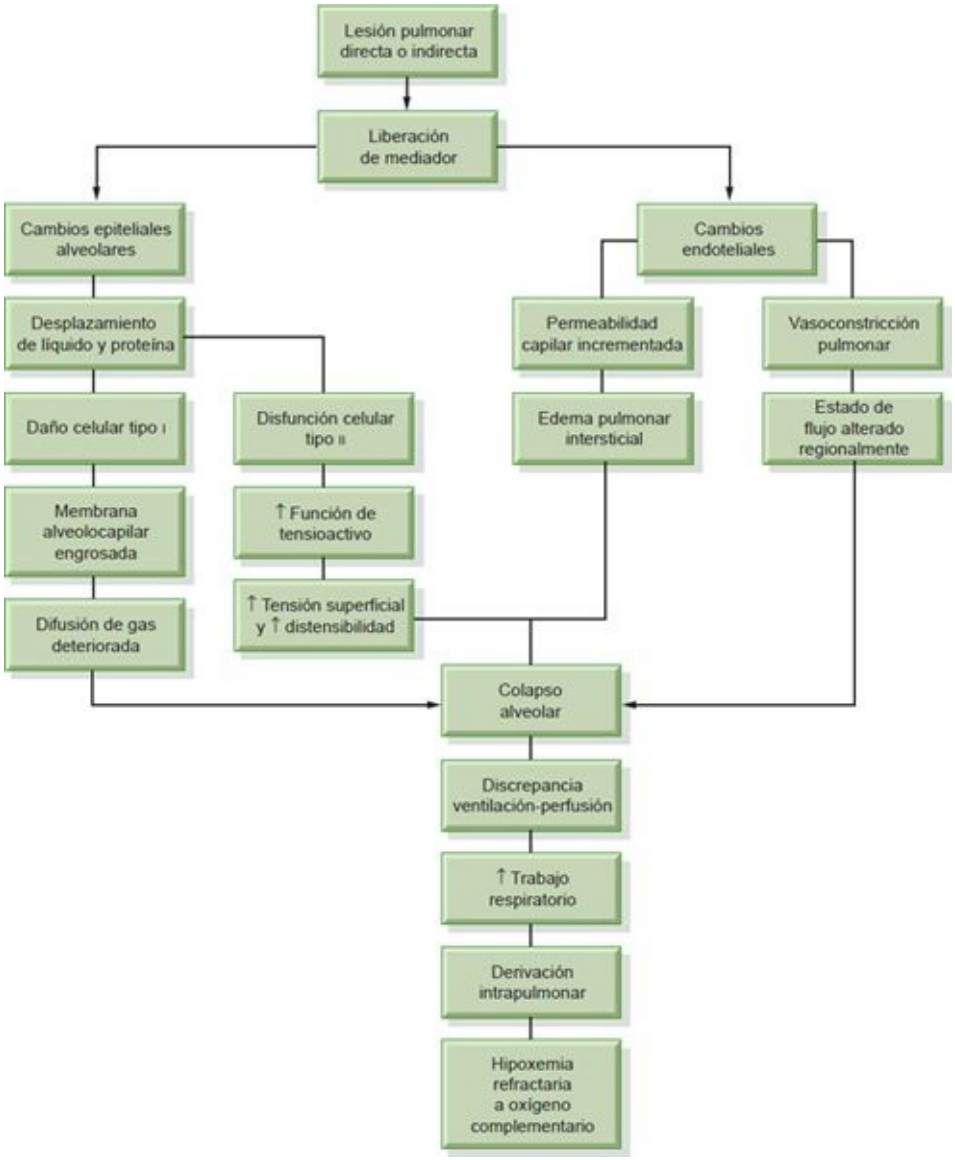


FIGURA 37-19 • Cascada fisiopatológica. Se inicia por una lesión, que desencadena la liberación de mediador. Los efectos múltiples producen cambios en alvéolos, tejido vascular y bronquios. El efecto último es discrepancia ventilación-perfusión e hipoxemia refractaria (de Morton P. G. Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 675). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del SDRA son suministrar oxígeno a órganos vitales y proporcionar atención de apoyo hasta que la afección que causa el proceso patológico se revierta y los pulmones hayan tenido oportunidad de sanar[50]. Tal vez se requiera ventilación asistida con concentraciones altas de oxígeno para corregir la hipoxemia. Se han hecho estudios extensos para determinar las presiones y volúmenes óptimos para corregir la hipoxemia

además de evitar más lesiones pulmonar es provocada por barotraumatismo, que a menudo se ven con la mecánica de la ventilación. Se han hallado también fórmulas nutricionales específicas para emplearse en estas personas con SDRA e IRA con el fin de mejorar los resultados[50].

Insuficiencia respiratoria aguda

La insuficiencia respiratoria puede considerarse un fallo en el intercambio de gases debida a insuficiencia cardíaca o pulmonar. No es una enfermedad específica pero puede desarrollarse en el curso de varios padecimientos que deterioran la ventilación, comprometen la concordancia entre ventilación y perfusión o afectan la difusión de gases. La insuficiencia respiratoria aguda puede presentarse en personas previamente sanas como resultado de enfermedad aguda o traumatismo que afecta el sistema respiratorio, o desarrollarse en el curso de una enfermedad neuromuscular o pulmonar crónica.

La insuficiencia respiratoria es una afección en la que el sistema respiratorio falla en una o ambas de sus funciones de intercambio de gases: oxigenación de la sangre venosa mixta y eliminación de dióxido de carbono. Puede decirse que la función del sistema respiratorio consiste en 2 aspectos: intercambio de gases (movimiento de gases por la membrana alveolocapilar) y ventilación (movimiento de gases hacia y desde los alvéolos por la acción de los músculos respiratorios, el centro respiratorio en el SNC y las vías que conectan los centros en el SNC con los músculos respiratorios). Por tanto, la insuficiencia respiratoria comúnmente se divide en 2 tipos:

1. Insuficiencia respiratoria hipoxémica secundaria al fallo de la función pulmonar de intercambio de gases.
2. Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica debida al fallo ventilatorio[52].

La clasificación no debe aplicarse de manera tan rígida porque los trastornos pulmonares que afectan el intercambio de gases pueden complicarse por fallo ventilatorio. Además, es posible que el fallo ventilatorio se acompañe de trastornos pulmonares que afectan la difusión de gases. Las causas de la insuficiencia respiratoria se resumen en el recuadro 37-4.

Insuficiencia respiratoria hipoxémica

En personas con insuficiencia respiratoria hipoxémica, dos factores

fisiopatológicos principales contribuyen a la disminución del PO_2 arterial: la discrepancia ventilación-perfusión o difusión afectada.

Discrepancia ventilación-perfusión. La discrepancia entre ventilación y perfusión tiene lugar cuando las áreas del pulmón son ventiladas pero no perfundidas o cuando las áreas son perfundidas pero no ventiladas. La hipoxemia suele observarse en situaciones en que la discrepancia ventilación-perfusión es más grave en relación con la hipercapnia que aquella que se observa en la hipoventilación. La discrepancia de ventilación y perfusión a menudo se ve en personas con EPOC avanzada. Estos trastornos contribuyen a la retención de dióxido de carbono al reducir la ventilación alveolar efectiva, incluso cuando la ventilación total se mantiene. Esto se debe a que una región del pulmón no está perfundida y el intercambio de gases no puede realizarse o a que un área del pulmón no es ventilada. Mantener una tasa de ventilación alta evita de modo eficaz la hipercapnia, pero también incrementa el trabajo respiratorio.

RECUADRO 37-4 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA*

Insuficiencia respiratoria hipoxémica

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Enfermedad pulmonar intersticial (restrictiva). Neumonía grave.
Atelectasia.

Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica

Obstrucción de la vía respiratoria superior
- Infección (p. ej., epiglotitis).
- Laringoespasmo.
- Tumores.

Debilidad o parálisis de músculos respiratorios
- Lesión cerebral.
- Sobredosis de fármacos.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Distrofia muscular.
- Lesión de la médula espinal.

Lesión de la pared torácica

Difusión afectada
Edema pulmonar.
Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda.

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

La hipoxemia relacionada con los trastornos de ventilaciónperfusión a menudo se intensifica por alteraciones como hipoventilación y reducción del gasto cardíaco. Por ejemplo, la sedación puede causar hipoventilación en personas con EPOC grave, lo que deteriora aún más la ventilación. Del mismo modo, una disminución del gasto cardíaco provocada por infarto de miocardio puede exagerar el deterioro de la ventilación-perfusión en una persona con edema pulmonar leve o EPOC.

El efecto beneficioso de la administración de oxígeno sobre los niveles de PO_2 en trastornos de ventilación-perfusión depende del grado de discrepancia presente. Ya que la administración de oxígeno incrementa el gradiente de difusión en porciones ventiladas del pulmón, suele ser efectiva para elevar los niveles de PO_2 arteriales. Sin embargo, el flujo alto de oxígeno podría disminuir el impulso respiratorio y producir un incremento de la PCO_2.

Difusión deteriorada. Difusión deteriorada describe una afección en la que el intercambio de gases entre el aire alveolar y la sangre pulmonar está obstaculizado por el incremento de la distancia para difusión o disminución de la permeabilidad o área superficial de las membranas respiratorias para el movimiento de gases. Con mucha frecuencia se presenta en padecimientos como EPI, LPA/SDRA, edema pulmonar y neumonía.

Las afecciones que deterioran la difusión pueden producir hipoxemia grave pero no hipercapnia como resultado del incremento de la ventilación y la mayor tasa de difusión del dióxido de carbono. La hipoxemia secundaria a la difusión deteriorada puede corregirse de modo parcial o completo con la administración de concentraciones altas de oxígeno. En este caso, la alta concentración de oxígeno sirve para superar la disminución de la difusión al establecer un gradiente de difusión alveolar a capilar más grande.

Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica

En la forma hipercápnica de la insuficiencia respiratoria, las personas no pueden mantener un nivel de ventilación alveolar suficiente para eliminar CO_2 y mantener los niveles arteriales de O_2 dentro del intervalo normal. Como la

ventilación está determinada por una secuencia de fenómenos que van desde la generación de impulsos en el SNC hasta el movimiento de aire por las vías respiratorias conductoras, hay varias etapas en las que los problemas afectan de forma adversa la ventilación total por minuto.

La hipoventilación o insuficiencia ventilatoria se presenta cuando el volumen de aire «fresco» que entra y sale del pulmón se reduce significativamente. Por lo general, se debe a afecciones extrapulmonares como depresión del centro respiratorio (p. ej., sobredosis de fármacos y lesión cerebral), enfermedades de los nervios que alimentan los músculos respiratorios (p. ej., síndrome de Guillain-Barré y lesión de la médula espinal), trastornos de los músculos respiratorios (p. ej., distrofia muscular), exacerbación de enfermedad pulmonar crónica (p. ej., EPOC) o trastornos de la caja torácica (p. ej., escoliosis grave o compresión torácica).

La hipoventilación tiene 2 efectos importantes en los gases sanguíneos arteriales. Primero, casi siempre causa un incremento de la PCO_2. El aumento de la PCO_2 se relaciona de manera directa con el nivel de ventilación; una reducción de la ventilación a la mitad hace que la PCO_2 se duplique. Así, el nivel de PCO_2 es una buena medida diagnóstica de hipoventilación. Segundo, puede ocasionar hipoxemia, aunque la hipoxemia causada por hipoventilación puede revertirse con facilidad si se administra oxígeno complementario.

Manifestaciones clínicas

La insuficiencia respiratoria aguda suele manifestarse por diversos grados de hipoxemia e hipercapnia. No hay una definición absoluta de los niveles de PO_2 y PCO_2 que indican insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria se define convencionalmente por una PO_2 arterial menor de 50 mm Hg o una PCO_2 arterial mayor de 50 mm Hg, cuando los valores sanguíneos previos han sido normales. Es importante enfatizar que estos valores de corte no son rígidos, sino que sólo sirven como una guía general en combinación con los antecedentes y la información de la valoración física. Los signos y síntomas de insuficiencia respiratoria aguda son los de la enfermedad subyacente combinados con los signos de hipoxemia e hipercapnia/hipoxemia. La acidosis respiratoria suele desarrollarse porque la retención de CO_2 conduce a mayor producción de ácidos.

La hipoxemia se acompaña por el incremento del impulso respiratorio y el tono simpático. Los signos potenciales de hipoxemia incluyen cianosis, insomnio, confusión, ansiedad, delirio, fatiga, taquipnea, hipertensión,

arritmias cardíacas y temblor. Los efectos cardiovasculares iniciales son taquicardia con gasto cardíaco y presión arterial altos. Pueden desencadenarse arritmias graves. La vasculatura pulmonar se constriñe en respuesta a la PO_2 alveolar baja. Si es grave, la vasoconstricción pulmonar puede ocasionar insuficiencia ventricular derecha con manifestaciones como distensión de la vena yugular y edema dependiente. Es posible que la hipoxemia aguda profunda cause convulsiones, hemorragias retinianas y daño cerebral permanente. La hipotensión y bradicardia a menudo son fenómenos preterminales en personas con insuficiencia respiratoria hipoxémica e indican el fallo de los mecanismos compensatorios.

Muchas de las consecuencias adversas de la hipercapnia se deben a la acidosis respiratoria. Los efectos directos de la acidosis comprenden la depresión de la contractilidad cardíaca, la reducción de la contractilidad de los músculos respiratorios y la vasodilatación arterial. Los niveles elevados de PCO_2 incrementan en gran medida el flujo sanguíneo cerebral, lo que puede ocasionar cefalea, incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo y, a veces, papiledema. La cefalea se debe a dilatación de los vasos cerebrales. Indicadores adicionales de hipercapnia son piel caliente y ruborizada, y conjuntiva hiperémica. La hipercapnia tiene efectos en el sistema nervioso similares a los de un anestésico; de ahí el término *narcosis por dióxido de carbono*. Hay somnolencia progresiva, desorientación y, si la afección no se trata, coma. Incrementos leves a moderados de la presión arterial son frecuentes. Hay falta de aire y respiración rápida cuando los niveles de PCO_2 alveolar aumentan a alrededor de 60 mm Hg a 75 mm Hg; la persona se torna letárgica y algunas veces semicomatosa cuando los niveles de PCO_2 alcanzan 80 mm Hg a 100 mm Hg.

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda consiste en tratamiento específico dirigido a la enfermedad subyacente, atención respiratoria de apoyo enfocada en el mantenimiento del intercambio adecuado de gases y atención de apoyo general. Existen varias modalidades de tratamiento, como el establecimiento de una vía respiratoria y la administración de broncodilatadores antiinflamatorios, mucolíticos y antibióticos para las infecciones respiratorias. El objetivo principal de tratamiento en la insuficiencia respiratoria hipoxémica es asegurar la oxigenación adecuada de órganos vitales, lo cual suele lograrse con ventilación mecánica.

RESUMEN

La característica distintiva de la LPA y el SDRA es una respuesta inflamatoria pronunciada que afecta el pulmón y puede o pudo ya haber producido insuficiencia orgánica sistémica. De hecho, es posible que la lesión pulmonar en el SDRA no sea la manifestación inicial, sino parte de un paro multiorgánico resultante de síndrome de fuga capilar. La respuesta inflamatoria aguda produce daño y disfunción de la membrana alveolocapilar pulmonar. Por lo general, hay edema intersticial del tejido pulmonar, incremento de la tensión super-ficial causado por inactivación de tensioactivo, colapso de las estructuras alveolares, un pulmón rígido y no distensible que es difícil de insuflar, y deterioro de la difusión de gases respiratorios con hipoxia grave que es por completo refractaria a la

oxigenoterapia.

La insuficiencia respiratoria aguda es un padecimiento en el que los pulmones son incapaces de oxigenar la sangre de forma adecuada (insuficiencia respiratoria hipoxémica) o de evitar la retención excesiva de dióxido de carbono (insuficiencia hipercápnica/hipoxémica). Las causas de insuficiencia respiratoria son muchas. Podría surgir de modo agudo en personas con pulmones previamente sanos o superponerse a enfermedad pulmonar crónica. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda se enfoca en tratar la enfermedad subyacente, mantener el intercambio de gases y la oxigenación tisular apropiados, y atención de apoyo general. Tal vez se requiera ventilación mecánica cuando la ventilación alveolar es inadecuada para mantener los niveles de PO_2 o PCO_2 fallo neurológico. Los barotraumatismos en el parénquima por alteración de la función respiratoria o

pulmonar ocasionados por la ventilación mecánica pueden producir múltiples problemas. Esta afección se debe a lesión pulmonar inducida por el ventilador (LPIV), que debe prevenirse tanto como sea posible. Las estrategias pulmonares protectoras se centran en incrementar la distensibilidad y disminuir la tensión cortantes, que se desarrollan con el frecuente colapso alveolar secundario a la presión alta necesaria para ventilar los pulmones.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 30 años es llevado a la sala de urgencias con una herida de cuchillo en el tórax. En la inspección visual se observa asimetría del movimiento torácico durante la inspiración, desplazamiento de la tráquea y ausencia de ruidos respiratorios en el lado de la herida. Sus venas del cuello están distendidas y su pulso es rápido y filiforme. Se establece un diagnóstico rápido de neumotórax a tensión.
   A. Explique la función respiratoria y cardiovascular en términos de la expansión pulmonar afectada y el aire que entró al tórax como resultado de la lesión.
   B. ¿Qué tipo de tratamiento urgente es necesario para salvar la vida de este hombre?
2. Un niño de 10 años que sufre un ataque asmático agudo es llevado a la sala de urgencias por sus padres. Se observa al niño sentado y con dificultades para respirar. Su respiración se acompaña de empleo de músculos accesorios, tos débil y ruidos audibles de sibilancias. Su

pulso es rápido y débil, y los ruidos respiratorios y el corazón se perciben distantes en la auscultación. Sus padres relatan que su asma comenzó a empeorar después de que tuvo un resfriado y ahora incluso su inhalador de albuterol no le proporciona alivio.

A. Explique los cambios en la función fisiológica que subyacen a los signos y síntomas de este niño.

B. El niño es tratado con un corticoesteroide sistémico, anticolinérgico inhalado y agonistaβ -adrenérgico, y luego transferido a la unidad de cuidados intensivos. Explique la acción de cada uno de estos medicamentos en relación con el alivio de los síntomas de este niño.

3. Un varón de 62 años de edad con antecedente de 8 años de bronquitis crónica informa a su médico que padece dificultad para respirar, hinchazón del tobillo y una sensación de plenitud en la parte superior del abdomen. La fase espiratoria de sus respiraciones es prolongada y se escuchan sibilancias y crepitaciones en la auscultación. Su presión arterial es de 160/90 mm Hg, su recuento de eritrocitos es $6{,}0 \times 10^6$ µl (normal 4,2 a $5{,}4 \times 10^6$ µl), su hematocrito es del 65% (valor normal para un varón del 40% al 50%), su PO_2 arterial es 55 mm Hg y su saturación de O_2, que es del 85% mientras está en reposo, cae al 55% durante el ejercicio de caminar.

   A. Explique los mecanismos fisiológicos responsables del edema, la hipertensión y el recuento alto de eritrocitos del paciente.

   B. Su PO_2 arterial y su saturación de O_2 indican que es un candidato para oxígeno de flujo bajo continuo. Explique los beneficios de este tratamiento en términos de tolerancia a la actividad, presión arterial y recuento de eritrocitos.

   C. Explique por qué el flujo de oxígeno para personas con EPOC normalmente se titula para mantener la PO_2 arterial entre 60 mm Hg y 65 mm Hg.

4. Una mujer de 18 años de edad es admitida a la sala de urgencias con una supuesta sobredosis de fármacos. Su frecuencia respiratoria es baja (4 a 6 respiraciones/min) y superficial. Los gases sanguíneos arteriales revelan PCO_2 de 80 mm Hg y PO_2 de 60 mm Hg.

   A. ¿Cuál es la causa de la PCO_2 alta y la PO_2 baja de esta mujer?

   B. La hipoventilación casi siempre causa un incremento de la PCO_2. Explique.

C. Aun cuando su PO_2 se incrementa a 90 mm Hg con la institución de oxigenoterapia, su PCO_2 permanece alta. Explique.

Referencias

1. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 613–651). Philadelphia, PA: WB Saunders.
2. West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8th ed., pp. 1–169). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Fernandez M., Burns K., Calhoun B., et al. (2007). Evaluation of a new pulse oximeter sensor. *American Journal of Critical Care* 16(2), 146–152.
4. Toftegaard M., Rees S. E., Andreassen S. (2009). Evaluation of a method for converting venous values of acid-base and oxygenation status to arterial values. *Emergency Medical Journal* 26, 268–272.
5. GAATinoni L., Carlesso E., Cressoni M. (2011). Assessing gas exchange in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Diagnostic techniques and prognostic relevance. *Current Opinion in Critical Care* 17(1), 18–23.
6. Aboab J., Louis B., Honson B., et al. (2006). Relation between PaO_2/FIO_2 ratio and FIO_2: A mathematical description. *Intensive Care Medicine* 32, 1494–1497.
7. Morton R. G., Fontaine D K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Andreoli T., Benjamin I., Griggs R., et al. (Eds.). (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine* (8th ed., pp. 187–254). St. Louis, MO: Elsevier.
9. Des Jardin T., Burton G. G, (2006). Pleural diseases. In *Clinical manifestations and assessments of respiratory diseases* (5th ed., pp. 318–327). Philadelphia, PA: Elsevier.
10. Alfano M. (2010). Catamenial pneumothorax. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 16(4), 381–386.
11. Lai J- I., Po-Chou L., Wang W.- S., et al. (2010). Barotrauma related extensive pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in a patient with acute respiratory distress syndrome with low tidal volume. *Postgraduate Medical Journal* 86(1019), 567–568.
12. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Asthma FASTSTATS 2009. Retrieved December 14, 2010 from http://www.cdc.gov/asthma/faststats.html
13. National Heart Lung Blood Institute. (2010). National Asthma Education and Prevention Program (NAEP) NHLBI. [Online]. Available: http://hp2010.nhlbihin.net/naepp.htm. Retrieved December 14, 2010.
14. Expert panel report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (2007). [Online]. Available: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/epr3/resource.pdf. Retrieved December 13, 2010.
15. Sly P. (2011). The early origins of asthma: Who is really at risk? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11(1), 24–28.
16. Robinson D. S. (2010). The role of the T cell in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126(6):1081–1091.
17. Ramsey C. D., Celedón J. C. (2005). The hygiene hypothesis and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 11(1),14–18.
18. Berry M. A., Hargadon B., Shelley S., et al. (2006). Evidence of a role of tumor necrosis factor-α in refractory asthma. *New England Journal of Medicine* 354, 697–708.
19. Galli S. J., Kalesnikoff J., Grimbaldeston M. A., et al. (2005). Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: Recent advances. *Annual Review of Immunology* 23, 749–86.
20. Fahey J. V. (2009). Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies.

Proceedings of the American Thoracic Society 6(3), 256–259.
21. House D. T., Ramirez E. G. (2008). Emergent management of asthma exacerbations. *Advanced Emergency Nursing Journal* 30(2), 122–138.
22. Finkelman F. D., Boyce J. A., Vercelli D., et al. (2010). Key advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2009. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2), 312–318.
23. Al-Sahab B., Hamadeh M. J., Ardern C.I., et al. (2011). Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. *American Journal of Epidemiology*. 173(1):64–70.
24. Foschino B., Costa V. R., Resta O., et al. (2010). Menopausal asthma: A new biological phenotype? *Allergy* 65(10), 1306–1312.
25. Haxhiu M. A., Rust C. F., Brooks C., et al. (2006). CNS determinants of sleep-related worsening of airway functions: Implications for nocturnal asthma. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 151, 1–30.
26. Sutherland E. R. (2005). Nocturnal asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 116, 1179–1186.
27. Mak G., Hanania N. A. (2011). Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 17(1), 1–5.
28. Sutherland T. J., Sears M. R., McLacALHn C. R., et al. (2009). Leptin, adiponectin, and asthma: Findings from a population-based cohort study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 103(2), 101–107.
29. Morjaria J. B., Proiti M., Polosa R. (2011). Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 11(1), 58–63.
30. Gibeon D. S. Campbell D. A., Menzies-Gow A. N. (2010). The systematic assessment of difficult-to-treat asthma: Why do it? *Clinical Pulmonary Medicine* 17(6), 255–259.
31. Magadle R., Berar-Yanay N., Weiner P. (2002). The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 121, 329–333.
32. Mathur S. K. (2010). Impact of aging on the lung. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 31(5), 587–595.
33. Akinbami L. (2006). Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. The state of childhood asthma, United States, 1980–2005. *Advanced Data*. (381), 1–24. Available: http://www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad381.pdf. Retrieved December 22, 2010.
34. Gupta R. S., Weiss K. B. (2009). The 2007 National Asthma Education and Prevention Program Asthma Guidelines: Accelerating their implementation and facilitating their impact on children with asthma. *Pediatrics* 123, S193–S198.
35. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Program Services Division. (2010). Trends in COPD (emphysema and chronic bronchitis) morbidity and mortality. Available: http://www.lungusa.org/finding-cures/our-research/epidemiology-and-statistics-rpts.html. Retrieved December 29, 2010.
36. National Heart Lung and Blood Institute. (2009). Morbidity and mortality: 2009 Chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. Available: http://www.nhlbi.nih.gov/. Retrieved December 29, 2010.
37. Bearsley M. B., Travis W. D., Rubin E. (2008). The respiratory system. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 510–518, 525–534, 536–545). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
38. Richmond R. J., Zellner K.M. (2005). A_1 Antitrypsin deficiency: Incidence and implications. *Dimensions of Critical Care* 24(6), 255–262.
39. Cystic Fibrosis Foundation (2009). About cystic fibrosis. Available: http://www.cff.org/AboutCF/. Retrieved December 22, 2010.
40. Boyle M. P. (2007). Adult cystic fibrosis. *Journal of American Medical Association,* 298(15), 1787–1793.
41. Becq F. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for personalized

drug treatment of cystic fibrosis: Progress to date. *Drugs* 70(3), 241–259.
42. Husain A. N., Kumar A. (2005). The lung. In Kumar A., Abbas A., Faustio N. (Eds.), *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease* (7th ed., pp. 711–772). St. Louis, MO: Elsevier.
43. Weinberger S. E. (2006). A 47 year old woman with sarcoidosis. *Journal of the American Medical Association* 296(17), 2133–2140.
44. Simonneau G., Robbins I. M., Beghetti M., et al. (2009). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology* 54, S43–S54.
45. Ulrich S., Szamalik-Hoegel J., Hersberger M., et al. (2010). Sequence variants in BPMR2 and genes involved in the serotonin and nitric oxide pathways in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 79(4), 279–287.
46. Croxtail H., Lyseng-Williams K. (2010). Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 70(4) 479–488.
47. Bernard G. R. A., Artigas K. L., Brigham J., et al. (Consensus Committee). (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 149, 1807–1814.
48. George K. J. (2008). A systematic approach to care: Acute respiratory distress syndrome. *Journal of Trauma Nursing* 15(1), 19–24.
49. Pathak V., Islam T. (2011). Neuromuscular blockers improve outcomes in severe and early acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 363, 1107–1116.
50. Hamilton L. A., Trobaught K. A. (2011). Acute respiratory distress syndrome: Use of specialized nutrients in pediatric patients and infants. *Nutrition in Clinical Practice* 26(1), 26–30.
51. Turner K. L., Moore F. A., Martindale R. (2011). Nutrition support for the ALI/ARDS patient: A review. *Nutrition in Clinical Practice* 26(1), 14–25.
52. Markou N. K., Myrianthefs P. M., Batlopoulos G. J. (2004). Respiratory failure: An overview. *Critical Care Nursing Quarterly* 27, 353–379.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 10

Trastornos de la función renal, los líquidos y los electrolitos

Joseph Reterez, de 45 años de edad, ingresó a la sala de urgencias con malestar abdominal y en el flanco, distensión del abdomen, anorexia, cansancio y náuseas. Afirma que su orina es turbia y que cree que hay algo de sangre visible en ella. Su madre, su abuelo materno y 2 tíos murieron cuando tenían menos de 50 años de edad por enfermedad renal, pero nadie de su familia se ha hecho pruebas genéticas. La valoración muestra incremento de la circunferencia de la cintura, riñones agrandados, edema de los pies leve (1+) y dolor bilateral en los flancos. Sus signos vitales son los siguientes: temperatura, 37,8 °C; presión arterial, 145/92 mm Hg (indicativa de hipertensión); pulso, 92/min y frecuencia respiratoria, 14/min. Los valores notables (anómalos) de la química sanguínea incluyen: nitrógeno ureico en sangre (NUS), 45 mg/dl (normal, 8 mg/dl a 20 mg/dl); creatinina, 2,0 mg/dl (normal, 0,3 mg/dl a 1,2 mg/dl) y sodio sérico, 147 mEq/l (normal, 135 mEq/l a 145 mEq/l). Su muestra de orina muestra proteínas muy altas (+1) y presencia de eritrocitos. Las pruebas genéticas revelan una mutación en el gen *PKD1*, una causa común de nefropatía poliquística del adulto. El diagnóstico del Sr. Reterez se estudia en el capítulo 41.

Estructura y función de los riñones

38

Sheila Grossman

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES
- Estructura macroscópica y ubicación
- Suministro sanguíneo renal
- Nefrona
  - *Glomérulo*
  - *Componentes tubulares de la nefrona*
- Formación de la orina
  - *Filtración glomerular*
  - *Reabsorción y secreción tubular*
  - *Regulación de la concentración de orina*
- Regulación del flujo sanguíneo renal
  - *Mecanismos de control neural y humoral*
  - *Mecanismos de autorregulación*
  - *Efecto del incremento de proteínas y carga de glucosa*
- Funciones de eliminación de los riñones
  - *Depuración renal*
  - *Regulación de la eliminación de sodio y potasio*
  - *Regulación de pH*
  - *Eliminación de iones orgánicos dependiente del pH*
  - *Eliminación de ácido úrico*
  - *Eliminación de urea*

Eliminación de fármacos
Funciones renales endocrinas
Mecanismo renina-angiotensina-aldosterona
Eritropoyetina
Vitamina D
Acción de los diuréticos
Diuréticos que bloquean la reabsorción de sodio
Diuréticos osmóticos
PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL
Pruebas urinarias
Velocidad de filtración glomerular
Pruebas sanguíneas
Creatinina sérica
Nitrógeno ureico en sangre
Cistoscopia
Ecografía
Estudios radiológicos y otros estudios de imágenes

Los riñones son órganos extraordinarios. Cada uno es más pequeño que el puño de una mano, pero en un solo día, los 2 órganos procesan alrededor del 22% al 25% del gasto cardíaco, es decir, 1 100 ml/min[1, 2]. Como parte de sus funciones, los riñones filtran sustancias fisiológicamente esenciales, como iones de sodio (Na^+) y potasio (K^+), de la sangre y reabsorben de forma selectiva las sustancias que son necesarias para mantener la composición normal de los líquidos corporales internos. Las sustancias que no son necesarias o de las que hay un exceso, pasan a la orina. Para regular el volumen y la composición de los líquidos corporales, los riñones realizan funciones excretoras y endocrinas. El mecanismo renina angiotensina participa en la regulación de la presión arterial y el mantenimiento del volumen sanguíneo circulante, y la eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos[2]. En este capítulo, el análisis se centra en la estructura y función de los riñones y las pruebas de función renal.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar por qué el riñón recibe un porcentaje tan grande del gasto cardíaco y describir los mecanismos para la regulación del flujo sanguíneo renal.
- Describir la estructura y función del glomérulo y los componentes tubulares de la nefrona en términos de regulación de la composición del compartimiento de líquido extracelular.
- Describir cómo el riñón produce orina concentrada o diluida.

Estructura macroscópica y ubicación

Los riñones son un par de órganos en forma de frijol que se encuentran afuera de la cavidad peritoneal en la parte posterior del abdomen superior, uno a cada lado de la columna vertebral a nivel de las vértebras 12ª torácica y 3ª lumbar (figura 38-1)[1]. En condiciones normales, el riñón derecho se sitúa más abajo que el izquierdo, al parecer debido a la posición del hígado. En el adulto, cada riñón mide alrededor de 10 cm a 12 cm de largo, 5 cm a 6 cm de ancho y 2,5 cm de profundidad, y pesa entre 113 g y 170 g[1]. El borde medial del riñón está indentado por una fisura profunda llamada *hilio*. Es ahí por donde los vasos sanguíneos y los nervios entran al riñón y salen de él. El uréter, que conecta los riñones con la vejiga, también entra al riñón en el hilio[2].

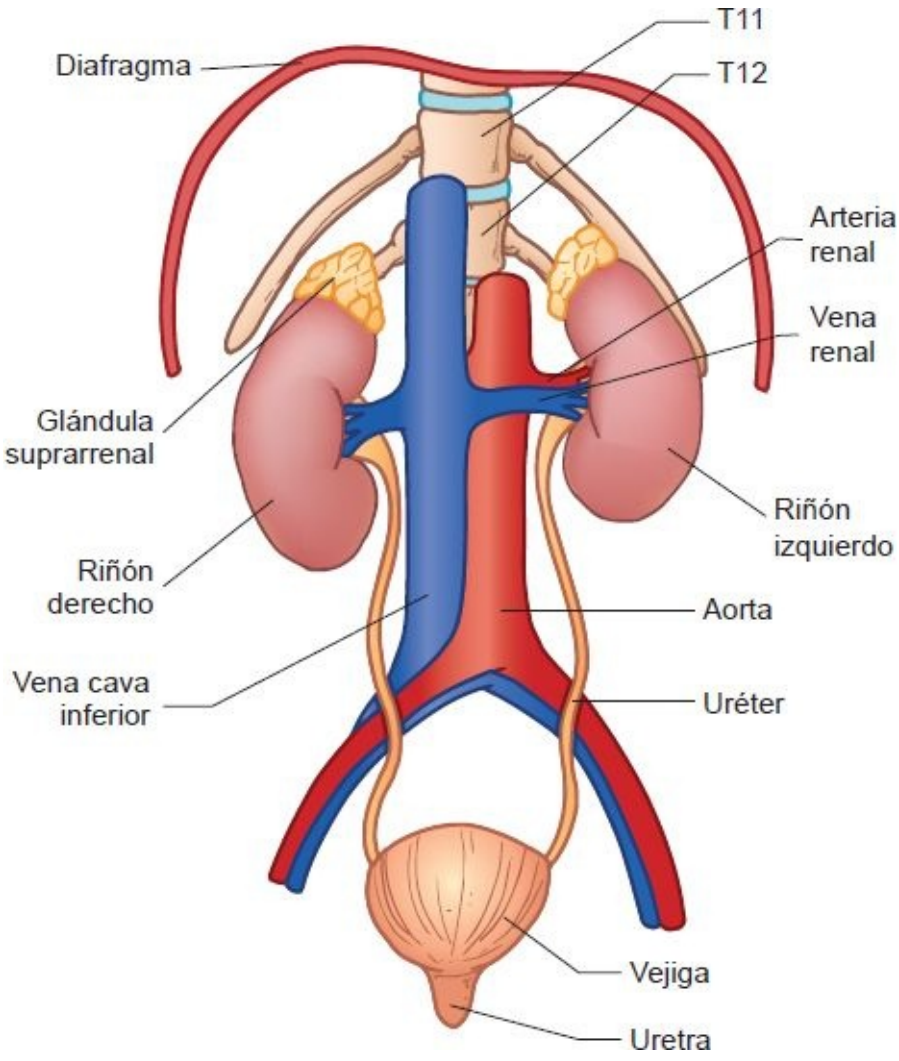


FIGURA 38-1 • Riñones, uréteres y vejiga (el riñón derecho suele estar más abajo que el izquierdo).

El riñón es una estructura multilobular compuesta entre 8 y 18 lóbulos[2]. Cada lóbulo se compone de nefronas, que son las unidades funcionales del riñón. Cada riñón contiene cerca de 800 000 a 1 000 000 nefronas[2]. Cada nefrona tiene un glomérulo que filtra la sangre y un sistema de estructuras tubulares que reabsorben de modo selectivo material del filtrado que regresa a la sangre y secreta materiales que están en la sangre en el filtrado cuando la orina está formándose. En un corte longitudinal, el riñón se divide en una corteza externa y una médula interna (figura 38-2). La corteza, la cual es pardo rojizo, contiene los glomérulos y túbulos contorneados de la nefrona y vasos sanguíneos. La médula consta de masas de forma cónica de color claro: las pirámides renales. Las columnas de la corteza que se prolongan a la médula dividen las pirámides renales. Cada pirámide, bloqueada por una región de corteza, forma un lóbulo renal. Los ápices de las pirámides forman las papilas

(de 8 a 18 por riñón, que corresponden a la cantidad de lóbulos), las cuales están perforadas por las aberturas de los conductos colectores[2]. La pelvis renal es una estructura ancha en forma de embudo en el extremo superior del uréter. Está formada por los cálices o estructuras en forma de copa que drenan las mitades superior e inferior del riñón[1, 2].

El riñón está cubierto por una cápsula fibrosa externa y rodeado por una masa de tejido conectivo graso, en especial en sus extremos y bordes. El tejido adiposo protege el riñón de los golpes mecánicos y ayuda, junto con los vasos sanguíneos y la fascia, a mantenerlo en su lugar. Aunque los riñones están relativamente bien protegidos, pueden magullarse por golpes en el bajo vientre o por compresión entre las costillas inferiores y el íleo. Los riñones se ubican fuera de la cavidad peritoneal. Por lo tanto, las lesiones y la rotura no representan la misma amenaza de afectación peritoneal que en otros órganos como hígado o bazo.

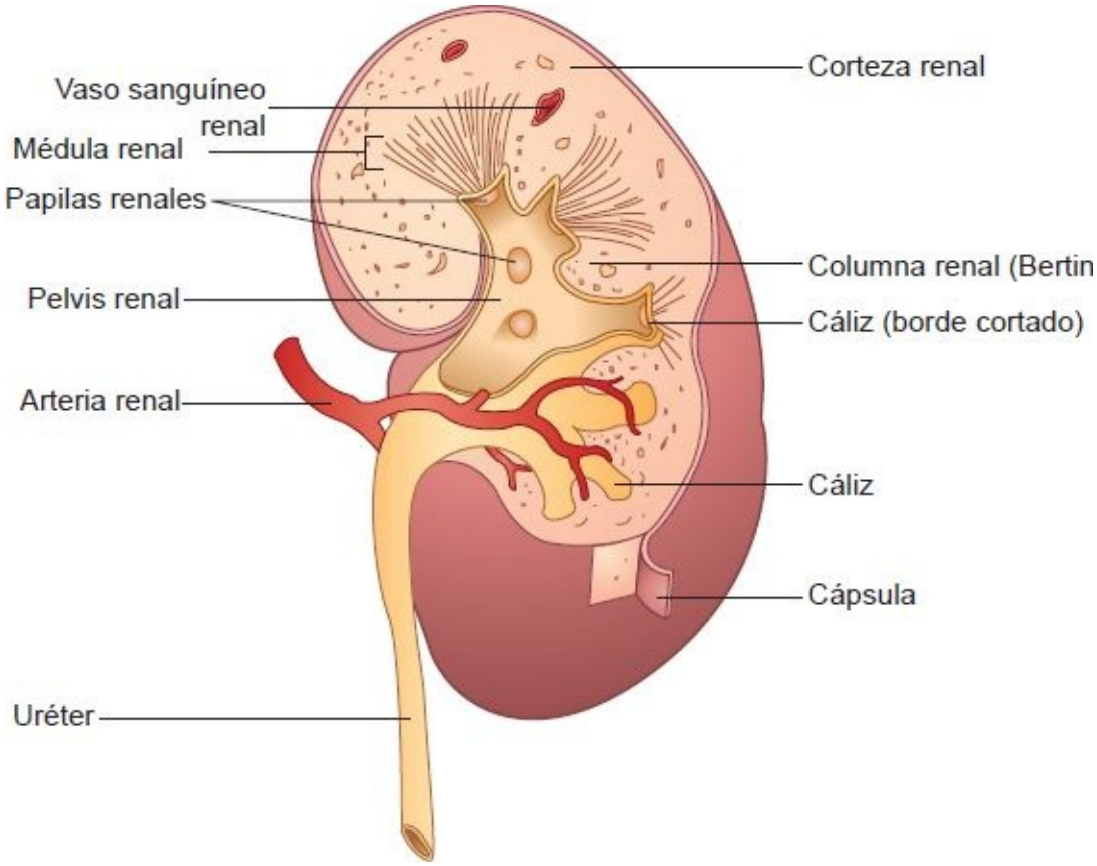


FIGURA 38-2 • Estructura interna del riñón.

Suministro sanguíneo renal

Una sola arteria que sale de cada lado de la aorta abastece cada riñón. Cuando la arteria renal se aproxima al riñón, se divide en 5 segmentos arteriales que entran al hilio renal. En el riñón, cada segmento de arteria se ramifica en varias arterias lobulares que nutren las partes superior, media e inferior del riñón[2]. Las arterias lobulares vuelven a subdividirse para formar las arterias interlobulares en el nivel de la unión corticomedular (figura 38-3). Estas arterias dan lugar a ramificaciones, las arterias arciformes, las cuales forman un arco en la parte superior de las pirámides. Las arterias interlobulares pequeñas se irradian desde las arterias arciformes para abastecer la corteza renal. Las arteriolas aferentes que nutren los glomérulos surgen de las arterias intralobulares[3].

Casi todo el flujo sanguíneo para los riñones pasa a través de la corteza, pero menos de 10% se dirige a la médula y sólo aproximadamente 1% va a las papilas[2]. En condiciones de poca perfusión o mayor estimulación del sistema nervioso simpático, el flujo sanguíneo se redistribuye lejos de la corteza hacia la médula. Esta redistribución de flujo sanguíneo reduce la filtración glomerular mientras mantiene la capacidad renal para concentrar orina, un factor importante durante padecimientos como el *shock*.

Nefrona

Cada riñón está compuesto por más de 1 millón de unidades funcionales pequeñísimas, muy bien organizadas, llamadas *nefronas* (figura 38-4A)[2]. El riñón no tiene la capacidad para regenerar las nefronas. Por lo tanto, con la edad, hay un decremento generalizado en el funcionamiento de las nefronas[2]. En efecto, los adultos tienden a perder alrededor de 10% de sus nefronas cada década a partir de los 40 años de edad[2].

Cada nefrona consiste en un glomérulo, un túbulo contorneado proximal, un asa de Henle, un túbulo contorneado distal y un conducto colector. La sangre se filtra en el glomérulo. En el túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y conducto colector, el agua, los electrolitos y otras sustancias necesarias para mantener la constancia del ambiente interno se reabsorben hacia el torrente sanguíneo, en tanto que otros materiales innecesarios se secretan en el filtrado tubular para su eliminación.

Las nefronas pueden agruparse de manera general en 2 categorías: nefronas corticales y nefronas yuxtamedulares. Las nefronas corticales conforman alrededor de 85% de las nefronas y se originan en la parte superficial de la corteza[2] (figura 38-4B). Las nefronas corticales tienen asas de

Henle cortas y gruesas que penetran poco en la médula. El restante 15% lo constituyen *nefronas yuxtamedulares*[2]. Estas nefronas se originan a mayor profundidad en la corteza y tienen asas de Henle más grandes y más delgadas que atraviesan por completo la médula. Las nefronas yuxtamedulares se relacionan de modo estrecho con la concentración urinaria[2].

Dos sistemas capilares nutren las nefronas: el glomérulo y la red capilar peritubular (figura 38-4A). El *glomérulo* es un sistema de filtración capilar de alta presión único que se localiza entre 2 arteriolas, las arteriolas aferente y eferente. Como las arteriolas son vasos de alta resistencia y el diámetro de la arteriola aferente es mayor que el de la arteriola eferente, la presión arterial en el glomérulo es en extremo alta para un lecho capilar y fuerza con facilidad líquidos y solutos para que salgan de la sangre y entren a los capilares glomerulares a lo largo de toda su longitud[2]. Los *capilares peritubulares* se originan en la arteriola eferente. Son vasos de baja presión que están adaptados para reabsorber más que para filtrar[2]. Estos capilares rodean todas las partes de los túbulos, una organización que permite el movimiento rápido de solutos y agua entre el líquido en el lumen y la sangre en los capilares. En la parte más profunda de la corteza renal, las arteriolas eferentes que nutren los glomérulos yuxtaglomerulares también se continúan dentro de los vasos largos enrollados de pared delgada llamados *vasa recta*[2]. Estos vasos acompañan las largas asas de Henle en la porción renal medular para ayudar al intercambio de sustancias que fluyen hacia adentro y hacia afuera de esa parte del riñón[2]. Los capilares peritubulares se reúnen para formar los canales venosos por los que la sangre sale de los riñones y se vacía en la vena cava inferior[2].

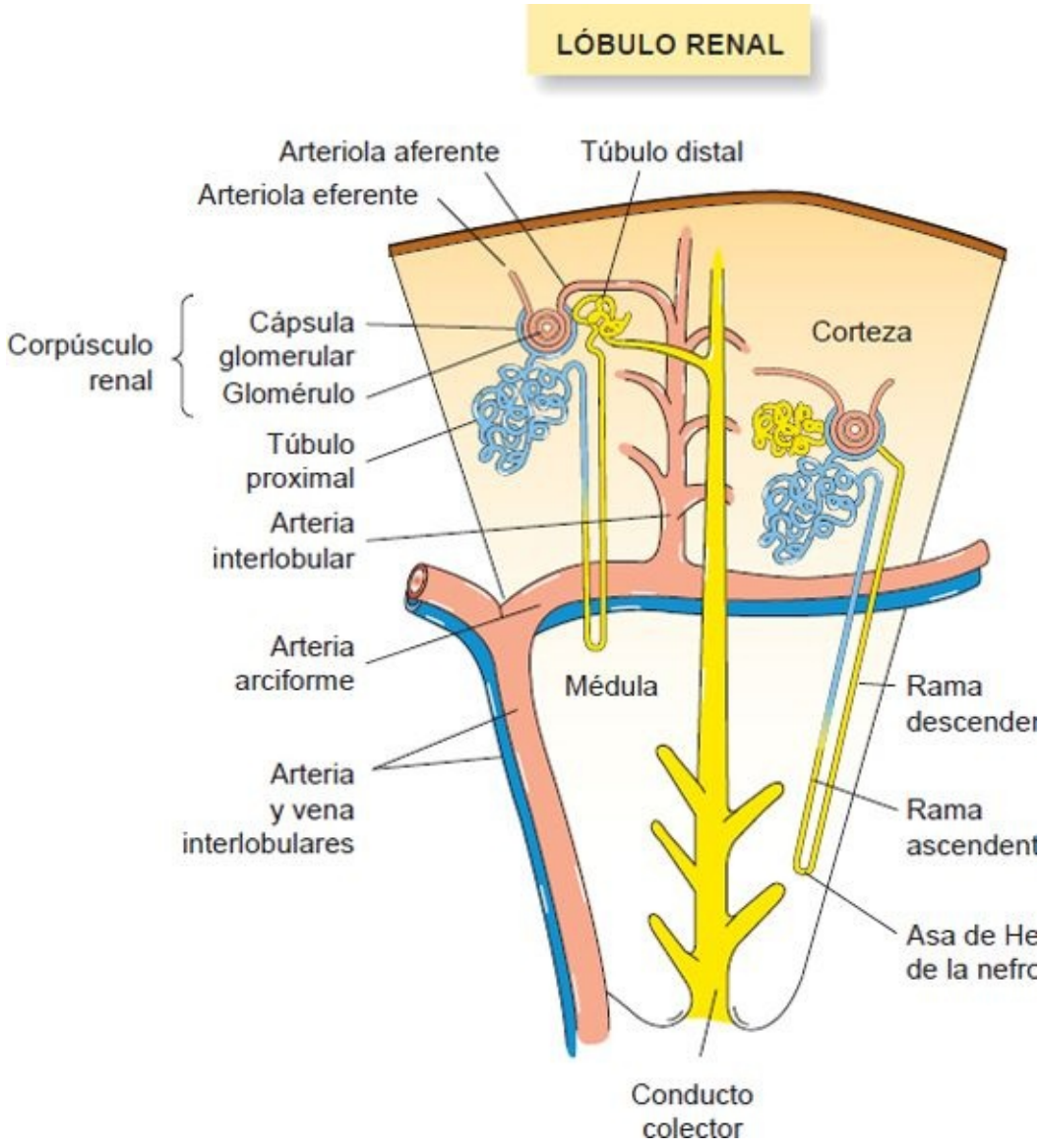


FIGURA 38-3 • Riego arterial al riñón (de Rubin E., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 754). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

NEFRONAS

- Las células son capaces de adaptarse a demandas crecientes de trabajo o amenazas a su supervivencia mediante el cambio de tamaño (atrofia e hipertrofia), número (hiperplasia) y forma (metaplasia).

- La adaptación celular normal ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa una vez que la necesidad de adaptación ha desaparecido.

Glomérulo

Consiste en un haz de capilares cubiertos por una cápsula de doble pared delgada llamada *cápsula de Bowman*[2]. La sangre entra a los capilares glomerulares desde la arteriola aferente y sale de los mismos hasta la arteriola eferente, que conduce a los capilares peritubulares. El líquido y las partículas procedentes de la sangre se filtran a través de la membrana capilar hasta un espacio lleno de líquido en la cápsula de Bowman, llamado *espacio de Bowman*. La parte de la sangre que se filtra en el espacio de la cápsula se denomina *filtrado*[2]. La masa de capilares y su cápsula epitelial circundante se conoce como *corpúsculo renal* (figura 38-5A)[2].

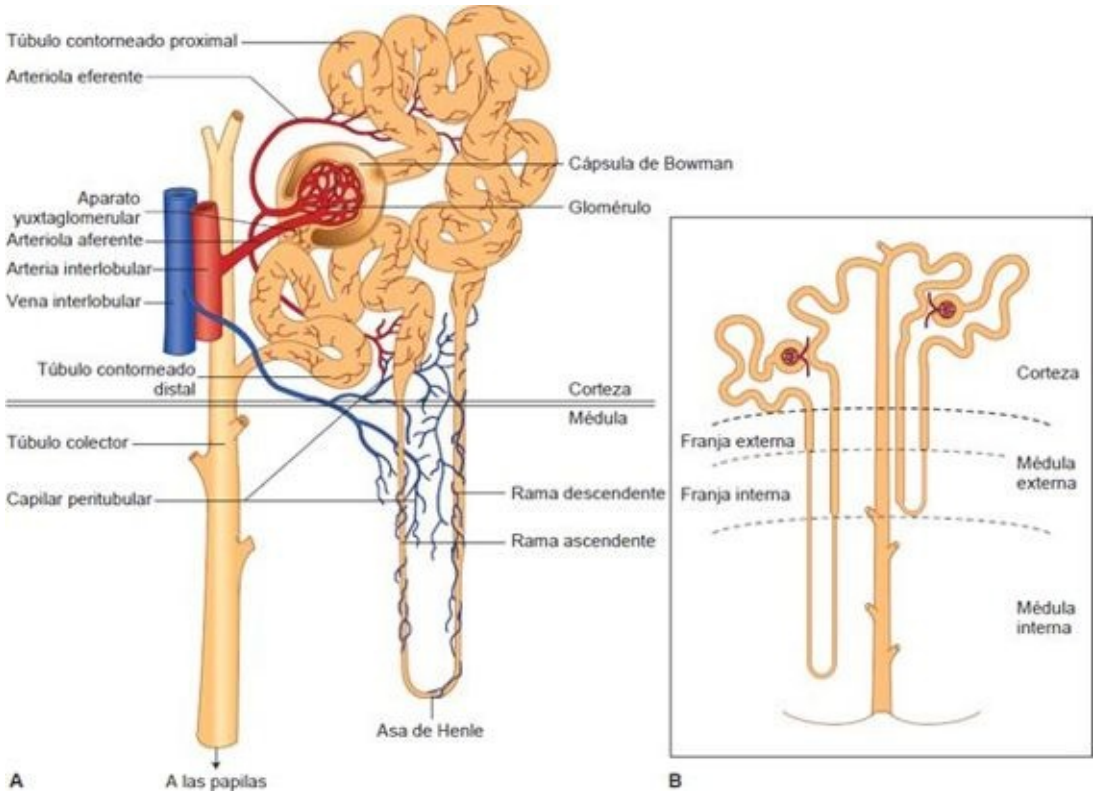


FIGURA 38-4 • (**A**) Nefrona en la que se ilustran las estructuras glomerulares y tubulares junto con el riego sanguíneo. (**B**) Comparación de diferencias en la ubicación de las estructuras tubulares de las nefronas corticales y yuxtamedulares.

La membrana capilar glomerular está compuesta por 3 capas:

1. Capa capilar endotelial.
2. Membrana basal.
3. Capa epitelial y capsular de una sola célula (figura 38-5B).

La capa endotelial reviste el glomérulo y es la interface con la sangre conforme se desplaza por los capilares. Esta capa contiene muchas pequeñas perforaciones llamadas *fenestraciones*[4].

La capa epitelial que cubre el glomérulo se continúa con el epitelio que reviste la cápsula de Bowman. Las células de la capa epitelial tienen estructuras inusuales similares a pulpos que poseen una gran cantidad de extensiones o *podocitos*, los cuales están incrustados en la membrana basal (figura 38-5B). Estos podocitos forman *poros* a través de los cuales pasa el filtrado glomerular[4].

La membrana basal consiste en una red acelular homo-génea de fibras de colágeno, glucoproteínas y mucopolisacáridos (figura 38-5C). Las capas endotelial y epitelial del capilar glomerular tienen estructuras porosas y por consiguiente la membrana basal determina la permeabilidad de la membrana capilar glomerular. Los espacios entre las fibras que conforman la membrana basal son como los poros de un filtro y determinan la barrera del glomérulo permeable dependiente de las dimensiones. Por lo general, el tamaño de los poros de la membrana basal evita que los eritrocitos y las proteínas plasmáticas atraviesen la membrana glomerular y lleguen al filtrado. Hay evidencia de que el epitelio desempeña una función principal en la producción de los componentes de la membrana basal y es probable que las células epiteliales participen en la formación de material nuevo de la membrana basal durante toda la vida. Las alteraciones en la estructura y función de la membrana basal glomerular son las causas de la fuga de proteínas y elementos sanguíneos en el filtrado que se observa en muchas formas de enfermedad glomerular[2].

Otro componente importante del glomérulo es el *mesangio*[4]. En algunas áreas, el endotelio capilar y la membrana basal no rodean por completo cada capilar. En lugar de eso, las células mesangiales, las cuales están entre los haces o mechones de capilares, proporcionan sostén al glomérulo en estas áreas (figura 38-5B)[4]. Las células mesangiales producen una sustancia intercelular similar a la de la membrana basal. Esta sustancia reviste las células endoteliales donde no están cubiertas por la membrana basal[4]. Las células mesangiales tienen propiedades fagocíticas y eliminan materiales macromoleculares que entran a los espacios intercapilares. Las células

mesangiales exhiben también propiedades contráctiles en respuesta a sustancias neurohumorales y se supone que contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo a través del glomérulo. En los glomérulos normales, el área mesangial es angosta y contiene sólo una pequeña cantidad de células. La hiperplasia mesangial y una mayor matriz mesangial se presentan en algunas enfermedades glomerulares[4].

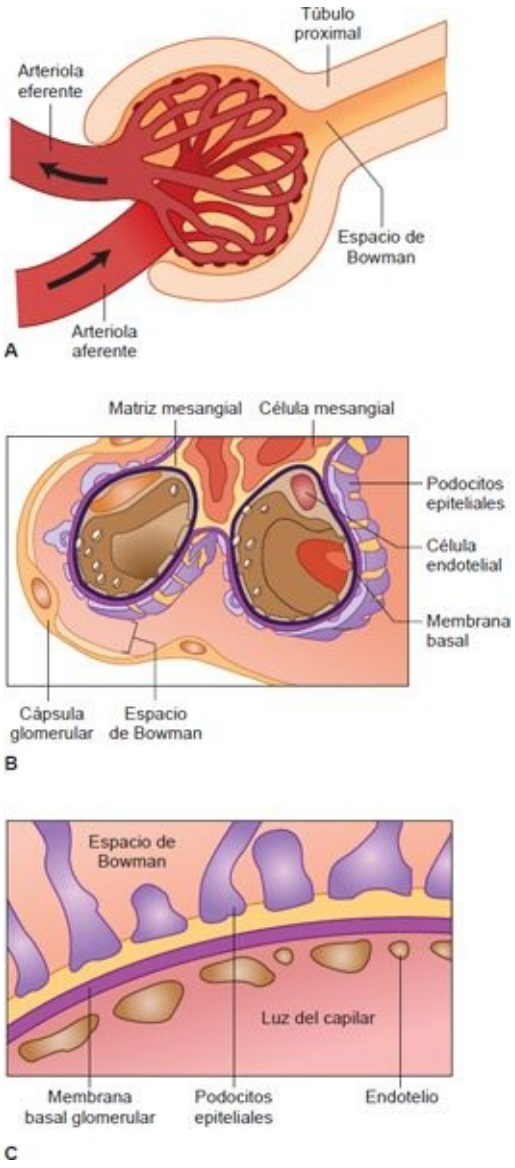


FIGURA 38-5 • Corpúsculo renal. (**A**) Estructuras del glomérulo. (**B**) Corte transversal de la membrana glomerular en el que se muestra la posición del endotelio, la membrana basal y los podocitos epiteliales. (**C**) Posición de las células mesangiales en relación con las asas capilares y la cápsula de Bowman.

Componentes tubulares de la nefrona

Según se estableció antes, el túbulo de la nefrona se divide en 4 segmentos:

1. Un segmento muy enrollado que se llama *túbulo contorneado proximal*, el cual drena la cápsula de Bowman.
2. Una estructura fina en forma de asa denominada *asa de Henle.*
3. Una parte distal enrollada llamada *túbulo contorneado distal.*
4. Un *túbulo colector*, el cual se une con varios túbulos para recolectar el filtrado[4].

El filtrado atraviesa cada uno de estos segmentos antes de llegar a la pelvis renal.

El túbulo proximal es una estructura muy enrollada que se introduce en la pelvis renal para convertirse en el extremo descendente del asa de Henle. El asa de Henle ascendente regresa a la región del corpúsculo renal, donde se transforma en el túbulo distal[4]. El túbulo contorneado distal, que inicia en el complejo yuxtaglomerular, se divide en 2 segmentos: el *segmento diluido* y el *túbulo distal final*. El túbulo distal final se fusiona con el túbulo colector. Como el túbulo distal, el túbulo colector se divide en 2 segmentos: el *túbulo colector cortical* y el *túbulo colector medular interno*[4].

En todo su curso, el túbulo está compuesto por una sola capa de células epiteliales que yacen sobre una membrana basal. La estructura de las células epiteliales varía con la función tubular. Las células del túbulo proximal tienen una estructura vellosa fina que incrementa el área superficial para la reabsorción. También son ricas en mitocondrias, lo cual apoya los procesos de transporte, al igual que la capa epitelial del segmento del asa de Henle, actividad que indica actividad metabólica y función de reabsorción mínimas[4].

Formación de la orina

La formación de orina implica la filtración de sangre por el glomérulo para formar un *ultrafiltrado de orina* y la reabsorción tubular de electrolitos y nutrientes necesarios para mantener la constancia del ambiente interno mientras se eliminan los materiales de desecho.

Filtración glomerular

La formación de orina inicia con la filtración de plasma esencialmente libre de proteínas a través de los capilares glomerulares en el espacio de Bowman. El movimiento de líquido a través de los capilares glomerulares está determinado

por los mismos factores (es decir, presión de filtración capilar, presión osmótica coloidal y permeabilidad capilar) que influyen en el movimiento de líquidos a través de otros capilares en el organismo[2]. El filtrado glomerular tiene una composición química similar a la del plasma, pero casi no contiene proteínas porque las moléculas grandes no cruzan con facilidad la pared glomerular. Cada minuto se forman alrededor de 125 ml de filtrado[4]. Esto se denomina *velocidad de filtración glomerular* (VFG). Ésta varía desde unos pocos mililitros por minuto hasta tanto como 200 ml/min. El adulto promedio tiene una VFG de 125 ml/min o 180 l/día[2].

La ubicación del glomérulo entre 2 arteriolas permite mantener un sistema de filtración a alta presión. La presión de filtración capilar (alrededor de 60 mm Hg) en el glomérulo es aproximadamente de 2 a 3 veces más alta que la de otros lechos capilares corporales. La presión de filtración y la VFG están reguladas por la constricción y el relajamiento de las arteriolas aferente y eferente. La constricción de la arteriola eferente incrementa tanto la resistencia al flujo de salida desde los glomérulos como la presión glomerular y la VFG. La constricción de la arteriola aferente causa una disminución del flujo de la sangre renal, la presión de filtración glomerular y la VFG[2]. Las arteriolas aferente y eferente están inervadas por el sistema nervioso simpático y son sensibles a hormonas vasoactivas, como angiotensina II. Durante períodos de estimulación simpática intensa, como el *shock*, la constricción de la arteriola aferente produce un decremento notable del flujo de sangre renal y, por consiguiente, de la presión de filtración glomerular. Por lo tanto, el gasto urinario puede caer a casi cero[2].

Reabsorción y secreción tubular

De la cápsula de Bowman, el filtrado glomerular se desplaza hacia los segmentos tubulares de la nefrona. En su movimiento por el lumen, el transporte tubular de agua y solutos cambia de forma considerable el filtrado glomerular. El transporte tubular puede dar como resultado reabsorción de sustancias del líquido tubular a los capilares peritubulares o secreción de sustancias al líquido tubular de la sangre de los capilares peritubulares[2] (figura 38-6).

Los mecanismos básicos de transporte a través de la membrana celular del epitelio tubular son similares a los de otras membranas celulares en el cuerpo e incluyen mecanismos de transporte activo y pasivo. El agua y la urea se absorben pasivamente a lo largo de gradientes de concentración. Los iones de sodio, K^+, cloruro (Cl^-), calcio (Ca^{++}) y fosfato (PO^-_4), así como urato,

glucosa y aminoácidos se reabsorbe mediante mecanismos de transporte activo primario y secundario para atravesar la membrana tubular. En condiciones normales, sólo alrededor de 1 ml de los 125 ml de filtrado glomerular que se forma cada minuto es excretado en la orina[2]. Los otros 124 ml se reabsorben en los túbulos. Esto significa que el gasto urinario promedio se aproxima a 60 ml/h.

Las células tubulares renales tienen 2 superficies membranosas a través de las cuales tienen que pasar las sustancias conforme son reabsorbidas del líquido tubular. La membrana externa que se extiende adyacente al líquido intersticial se denomina *membrana basolateral* y el lado que está en contacto con el lumen y el filtrado tubular se llama *membrana luminal*[4]. En la mayor parte de los casos, las sustancias pasan del filtrado tubular a la célula tubular por un gradiente de concentración, pero requieren transporte facilitado o sistemas portadores para cruzar la membrana basolateral hasta el líquido intersticial, donde son absorbidas en los capilares peritubulares.

La mayor parte de la energía que el riñón utiliza es para los mecanismos de transporte activo de sodio que facilitan la reabsorción de sodio y el cotransporte de otros electrolitos, y sustancias como glucosa y aminoácidos. Éste se denomina *transporte activo secundario* o *cotransporte* (figura 38-7). El transporte activo secundario se basa en la bomba dependiente de energía de Na^+/K^+-trifosfato de adenosina (ATPasa) en el lado basolateral de las células renales tubulares[2]. La bomba conserva una concentración baja de sodio intracelular que facilita el movimiento pendiente abajo, es decir, de una concentración más alta a una más baja, del sodio procedente del filtrado a través de la membrana luminal. El cotransporte utiliza un sistema portador en el que el movimiento pendiente abajo de una sustancia como el sodio se acopla con el movimiento pendiente arriba (es decir, de una concentración inferior a una superior) de otra sustancia, como glucosa o aminoácido. Unas cuantas sustancias, como el ion hidrógeno (H^+), se secretan en el túbulo utilizando contratransporte, en el cual el movimiento de una sustancia, como el sodio, posibilita el movimiento de una segunda sustancia en la dirección opuesta[2].

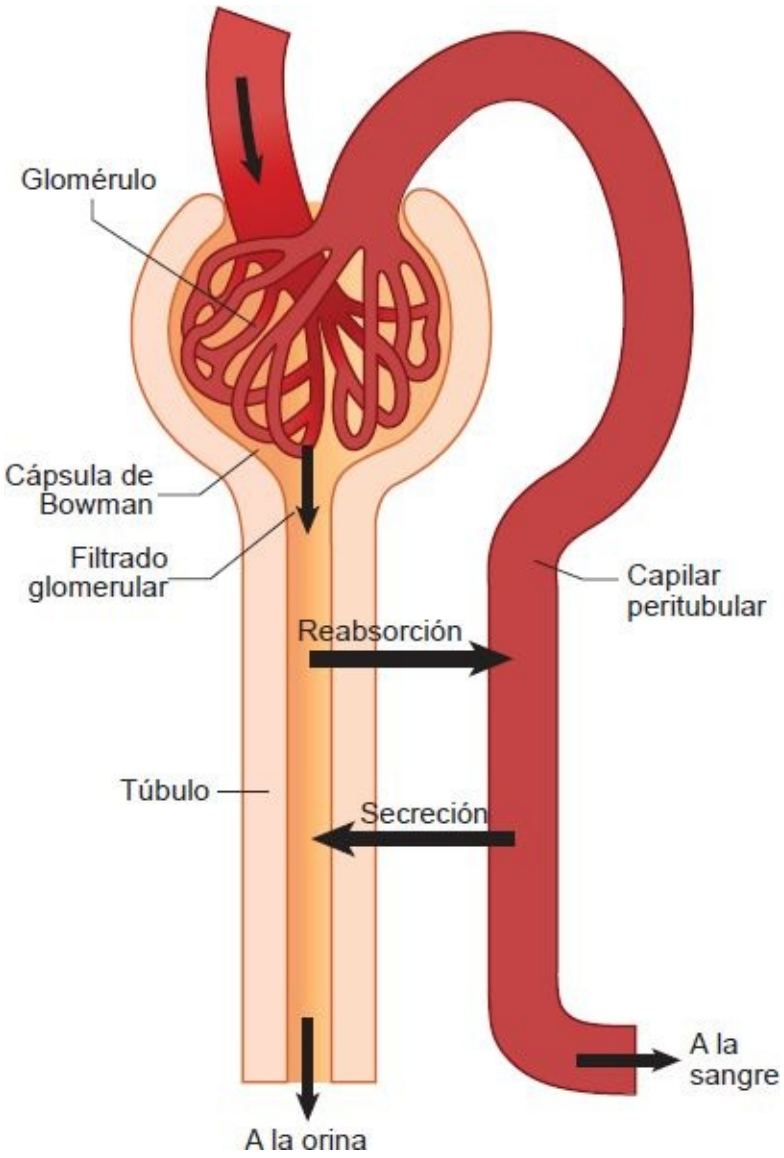


FIGURA 38-6 • Reabsorción y secreción de sustancias entre los túbulos renales y los capilares peritubulares.

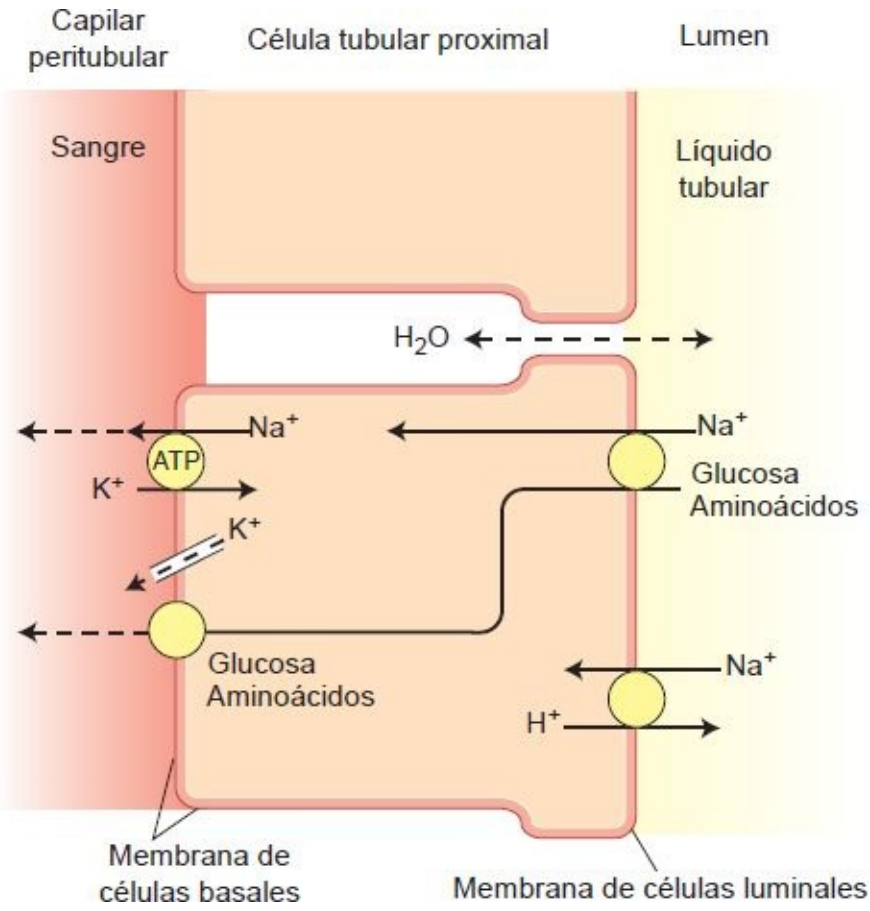


FIGURA 38-7 • Mecanismo de transporte secundario activo o cotransporte de glucosa y aminoácidos en el túbulo proximal. La bomba de sodio-potasio dependiente de energía en la superficie basolateral de la célula mantiene un gradiente intracelular bajo que facilita el movimiento pendiente abajo de sodio y glucosa o de aminoácidos (cotransporte) desde el lumen a la célula tubular y luego al capilar peritubular.

Túbulo proximal. Alrededor de 65% de todos los procesos de reabsorción y secreción que se efectúan en el sistema tubular tiene lugar en el túbulo proximal. Ahí casi se completa la reabsorción de sustancias nutritivas importantes, como glucosa, aminoácidos, lactato y vitaminas solubles en agua (figura 38-8). Entre el 65% y el 80% de los electrolitos como Na^+, K^+, Cl^- y bicarbonato (HCO_3^-) se reabsorbe[2]. Cuando estos solutos entran a las células del túbulo, su concentración en el lumen disminuye, con lo que hay un gradiente de concentración para la reabsorción osmótica de agua y urea. El túbulo proximal es muy permeable al agua y el movimiento osmótico de ésta es tan rápido que la diferencia de concentración de solutos en cada lado de la membrana raras veces es más de unos pocos miliosmoles[2].

Muchas sustancias, como la glucosa, se filtran libremente en el glomérulo y son reabsorbidas por mecanismos portadores de cotransporte dependiente de

energía. La cantidad máxima de sustancia que estos sistemas de transporte pueden reabsorber por unidad de tiempo se llama *transporte máximo*. El transporte máximo se relaciona con la cantidad de proteínas que están disponibles para transportarse y suele ser suficiente asegurar que toda la sustancia filtrada como la glucosa se absorba, en lugar de eliminarse por la orina. La concentración plasmática a la que la sustancia aparece en la orina se llama *umbral renal*. En ciertas circunstancias, la cantidad de sustancia filtrada en el glomérulo excede el transporte máximo. Por ejemplo, cuando la concentración de glucosa en sangre es alta en la diabetes mellitus sin control, la cantidad que se filtra en el glomérulo a menudo excede el transporte máximo (alrededor de 320 mg/min) y la glucosa se vierte en la orina[2].

Además de *reabsorber* solutos y agua, las células del túbulo proximal también *secretan* cationes y aniones orgánicos en el filtrado urinario (figuras 38-6 y 38-8). Muchos de estos cationes y aniones orgánicos son productos finales del metabolismo (p. ej., urato y oxalato) que circulan en el plasma. El túbulo proximal también secreta compuestos orgánicos exógenos, como penicilina, ácido acetilsalicílico y morfina. Muchos de estos compuestos se unen a proteínas plasmáticas y no se filtran con libertad en el glomérulo. Por lo tanto, la excreción por filtración simple sólo elimina una pequeña parte de estas sustancias con potencial tóxico para el cuerpo[2].

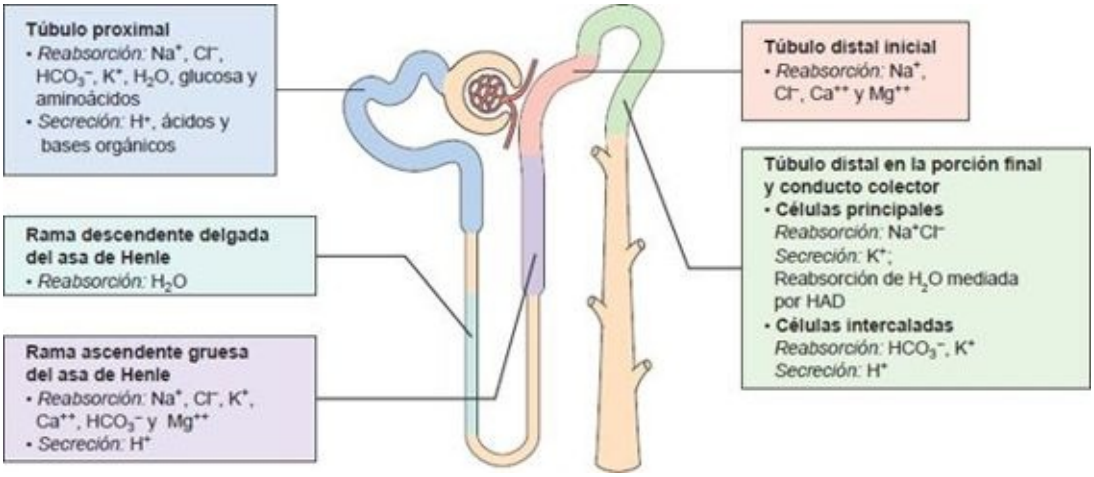


FIGURA 38-8 • Sitios de reabsorción de agua peritubular (H_2O), glucosa, aminoácidos, Na^+ (sodio), Cl^- (cloruro), HCO^{3-} (bicarbonato), K^+ (potasio), Ca^{++} (calcio) y Mg^{++} (magnesio), y secreción de ácidos y bases orgánicos, H^+ (hidrógeno) y K^+.

El asa de Henle. El asa desempeña una función importante en el control de la concentración de la orina. Lo hace creando una alta concentración de

partículas con actividad osmótica en el intersticio que rodea los túbulos colectores medulares, donde la hormona antidiurética (HAD) ejerce sus efectos.

El asa de Henle se divide en 3 segmentos: el segmento descendente delgado, el segmento ascendente delgado y el segmento ascendente grueso. El asa de Henle, tomada como un todo, siempre reabsorbe más sodio y cloruro que agua. Esto contrasta con el túbulo proximal, el cual reabsorbe sodio y agua en proporciones iguales. La rama descendente delgada es muy permeable al agua y moderadamente permeable a urea, sodio y otros iones. Conforme el filtrado urinario pasa por la rama descendente, el agua sale del filtrado en el intersticio circundante. Por consiguiente, la osmolalidad del filtrado alcanza su punto más alto en el codo del asa de Henle. En contraste con la rama descendente, la rama ascendente del asa de Henle es impermeable al agua[2]. En este segmento, se reabsorben los solutos, pero el agua no puede seguir y permanece en el filtrado. Como resultado, el filtrado tubular se vuelve más y más diluido, a menudo alcanza una osmolalidad de 100 mosm/kg de H_2O conforme entra al túbulo contorneado distal, en comparación con los 285 mosm/kg de H_2O en el plasma[2]. Esto posibilita la excreción de agua libre del cuerpo. Por esta razón, con frecuencia se le llama *segmento diluido*[2].

El segmento grueso del asa de Henle inicia en la rama ascendente donde las células epiteliales engrosan. Como sucede con la rama ascendente, este segmento es impermeable al agua. El segmento grueso contiene un sistema de cotransporte[4] de $Na^+/K^+/2Cl^-$ (figura 38-9). Este sistema implica el cotransporte de un ion de Na^+ con carga positiva y un ion de K^+ con carga positiva, acompañados de 2 iones Cl^- con carga negativa. El gradiente para la operación de este sistema de cotransporte lo proporciona la bomba ATPasa de Na^+/K^+ basolateral, la cual mantiene una concentración baja de sodio intracelular. Alrededor del 20% al 25% de la carga filtrada de sodio, potasio y cloruro se reabsorbe en la parte gruesa del asa de Henle. El movimiento de estos iones hacia afuera del túbulo conduce a la formación de un potencial de transmembrana que favorece la reabsorción pasiva de cationes divalentes pequeños, como calcio y magnesio[4]. La rama ascendente gruesa del asa de Henle es el lugar de los poderosos diuréticos “de asa” (p. ej., furosemida, que ejerce su acción al inhibir los cotransportadores de $Na^+/K^+/2Cl^-$).

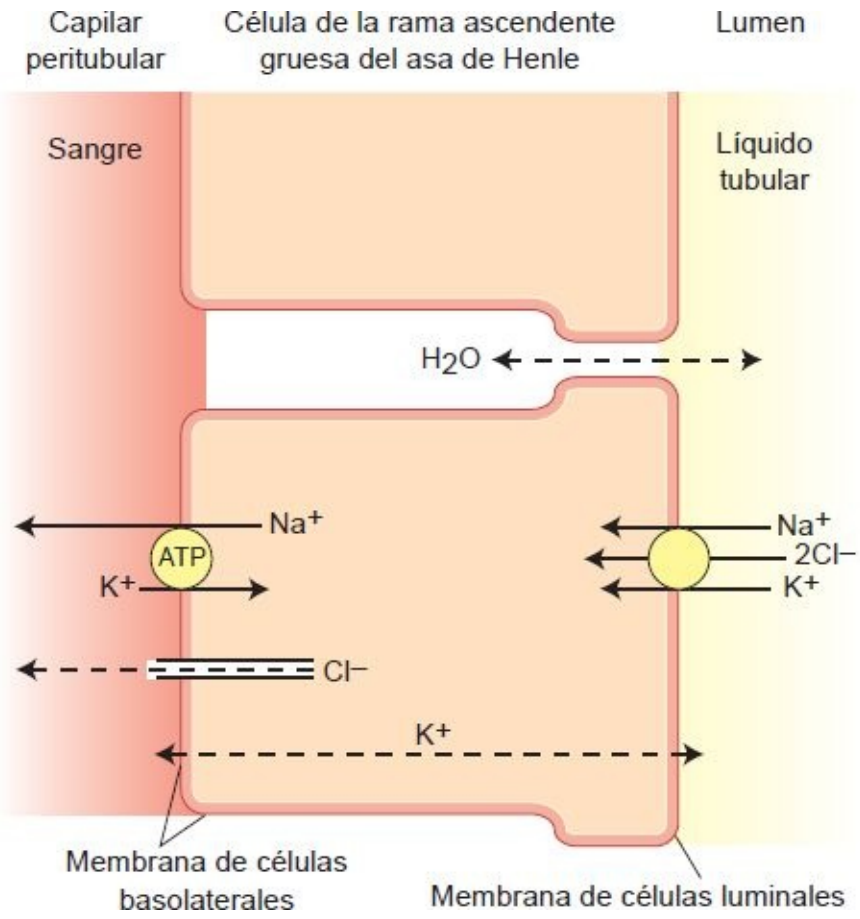


FIGURA 38-9 • Reabsorción de sodio, cloruro y potasio en el segmento grueso del asa de Henle.

Túbulos distales y colectores. Como el asa de Henle ascendente gruesa, el túbulo contorneado distal es relativamente impermeable al agua y la reabsorción de cloruro de sodio de este segmento diluye aún más el líquido tubular. La reabsorción de sodio tiene lugar a través de un mecanismo de cotransporte de Na^+/Cl^-. Aproximadamente 5% de cloruro de sodio filtrado se reabsorbe en esta sección del túbulo. En contraste con la sección gruesa ascendente del asa de Henle, ni CA^{++}, ni Mg^{++} se absorben de forma pasiva en este segmento del túbulo. En lugar de eso, los iones de Ca^{++} se reabsorben de modo activo en un proceso que está regulado en gran medida por la hormona paratiroidea y, tal vez, por la vitamina D. Los diuréticos tiacídicos actúan inhibiendo la reabsorción de cloruro de sodio en este segmento de los túbulos renales.

El túbulo distal final y el túbulo cortical colector son el sitio donde la aldosterona actúa sobre la reabsorción de sodio y la secreción y eliminación de potasio. Si bien, da cuenta sólo del 2% al 5% de la reabsorción de cloruro de sodio este lugar es el principal encargado de determinar la concentración

final de sodio en la orina[2]. El túbulo distal final y el túbulo cortical colector son también el principal sitio donde se regula el potasio que el riñón excreta. Cuando el cuerpo se enfrenta a un exceso de potasio, como en una dieta con alto contenido de este ion, la cantidad de potasio que se secreta en este lugar puede exceder la cantidad que se filtra en el glomérulo.

El mecanismo de la reabsorción de sodio y secreción de potasio en esta sección de la nefrona es diferente de los otros 2 segmentos tubulares. Este segmento tubular se compone de 2 tipos de células: las *células intercaladas*, en las que se reabsorbe potasio y se excreta hidrógeno; y las *células principales*, donde la aldosterona actúa[4]. La secreción de iones de H^+ en el líquido tubular por las células intercaladas se acompaña de la reabsorción de iones de HCO^-_3. Las células intercaladas también son capaces de reabsorber iones de K^+. Las células principales reabsorben Na^+ y facilitan el movimiento de K^+ en el filtrado urinario (figura 38-10). Bajo la influencia de la aldosterona, el sodio se desplaza desde el filtrado urinario a las células principales; de ahí pasa al líquido intersticial circundante y los capilares peritubulares. El potasio se mueve de los capilares peritubulares a las células principales y luego al filtrado urinario[4].

Regulación de la concentración de orina

El riñón es sensible a los cambios de osmolalidad de los líquidos extracelulares y produce orina concentrada o diluida. La capacidad del riñón para responder de esta manera depende del establecimiento de una alta concentración de partículas con actividad osmótica (casi 1 200 mosm/kg de H_2O) en el intersticio de la médula renal y la acción de HAD en la regulación de la permeabilidad al agua de los túbulos colectores medulares circundantes (para entender cómo el riñón concentra la orina)[4].

En aproximadamente la quinta parte de las nefronas yuxtamedulares, las asas de Henle y los capilares especiales en forma de una curva muy cerrada llamados *vasa recta,* descienden en la porción medular del riñón. Allí forman un sistema de contracorriente que controla el movimiento de agua y soluto de modo que el agua se mantiene fuera del área que rodea el túbulo y los solutos son retenidos[4]. El término *contracorriente* se refiere al flujo de líquidos en direcciones opuestas en las estructuras adyacentes. En este caso, hay un intercambio de solutos entre las asas de Henle descendentes y ascendentes adyacentes, y entre las secciones ascendente o descendente de los *vasa recta*. Por estos procesos de intercambio, una alta concentración de partículas con

actividad osmótica (alrededor de 1 200 mosm/kg de H_2O) se reúne en el intersticio de la médula renal. La presencia de estas partículas osmóticamente activas en el intersticio que rodea los túbulos colectores de la médula facilita la reabsorción de agua mediada por HAD[4] (figura 38-11).

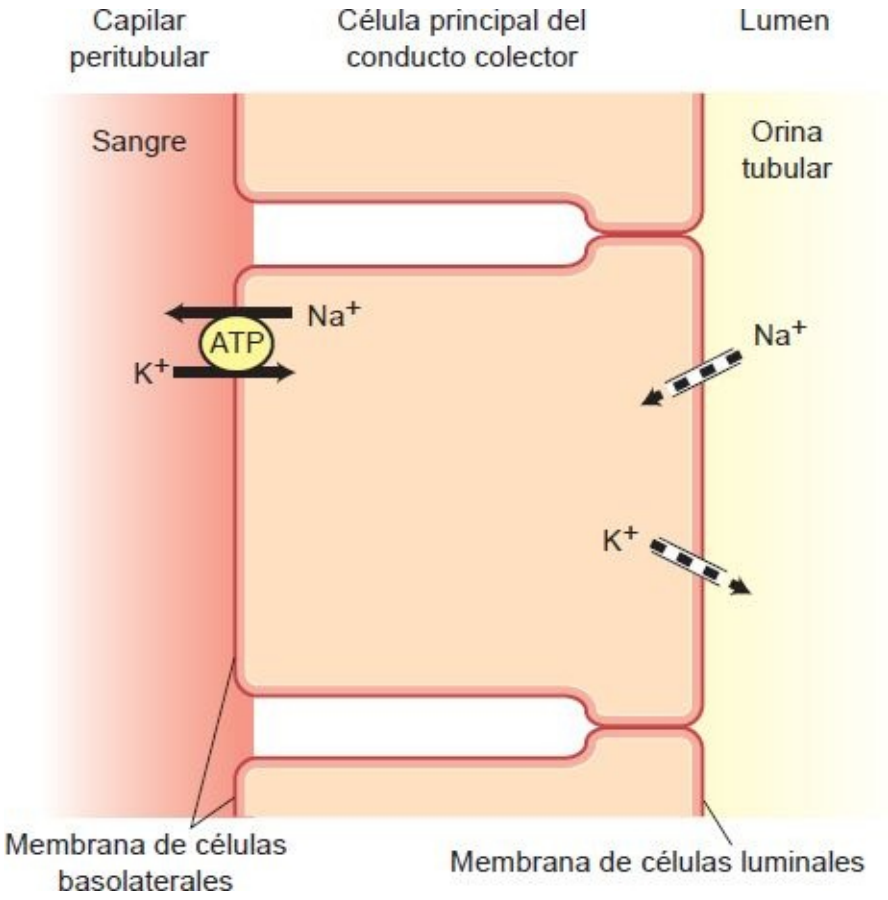


FIGURA 38-10 • Mecanismo de reabsorción de sodio y secreción de potasio en las células principales de los túbulos distal final y colector. La aldosterona actúa aumentando la actividad de la bomba ATPasa de Na^{+}/K^{+} que transporta sodio hacia afuera a través de la membrana basolateral de la célula y hacia la sangre al mismo tiempo que bombea potasio hacia dentro de la célula. La aldosterona también aumenta la permeabilidad al potasio de la membrana luminal.

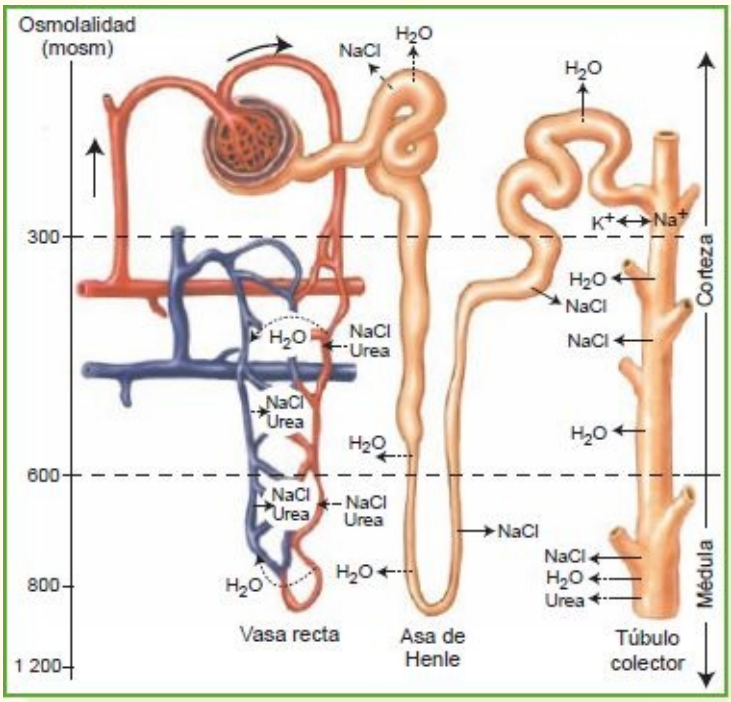
La HAD ayuda en el mantenimiento del volumen de líquido extracelular controlando la permeabilidad de los túbulos colectores de la médula. Los osmorreceptores del hipotálamo detectan que la osmolalidad de los líquidos extracelulares aumenta y estimulan la liberación de HAD de la glándula hipófisis posterior. Al ejercer su efecto, HAD, también conocida como *vasopresina*, se une a receptores en el lado basolateral de las células tubulares[4]. Con la unión de HAD a los receptores de vasopresina, los canales de agua, conocidos como *canales de acuaporina-2*, se mueven al lado luminal de la

membrana de las células tubulares y producen un aumento notable de la permeabilidad al agua. En el lado basolateral de la membrana, el agua sale de la célula tubular hacia el intersticio hiperosmótico de la zona medular, donde entra a los capilares para regresar al sistema vascular[4].

Comprensión

Cómo el riñón concentra la orina

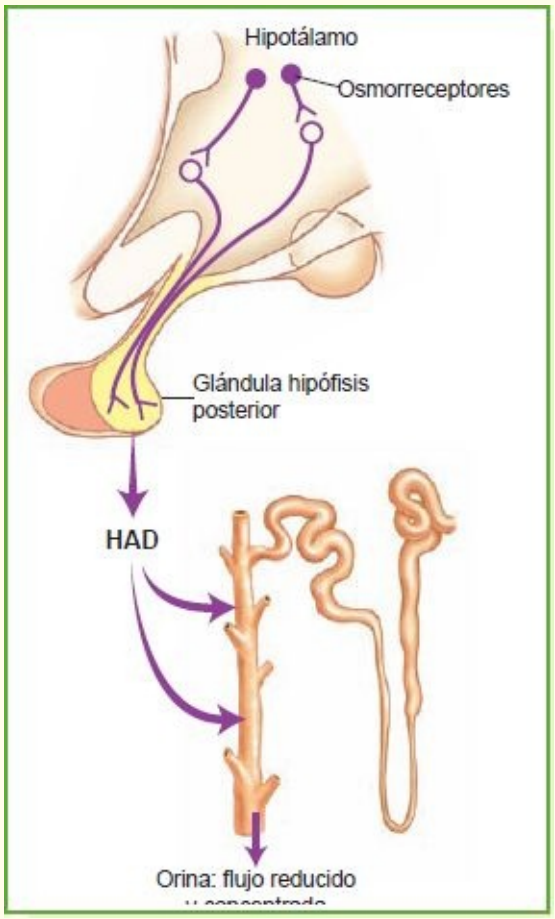
La osmolaridad de los líquidos corporales depende sobre todo la capacidad de los riñones para producir orina diluida o concentrada. La concentración urinaria depende de 3 factores: 1) la osmolaridad de los líquidos intersticiales en la parte del riñón que concentra la orina, 2) la hormona antidiurética (HAD) y 3) la acción de HAD sobre las células de los túbulos colectores del riñón.



Osmolaridad

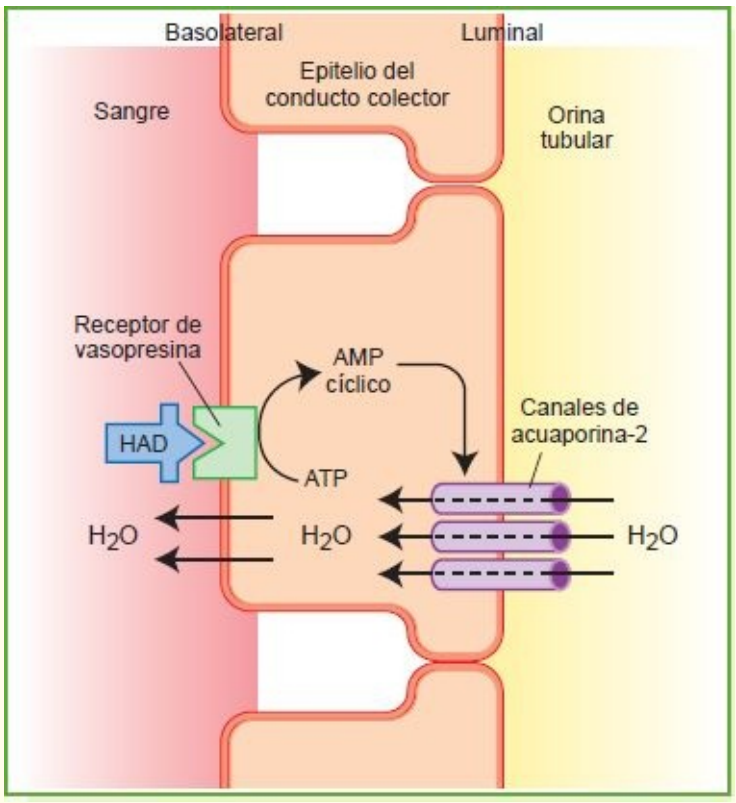
En aproximadamente la quinta parte de las nefronas yuxtamedulares, las asas de Henle y los capilares especiales en forma de una curva muy cerrada, los llamados vasa recta, descienden a la porción medular del riñón para formar un sistema contracorriente, un conjunto de pasajes

paralelos en los que el contenido fluye en direcciones opuestas. El diseño a contracorriente sirve para incrementar la osmolaridad en esta parte del riñón al promover el intercambio de solutos entre las asas de Henle descendentes y ascendentes adyacentes, y entre las secciones descendente y ascendente de los *vasa recta*. Por estos procesos de intercambio, una alta concentración de partículas con actividad osmótica (alrededor de 1200 mosm/kg de H2O) se reúne en el intersticio que rodea los túbulos colectores donde la reabsorción de agua mediada por HAD tiene lugar.



Hormona antidiurética

La HAD, la cual controla la capacidad de los riñones para concentrar la orina, es sintetizada por neuronas del hipotálamo y transportada hacia abajo por sus axones hasta la glándula hipófisis posterior y luego liberada a la circulación. Uno de los muchos estímulos para sintetizar y liberar HAD es un aumento en la osmolaridad sérica. La liberación de HAD también es controlada por los reflejos cardiovasculares que son sensibles a los cambios en la presión arterial y el volumen sanguíneo.



Acción de HAD

La HAD, también conocida como vasopresina, actúa en el nivel del túbulo colector para incrementar la absorción de agua. Ejerce su acción al unirse a receptores de vasopresina en la membrana tubular basolateral de la célula tubular. La unión de HAD a los receptores de vasopresina hace que los canales de agua (canales de acuaporina 2) se desplacen al lado luminal de la membrana celular, la cual normalmente es impermeable al agua. La inserción de los canales posibilita que el agua de los líquidos tubulares pase a la célula tubular y luego salga hacia el líquido intersticial hiperosmótico circundante en el lado basolateral de la célula y, desde ahí, se desplaza a los capilares peritubulares para regresar al sistema circulatorio. Entonces, cuando HAD está presente, el agua que se mueve desde la sangre hacia el filtrado urinario en los glomérulos regresa al sistema circulatorio y cuando la HAD está ausente, el agua se excreta en la orina.

Regulación del flujo sanguíneo renal

En el adulto, los riñones son perfundidos con 1 000 ml a 1 300 ml de sangre

por minuto, es decir, del 20% al 25% del gasto cardíaco. Este enorme flujo sanguíneo es necesario, sobre todo, para garantizar una VFG suficiente para eliminar los desechos que están en la sangre, más que para las necesidades metabólicas del riñón. En condiciones normales, los mecanismos de retroalimentación, tanto intrínsecos (p. ej., autorregulación y hormonas locales) como extrínsecos (p. ej., sistema nervioso simpático y hormonas que se trasportan en la sangre), mantienen constantes el flujo sanguíneo y la VFG a pesar de los cambios en la presión arterial[2].

Mecanismos de control neural y humoral

Los riñones están ricamente inervados por el sistema nervioso simpático. El incremento de la actividad simpática causa constricción de las arteriolas aferentes y eferentes, y por lo tanto disminuye el flujo sanguíneo renal. La estimulación simpática intensa, como en el *shock* y traumatismo, produce disminuciones notables del flujo sanguíneo renal y la VFG, al grado de que el flujo sanguíneo cesa por completo.

Varias sustancias humorales, incluidas angiotensina II, HAD y las endotelinas, producen vasoconstricción de los vasos renales. Las endotelinas son un grupo de péptidos liberados de células endoteliales lesionadas del riñón y otros tejidos[2]. Aunque se supone que no es un regulador importante del flujo sanguíneo renal durante las actividades cotidianas, endotelina 1 (ET-1) podría tener una función en la reducción del flujo sanguíneo en condiciones como insuficiencia renal aguda posisquémica[4]. En esta situación, ET-1 es el más potente vasoconstrictor y empeora la insuficiencia renal aguda. Otras sustancias, como dopamina, óxido nítrico y prostaglandinas (es decir, E_2 e I_2) producen vasodilatación. Al parecer, el óxido nítrico, un vasodilatador sintetizado por el endotelio vascular, es importante para prevenir la excesiva vasoconstricción de los vasos sanguíneos renales y posibilitar la excreción normal de sodio y agua. Las prostaglandinas son un grupo de mediadores de la función celular que se producen localmente y ejercen sus efectos del mismo modo. Si bien, parece que las prostaglandinas no tienen mayor importancia en el control del flujo sanguíneo renal y la VFG en condiciones normales, podrían proteger los riñones contra los efectos vasoconstrictores de la estimulación simpática y la angiotensina II[4]. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de protaglandinas pueden disminuir el flujo sanguíneo renal y la VFG en ciertas condiciones, por lo que deben administrarse con precaución en personas que padecen hipertensión[5].

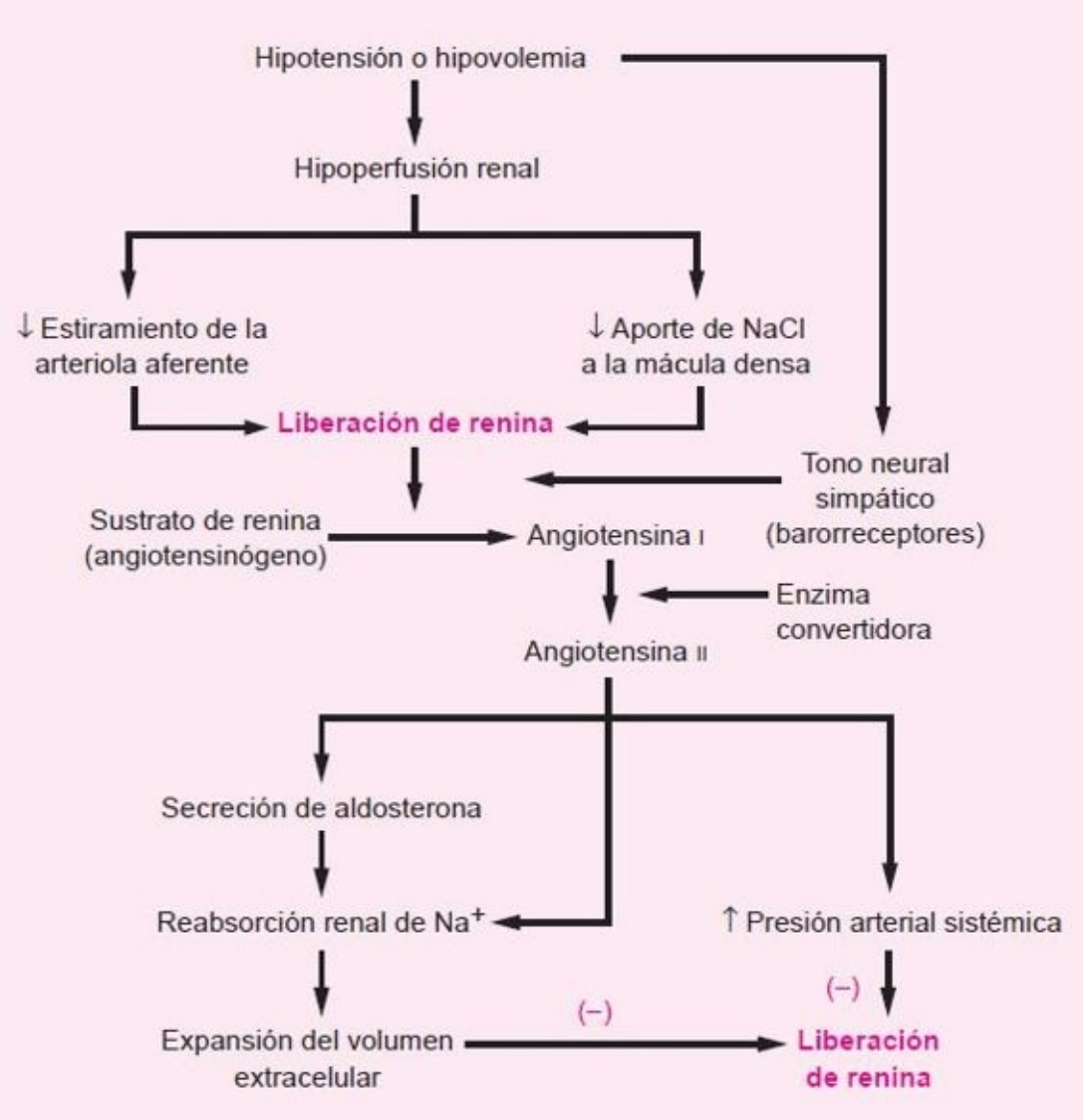


FIGURA 38-11 • Vía de la producción de angiotensina (de Rennke H.G., Denker B.M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3ª ed., p. 50). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Mecanismos de autorregulación

Un proceso denominado autorregulación mantiene la constancia del flujo sanguíneo renal. En condiciones normales, la autorregulación del flujo sanguíneo está diseñada para conservar el flujo sanguíneo en un nivel consistente con las necesidades metabólicas de los tejidos. En el riñón, la autorregulación del flujo sanguíneo también debe posibilitar la regulación precisa de soluto y la excreción de agua. Para que la autorregulación tenga lugar, la resistencia al flujo sanguíneo por los riñones tiene que variar en proporción directa con la presión arterial. Los mecanismos exactos que se ocupan de la regulación intrarrenal del flujo sanguíneo no son claros. Uno de

los mecanismos propuestos es un efecto directo sobre el músculo liso vascular que fuerza los vasos sanguíneos a relajarse cuando la presión arterial aumenta y a contraerse cuando la presión cae. Un segundo mecanismo propuesto es el complejo yuxtaglomerular[2].

El complejo yuxtaglomerular. Se supone que este complejo representa un sistema de control de la retroalimentación que vincula cambios en la VFG y el flujo sanguíneo renal. El complejo yuxtaglomerular está en el lugar donde el túbulo distal retorna al glomérulo y luego pasa entre las arteriolas aferente y eferente[2] (figura 38-12A). El sitio del túbulo distal que está más cerca del glomérulo se caracteriza por células densamente nucleadas, llamadas *mácula densa*[2]. En la arteriola aferente adyacente, las células musculares suaves de la sección media se convierten en células secretoras especiales llamadas *células yuxtaglomerulares*. Estas células contienen gránulos de renina inactiva, una enzima que funciona en la conversión de angiotensinógeno en angiotensina[2]. La renina funciona por medio de angiotensina II para generar vasoconstricción de la arteriola eferente como una forma de evitar grandes decrementos en la VFG. La angiotensina II también incrementa de modo indirecto la reabsorción de sodio estimulando la secreción de aldosterona desde la glándula suprarrenal y directamente al incrementar la reabsorción de sodio por las células del túbulo proximal.

Por su ubicación entre las arteriolas aferente y eferente, se supone que el complejo yuxtaglomerular desempeña una función esencial de retroalimentación al vincular el nivel de presión arterial y flujo sanguíneo renal con la VFG y la composición del líquido del túbulo distal (figura 38-12B). Se cree que vigila la presión arterial sistémica mediante la detección del estiramiento de la arteriola aferente y la concentración de cloruro de sodio en el filtrado tubular cuando atraviesa la mácula densa. Esta información se utiliza luego para determinar cuánta renina tiene que liberarse para mantener la presión arterial dentro de los límites normales y conservar la VFG relativamente constante[2]. Se piensa que una disminución de la VFG hace lenta la velocidad de flujo del filtrado urinario en el asa ascendente de Henle, con lo que la reabsorción de sodio y cloruro se incrementa. A su vez, esto disminuye la liberación de cloruro de sodio en la mácula densa. Esta reducción de cloruro de sodio tiene 2 efectos: disminuye la resistencia en las arteriolas aferentes, lo cual aumenta la presión de la filtración glomerular, y aumenta la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares. La renina de estas células funciona como una enzima para transformar angiotensinógeno en

angiotensina I, que se convierte en angiotensina II[2]. Por último, angiotensina II actúa para constreñir la arteriola eferente como un medio para producir un mayor incremento de la presión de filtración glomerular y por lo tanto regresar la VFG a un valor más normal.

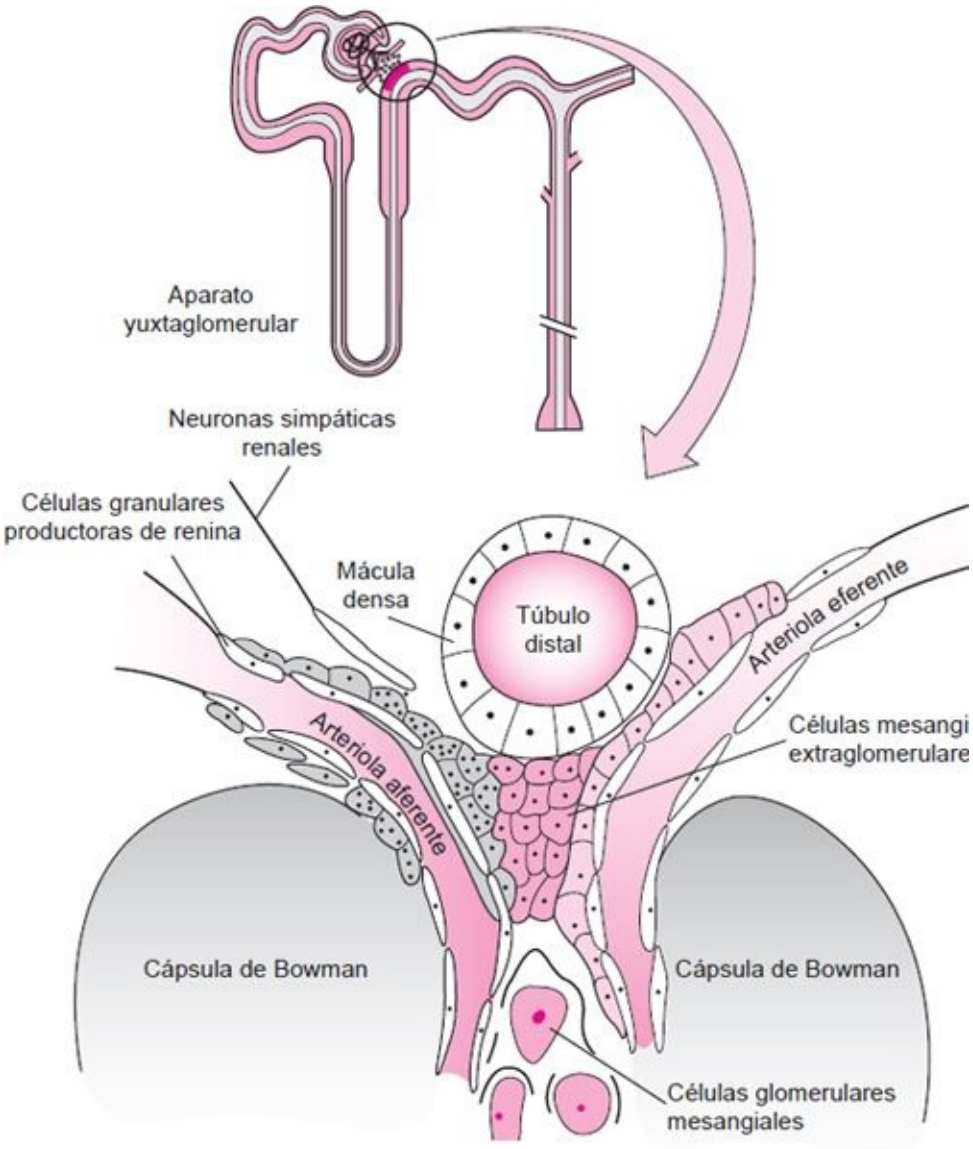


FIGURA 38-12 • Aparato yuxtaglomerular y mácula densa en la retroalimentación tubuloglomerular. Las células del aparato yuxtaglomerular y la mácula densa están en estrecha proximidad al principio del túbulo distal. El aporte de cloruro es detectado por el cotransportador de Na^+ K^+ $2Cl^+$ en la rama ascendente gruesa y la retroalimentación regula la VFG. La liberación de renina también se regula en este sitio (tomada de Rennke H.G., Denker B.M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3ª ed., p. 21). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Efecto del incremento de proteínas y carga de glucosa

Aun cuando el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular son relativamente estables en la mayor parte de situaciones, hay 2 condiciones que los incrementan. Éstas son una cantidad mayor de proteínas en la dieta y un aumento de glucosa en sangre. Al ingerir una dieta con contenido alto de proteínas, el flujo sanguíneo renal aumenta del 20% al 30% en 1 h o 2 h. Aunque el mecanismo exacto de este incremento es incierto, se piensa que puede estar relacionado con el hecho de que los aminoácidos y el sodio se absorben juntos en el túbulo proximal (transporte activo secundario). Como resultado, el aporte de sodio a la mácula densa disminuye, lo cual causa un incremento del flujo sanguíneo renal por el mecanismo de retroalimentación del complejo yuxtaglomerular[2]. El incremento resultante del flujo sanguíneo y la VFG permite que la excreción de sodio se mantenga en un nivel cercano al normal mientras la excreción de los productos de desecho del metabolismo de las proteínas, como la urea, aumenta. Se supone que el mismo mecanismo explica los enormes aumentos del flujo sanguíneo renal y la VFG que se observan con altas concentraciones de glucosa en sangre en personas con diabetes mellitus descontrolada.

Funciones de eliminación de los riñones

Las funciones de los riñones se enfocan en eliminar agua, productos de desecho, exceso de electrolitos y sustancias indeseables que se encuentran en la sangre[2].

Depuración renal

Es el volumen de plasma que se depura por completo cada minuto de cualquier sustancia que encuentre su camino en la orina. Está determinado por la capacidad de la sustancia para ser filtrada en los glomérulos y la de los túbulos renales para reabsorber o secretar la sustancia. Cada sustancia tiene su tasa de depuración específica, cuyas unidades son siempre volumen de plasma por unidad de tiempo. Se determina midiendo la cantidad de sustancia que es excretada por la orina (es decir, concentración de orina × gasto urinario en mililitros por minuto) y dividiéndola entre la concentración en plasma[6]. La inulina, un polisacárido enorme, se filtra muy bien en los glomérulos y no es reabsorbido ni secretado por las células tubulares[2]. Después de una inyección intravenosa, la cantidad que aparece en la orina es igual a la cantidad que se filtra en los glomérulos (es decir, la tasa de depuración es igual a la VFG). Gracias a estas propiedades, la inulina se utiliza como una medida de

laboratorio de la VFG[2]. Algunas sustancias, como la urea, se filtra con libertad en los glomérulos, pero el volumen depurado procedente del plasma es menor que la VFG, lo que significa que, por lo menos, algo de la sustancia se reabsorbe. En niveles normales de plasma, la glucosa tiene una depuración de cero porque se reabsorbe en los túbulos y no aparece nada en la orina.

Regulación de la eliminación de sodio y potasio

La eliminación de sodio y potasio está regulada por la VFG y agentes humorales que controlan la reabsorción. La aldosterona tiene una función en la regulación de la eliminación de sodio y potasio. El péptido natriurético auricular (PNA) contribuye a la regulación de la eliminación de sodio. La reabsorción de sodio en el túbulo distal y el conducto colector es muy variable y depende de la presencia de aldosterona, una hormona secretada por las glándulas suprarrenales. En presencia de aldosterona, casi todo el sodio que está en el líquido tubular distal se reabsorbe y la orina en esencia está libre de sodio. Pero si no hay aldosterona, casi nada de sodio se reabsorbe del túbulo distal. La capacidad sorprendente de las células del túbulo distal y el conducto colector para alterar la reabsorción de sodio en relación con los cambios de aldosterona permite al riñón excretar orina con concentraciones de sodio que varían desde unas pocas décimas de gramo a 40 g/día[2].

Como el sodio, los glomérulos filtran muy bien el potasio, pero a diferencia del sodio, el potasio se reabsorbe desde el líquido tubular y secreta en el líquido tubular. La secreción de potasio en el líquido tubular se realiza en el túbulo distal y, lo mismo que el sodio, está regulada por la aldosterona. Sólo alrededor de 70 mEq de potasio se aportan al túbulo distal todos los días, pero la persona promedio consume ésto y mucho más potasio en la dieta. Por lo tanto, el exceso de potasio que no se filtra en el glomérulo y entra al túbulo colector tiene que secretarse (es decir, transportarse desde la sangre) en el líquido tubular para eliminarlo del cuerpo[2]. En ausencia de aldosterona, como en la enfermedad de Addison, la secreción de potasio es mínima. En estas circunstancias, la reabsorción de potasio excede la secreción y las concentraciones de potasio en sangre aumentan.

El PNA, descubierto en 1981, es una hormona que según se cree tiene una función importante en la excreción de sal y agua por el riñón. Se sintetiza en las células de los músculos de las aurículas del corazón y se libera cuando éstas se distienden. Las acciones de PNA incluyen vasodilatación de las arteriolas aferente y eferente, cuyo resultado es un incremento del flujo sanguíneo renal y la VFG. El PNA inhibe la secreción de aldosterona por las

glándulas suprarrenales, así como la reabsorción de sodio desde los túbulos colectores al actuar sobre la aldosterona y mediante acción directa en las células tubulares[2]. El PNA también inhibe la liberación de HAD desde la glándula hipófisis posterior, con lo que la excreción renal de agua aumenta. El PNA también posee propiedades vasodilatadoras. Es incierto si estos efectos son suficientes para producir cambios a largo plazo en la presión arterial.

Regulación de pH

Los riñones regulan el pH corporal conservando la base bicarbonato y eliminando iones de hidrógeno (H^+). Ni los sistemas amortiguadores de la sangre ni los mecanismos respiratorios de control para eliminar el dióxido de carbono son capaces de eliminar iones de hidrógeno del cuerpo. Los riñones sí lo logran. Casi todos los iones de hidrógeno que se excretan en la orina son secretados en el líquido tubular por mecanismos secretores del túbulo. El pH más bajo del líquido tubular que puede alcanzarse es 4,4 a 4,5[7]. Esta capacidad de los riñones para excretar iones de hidrógeno depende de los amortiguadores en la orina que se combinan con el ion hidrógeno. Los 3 principales amortiguadores urinarios son bicarbonato (HCO_3^-), fosfato (HPO_4^-) y amoníaco (NH_3). Los iones de bicarbonato, que están presentes en el filtrado urinario, se combinan con iones hidrógeno que se secretaron en el líquido tubular; el resultado es la formación de dióxido de carbono y agua. El dióxido de carbono se absorbe luego en las células tubulares y el bicarbonato se regenera. El ion de fosfato es un producto metabólico final que se filtra en el líquido tubular. Se combina con un ion de hidrógeno secretado y no se reabsorbe. El amoníaco se sintetiza en células tubulares por desaminación del aminoácido glutamina. Se difunde en el líquido tubular y se combina con el ion hidrógeno. Un aspecto importante de este sistema amortiguador es que el proceso de desaminación aumenta siempre que la concentración de iones de hidrógeno del cuerpo se conserve elevada durante 1 o 2 días[2].

PUNTOS CLAVE

LAS FUNCIONES DEL RIÑÓN

- El riñón regula la composición y el pH de los líquidos corporales mediante reabsorción y eliminación o conservación de iones de sodio, potasio, hidrógeno, cloruro y bicarbonato.

- Regula la osmolalidad del líquido extracelular mediante la acción de HAD.
- Tiene un papel central en la regulación de la presión arterial a través del mecanismo renina angiotensina aldosterona, así como en la regulación de la eliminación de sal y agua.

Eliminación de iones orgánicos dependiente del pH

El túbulo proximal secreta de forma activa enormes cantidades de diferentes aniones orgánicos. Los aniones extraños (p. ej., salicilatos y penicilina) los que se producen de manera endógena (p. ej., ácidos biliares y ácido úrico) se secretan activamente en el líquido tubular. La mayor parte de los aniones que se secretan utiliza en mismo sistema de transporte, lo que posibilita a los riñones librar al cuerpo de muchas sustancias y agentes ambientales distintos[2]. Como el mismo sistema de transporte es compartido por diferentes aniones, hay competencia por el transporte de tal modo que concentraciones elevadas de una sustancia tienden a inhibir la secreción de otros aniones. Los túbulos proximales también poseen un sistema de transporte activo para los cationes orgánicos que es similar al de los iones orgánicos.

Eliminación de ácido úrico

El ácido úrico es un producto del metabolismo de purina. Concentraciones sanguíneas excesivamente altas (es decir, hiperuricemia) causan gota y concentraciones urinarias excesivas forman cálculos renales. El ácido úrico se filtra con facilidad en el glomérulo y se reabsorbe y secreta en los túbulos proximales[3]. Es uno de los aniones que usan el sistema de transporte de aniones antes descrito en el túbulo proximal. En condiciones normales, la reabsorción tubular excede la secreción y el efecto neto es el retiro de ácido úrico del filtrado. Si bien la velocidad de reabsorción excede la secreción, el proceso secretor está controlado por medios homeostáticos para conservar una concentración plasmática constante. Muchas personas con concentraciones altas de ácido úrico secretan menos ácido úrico que aquéllas con concentraciones normales esta misma sustancia[3].

El ácido úrico utiliza los mismos sistemas de transporte que otros aniones, como ácido acetilsalicílico, sulfinpirazona y probenecid. Dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico compiten con el ácido úrico por la secreción en el líquido tubular y reducen la secreción de dicho ácido, y grandes dosis compiten con el ácido úrico por la reabsorción y aumentan la excreción de

éste en la orina. Por su efecto en la secreción de ácido úrico, el ácido acetilsalicílico no se recomienda para tratar la artritis gotosa. Los diuréticos tiacídicos y de asa (es decir, furosemida y ácido etacrínico) también causan hiperuricemia y artritis gotosa, al parecer mediante decremento del volumen de líquido extracelular y reabsorción intensificada de ácido úrico[4].

Eliminación de urea

La urea es un producto final del metabolismo de las proteínas. El adulto normal produce de 25 g/día a 30 g/día. La cantidad aumenta cuando se ingiere una dieta con contenido alto de proteínas, cuando hay una degradación excesiva de los tejidos o en presencia de hemorragia gastrointestinal[2]. En este último caso, las proteínas de la sangre se desdoblan para formar amoníaco en el intestino. Luego el amoníaco es absorbido en la circulación portal y el hígado lo transforma en urea antes de ser liberado al torrente sanguíneo. Los riñones, en su función de reguladores de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (NUS), filtran urea en los glomérulos y luego la reabsorben en los túbulos. Esto posibilita el mantenimiento de un NUS normal, el cual se encuentra en el intervalos de 8 mg/dl a 25 mg/dl (2,9 mmol/l a 8,9 mmol/l)[2]. Durante períodos de deshidratación, el volumen sanguíneo y la VFG disminuyen, y la concentración de nitrógeno ureico aumenta. Los túbulos renales son permeables a la urea, lo que significa que cuanto más tiempo permanezca el líquido tubular en los riñones, mayor es la reabsorción de urea en la sangre. Se reabsorben sólo pequeñas cantidades de urea en la sangre cuando la VFG es alta, pero cuando ésta es baja, cantidades relativamente grandes de urea regresan a la sangre.

Eliminación de fármacos

Muchas sustancias se eliminan por la orina. Estas sustancias se filtran de modo selectivo en el glomérulo y se reabsorben o secretan en el líquido tubular. Sólo sustancias que no están unidas a proteínas plasmáticas se filtran en el glomérulo y, por lo tanto, son susceptibles de eliminarse por los riñones. Muchos fármacos son ácidos débiles o bases débiles y se presentan en el líquido tubular renal en parte como iones solubles en agua y, en parte, como moléculas no ionizadas solubles en lípidos.

Funciones renales endocrinas

Además de su participación en la regulación de líquidos y electrolitos

corporales, los riñones funcionan como un órgano endocrino porque producen mediadores químicos que se transportan en la sangre a lugares lejanos donde ejercen sus acciones. Los riñones intervienen en el control de la presión arterial de las siguientes maneras:

- Vía el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona.
- Vía la regulación de la producción de eritrocitos mediante la síntesis de eritropoyetina.
- Vía el metabolismo del calcio por medio de la activación de la vitamina D.

Mecanismo renina-angiotensina-aldosterona

Este mecanismo desempeña un papel importante en la regulación a corto y largo plazo de la presión arterial. La renina es una enzima que se sintetiza y almacena en las células yuxtaglomerulares de los riñones. Se supone que esta enzima se libera en respuesta a un decremento del flujo sanguíneo renal o a un cambio en la composición del líquido tubular distal, o como resultado de la estimulación del sistema nervioso simpático. La renina por sí misma carece de efectos directos en la presión arterial. Más bien, actúa de forma enzimática para transformar una proteína que circula en el plasma, llamada *angiotensinógeno*, en angiotensina i. Ésta, que posee pocas propiedades vasoconstrictoras, sale de los riñones e ingresa a la circulación; cuando circula por los pulmones, la *enzima convertidora de angiotensina* cataliza la transformación de angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y actúa de manera directa sobre los riñones para reducir la excreción de sal y agua. Ambos mecanismos tienen períodos de acción relativamente cortos. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales. La aldosterona actúa en el túbulo distal para aumentar la reabsorción de sodio y ejerce un efecto más prolongado en el mantenimiento de la presión arterial. La renina también funciona por medio de angiotensina II para generar constricción de la arteriola eferente como un modo de evitar una disminución grave de la presión de filtración glomerular[2].

Eritropoyetina

Es una hormona polipeptídica que regula la diferenciación de eritrocitos en la médula ósea. Del 89% al 95% de eritropoyetina se forma en los riñones. La síntesis se eritropoyetina es estimulada por hipoxia tisular, la cual puede deberse a anemia, a vivir en lugares de gran altitud o a deterioro de la

oxigenación tisular por cardiopatía o enfermedad pulmonar. A menudo, las personas con nefropatía terminal padecen anemia porque los riñones no pueden producir eritropoyetina. Esta anemia suele tratarse administrando una eritropoyetina recombinante (α epoyetina) producida mediante técnicas de ADN para estimular la eritropoyesis[9].

Vitamina D

La activación de la vitamina D tiene lugar en los riñones. La vitamina D incrementa la absorción de calcio del tubo digestivo y ayuda a controlar el depósito de calcio en los huesos. Además tiene un leve efecto estimulante en la absorción del calcio renal. Aunque la vitamina D no es sintetizada ni liberada por una glándula endocrina, a menudo se considera como una hormona debido a su vía de activación molecular y mecanismo de acción.

Hay 2 formas de vitamina D: vitamina D natural (colecalciferol), producida en la piel por la radiación ultravioleta, y vitamina D sintética (ergocalciferol), que se deriva de la radiación de ergosterol. La forma activa de vitamina D es 1,25-dihidroxicolecalciferol. El colecalciferol y el ergocalciferol debe someterse a una transformación química para volverse activos: primero en 25-dihidroxicolecalciferol en el hígado y luego en 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. Las personas con nefropatía en etapa terminal son incapaces de transformar la vitamina D en su forma activa y podrían requerir preparaciones farmacológicas de la vitamina activa (calcitriol) para conservar la mineralización de los huesos[4]. Hay nuevas investigaciones en proceso para desarrollar compuestos de vitamina D que ayuden a los pacientes con enfermedad renal crónica[10].

Acción de los diuréticos

Los diuréticos son fármacos que aumentan el volumen urinario. Muchos diuréticos (diuréticos de asa, diuréticos tiacídicos y diuréticos ahorradores de potasio) actúan bloqueando la reabsorción del sodio en los túbulos renales. Otros ejercen efectos osmóticos que impiden la reabsorción de agua en las partes permeables al agua de la nefrona[8].

Diuréticos que bloquean la reabsorción de sodio

La mayor parte de los diuréticos comparte el mismo mecanismo de acción: bloqueo de la reabsorción de sodio y cloruro. Al inhibir la reabsorción de estos solutos, los diuréticos generan un gradiente de presión osmótico dentro

de la nefrona, el cual impide la reabsorción pasiva de agua. Por consiguiente, la acción de los diuréticos es retener agua y sodio en la nefrona, lo que promueve la excreción de ambos. El incremento del flujo de orina que un diurético causa está relacionado con la cantidad de reabsorción de sodio y cloruro que inhibe. Puesto que la cantidad de sodio se vuelve progresivamente menor conforme el filtrado urinario fluye desde el túbulo proximal a los conductos colectores, los fármacos que actúan de forma temprana en la nefrona tienen la oportunidad de inhibir la reabsorción de una cantidad más grande de sodio. Alrededor del 65% de sodio que se filtra en los glomérulos renales se reabsorbe en el túbulo proximal, el 20% se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el 10% en el túbulo contorneado distal inicial y del 2% al 5% en los túbulos colectores cortical y distal final (figura 38-13)[4].

Los llamados *diuréticos de asa* actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Por su sitio de acción, éstos son los diuréticos más efectivos disponibles. Estas sustancias inhiben el sistema de transporte acoplado $Na^+/K^+/2Cl^-$ en el lado luminal de la rama ascendente del asa de Henle (figura 38-10). Al inhibir este sistema de transporte, reducen la reabsorción de cloruro de sodio y potasio, e incrementan la eliminación de calcio y magnesio[8]. El consumo prolongado produce una gran pérdida de magnesio en algunas personas. Como el calcio se reabsorbe activamente en el túbulo contorneado distal, los diuréticos de asa no suelen causar hipocalcemia. Los diuréticos de asa también aumentan la retención de ácido úrico y deterioran la tolerancia a la glucosa.

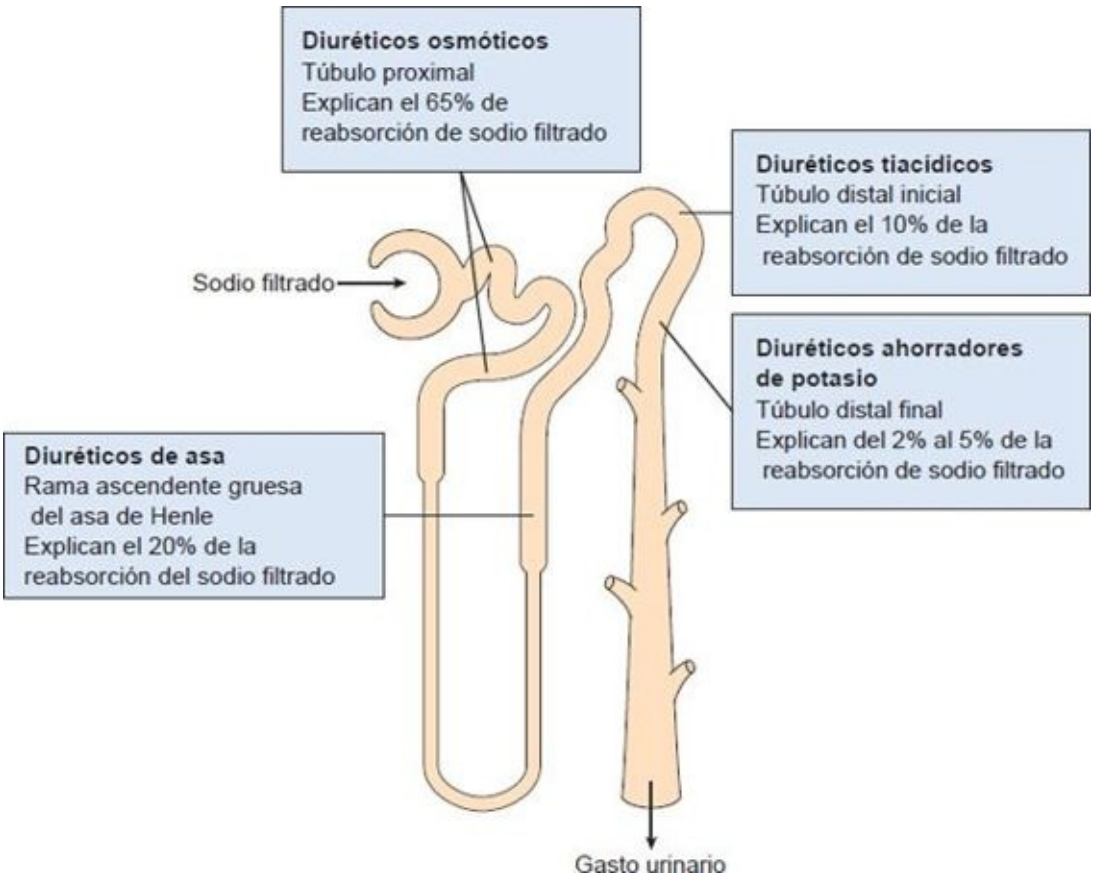


FIGURA 38-13 • Sitios tubulares de acción de los diuréticos y porcentaje de reabsorción de sodio.

La acción de los diuréticos tiacídicos es inhibir la reabsorción de cloruro de sodio en la primera porción del túbulo contorneado distal. Debido a su lugar de acción, los diuréticos de tiacida son menos efectivos que los de asa en términos de la diuresis resultante. Los diuréticos tiacídicos producen mayores pérdidas de potasio en la orina, retención de ácido úrico y algunos deterioran la tolerancia a la glucosa. En contraste con la situación en el asa de Henle, donde los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de calcio, los diuréticos tiacídicos en realidad intensifican la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal.

Los *antagonistas de la aldosterona*, también conocidos como *diuréticos ahorradores de potasio*, reducen la reabsorción de sodio y disminuyen la secreción de potasio en la última porción del túbulo distal y el túbulo colector cortical, sitio regulado por aldosterona (figura 38-11). Puesto que la secreción de potasio está vinculada con la reabsorción de sodio en este segmento del túbulo, estos agentes también son efectivos para reducir la excreción de potasio y, en algunos casos, puede haber hiperpotasemia grave. Además, estas sustancias también tienden a interferir con la secreción de iones de hidrógeno

en el conducto colector, lo que explica en parte la acidosis metabólica que algunas veces se observa con el empleo de estos farmacos[8].

Hay 2 tipos de diuréticos ahorradores de potasio: los que actúan como antagonistas directos de la aldosterona y los que actúan de modo independiente de ésta. El primer tipo (p. ej., espironolactona) se enlaza al receptor de mineralocorticoides en el túbulo, con lo que impide que la aldosterona entre a la célula y actúe. El segundo tipo (p. ej., triamtereno y amilorida) no se une al receptor, sino que interfiere directamente con la entrada de sodio a través del canal iónico selectivo del sodio. Los diuréticos ahorradores de potasio producen sólo una leve diuresis porque inhiben un pequeño porcentaje de la reabsorción de sodio. Sin embargo, como su nombre lo indica, su consumo principal es en combinación con otros diuréticos para inhibir la secreción de K^+ por las células principales. Estos diuréticos también podrían usarse durante estados de exceso de mineralocorticoides (p. ej., aldosterona)[8].

Diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos actúan en el túbulo proximal y la rama ascendente del asa de Henle, los cuales son muy permeables al agua. En contraste con los diuréticos de asa, los tiacídicos y los ahorradores de potasio que ejercen sus efectos mediante el bloqueo de los mecanismos específicos del transporte tubular de Na^+, los diuréticos osmóticos, que se filtran pero no se reabsorben, hacen que el agua sea retenida en el filtrado urinario y propician la diuresis de agua. Una de tales sustancias, manitol, se utiliza sobre todo para reducir la presión intracraneal aumentada, pero a veces se utiliza para promover la eliminación expedita de toxinas. Como no se absorbe, el manitol tiene que administrarse por vía parenteral para que actúe como diurético. Su administración oral causa diarrea osmótica[8].



luego reabsorben de manera selectiva los materiales que son necesarios para mantener un ambiente interno estable. Los riñones libran al cuerpo de desechos metabólicos, regulan el volumen de líquidos, controlan la concentración de electrolitos, ayudan a mantener el equilibrio acidobásico, contribuyen a la regulación de la presión arterial mediante el mecanismo renina angiotensina aldosterona y controlan el volumen del líquido extracelular, regulan la producción de eritrocitos por medio de la eritropoyetina y ayudan en el metabolismo del calcio al activar la vitamina D.

La nefrona es la unidad funcional del riñón. Se compone de glomérulos, los cuales filtran la sangre, y un componente tubular, donde los electrolitos y otras sustancias necesarias para mantener la constancia del ambiente interno se reabsorben para regresar al torrente sanguíneo, en tanto que los materiales innecesarios se secretan en el filtrado tubular para su

eliminación. La concentración de la orina se realiza en los túbulos colectores bajo la influencia de HAD. La HAD conserva el volumen extracelular mediante el retorno del agua al compartimiento vascular y la producción de orina concentrada al eliminar el agua del filtrado tubular.

La VFG es la cantidad de filtrado que se forma cada minuto cuando la sangre se mueve a través de los glomérulos. Está regulada por la presión arterial y el flujo sanguíneo en los riñones que funcionan con normalidad. Se supone que el complejo yuxtaglomerular representa un sistema de control de retroalimentación que vincula los cambios en la VFG con el flujo sanguíneo renal. La depuración renal es el volumen de plasma que se limpia por completo cada minuto de cualquier sustancia que encuentre su camino por la orina. Está determinada por la capacidad de la sustancia para filtrarse en los

glomérulos y la capacidad de los túbulos renales para reabsorber o secretar la sustancia.

Los diuréticos son fármacos que incrementan el volumen urinario. Muchos farmacos diuréticos (de asa, tiacídicos y ahorradores de potasio) ejercen su efecto bloqueando la reabsorción de sodio en lugares específicos de los túbulos renales. Otros tienen efectos osmóticos que impiden que el agua se reabsorba en las partes permeables al agua de la nefrona. La efectividad de un diurético se relaciona con el lugar donde actúa. Con base en esto, diuréticos como los de asa que actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, donde se realiza alrededor del 20% de la reabsorción de sodio, son los que producen la mayor diuresis.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar el valor de la densidad relativa de la orina en la evaluación

de la función renal.
- Explicar el concepto de velocidad de filtración glomerular.
- Explicar el valor de las concentraciones de creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo en la evaluación de la función renal.

La función de los riñones es filtrar la sangre, reabsorber de forma selectiva las sustancias que son necesarias para conservar un líquido corporal constante y excretar los desechos producidos por el metabolismo. La composición de la orina y la sangre provee información valiosa acerca de si la función renal es adecuada. Las pruebas radiológicas, la endoscopia y las biopsias renales son medios para observar las estructuras macroscópicas y microscópicas de los riñones y el sistema urinario.

Pruebas urinarias

La orina es un líquido transparente, color ámbar que consiste en alrededor del 95% de agua y el 5% de sólidos disueltos. Por lo regular, los riñones producen a diario casi 1,5 l de orina. La orina normal contiene desechos metabólicos y pocas o ninguna proteínas plasmáticas, elementos formes de la sangre o moléculas de glucosa. Las pruebas urinarias se efectúan con una sola muestra de orina o una muestra de orina de 24 h. Las muestras de la primera orina de la mañana son útiles para determinar en términos cualitativos proteínas y la densidad relativa. Una muestra fresca es la más confiable. Las muestras de orina que tienen más tiempo pueden contener elementos formes de la sangre lisados, cilindros desintegrados y bacterias que se multiplican con rapidez[6]. En la tabla 38-1 se presentan los valores de un análisis urinario para una orina normal.

Los cilindros son hongos del lumen de la nefrona distal. Una sustancia similar a un gel, llamada *mucoproteína de TammHorsfall*, que se forma en el epitelio tubular, es el principal constituyente proteínico de los cilindros urinarios[4]. Los cilindros compuestos por este gel, pero sin células, se denominan *cilindros hialinos*. Estos cilindros se forman cuando la concentración de proteínas en la orina es alta (como en el síndrome nefrótico), la osmolalidad urinaria es alta o el pH de la orina es bajo. La inclusión de gránulos o células en la matriz del gel de proteína causa la formación de otros tipos de cilindros[4].

Proteinuria es la excreción excesiva de proteínas en la orina. Debido a la

barrera de filtración capilar glomerular, una persona saludable excreta por la orina menos de 150 mg/l de proteínas cada 24 h. Las pruebas urinarias para proteinuria se utilizan para detectar filtración anómala de albúmina en los glomérulos o defectos en la reabsorción en los túbulos renales. Se utilizan unas tiras reactivas para proteínas como prueba de detección rápida de proteínas en la orina. Una vez que la presencia de proteinuria se detecta, a menudo se requiere una prueba de orina de 24 h para cuantificar la cantidad de proteínas que está presente[6].

La albúmina, que es la más pequeña de las proteínas plasmáticas, se filtra con más facilidad que las globulinas u otras proteínas plasmáticas. Por consiguiente, tiende a haber *microalbuminuria* mucho antes que la proteinuria sea evidente. Hay una tira reactiva comercial para detectar microalbuminuria. Sin embargo, el método con la tira reactiva para microalbuminuria sólo indica un aumento de la albúmina urinaria que está por abajo de los valores detectables de la prueba de proteinuria estándar. No especifica la cantidad de albúmina que se encuentra en la orina. Por lo tanto, la recolección de orina de 24 h es el método estándar para detectar microalbuminuria (una excreción de albúmina >30 mg/día es anómala)[6].

La *densidad relativa* de la orina varía con la concentración de solutos. Este valor constituye un índice valioso del estado de hidratación y de la capacidad funcional de los riñones. Los riñones saludables producen orina concentrada con una densidad relativa de 1,030 a 1,040. Durante períodos de marcada hidratación, la densidad relativa se aproxima a 1. En caso de función renal reducida, los riñones pierden capacidad para concentrar la orina y su densidad relativa puede alcanzar concentraciones de 1,006 a 1,010 (el intervalo usual es de 1,010 a 1,025 con una ingesta normal de líquidos)[6]. La *osmolalidad urinaria*, la cual depende de la cantidad de partículas de solutos en una unidad de solución, es una medición más exacta de la concentración de orina que la densidad relativa[6]. Se obtiene más información acerca de la función renal si se realizan pruebas de osmolalidad de suero y orina al mismo tiempo. La relación normal entre osmolalidad urinaria y sérica es de 3:1. Una relación orina-suero alta se observa en orina concentrada. En caso de capacidad de concentración deficiente, la relación es baja.

TABLA 38-1 VALORES NORMALES DE LOS URIANÁLISIS SISTEMÁTICOS

GENERALES Y VALORES	QUÍMICAS	EXAMEN MICROSCÓPICO DEL SEDIMENTO
Color: amarillo ámbar Aspecto: transparente a ligeramente turbio Densidad relativa: 1,005-1,025 con ingesta normal de líquidos pH: 4,5-8; la persona promedio tiene un pH cercano de 5 pH a 6 pH: 4,5-8; la persona promedio tiene un pH cercano a 5 a 6 Volumen: 600 ml/24 h-2 500 ml/24 h; el volumen promedio es 1 200 ml/24 h	Glucosa: negativa Cetonas: negativas Sangre: negativa Proteínas: negativas Bilirrubina: negativa Urobilinógeno: 0,5 mg/día-4,0 mg/día Nitrato de bacterias: negativo Esterasa de leucocitos: negativa	Cilindros negativos: cilindros hialinos ocasionales Eritrocitos: negativos o raros Cristales: negativos (ninguno) Leucocitos: negativos o raros Células epiteliales: pocas; cilindros hialinos 0-1/cbp (campo de bajo poder)

De Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8ª ed., p. 199). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Velocidad de filtración glomerular

La VFG constituye un medidor de la función renal. En clínica se mide tomando muestras de sangre y orina cada cierto tiempo. La *creatinina*, un producto del metabolismo de la creatina en los músculos, se filtra en los riñones pero no se reabsorbe en el túbulo renal. La concentración de creatinina en sangre y orina se utiliza para medir la VFG. La tasa de depuración o eliminación de creatinina es la cantidad que los riñones eliminan completamente en 1 min. La fórmula se expresa como D = UV/P, en donde D es la tasa de depuración (ml/min), U es la concentración de la orina (mg/dl), V es el volumen de orina excretado (ml/min o 24 h) y P es la concentración del plasma (mg/dl)[6].

El depuración de creatinina normal es 115 ml/min a 125 ml/min[6]. Este valor se corrige por área de superficie corporal, lo cual refleja la masa muscular donde el metabolismo de la creatinina se efectúa. La prueba puede hacerse cada 24 h y la sangre se extrae cuando la colección de orina se completa. En otro método se toman 2 muestras de orina de 1 h y una muestra de sangre entre ellas.

Pruebas sanguíneas

Las pruebas de sangre brindan información valiosa acerca de la capacidad de los riñones para eliminar de la sangre desechos que el metabolismo produce y mantener una composición normal de electrolitos y pH de la sangre. Los valores sanguíneos normales se listan en la tabla 38-2. La concentración sérica de potasio, fosfato, nitrógeno ureico y creatinina aumenta en la insuficiencia renal[2]. El pH y la concentración de calcio y bicarbonato séricos disminuyen en

la insuficiencia renal.

Creatinina sérica

La concentración de creatinina sérica refleja la VFG. Como estas mediciones se obtienen con facilidad y son relativamente baratas, a menudo se utilizan como medida de detección de la función renal. La creatinina es un producto del metabolismo de la creatina en los músculos; su formación y liberación es más o menos constante y proporcional a la cantidad de masa muscular presente. La creatinina se filtra con facilidad en los glomérulos, no se reabsorbe en los túbulos y no pasa a la sangre, y sólo una cantidad mínima es secretada a los túbulos desde la sangre. Por lo tanto, sus valores en la sangre dependen de manera estrecha de la VFG.

El valor normal de creatinina se aproxima a 0,7 mg/dl de sangre para una mujer de talla pequeña, a casi de 1 mg/dl de sangre para un varón adulto normal y a 1,5 mg/dl de sangre (60 mmol/l a 130 mmol/l) para un varón musculoso[6]. Hay una declinación relacionada con la edad en la depuración de creatinina en muchos adultos mayores porque su masa muscular y la VFG disminuyen con la edad. Por lo general, una concentración normal de creatinina sérica significa función renal normal. Además de calcular la VFG, la concentración de creatinina sérica se utiliza para determinar la capacidad funcional de los riñones (figura 38-14). Si el valor se duplica, es probable que la VFG (y la función renal) haya bajado a la mitad de su valor normal. Un aumento de la concentración sérica de creatinina a 3 veces su valor normal hace pensar en que se ha perdido el 75% de la función renal y con valores de creatinina de 10 mg/dl o más puede suponerse que cerca de 90% de la función renal está perdida[6].

TABLA 38-2 CONCENTRACIONES NORMALES DEL ANÁLISIS QUÍMICO DE LA SANGRE

SUSTANCIA	VALOR NORMAL*
NUS	8–20 mg/dl (2,9–7,1 mmol/l)
Creatinina	0,6–1,2 mg/dl (50–100 mmol/l)
Sodio	135–145 mEq/l (135–145 mmol/l)
Cloruro	98–106 mEq/l (98–106 mmol/l)
Potasio	3,5–5 mEq/l (3,5–5 mmol/l)
Dióxido de carbono (contenido de CO2)	24–29 mEq/l (24–29 mmol/l)
Calcio	8,5–10,5 mg/dl (2,1–2,6 mmol/l)
Fosfato	2,5–4,5 mg/dl (0,77–1,45 mmol/l)
Ácido úrico	
Varones	2,4–7,4 mg/dl (140–440 µmol/l)
Mujeres	1,4–5,8 mg/dl (80–350 µmol/l)
pH	7,35–7,45

*Los valores pueden variar entre laboratorios de acuerdo con los métodos de análisis usados.

En fecha reciente se propuso que otra proteína sérica, *cistatina-C* (un inhibidor de la cisteína proteasa), puede emplearse como marcador de la VFG porque tiene una producción estable, se filtra con facilidad en el glomérulo y en varios estudios ha mostrado una mayor sensibilidad para detectar una disminución de la VFG, lo cual podría ayudar a determinar un plan de tratamiento más rápido. Por ejemplo, un estudio utilizó el nivel de creatinina sérica, las relaciones albúmina-creatinina en orina (RAC) y la concentración de cistatina-C, y determinó que los parámetros RAC y cistatina-C eran los mejores factores de predicción para diagnosticar nefropatía en etapa terminal[11]. En otro estudio se encontró que la concentración de cistatina-C predice mejor la VFG en pacientes con trasplante de riñón que otros parámetros[12]. Se requiere mayor investigación para determinar la eficacia clínica de cistatina-C como marcador y si su consumo confiere una ventaja en comparación con creatinina.

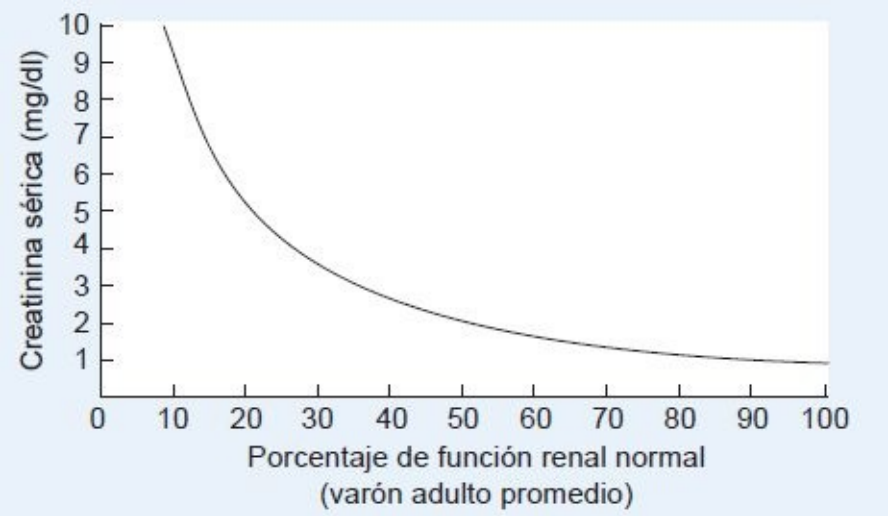


FIGURA 38-14 • Relación entre porcentaje de función renal y concentraciones de creatinina sérica.

Nitrógeno ureico en sangre

La urea se forma en el hígado como subproducto del metabolismo de las proteínas y se elimina por completo a través de los riñones. Por lo tanto, el nitrógeno ureico en sangre (NUS) se relaciona con la VFG, pero, a diferencia de la creatinina, también está influido por ingesta de proteínas, hemorragia gastrointestinal y estado de hidratación. En el caso de hemorragia gastrointestinal, la flora intestinal desdobla la sangre y los desechos nitrogenados se absorben en la vena porta y transportan al hígado, donde se transforman en urea. Durante la deshidratación, la concentración alta de nitrógeno ureico es resultado de un incremento de la concentración. Antes de que haya un aumento significativo de la concentración de nitrógeno ureico tienen que haberse perdido alrededor de dos terceras partes de la función renal.

El nitrógeno ureico es menos específico en caso de insuficiencia renal que la creatinina, pero la *relación NUS-creatinina* podría proporcionar información diagnóstica útil. La relación normal se aproxima a 10:1. Relaciones mayores de 15:1 representan afecciones prerrenales, como insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia del tubo digestivo superior, que producen un aumento de NUS, pero no de creatinina. Una relación menor de 10:1 se detecta en personas con hepatopatía y en aquellas que reciben una dieta baja en proteínas o diálisis crónica, porque el NUS se dializa con más facilidad que la creatinina[6].

Cistoscopia

Esta técnica constituye un medio para la visualización directa de la uretra, la vejiga y orificios del ureterales. Se apoya en el empleo de un cistoscopio, un instrumento con lente iluminada. El cistoscopio se inserta por la uretra hasta la vejiga. Muestras para biopsia, lesiones, cálculos pequeños y cuerpos extraños pueden extraerse de la vejiga. La ureteroscopia puede aplicar para extraerse cálculos del uréter y ayudar en el tratamiento de afecciones ureterales como los estrechamientos.

Ecografía

En los estudios ecográficos se utiliza la reflexión de ondas ultra-sónicas para observar estructuras corporales profundas. El procedimiento es indoloro, no invasivo y no requiere preparación del paciente. La ecografía se emplea para ver las estructuras de los riñones y ha demostrado ser útil en el diagnóstico de muchas afecciones de las vías urinarias, como anomalías congénitas, abscesos renales, hidronefrosis y cálculos renales. Con esta técnica se puede distinguir entre un quiste y un tumor renales. El empleo de la ecografía también posibilita la colocación exacta de agujas para biopsia renal y catéteres para nefrostomía percutánea[6].

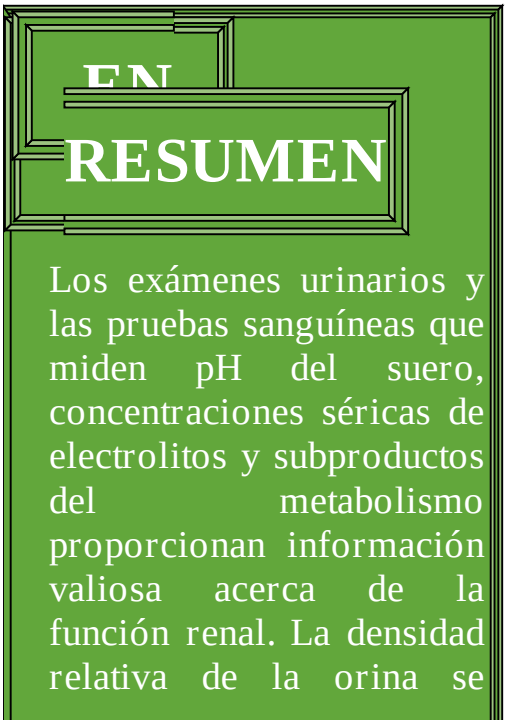
Estudios radiológicos y otros estudios de imágenes

Los estudios radiológicos incluyen una simple placa plana de los riñones, el uréter y el vejiga, la cual se utiliza para determinar dimensiones, forma y posición de los riñones, y observar algunos cálculos radioopacos que podrían estar en la pelvis renal o en el uréter. En la urografía excretora, o *pielografía intravenosa*, se inyecta un colorante radiopaco en una vena periférica. El colorante en el glomérulo y se excreta con la orina, y la película con rayos X se toma mientras el tinte se desplaza por los riñones y el uréter[6].

La urografía se usa para detectar lesiones renales que ocupan espacio, pielonefritis, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral y cálculos renales[6]. Algunas personas son alérgicas a las tinciones que se utilizan en la urografía y podrían tener una reacción anafiláctica después de la administración. A cada persona que se someterá a estudios urográficos debe preguntársele acerca de reacciones anteriores al tinte o a tintes similares. Si la prueba se considera esencial en dichas personas, puede emplearse una premedicación con antihistamínicos y corticoesteroides. El colorante también disminuye el flujo sanguíneo renal. Puede ocurrir insuficiencia renal aguda, sobre todo en

personas con enfermedad vascular o insuficiencia renal preexistente.

Otras pruebas diagnósticas son estudios mediante tomografía por ordenador (TC), imágenes por resonancia magnética (IRM), imágenes con radionúclidos y angiografía renal. Los gammagramas con TC pueden utilizarse para delinear los riñones y detectar masas y tumores renales. Los estudios por IRM se están volviendo muy accesibles y se utilizan para observar imágenes de riñones, retroperitoneo y vejiga urinaria. Tienen utilidad particular para evaluar anomalías vasculares en los riñones y alrededor de ellos. Para obtener imágenes con radionúclidos es necesario inyectar un material radiactivo que después es detectado por una cámara de gammagrafía externa, la cual percibe las emisiones radiactivas. Las imágenes obtenidas con radionúclidos se emplean para evaluar la función y las estructuras renales, así como los uréteres y la vejiga. Sobre todo son útiles para evaluar la función de los trasplantes de riñón. La angiografía renal proporciona imágenes obtenidas con rayos X de los vasos sanguíneos que riegan los riñones. Implica la inyección directa de un tinte radiopaco en la arteria renal. Suele introducirse un catéter por la arteria femoral y, bajo visión fluoroscópica, se avanza hacia la aorta abdominal. La punta del catéter se maniobra luego dentro de la arteria renal y se inyecta el colorante[6]. Esta prueba se utiliza para evaluar a personas que se sospecha tienen estenosis de la arteria renal, irregularidades de los vasos sanguíneos renales o daño vascular de las arterias renales después de un traumatismo.



utiliza para evaluar la capacidad de los riñones para concentrar la orina. Las tiras reactivas y las pruebas de orina de 24 h para proteinuria y microalbuminuria se usan para detectar filtrado anómalo de albúmina en los glomérulos o defectos en la reabsorción en los túbulos renales. La creatinina es un producto del metabolismo de la creatina en los músculos que se filtra sin problemas en los glomérulos y no es reabsorbida ni secretada en los túbulos; por lo tanto, la concentración sérica de creatinina se aprovecha para determinar la VFG. La urea se forma en el hígado como subproducto del metabolismo de las proteínas y es eliminada totalmente por los riñones. El NUS se relaciona con la VFG, pero, a diferencia de la creatinina, también está influido por ingesta de proteínas, hemorragias gastrointestinales y estado de hidratación.

Los exámenes cistoscópicos pueden emplearse para visualizar directamente la uretra, la vejiga y los uréteres. La

ecografía se utiliza para determinar dimensiones de los riñones y las imágenes renales, obtenidas con radionúclidos, se utilizan para evaluar las estructuras de los riñones. Métodos radiológicos como la urografía excretora constituyen un medio con el que pueden delinearse las estructuras de los riñones, como los cálices y la pelvis renales, el uréter y la vejiga. Otros métodos diagnósticos incluyen exploraciones por TC, IRM e imágenes con radionúclidos y angiografía renal.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 32 años de edad que padece diabetes tiene un resultado positivo para microalbuminuria en una prueba de orina con cinta reactiva. Una muestra de orina de 24 h posterior revela excreción de albúmina de 50 mg (una excreción de albúmina >30 mg/día es anómala).
   A. *Utilice las estructuras del glomérulo de la figura 38-5 para dar una posible explicación de este descubrimiento. ¿Por qué determinar específicamente si hay albúmina en lugar de globulinas u otras proteínas plasmáticas?*
   B. *Se ha demostrado que el control riguroso de azúcares en sangre y el tratamiento de la hipertensión disminuyen la progresión de enfermedad renal en personas con diabetes. Explique el fundamento fisiológico de estos 2 tipos de tratamientos.*
2. A un niño de 10 años de edad que todavía moja la cama se le

administra un spray nasal de HAD en el momento de irse a dormir como un medio para tratar la alteración.

A. Explique el fundamento de usar HAD para tratar el problema de orinarse en la cama.

3. En un varón de 54 años de edad, que acudió a su médico para tratarse la presión arterial alta, se detectó creatinina sérica de 2,5 y nitrógeno ureico de 30. Se queja de que ha estado orinando con más frecuencia de la usual y su muestra de la primera orina de la mañana muestra orina diluida con densidad relativa de 1,01.

A. Explique el aumento de la creatinina sérica en términos de la función renal.

B. Explique la incapacidad de las personas con insuficiencia renal temprana para producir orina concentrada como lo evidencia la necesidad de orinar con más frecuencia y la baja densidad relativa de la muestra de la primera orina de la mañana.

4. Una mujer de 60 años de edad con diagnóstico de hipertensión está en tratamiento con un diurético tiacídico.

A. ¿Qué efecto del diurético cabe esperar en la mujer con base en el porcentaje de sodio que llega al sitio donde el diurético ejerce su acción?

B. ¿Qué tipo de efectos son de esperar en términos de pérdidas renales de potasio y calcio?

Referencias

1. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 448–466). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
5. Pratt N., Roughead E. E., Ryan P., et al. (2010). Differential impact of NSAIDS on rate of adverse events that require hospitalization in high risk and general veteran populations: A retrospective cohort study. *Drugs & Aging* 27(1), 63–71.
6. Fischbach F., Dunning M. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Rennke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Lehne R. A. (2010). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
9. Fain J. A. (2009). Understanding diabetes mellitus and kidney disease. *Nephrology Nursing Journal*

36(5), 465–470.
10. Cunningham J., Zehnder D. (2011). New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney International* 79(7), 702–707.
11. Peralta C. A., Shlipak M. G., Judd S., et al. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin-c, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end stage renal disease and mortality. *Journal of American Medicine Association* 304(15), 1545–1552.
12. Bargnoux A. S., Cavalier E., Cristol J. P., et al. (2011). Cystatin C is a reliable marker for estimation of glomerular filtration rate in renal transplantation: Validation of a new turbidimetric assay using monospecific sheep antibodies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49(2), 265–270.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del equilibrio de líquidos y electrolitos

39

Sheila Grossman

COMPOSICIÓN Y DISTRIBUCIÓN COMPARTIMENTAL DE LÍQUIDOS CORPORALES
Disociación de los electrolitos
Difusión y ósmosis
Difusión
Ósmosis
Tonicidad
Distribución compartimental de los líquidos corporales
Volumen de líquido intracelular
Volumen de líquido extracelular
Intercambio de líquidos capilar-intersticial
Edema
Acumulación en el tercer espacio
EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA
Equilibrio del agua corporal
Ganancias y pérdidas
Equilibrio del sodio
Ganancias y pérdidas
Mecanismos de regulación

Sed y hormona antidiurética
Trastornos de la sed
Trastornos causados por la hormona antidiurética
Trastornos del equilibrio del sodio y el agua
Déficit del volumen de líquido isotónico
Exceso del volumen de líquido isotónico
Hiponatremia
Hipernatremia
EQUILIBRIO DEL POTASIO
Regulación del equilibrio del potasio
Ganancias y pérdidas
Mecanismos de regulación
Trastornos del equilibrio del potasio
Hipocaliemia
Hipercaliemia
EQUILIBRIO DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO
Mecanismos que regulan el equilibrio del calcio, fósforo y magnesio
Vitamina D
Hormona paratiroidea
Trastornos del equilibrio del calcio
Ganancias y pérdidas
Hipocalcemia
Hipercalcemia
Trastornos del equilibrio del fósforo
Ganancias y pérdidas
Hipofosfatemia
Hiperfosfatemia
Trastornos del equilibrio del magnesio
Ganancias y pérdidas
Hipomagnesemia
Hipermagnesemia

Los líquidos y los electrolitos están presentes en las células del organismo, en los espacios de los tejidos entre las células y en la sangre que llena el compartimento vascular. Los líquidos corporales transportan gases, nutrientes y desechos; ayudan a generar la actividad eléctrica necesaria para activar las funciones corporales; toman parte en la transformación de alimentos en

energía y, en otras palabras, mantienen todas las funciones del cuerpo. Aunque el volumen y la composición de los líquidos se mantienen relativamente constantes en presencia de una amplia diversidad de cambios en la captación y la salida, condiciones ambientales adversas y enfermedad, por ejemplo, deterioran la captación, aumentan las pérdidas e interfieren con los mecanismos que regulan el volumen, composición y distribución de los líquidos. Este capítulo trata sobre la composición y distribución compartimental de los líquidos corporales; equilibrio del sodio y el agua; equilibrio del potasio y equilibrio de calcio, fósforo y magnesio.



COMPOSICIÓN Y DISTRIBUCIÓN COMPARTIMENTAL DE LÍQUIDOS CORPORALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Distinguir entre compartimentos del líquido intracelular y extracelular, según la distribución y composición del agua, electrolitos y otros solutos osmóticamente activos.
- Relacionar el concepto de un gradiente de concentración con los proceso de difusión y ósmosis.
- Describir el control de volumen celular y el efecto de soluciones isotónicas, hipotónicas e hipertónicas en las dimensiones de la célula.

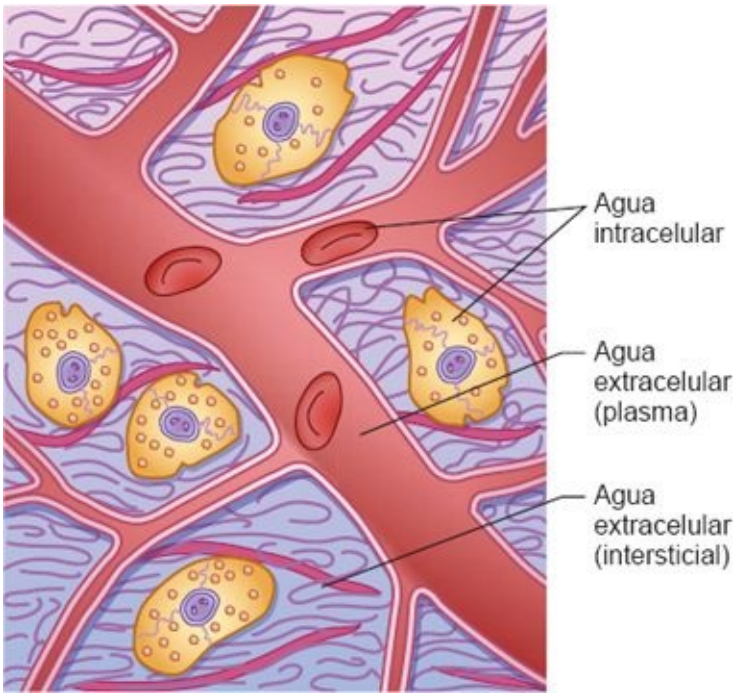


FIGURA 39-1 • Distribución del agua corporal. El espacio extracelular abarca el compartimento vascular y los espacios intersticiales.

Los líquidos corporales están distribuidos entre los compartimentos de líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). El *compartimento del LIC* consiste en el líquido contenido dentro de todos los miles de millones de células del cuerpo. Es el más grande de los 2 compartimentos, con cerca de 2 terceras partes del agua corporal de adultos saludables. La tercera parte restante del agua corporal está en el *compartimento del LEC,* que contiene todos los líquidos de fuera de las células, incluidos los que están en los espacios intersticiales o los espacios de los tejidos y vasos sanguíneos (figura 39-1).

El LEC, incluido el plasma de la sangre y los líquidos intersticiales, contiene grandes cantidades de sodio y de cloruro, y cantidades moderadas de bicarbonato, pero sólo pequeñas cantidades de potasio, magnesio, calcio y fósforo. En contraste con el LEC, el LIC casi no contiene calcio, pero sí cantidades pequeñas de sodio, cloruro, bicarbonato y fósforo, cantidades moderadas de magnesio y grandes cantidades de potasio (tabla 39-1). Son las concentraciones de electrolitos de LEC en sangre o plasma sanguíneo las que se miden clínicamente. Si bien las concentraciones en sangre, por lo general, son representativas de las concentraciones de un electrolito en el total del cuerpo, no siempre sucede así, sobre todo con el potasio, que tiene sólo alrededor del 2% en el LEC[1]. El potasio es el electrolito intracelular más

abundante.

La membrana celular funciona como la barrera primaria contra el movimiento de las sustancias entre los compartimentos del LEC y del LIC. Las sustancias solubles en lípidos (p. ej., oxígeno [O_2] y dióxido de carbono [CO_2]), que se disuelven en la bicapa lipídica de la membrana celular, pasan de manera directa a través de la membrana, en tanto que muchos otros iones (p. ej., sodio [NA^+] y potasio [K^+]) dependen de los mecanismos de transporte, como la bomba de Na^+/K^+ que se localiza en la membrana celular, para atravesarla[2]. Como la bomba de Na^+/K^+ depende del trifosfato de adenosina (ATP) y de la enzima ATPasa para la energía, a menudo se le llama bomba de la membrana Na^+/K^+-ATPasa. El agua atraviesa la membrana celular por ósmosis y, para hacerlo, utiliza los canales especiales de proteínas transmembrana llamadas *acuaporinas*.[3]

Disociación de los electrolitos

Los líquidos corporales contienen agua y electrolitos. Los electrolitos son sustancias que se disocian en solución para formar partículas con carga, es decir, *iones*. Por ejemplo, una molécula de cloruro de sodio (NaCl) se disocia para formar un Na^+ con carga positiva y un ion Cl^+ con carga negativa. Las partículas que no se disocian en iones, como glucosa y urea, se llaman *no electrolitos*. Los iones con carga positiva se denominan *cationes*, porque son atraídos al cátodo de una celda eléctrica húmeda y los iones con carga negativa se nombran *aniones*, porque son atraídos al ánodo. Los iones que están en los líquidos corporales llevan una carga (es decir, ion monovalente) o dos cargas (es decir, ion divalente). Debido a las fuerzas de atracción, los cationes con carga positiva están siempre acompañados por aniones con carga negativa. Por tanto, todos los líquidos corporales contienen cantidades iguales de aniones y de cationes. No obstante, los cationes y los aniones podrían ser intercambiados por otros, siempre que lleven la misma carga. Por ejemplo, un ion H^+ con carga positiva podría ser intercambiado por un ion K^+ con carga positiva y un ion HCO_3 con carga negativa se podría intercambiar por un ion Cl^+ de carga negativa.

Difusión y ósmosis

Difusión

Difusión es el movimiento de partículas con carga y sin carga a lo largo de un gradiente de concentración. Todas las moléculas e iones, sin olvidar el agua y moléculas disueltas, están en constante movimiento aleatorio. Es el movimiento de estas partículas, en el que todas chocan entre sí, lo que abastece de energía para la difusión. Como hay más moléculas en movimiento constante en una solución concentrada, las partículas se mueven desde una zona de concentración más alta a una de concentración más baja.

TABLA 39-1 CONCENTRACIONES DE ELECTROLITOS EXTRACELULARES E INTRACELULARES EN ADULTOS

ELECTROLITO	CONCENTRACIÓN EXTRACELULAR*		CONCENTRACIÓN INTRACELULAR*	
	UNIDADES CONVENCIONALES	*UNIDADES SI*	*UNIDADES CONVENCIONALES*	*UNIDADES SI*
Sodio	135-145 mEq/l	135-145 mmol/l	10-14 mEq/l	10-14 mmol/l
Potasio	3,5-5,0 mEq/l	3,5-5,0 mmol/l	140-150 mEq/l	140-150 mmol/l
Cloruro	98-106 mEq/l	98-106 mmol/l	3-4 mEq/l	3-4 mmol/l
Bicarbonato	24-31 mEq/l	24-31 mmol/l	7-10 mEq/l	7-10 mmol/l
Calcio	8,5-10,5 mg/dl	2,1-2,6 mmol/l	<1 mEq/l	<0,25 mmol/l
Fósforo	2,5-4,5 mg/dl	0,8-1,45 mmol/l	Variable	Variable
Magnesio	1,8-3,0 mg/dl	0,75-1,25 mmol/l	40 mEq/kg†	20 mmol/l

*Los valores pueden variar entre laboratorios, según el método que utilicen en el análisis.
†Los valores varían entre varios tejidos y de acuerdo con el estado nutricional.

APLICACIÓN CLÍNICA

Unidades de medición

La cantidad de electrolitos y solutos en los líquidos corporales se expresa como una concentración o cantidad de soluto en un volumen dado de fluido, como miligramos por decilitro (mg/dl), miliequivalentes por litro (mEq/l), o milimoles por litro (mmol/l). La unidad de medida de *miligramos por decilitro* expresa el peso del soluto en un décimo de un litro (dl) o 100 ml de solución. La concentración de electrolitos, como calcio, fosfato y magnesio a menudo se expresa en mg/dl.

El miliequivalente se utiliza para expresar la equivalencia de carga para 1 peso dado de un electrolito. La electroneutralidad requiere que la cantidad total de cationes en el cuerpo sea igual a la cantidad total de aniones. Cuando cationes y aniones se combinan, lo hacen según su carga iónica y no según su peso atómico. Por consiguiente, un mEq de sodio tiene la misma cantidad de cargas que 1 mEq de cloruro, sin que importe su peso molecular (el sodio es positivo y el cloruro es negativo). La cantidad de miliequivalentes de un electrolito en un litro de solución se obtiene con la

siguiente ecuación:

$$\text{mEq} = \frac{\text{mg/100 ml} \times 10 \times \text{valencia}}{\text{peso atómico}}$$

Las unidades del Sistema Internacional (SI) expresan el contenido de electrolitos de los líquidos corporales en milimoles por litro (mmol/l). Una milimol es la milésima de una mol, o bien el peso molecular de una sustancia expresada en miligramos. La cantidad de milimoles de un electrolito en un litro de solución se calcula con base en la siguiente ecuación:

$$\text{mmol/l} = \frac{\text{mEq/l}}{\text{valencia}}$$

En el caso de electrolitos monovalentes, como sodio y potasio, los valores de mmol y mEq son idénticos. Por ejemplo, 140 mEq son iguales a 140 mmol de sodio.

Ósmosis

La ósmosis es el movimiento de agua a través de una membrana semipermeable (es decir, una que es permeable al agua pero impermeable a la mayoría de los solutos). Al igual que con las partículas, el agua se difunde hacia abajo, según su gradiente de concentración, y se desplaza desde el lado de la membrana con el menor número de partículas y mayor concentración de agua al lado con la cantidad mayor de partículas y menor concentración de agua (figura 39-2). Cuando el agua se desplaza al otro lado de la membrana semipermeable, se origina una presión llamada *presión osmótica*. La magnitud de la presión osmótica representa la presión hidrostática (medida en milímetros de mercurio [mm Hg]) que se requiere para oponerse al movimiento de agua a través de la membrana.

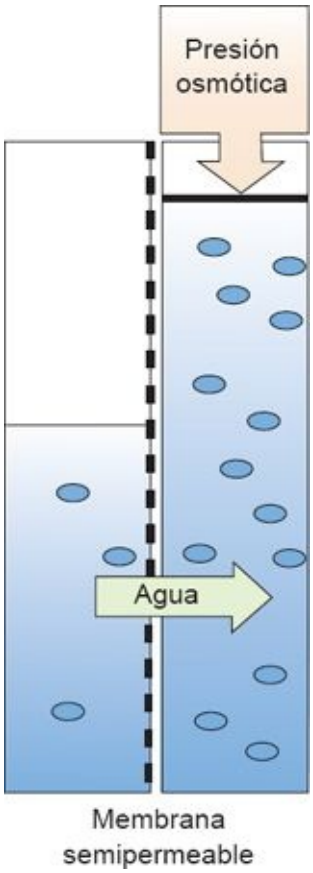


FIGURA 39-2 • Movimiento del agua a través de una membrana semipermeable. El agua se desplaza desde el lado que tiene menos partículas que no son difusibles hasta el lado en que hay más. La presión osmótica es igual a la presión hidrostática necesaria para oponerse al movimiento de agua a través de la membrana.

La actividad osmótica que las partículas indifusibles realizan al jalar el agua desde un lado de la membrana semipermeable al otro se mide por una unidad denominada *osmol*. El osmol se deriva del peso molecular gramo de una sustancia (es decir, el peso molecular de 1 g de una sustancia que no se difunde y no está ionizada es igual a 1 osmol). En el entorno clínico, la actividad osmótica se expresa por lo regular en miliosmoles (la milésima de un osmol) por litro. Cada partícula indifusible, grande o pequeña, es igualmente efectiva en su capacidad para jalar agua a través de una membrana semipermeable. Entonces, es la cantidad y no el tamaño de las partículas que no se difunden lo que determina la actividad osmótica de una solución, la cual se puede expresar según su osmolaridad u osmolalidad.

La osmolaridad se refiere a la concentración osmolar en 1 l de solución (mOsm/l) y osmolalidad a la concentración osmolar en 1 kg de agua (mOsm/kg de H_2O). En general, la osmolaridad se refiere a los líquidos fuera

del cuerpo y la osmolalidad se refiere a los líquidos en su interior. Como 1 l de agua pesa 1 kg, los términos *osmolaridad* y *osmolalidad* se usan a menudo como si fueran sinónimos.

Las partículas predominantes osmóticamente activas en el LEC son Na^+ y sus aniones séquito (Cl^+ y HCO_3^-), que juntos justifican del 90% al 95% de la presión osmótica. El nitrógeno ureico en la sangre (NUS) y la glucosa, que también son osmóticamente activos, representan menos del 5% de la presión osmótica total en el compartimento extracelular[2]. No obstante, esto puede modificarse; por ejemplo, cuando la concentración de glucosa es alta en personas con diabetes mellitus o cuando el nitrógeno ureico en sangre cambia con rapidez en personas con enfermedad renal crónica. La osmolalidad sérica, que por lo regular varía entre 275 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, se calcula mediante la siguiente ecuación:[4]

$$\text{Osmolalidad (mOsm/kg)} = 2[Na^+ \text{ (mEq/l)}] + \frac{\text{glucosa (mg/dl)*}}{18} + \frac{\text{NUS (mg/dL)*}}{2,8}$$

*1 mOsm de glucosa = 180 mg/l

y 1 mOsm de urea = 28 mg/l

Por lo general, la osmolalidad calculada y la medida están a menos de 10 mOsm una de otra. La diferencia entre la osmolalidad calculada y la medida se llama *desfase osmolar*. Un desfase osmolar mayor de 10 mOsm hace pensar en la presencia de una sustancia sin medir, osmóticamente activa, como alcohol, acetona o manitol.

APLICACIÓN CLÍNICA

Osmolalidad de la orina

La osmolalidad de la orina refleja la capacidad de los riñones para producir una orina concentrada o diluida con base en la osmolalidad sérica y en la necesidad de conservar o excretar el agua. La relación de la osmolalidad de la orina frente a la osmolalidad del suero en una muestra de orina de 24 h normalmente excede 1:1, y después de un período de privación de agua de toda la noche debería ser mayor de 3:1. Una persona deshidratada (que ha perdido agua) podría tener una relación de orina-

suero que se aproxime a 4:1. En estas personas, la osmolalidad de la orina sobrepasa 1 000 mOsm/kg H_2O. En quienes tienen dificultad de concentrar la orina (p. ej., los que padecen diabetes insípida [DI] o insuficiencia renal crónica), la relación orina-suero a menudo es menor o igual que 1:1.

La densidad relativa de la orina compara el peso de ésta con el del agua, lo que da un índice de concentración de solutos. Se considera que el agua es 1 000. Un cambio en la densidad relativa de 1 010 a 1 020 significa un incremento de 400 mOsm/kg H_2O. En el estado en que el sodio está agotado, por lo general, los riñones tratan de conservarlo, la densidad relativa de la orina es normal y las concentraciones de sodio y de cloruro en la orina son bajas.

Tonicidad

Un cambio en el contenido de agua ocasiona que las células se distiendan o se contraigan. El término *tonicidad* se refiere a la tensión o efecto que la presión osmótica efectiva de una solución con solutos impermeables ejerce sobre las dimensiones de las células debido al desplazamiento del agua de un lado al otro de la membrana celular. Un osmol efectivo es aquel que ejerce una fuerza osmótica pero no puede permear o atravesar la membrana celular, en tanto que un osmol inefectivo es el que ejerce una fuerza osmótica y cruza la membrana celular. La tonicidad está determinada en forma exclusiva por solutos efectivos, como la glucosa que es incapaz de penetrar la membrana celular, lo que genera una fuerza osmótica que extrae agua de la célula. En contraste, la urea, que es osmóticamente activa pero soluble en lípidos, tiende a distribuirse por igual a través de la membrana celular. Por tanto, cuando las concentraciones de urea en el LEC son altas, las concentraciones en el LIC también son altas. En consecuencia, se considera que la urea es un osmol inefectivo. Sólo cuando las concentraciones extracelulares de ésta cambian rápidamente, como sucede durante el tratamiento de hemodiálisis, la urea afecta la tonicidad.

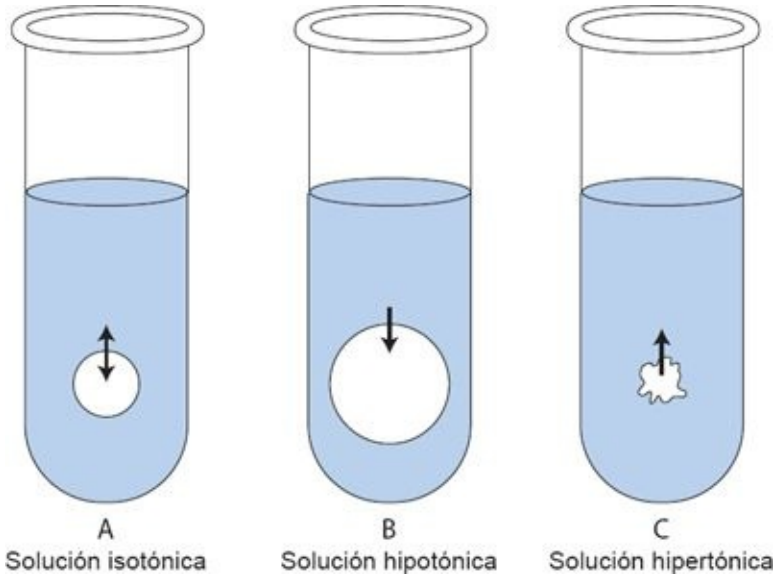


FIGURA 39-3 • Ósmosis. **A**) Los glóbulos rojos no cambian sus dimensiones en soluciones isotónicas. **B**) Aumentan su tamaño en soluciones hipotónica y **C**) disminuyen sus dimensiones en soluciones hipertónicas.

Las soluciones a las que las células corporales están expuestas se pueden clasificar en isotónicas, hipotónicas e hipertónicas, lo que depende de si hacen que las células se dilaten o se contraigan (figura 39-3). Las células colocadas en una solución isotónica, esto es, que tiene la misma osmolalidad efectiva que el LIC (es decir, 280 mOsm/l), no se contrae ni se distienden. Un ejemplo de solución isotónica es NaCl al 0,9%. Cuando las células se colocan en una solución hipotónica, es decir, que posee una osmolalidad efectiva inferior a LIC, se hinchan, porque el agua entra a la célula, y cuando se colocan en una solución hipertónica, que tiene una osmolalidad efectiva mayor que la del LIC, se contraen, porque el agua es extraída de la célula. No obstante, una solución isoosmótica no es necesariamente isotónica. Por ejemplo, la aplicación intravenosa de una solución de dextrosa al 5% en agua, la que es isoosmótica, equivale a la infusión de una solución hipotónica de agua destilada, porque la glucosa es rápidamente metabolizada a CO_2 y agua.

Distribución compartimental de los líquidos corporales

El agua del cuerpo en el varón adulto promedio es de alrededor del 60% del peso corporal (casi 42 l de agua). Como las mujeres adultas tienen más tejido adiposo, cerca del 50% de su peso corporal está formado por agua[2]. El agua del cuerpo está distribuida entre los compartimentos de LIC y LEC. En el

adulto, el líquido en el compartimento del LIC constituye alrededor del 40% del peso corporal y el líquido en el LEC es de casi el 20%[2]. Además, el líquido en el compartimento del LEC está separado en 2 grandes subdivisiones: el compartimento del plasma, el que constituye alrededor de una cuarta parte del LEC, y el compartimento del líquido intersticial, el que constituye casi 3 cuartas partes del LEC[2] (figura 39-4).

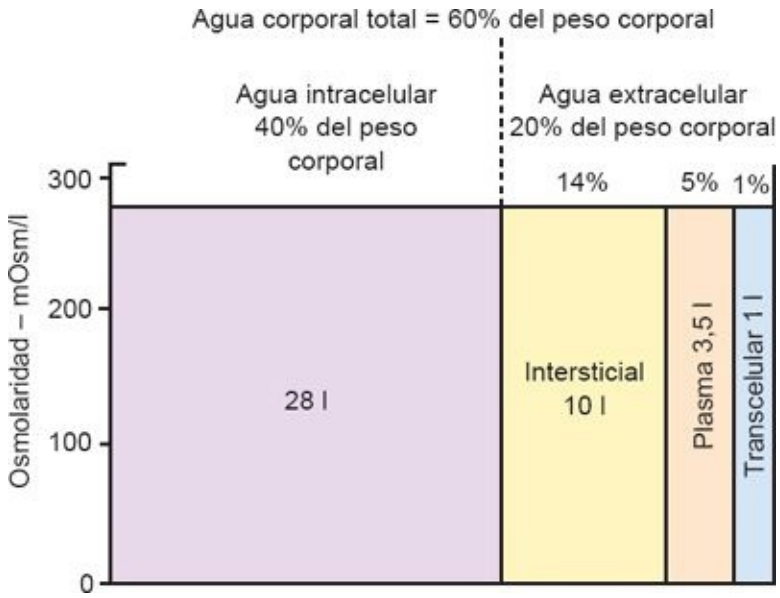


FIGURA 39-4 • Dimensiones aproximadas de los compartimentos corporales en un adulto de 70 kg.

Una tercera subdivisión, por lo general menor, del compartimento del LEC es el compartimento transcelular. Abarca el líquido cefalorraquídeo y el líquido que está contenido en varios espacios del cuerpo, como las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica; los espacios de las articulaciones, y el tubo digestivo. Por lo común, sólo alrededor del 1% del LEC está en el espacio transcelular. Esta cantidad aumenta de manera considerable en afecciones como ascitis, en la que grandes cantidades de líquido se derraman en la cavidad peritoneal. Cuando el compartimento del líquido transcelular se agranda en forma significativa, se le llama *tercer espacio*, porque este líquido no está disponible para intercambiarse con el resto del LEC.

Volumen de líquido intracelular

El volumen del LIC está regulado por proteínas y compuestos orgánicos dentro de las células corporales, y por agua y solutos que se desplazan entre el LEC y el LIC. En la mayor parte de las células, la membrana es muy permeable al agua. Por tanto, el agua se desplaza entre el LEC y el LIC como resultado de

la ósmosis. En cambio, las proteínas activamente osmóticas y otros compuestos orgánicos son incapaces de atravesar la membrana. La entrada de agua a las células está regulada por estas sustancias osmóticamente activas y por solutos, como sodio y potasio, que atraviesan la membrana celular. Muchas de las proteínas intracelulares tienen cargas negativas y atraen iones con carga positiva, como K^+, lo que justifica su mayor concentración en el LIC. El Na^+, que tiene una mayor concentración en el LEC que en el LIC, tiende a entrar a la célula por difusión. El Na^+ es osmóticamente activo y, si se le deja sin regular, su entrada llevaría agua a la célula hasta que ésta explotara. Si esto no sucede es porque la bomba de la membrana de la Na^+/K^+-ATPasa continuamente elimina 3 iones de Na^+ de la célula por cada 2 iones de K^+ que retornan a la célula. Trastornos que dañan la función de la bomba de Na^+/K^+-ATPasa, como la hipoxia, hacen que las células se hinchen debido a la acumulación de iones de Na^+.

El volumen del LIC también es afectado por la concentración de sustancias osmóticamente activas en el LEC que son incapaces de atravesar la membrana celular. En la diabetes mellitus, por ejemplo, la glucosa no puede entrar a la célula, por lo que la gran concentración en el LEC jala el agua de la célula. Algunas células, como las del sistema nervioso central (SNC), se defienden contra cambios significativos en el volumen de líquidos mediante un cambio en las moléculas intracelulares osmóticamente activas. Como un mecanismo compensador inicial para conservar el volumen celular, hay un desplazamiento rápido de sodio, potasio, cloruro y agua hacia fuera de las células cerebrales, en respuesta a un decremento en la osmolalidad del LEC, y hacia adentro de las células cerebrales, en respuesta a un aumento en la osmolalidad del LEC. Después de 48 h a 72 h se realiza un proceso de adaptación más lento; durante éste, las células cerebrales movilizan osmolitos orgánicos, compuestos sobre todo de aminoácidos, en un esfuerzo por conservar un volumen celular normal.

Volumen de líquido extracelular

El LEC se divide entre los compartimentos de líquido vascular, intersticial y transcelular. El compartimento vascular contiene sangre, que es esencial para transportar sustancias como electrolitos, gases, nutrientes y productos de desecho por todo el cuerpo. El líquido que está en los espacios intersticiales actúa como vehículo para transportar gases, nutrientes, desechos y otros materiales que se desplazan entre el compartimento vascular y las células corporales. El líquido intersticial también es un depósito con el que el volumen

vascular se puede conservar durante períodos de hemorragia o pérdida de líquido vascular. Un gel tisular, que es un material similar a una esponja, compuesto de grandes cantidades de filamentos de proteglucanos, rellena los espacios de los tejidos y ayuda, incluso, en la distribución del líquido intersticial[2](figura 39-1). Por lo regular, la mayor parte del líquido en el intersticio se encuentra en forma de gel. Fibras de colágeno sostienen al gel tisular y lo mantienen en su lugar. Éste, que tiene una consistencia más firme que el agua, se opone a la salida de agua desde los capilares y ayuda a evitar la acumulación de agua libre en los espacios intersticiales.

Intercambio de líquidos capilar-intersticial

La transferencia de agua entre los compartimentos vascular e intersticial se realiza en el nivel capilar. Cuatro fuerzas controlan el movimiento del agua entre los espacios capilar e intersticial:

1. La presión de filtración capilar, que empuja al agua hacia afuera de los capilares y hacia dentro de los espacios intersticiales.
2. La presión osmótica coloidal de los capilares, que jala al agua de regreso a los capilares.
3. La presión hidrostática intersticial, que se opone al movimiento del agua hacia afuera del capilar.
4. La presión osmótica coloidal del tejido, que jala al agua hacia afuera del capilar y hacia dentro de los espacios intersticiales[2].

Por lo regular, la combinación de estas 4 fuerzas es tal, que sólo un pequeño exceso de líquido permanece en el compartimento intersticial. Este exceso de líquido se elimina del intersticio mediante el sistema linfático y regresa a la circulación sistémica.

La *filtración capilar* se refiere al movimiento del agua por los poros capilares debido a una fuerza mecánica más que a una osmótica. La presión de filtración capilar (alrededor de 30 mm Hg a 40 mm Hg en el extremo arterial, 10 mm Hg a 15 mm Hg en el extremo venoso y 25 mm Hg en la parte intermedia), a veces llamada *presión hidrostática capilar*, es la presión que empuja al agua para que salga de los capilares y entre a los espacios intersticiales. Representa las presiones arterial y venosa, las resistencias precapilares (arteriolas) y poscapilares (vénulas), así como la fuerza de gravedad[2]. Un aumento en la presión arterial o venosa incrementa la presión capilar. La fuerza de gravedad aumenta la presión capilar en las partes que

dependen del cuerpo. En una persona que esté de pie, absolutamente quieta, el peso de la sangre en la columna vascular ocasiona un incremento de 1 mm Hg de presión por cada 13,6 mm de distancia a partir del corazón[2]. Esta presión es resultado del peso del agua y, por tanto, se denomina *presión hidrostática*. En el adulto que esté de pie absolutamente quieto, la presión en las venas de los pies alcanza 90 mm Hg y se transmite entonces a los capilares.

La *presión osmótica coloidal capilar* (casi 28 mm Hg) es la presión osmótica que generan las proteínas plasmáticas que son demasiado grandes para atravesar los poros de la pared capilar[2]. El término *presión osmótica coloidal* distingue entre este tipo de presión osmótica y la presión osmótica que se desarrolla en la membrana celular debido a la presencia de electrolitos y no electrolitos. Puesto que, por lo regular, las proteínas plasmáticas no entran a los poros capilares y, como su concentración es mayor en el plasma que en los líquidos intersticiales, es la presión osmótica coloidal capilar la que jala a los líquidos de regreso hacia dentro de los capilares.

La presión del líquido intersticial (alrededor de –3 mm Hg) y la presión osmótica coloidal de los tejidos (carca de 8 mm Hg) contribuyen a que se mueva el agua hacia adentro y hacia afuera de los espacios intersticiales[2]. La presión del líquido intersticial, que, por lo general, es negativa, contribuye al movimiento hacia afuera del agua que está adentro de los espacios intersticiales. La presión osmótica coloidal de los tejidos, que refleja la pequeña cantidad de proteínas plasmáticas que casi siempre escapan hacia dentro de los espaciosos intersticiales desde los capilares, también impulsa el agua afuera de los capilares y la dirige hacia los espacios de los tejidos.

El sistema linfático representa una vía accesoria por donde el líquido de los espacios intersticiales regresa a la circulación. Lo más importante es que proporciona un medio para retirar las proteínas plasmáticas y la materia particulada osmóticamente activa de los espacios de los tejidos; ninguna de estas sustancias puede ser reabsorbida en los capilares.

Edema

Se puede definir como la inflamación palpable producida por expansión del volumen del líquido intersticial. En efecto, los espacios del líquido intersticial en realidad se adecuan para contener de 10 l a 30 l adicionales de líquido[2]. Los mecanismos fisiológicos que contribuyen a la formación de edema abarcan factores que aumentan la presión de filtración capilar; disminuyen la presión osmótica coloidal capilar; incrementan la permeabilidad capilar, o producen la obstrucción del flujo linfático[2]. Las causas de edema se resumen en el

recuadro 39-1.

Presión de filtración capilar incrementada. Cuando la presión de filtración capilar aumenta, el movimiento del líquido vascular en los espacios intersticiales se incrementa. Entre los factores que elevan la presión capilar están: (1) aumento de presión arterial o menor resistencia al flujo a través de los esfínteres precapilares, (2) aumento en la presión venosa o aumento de la resistencia a la salida del flujo en el esfínter poscapilar y (3) distensión capilar debido a un aumento en el volumen vascular.

RECUADRO 39-1 CAUSAS DE EDEMA

Presión capilar incrementada

Mayor volumen vascular
- Insuficiencia cardíaca.
- Renopatía.
- Retención de sodio premenstrual.
- Embarazo.
- Estrés por calor ambiental.
- Tratamiento con tiazolidinediona (p. ej., pioglitazona, rosiglitazona).

Obstrucción venosa
- Hepatopatía con obstrucción de la vena porta.
- Edema pulmonar agudo.
- Trombosis venosa (tromboflebitis).

Menor resistencia arteriolar
- Sensibilidad a los fármacos bloqueadores de los canales del calcio.

Menor presión osmótica coloidal

Mayores pérdidas de proteínas plasmáticas
- Renopatías en que se pierden proteínas.
- Quemaduras extensas.

Menor producción de proteínas plasmáticas
- Hepatopatía.
- Inanición, desnutrición.

Mayor permeabilidad capilar

Inflamación.
Reacciones alérgicas (p. ej., ronchas).
Enfermedades malignas (p. ej., ascitis y derrame pleural).

Lesiones en los tejidos y quemaduras.

Obstrucción del flujo linfático

Obstrucción maligna de estructuras linfáticas.
Extirpación quirúrgica de ganglios linfáticos.

El edema puede ser local o generalizado. El primero, que se presenta con urticaria (es decir, ronchas) u otra afección alérgica o inflamatoria, es resultado de la liberación de histamina u otros mediadores inflamatorios que causan dilatación de los esfínteres precapilares y arteriolas que riegan las lesiones inflamadas. La tromboflebitis obstruye el flujo venoso, lo que causa un aumento de la presión venosa y edema de la parte afectada, por lo general, una de las extremidades inferiores.

Con frecuencia, el edema generalizado (llamado *anasarca*) deriva de un aumento del volumen vascular. La inflamación de manos y pies que se observa en personas saludables en temporadas calurosas es un ejemplo de edema causado por la vasodilatación de los vasos sanguíneos superficiales, y por la retención de sodio y agua. El edema generalizado es común en condiciones como insuficiencia cardíaca congestiva, que produce retención de líquidos y congestión venosa. En la insuficiencia cardíaca en el lado derecho, la sangre se concentra en todo el sistema venoso, lo que genera congestión orgánica y edema de las extremidades inferiores.

Debido a los efectos de la gravedad, el edema que es resultado de presión capilar incrementada, por lo general causa que el líquido se acumule en las partes declives del cuerpo, una afección que se conoce como *edema postural*. Por ejemplo, el edema en los tobillos y pies se vuelve más intenso cuando se permanece de pie durante períodos prolongados.

Presión osmótica coloidal capilar reducida. Las proteínas del plasma ejercen la fuerza osmótica necesaria para jalar el líquido de regreso al capilar desde los espacios tisulares. Las proteínas plasmáticas son una mezcla de proteínas, como albúmina, globulinas y fibrinógeno. El peso molecular de la albúmina, la más pequeña de este tipo de proteínas, es de 69 000; el peso molecular de las globulinas es de aproximadamente 140 000; y el del fibrinógeno es de 400 000[2]. Dado su bajo peso molecular, 1 g de albúmina tiene alrededor del doble de moléculas osmóticamente activas que 1 g de globulina y casi 6 veces de moléculas osmóticamente activas que 1 g de fibrinógeno. Además, la concentración de albúmina (cerca de 4,5 g/dl) es mayor que la de las globulinas (2,5 g/dl) y el fibrinógeno (0,3 mg/dl).

Por lo general, el edema causado por presión osmótica coloidal capilar resulta de producción insuficiente o pérdida anómala de proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina. Las proteínas del plasma se sintetizan en el hígado. En el caso de personas con insuficiencia hepática grave, la síntesis deteriorada de albúmina da como resultado una disminución de la presión osmótica coloidal. En situaciones de inanición o desnutrición, el edema surge por la falta de aminoácidos para sintetizar proteínas plasmáticas.

El lugar más frecuente donde se pierden proteínas plasmáticas son los riñones. En enfermedades renales como glomerulonefritis, los capilares del glomérulo se vuelven permeables a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, que es la más pequeña de las proteínas. Cuando esto sucede, grandes cantidades de albúmina son filtradas de la sangre y se pierden por la orina. También se pierden en exceso proteínas plasmáticas cuando están dañadas o destruidas grandes zonas de la piel. El edema es un problema común durante las primeras etapas de una quemadura, como resultado de las lesiones capilares y pérdida de proteínas plasmáticas[1].

Dado que las proteínas plasmáticas están distribuidas de manera uniforme en todo el cuerpo y no las afecta la fuerza de gravedad, el edema causado por un decremento de la presión osmótica coloidal capilar tiende a afectar los tejidos en partes del cuerpo que no son declives, así como en las que sí lo son. Hay inflamación del rostro, así como en las piernas y los pies.

Permeabilidad capilar incrementada. Cuando los poros capilares se agrandan o la integridad de la pared capilar se daña, aumenta la permeabilidad capilar. Si esto sucede, las proteínas del plasma y otras partículas osmóticamente activas se fugan a los espacios intersticiales, con lo que la presión osmótica coloidal se incrementa y contribuye a la acumulación de líquido intersticial. Entre las afecciones que aumentan la permeabilidad capilar están las lesiones por quemadura, congestión capilar, inflamación y respuestas inmunitarias.

Obstrucción del flujo linfático. Las proteínas plasmáticas osmóticamente activas y otras partículas grandes que no son reabsorbidas a través de los poros en la membrana capilar dependen del sistema linfático para el desplazamiento de retorno al sistema circulatorio. El edema generado por flujo linfático deteriorado a causa de un trastorno o malformación del sistema linfático surge como resultado de hinchazón por proteínas acumuladas en una zona del cuerpo y se le conoce como *linfedema*[5]. La afectación maligna de estructuras linfáticas y la extirpación de ganglios linfáticos en el momento de intervención quirúrgica por cáncer son causas comunes de linfedema[6]. Otra

causa es la infección y traumatismo que afecta los canales y los ganglios linfáticos.

Manifestaciones clínicas. Los efectos del edema están determinados en gran medida por la ubicación. El edema del cerebro, laringe o pulmones es una afección aguda que pone en peligro la vida. En otros casos, aunque el edema no represente un peligro para la vida, el edema podría interferir con el movimiento, limitando el de las articulaciones. Con frecuencia, la inflamación de los tobillos y los pies es insidiosa al principio y podría estar relacionada o no con enfermedad. En el nivel del tejido, el edema aumenta la distancia para la difusión de O_2, nutrientes y desechos. Por lo común, los tejidos edematosos son más susceptibles a lesiones y a padecer daño tisular isquémico, incluso úlceras por presión. Asimismo, el edema comprime los vasos sanguíneos. La piel de un dedo gravemente hinchado actúa como un torniquete, al impedir el paso del flujo sanguíneo al dedo. El edema también es desfigurante, lo que causa efectos psicológicos y trastornos en la imagen o percepción que la persona tiene de sí misma. También crea problemas para conseguir ropa y calzado que queden bien.

Edema con fóvea es el que se presenta cuando la acumulación de líquido intersticial sobrepasa la capacidad de absorción del gel del tejido. En esta forma de edema, el agua del tejido se vuelve móvil y puede desplazarse con la presión ejercida por un dedo. Por lo general, el *edema sin fóvea* refleja una afección en la que las proteínas plasmáticas se acumulan en los espacios tisulares y se coagulan. Se detecta a menudo en zonas de infección localizadas o traumatismo. Con frecuencia, la zona está firme y decolorada.

Valoración y tratamiento. Entre los métodos para valorar el edema está el peso diario, evaluación visual, medición de la parte afectada y aplicación de presión con el dedo para verificar si es edema con fóvea. Tomar el peso diario a la misma hora, con la misma cantidad de ropa, proporciona un indicio útil de la ganancia de agua (1 l de agua pesa 1 kg) a causa del edema. El examen visual y la medición de la circunferencia de una extremidad también se utilizan para evaluar el grado de hinchazón. Es muy útil cuando ésta se debe a tromboflebitis. Se puede utilizar la presión con un dedo para evaluar el grado de edema con fóvea. Si se mantiene una fosita después de retirar el dedo, se identifica edema con fóvea. Se evalúa según una escala de +1 (mínima) a +4 (grave) (figura 39-5).

Diferenciar linfedema de otras formas de edema es problemático, en especial si es al principio del curso. La papilomatosis tiene la apariencia

característica de un panal en la piel, debido a los vasos linfáticos dilatados que están envueltos en tejido fibrótico, lo que distingue al linfedema de otros edemas. Se podría utilizar la tomografía computarizada (TC) o los estudios de imá-genes con resonancia magnética (IRM) para confirmar el diagnóstico[5, 6].

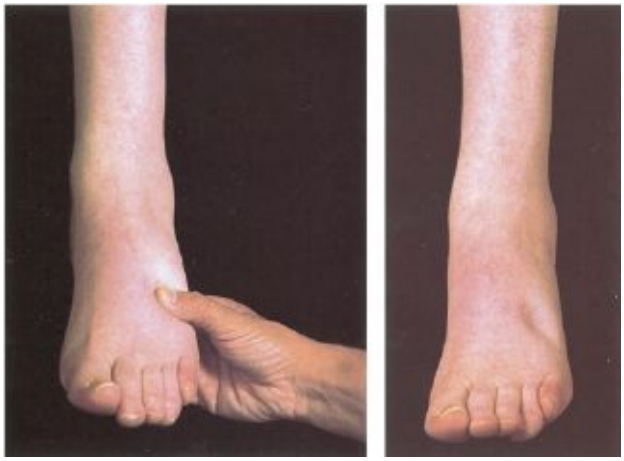


FIGURA 39-5 • Edema con fóvea 3+ del pie izquierdo (de Bickley L.S. (2007). *Bates' guide to physical examination and history taking* (9ª ed.): Philadelphia, PA: J.B: Lippincott, con autorización. Encontrado en Smeltzer S. C., BAre, B.G., Hinkle J.L. *y cols.* (2010). *Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 829). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Por lo general, cuando la hinchazón afecta estructuras vitales, el tratamiento del edema se dirige a mantener la vida, al corregir o controlar la causa, o prevenir lesión en el tejido. El edema de las extremidades inferiores podría ser sensible a medidas simples como elevar los pies. A menudo se aplica tratamiento con diuréticos para atender el edema relacionado con un incremento en el volumen de LEC. Se miden concentraciones de albúmina sérica y la albúmina se puede administrar por vía intravenosa para aumentar la presión osmótica coloidal del plasma cuando el edema es causado por hipoalbuminemia.

Calcetines y mangas elásticos que dan soporte aumentan la presión del líquido intersticial y la resistencia al desplazamiento hacia afuera del líquido desde los capilares a los espacios de los tejidos. En personas cuya afección es obstrucción linfática o venosa, casi siempre se prescriben estos soportes, y funcionan mejor si se aplican antes de que los espacios de los tejidos se llenen de líquido; por ejemplo, en la mañana, antes de que los efectos de la gravedad hagan que el líquido se desplace a los tobillos. El linfedema moderado a grave se trata por lo regular con masaje de presión ligera, diseñado para aumentar el flujo linfático y propiciar la apertura y el cierre de las válvulas de los vasos

linfáticos; sujetadores para comprimir o bombas de compresión neumáticas; ejercicios de rango de movimiento y un escrupuloso cuidado de la piel para evitar infecciones[5, 6].

Acumulación en el tercer espacio

El tercer espacio representa la pérdida o el entrampamiento del LEC dentro del espacio transcelular. Las cavidades serosas son parte del compartimento transcelular (es decir, tercer espacio) localizadas en zonas corporales estratégicas donde hay movimiento continuo de las estructuras corporales: el saco pericárdico, cavidad peritoneal y cavidad pleural. El intercambio de LEC entre los capilares, los espacios intersticiales y el espacio transcelular de la cavidad serosa aplica los mismos mecanismos que los capilares en cualquier parte del cuerpo. Las cavidades serosas están relacionadas de manera estrecha con los sistemas de drenaje linfático. La acción de extracción de las estructuras en movimiento, como pulmones, continuamente obliga a las proteínas plasmáticas y al líquido a regresar a la circulación y, así, se conservan vacías estas cavidades. Cualquier obstrucción al flujo linfático causa su acumulación en las cavidades serosas. Igual que con el líquido del edema, los líquidos del tercer espacio representan una acumulación o entrampamiento de líquidos corporales que contribuyen al peso corporal, pero no a la reserva o función de los líquidos. Algunas causas del tercer espacio son: síndrome de respuesta sistémica inflamatoria o síndrome de los capilares con fugas en pancreatitis; hipoalbuminemia, la que se presenta con insuficiencia hepática grave y quemaduras de tercer grado[7].

El prefijo *hidro* se puede emplear para indicar la presencia excesiva de líquido; por ejemplo, *hidrotórax*, que significa que hay líquido en exceso en la cavidad pleural. La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal se llama ascitis. La transudación de líquido en las cavidades serosas también se conoce como efusión. La efusión puede contener sangre, proteínas plasmáticas, células inflamatorias (es decir, pus) y líquido extracelular (LEC).

EN RESUMEN

Los líquidos corporales contienen agua y

electrolitos; están distribuidos entre los compartimentos del LIC y del LEC del cuerpo. Dos terceras partes del líquido corporal está contenido en las células corporales del compartimento del LIC y una tercera parte está contenida en el compartimento vascular, espacios intersticiales y zonas del tercer espacio del compartimento del LEC. El LIC tiene altas concentraciones de potasio, calcio, fósforo y magnesio, y el LEC altas concentraciones de sodio, cloruro y bicarbonato.

Los electrolitos y los que no son electrolitos se desplazan por difusión a través de las membranas celulares que separan los compartimentos del LIC y el LEC. El agua cruza la membrana celular por ósmosis; para ello utiliza los canales proteínicos especiales, llamados *acuaporinas*. Se mueve desde el lado de la membrana que tiene el menor número de partículas y la mayor concentración de agua hacia el lado que tiene la mayor cantidad de

partículas y menor concentración de agua. La tensión osmótica o el efecto que una solución ejerce sobre el volumen celular para hacer que la célula se hinche o se contraiga se llama *tonicidad*.

El edema representa un aumento en el volumen del líquido intersticial. Los mecanismos fisiológicos que contribuyen a la formación de edema son factores que (1) aumentan la presión de filtración capilar, (2) disminuyen la presión capilar osmótica coloidal, (3) incrementan la permeabilidad capilar y (4) obstruyen el flujo linfático. El efecto que ejerce el edema sobre la función corporal está determinado por su ubicación. El edema del cerebro, laringe o pulmones es un trastorno agudo que pone en peligro la vida, en tanto que la infamación de tobillos y pies es una molestia que se manifiesta en temporadas calurosas. El líquido se acumula también en el compartimento transcelular; es decir, en los espacios articulares,

saco pericárdico, cavidad peritoneal y cavidad pleural. Como este líquido no se intercambia con facilidad con el resto del LEC, a menudo se le conoce como líquido del tercer espacio.

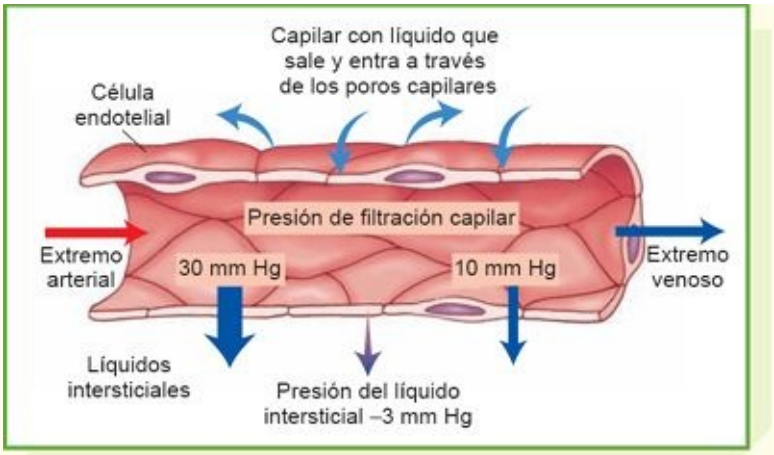
Comprensión

Intercambio del líquido capilar

El movimiento de líquido entre el compartimento vascular y el compartimento del líquido intersticial que rodea las células corporales se realiza en el nivel capilar. La dirección y cantidad de líquido que cruza la pared capilar están determinadas por (1) la presión hidrostática de los 2 compartimentos, (2) las presiones osmóticas coloidales de los 2 compartimientos y (3) la extracción del líquido en exceso y las partículas osmóticamente activas de los espacios intersticiales del sistema linfático.

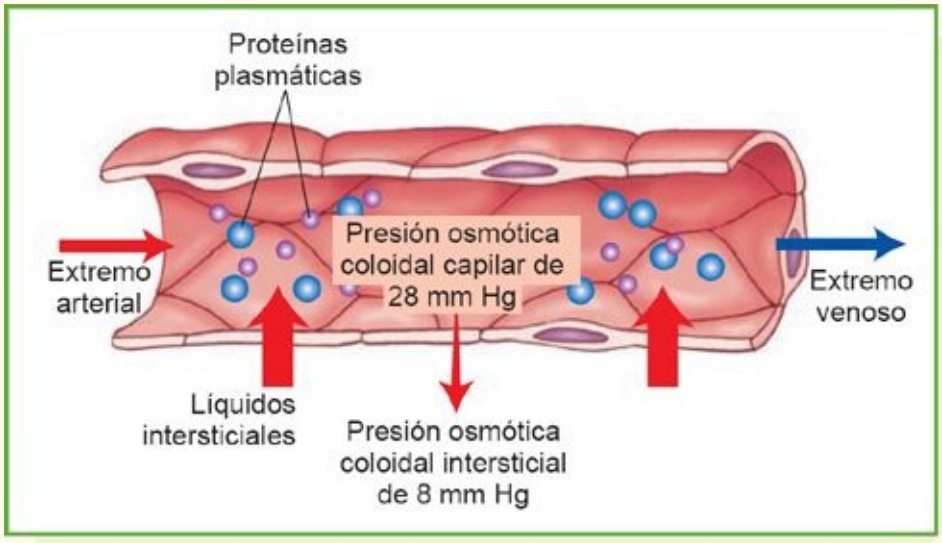
Presión hidrostática

Es la fuerza de empuje que ejerce un líquido. Dentro de los capilares, la presión hidrostática es igual a la presión de filtración capilar, alrededor de 30 mm Hg en el extremo arterial y 10 mm Hg en el extremo venoso. La presión del líquido intersticial es la fuerza del líquido en los espacios intersticiales que empuja contra el exterior de la pared capilar. La evidencia hace pensar que la presión intersticial es levemente negativa (–3 mm Hg), lo que contribuye al movimiento hacia afuera desde el capilar.



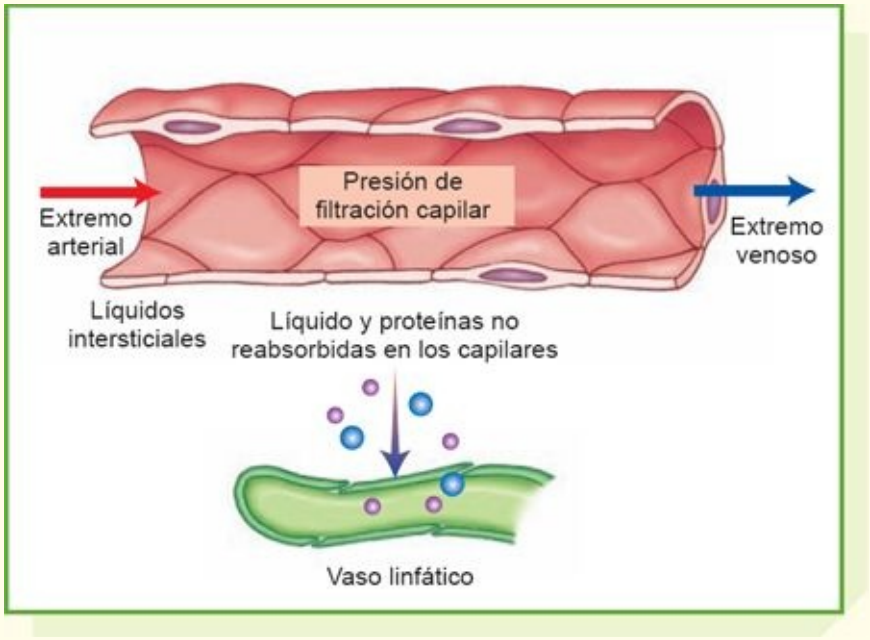
Presión osmótica coloidal

Es la fuerza de atracción creada por la presencia de partículas dispersas de manera uniforme, como las proteínas del plasma, que son incapaces de pasar por los poros de la membrana capilar. La presión osmótica coloidal capilar es, por lo regular, de alrededor de 28 mm Hg en toda la longitud del lecho capilar. La presión osmótica coloidal intersticial (alrededor de 8 mm Hg) representa la presión de la atracción o del tirón ejercido por las pequeñas cantidades de proteínas plasmáticas que se fugan a través de los poros de la pared capilar hacia los espacios intersticiales. La presión osmótica coloidal capilar, que es mayor que la presión hidrostática en el extremo venoso del capilar y que la presión osmótica coloidal intersticial, es la que se ocupa en gran medida del movimiento del líquido de regreso al capilar.



Drenaje linfático

El sistema linfático representa un sistema accesorio; mediante el cual el líquido retorna al sistema circulatorio. Por lo regular, las fuerzas que mueven al líquido desde el capilar hacia el intersticio son mayores que las que regresan líquido al capilar. Cualquier exceso de líquidos y proteínas plasmáticas osmóticamente activas que podrían haberse derramado hacia el intersticio es recogido por vasos del sistema linfático y devuelto a la circulación. Sin la función del sistema linfático se acumularían cantidades excesivas de líquido en los espacios intersticiales.



EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Establecer las funciones y mecanismos fisiológicos que regulan los niveles de agua corporal y concentración de sodio, sin olvidar el volumen circulante efectivo, sistema nervioso simpático, sistema de renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética.
- Describir la relación entre hormona antidiurética y canales de acuaporina-2 en la reabsorción de agua en el riñón.

- Comparar las características patológicas, manifestaciones y tratamiento de la diabetes insípida y el síndrome de hormona antidiurética inapropiada.

El movimiento de los líquidos corporales de los compartimentos del LIC y LEC se realiza en la membrana celular y depende de las concentraciones de agua y sodio del LEC. Casi el 93% de los líquidos corporales es agua; las sales de sodio representan alrededor del 90% al 95% de los solutos del LEC[2]. Por lo regular, los cambios equivalentes en sodio y agua son tales que el volumen y la osmolalidad del LEC se mantienen dentro de los valores normales. Como la concentración de sodio es la que regula la osmolalidad del LEC, los cambios en el sodio son, por lo general, simultáneos a cambios proporcionales en el volumen del agua.

Equilibrio del agua corporal

El agua corporal total (ACT) varía según el sexo y el peso, lo que se explica por las diferencias en la grasa corporal que, en esencia, está libre de agua (es decir, la grasa es casi el 10% agua por composición, comparado con el 75% para el musculoesquelético). En los varones adultos jóvenes, ACT se aproxima al 60% del peso corporal, en tanto que ACT es de casi el 50% en las mujeres adultas jóvenes[1]. El ACT tiende a disminuir al avanzar la edad debido a que hay más tejido adiposo y menos músculo[1]. La obesidad origina un decremento mayor del ATC, porque el tejido adiposo sólo contiene alrededor del 10% de agua[1].

En general, los lactantes tienen más ACT que otros niños más grandes o los adultos. El ATC constituye casi el 75% del peso corporal en los lactantes a término y una proporción mayor en los lactantes prematuros[1]. Además de tener proporcionalmente más agua corporal que los adultos, los lactantes tienen más de la mitad de su ACT en el compartimento del LEC, lo que se explica por su índice metabólico mayor, área superficial más grande en relación con la masa corporal y su incapacidad para concentrar orina debido a las estructuras inmaduras de los riñones. Como los LEC del cuerpo se pierden con más facilidad, los lactantes son más vulnerables a un déficit de líquidos que los niños más grandes y los adultos. A medida que un lactante crece, disminuye el ATC y alrededor del segundo año de vida los porcentajes y la distribución del agua corporal se aproximan a los de un adulto[8].

Ganancias y pérdidas

De manera independiente a la edad, todas las personas saludables requieren alrededor de 100 ml de agua por cada 100 calorías metabolizadas para disolver y eliminar los desechos metabólicos. Esto significa que una persona que gasta 1 800 calorías de energía necesita alrededor de 1 800 ml de agua para el metabolismo. El índice metabólico aumenta con fiebre; se eleva cerca del 12% por cada 1 °C (7% por cada 1 °F) que aumente la temperatura corporal[2]. La fiebre también incrementa la frecuencia respiratoria, lo que da como resultado más pérdida de vapor de agua a través de los pulmones.

La fuente principal para obtener agua es la ingesta por vía oral y el metabolismo de los nutrientes. El agua, incluso la obtenida de los alimentos líquidos y sólidos, es absorbida desde el tubo digestivo. La alimentación por sonda y los líquidos que se administran por vía parenteral también son fuentes de agua. Los procesos metabólicos generan asimismo una pequeña cantidad de agua.

Por lo regular, la mayor pérdida de agua se lleva a cabo mediante los riñones, aunque también se pierde una cantidad menor a través de la piel, pulmones y tubo digestivo. Incluso cuando se suspenden los líquidos por vía oral o parenteral, los riñones siguen produciendo orina, como un medio para liberar al cuerpo de desechos producidos por el metabolismo. La orina necesaria para eliminar estos desechos se llama *gasto urinario obligatorio*. La pérdida de orina obligatoria es de cerca de 300 ml/día a 500 ml/día. Las pérdidas de agua que se dan a través de piel y pulmones se denominan *pérdidas insensibles de agua*. Las ganancias y pérdidas de agua corporal se resumen en la tabla 39-2.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

- La cantidad de agua y su efecto en la concentración de sodio en el LEC son los que sirven para regular la distribución del líquido entre los compartimentos del LIC y el LEC.
- La hiponatremia o la hipernatremia causada por pérdidas o ganancias desproporcionadas de sodio o de agua ejerce su efecto en el compartimento del LIC y causa que el agua entre o salga de las células corporales. Muchas de las manifestaciones de cambios en la concentración de sodio reflejan cambios en el volumen intracelular

de las células, en particular en las del sistema nervioso.

TABLA 39-2 FUENTES DEL AGUA CORPORAL GANANCIAS Y PÉRDIDAS EN EL ADULTO

GANANCIAS		PÉRDIDAS	
Ingesta oral		Orina	1500 ml
Como agua	1000 ml	Pérdidas insensibles	
En los alimentos	1300 ml	Pulmones	300 ml
Agua de oxidación	200 ml	Piel	500 ml
	Total	Heces	200 ml
	2500 ml	Total	2500 ml

Equilibrio del sodio

El sodio es el catión más abundante en el cuerpo; el promedio aproximado es de 60 mEq/kg del peso corporal[1]. La mayor parte del sodio del cuerpo está en el compartimento del LEC (135 mEq/l a 145 mEq/l [135 mmol/l a 145 mmol/l]), y una pequeña cantidad (10 mEq/l a 14 mEq/l [10 mmol/l a 14 mmol/l]) se localiza en el compartimento del LIC. La membrana celular en reposo es relativamente impermeable al sodio; el que entra a la célula es transportado fuera de la misma contra un gradiente electroquímico por la bomba de membrana de Na^+/K^+-ATPasa.

La función del sodio consiste, sobre todo, en regular el volumen del LEC. Como el catión mayor en el compartimento del LEC, el Na^+ y sus aniones que lo acompañan (Cl^+ y HCO_3^-) totalizan entre el 90% y el 95% de la actividad osmótica en el LEC. Como el sodio es parte de la molécula del bicarbonato de sodio, es importante en la regulación del equilibrio acidobásico. Como ion que transporta corriente, el Na^+ contribuye al funcionamiento del sistema nervioso y otros tejidos excitables.

Ganancias y pérdidas

Por lo general, el sodio entra al cuerpo a través del tubo digestivo y es eliminado por los riñones, o se pierde por el tubo digestivo o la piel. Por norma, la ingesta de sodio se deriva de la dieta. Las necesidades corporales de

sodio se cumplen a menudo con tan sólo 500 mg/día. La ingesta de sal promedio es de alrededor de 6 g/día a 15 g/día, es decir, 12 a 30 veces la cantidad necesaria diaria. La ingesta en la dieta, que con frecuencia excede la cantidad que requiere el cuerpo, está influida a menudo por la cultura o las preferencias alimentarias más que por la necesidad. Como las etiquetas de los envases lo señalan, muchos de los alimentos y bebidas que se preparan a escala comercial contienen cantidades considerables de sodio. Otras fuentes de sodio son las infusiones salinas intravenosas y medicamentos que contienen sodio.

La mayoría de las pérdidas de sodio se dan a través de los riñones. Éstos son en extremo eficientes para regular la salida de sodio y cuando la ingesta de éste es limitada o se requiere conservarlo, los riñones son capaces de reabsorber casi todo el sodio que ha sido filtrado por el glomérulo. Esto da como resultado orina sin sodio. En cambio, las pérdidas por la orina aumentan cuando la ingesta se incrementa.

Por lo común, menos del 10% de la ingesta de sodio se pierde a través del tubo digestivo y la piel. Si bien la concentración de sodio en los líquidos en la parte superior del tubo digestivo se aproxima a la del LEC, el sodio es reabsorbido cuando los líquidos se mueven por la parte inferior del intestino, de modo que la concentración de sodio en las heces es de sólo cerca de 40 mEq/l (40 mmol/l). Las pérdidas de sodio aumentan cuando hay vómito, diarrea, drenaje por fístula y succión gastrointestinal, condiciones que lo eliminan del tubo digestivo. El riego de sondas gastrointestinales con agua destilada, así como enemas repetidos con agua de la llave, también eliminan sodio del tubo digestivo.

El sodio sale de la piel a través de las glándulas sudoríparas. El sudor es una solución hipotónica que contiene tanto sodio como cloruro. Si bien, por lo general, las pérdidas de sodio causadas por el sudor son insignificantes, aumentan en gran medida durante el ejercicio y períodos de exposición a ambientes cálidos. Una persona que suda de manera profusa pierde de 15 g a 30 g de sal por día durante los primeros días de exposición a un ambiente caliente. Por lo general, esta cantidad disminuye a menos de 3 g a 5 g por día después de 4 a 6 semanas de aclimatación.

Mecanismos de regulación

El principal regulador del equilibrio de sodio y agua es la conservación del *volumen circulante efectivo*, también conocido como *volumen de sangre arterial efectivo*. Éste es el lecho vascular que perfunde el cuerpo. Un volumen

circulante efectivo bajo activa los mecanismos de retroalimentación que producen un aumento en el sodio renal y retención de agua, y un volumen circulante efectivo desencadena mecanismos de retroalimentación que reducen la retención de sodio y agua.

El volumen circulante efectivo está monitoreado por una cantidad de sensores que se localizan tanto en el sistema vascular como en los riñones. Estos sensores son los *barorreceptores*, porque responden al estiramiento de las paredes de los vasos, inducido por la presión[1]. Hay barorreceptores situados en el lado de baja presión de la circulación (paredes de las aurículas cardíacas y grandes vasos de los pulmones) que son sensibles sobre todo a si la circulación está llena. Asimismo, existen barorreceptores en el lado arterial de alta presión de la circulación (arco aórtico y seno carotídeo), que son sensibles sobre todo a cambios en la presión arterial. La actividad de ambos tipos de receptores regula la eliminación de agua mediante la modulación de la salida de flujo del sistema nervioso simpático y la secreción de la hormona antidiurética (HAD)[1]. El sistema nervioso simpático responde a los cambios en la presión arterial y el volumen sanguíneo mediante el ajuste del índice de filtración glomerular y, por consiguiente, la velocidad a la que es filtrado el sodio procedente de la sangre. La actividad simpática también regula la reabsorción de sodio de los túbulos y la liberación de renina. Otro mecanismo relacionado con la excreción del sodio renal es el péptido natriurético auricular que, liberado de las células en las aurículas del corazón, en respuesta a la dilatación auricular y al exceso de llenado, aumenta la excreción de sodio realizada por el riñón, lo que a su vez saca más agua[1].

Los receptores del riñón sensibles a la presión, sobre todo en las arteriolas aferentes, responden de manera directa a los cambios en la presión arterial a través de la estimulación del sistema nervioso simpático y liberan renina con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona[1]. Este sistema actúa a través de la angiotensina II y aldosterona. La renina es una pequeña enzima proteínica que el riñón libera en respuesta a los cambios de la presión arterial, el índice de filtración glomerular y la cantidad de sodio en el líquido tubular. La mayor parte de renina liberada deja el riñón y entra al torrente sanguíneo, donde interactúa enzimáticamente para transformar una proteína circulante del plasma llamada *angiotensinógeno* en angiotensina i.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) transforma con rapidez la angiotensina I en angiotensina II en los vasos pequeños del pulmón. Esta última actúa de manera directa en los túbulos renales para incrementar la reabsorción del sodio. También actúa para contraer los vasos sanguíneos renales; de ese

modo disminuye el índice de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal se hace más lento, de forma que se filtra menos sodio y se reabsorbe más.

La angiotensina II también es un regulador poderoso de la *aldosterona*, una hormona secretada por la corteza suprarrenal. Actúa en el nivel de los túbulos corticales colectores de los riñones para incrementar la reabsorción de sodio, a la vez que aumenta la eliminación de potasio. La acción de la aldosterona para retener sodio se inhibe al bloquear dicha acción con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, amilorida y triamtereno), al inhibir la liberación de renina (p. ej., fármacos bloqueadores β-adrenérgicos) y la transformación de angiotensina I en angiotensina II (es decir, inhibidores ECA), o al bloquear la acción de angiotensina II en el receptor de angiotensina (es decir, bloqueadores del receptor de angiotensina II [BRA])[1].

Sed y hormona antidiurética

Los otros 2 mecanismos que contribuyen en forma directa con la regulación del agua corporal y de manera indirecta con la regulación del sodio son la sed y HAD. La sed es en esencia un regulador del consumo de agua y HAD un regulador de la salida de ésta. Tanto la sed como HAD son sensibles a los cambios de la osmolalidad extracelular y al volumen circulante efectivo resultante (figura 39-7)[1].

Trastornos de la sed

La sed es la sensación consciente de la necesidad de obtener y beber líquidos con alto contenido de agua. Beber agua u otros líquidos se debe con frecuencia a hábitos o a razones distintas a las relacionadas con la sed. La mayoría de las personas bebe sin tener sed y el agua se toma antes de que sea necesario. Como resultado, la sed es básicamente una respuesta a una urgencia. Por lo general, se presenta sólo cuando la necesidad de agua no ha sido prevista.

La sed se controla por el centro de la sed que está en el hipotálamo. Hay 2 estímulos para la sed verdadera basados en necesidad de agua: (1) deshidratación celular causada por un aumento en la osmolalidad del LEC y (2) una diminución en el volumen de sangre, lo que puede estar o no relacionado con una reducción en la osmolalidad sérica. Las neuronas sensoriales, llamadas *osmorreceptores*, están situadas en el centro de la sed o cerca de él, en el hipotálamo; son sensibles a cambios en la osmolalidad de LEC y se hinchan o se encogen (figura 39-6). Por lo regular, se siente sed

cuando hay un cambio tan pequeño, como del 1% al 2%, en la osmolalidad sérica[9]. Los receptores del estiramiento previamente descritos en el sistema vascular que vigila el volumen circulante efectivo también ayudan a regular la sed. La sed es uno de los primeros síntomas de hemorragia, y, a menudo, se presenta antes de que aparezcan otros signos de ésta.

Un tercer estímulo importante para la sed es la angiotensina II; su concentración aumenta en respuesta a un volumen sanguíneo bajo y baja presión arterial. El mecanismo de reninaangiotensina contribuye a la sed no osmótica. Se considera que este sistema es un respaldo para la sed si fallan otros sistemas. Como es un sistema de respaldo, quizá no contribuya a la regulación de la sed normal. No obstante, las altas concentraciones de angiotensina II podrían causar sed en trastornos como enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca congestiva, en los que las concentraciones de renina pueden ser altas.

La sequedad de la boca, como la sed que experimenta un conferencista al hablar, produce una sensación de sed que nada tiene que ver con el estado de hidratación del cuerpo. La sensación de sed también se presenta en aquellos que respiran por la boca, como los fumadores y las personas con enfermedad respiratoria crónica o síndrome de hiperventilación.

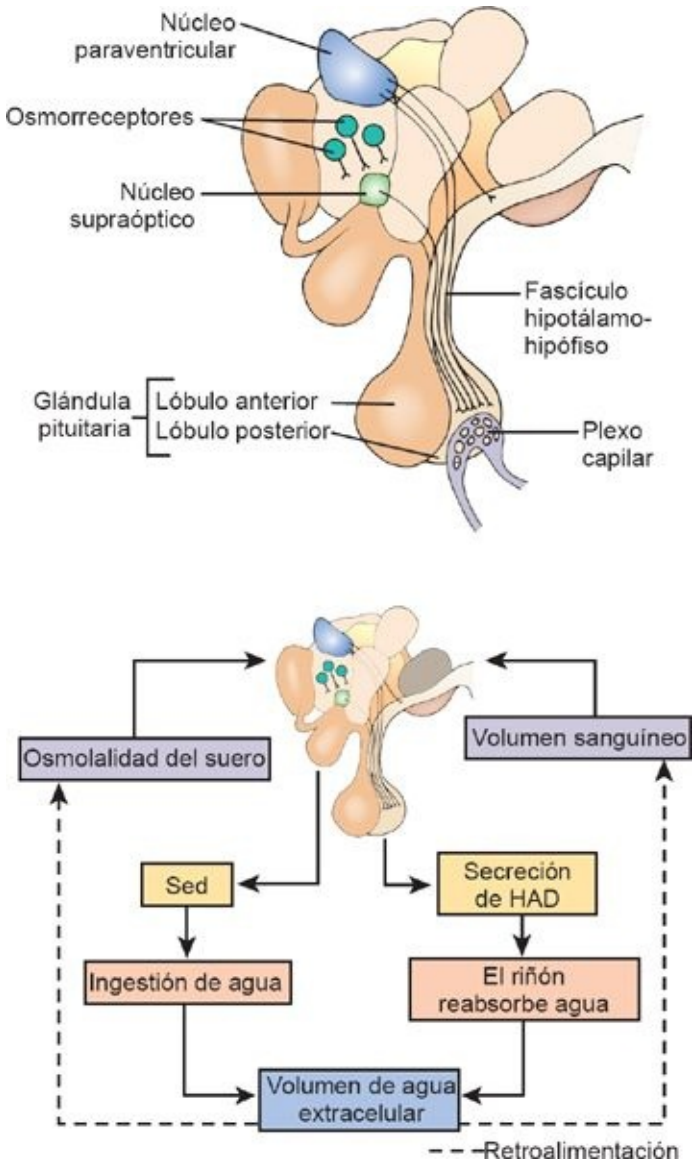


FIGURA 39-6 • (**Arriba**) Corte sagital a través de la hipófisis e hipotálamo anterior. La hormona antidiurética (HAD) se forma, sobre todo, en el núcleo supraóptico y, en menor grado, en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Luego es transportada al conducto hipotalamohipofisario y almacenada en gránulos secretores en la parte posterior de la hipófisis, desde donde es liberada en la sangre. (**Abajo**) Vías de regulación del volumen del agua extracelular mediante sed y HAD.

Hipodipsia. Es una disminución en la capacidad para sentir sed. Por lo general, está relacionada con lesiones en la zona del hipotálamo; por ejemplo, traumatismo en la cabeza, meningiomas, hidrocefalia oculta y hemorragia subaracnoidea. También hay evidencias de que la sed disminuye y la ingesta de agua se reduce en adultos mayores (edad >80 años), a pesar del sodio en plasma y niveles de osmolalidad altos[10]. La incapacidad para percibir y responder a la sed está presente en adultos mayores que han tenido accidente

cerebrovascular y podrían experimentar confusión, déficit sensoriales y trastornos motores.

Polidipsia. La sed excesiva es normal cuando está acompañada de déficit de agua. El aumento de sed y de la conducta de beber se clasifica en 3 categorías: (1) sed sintomática o verdadera, (2) sed inapropiada o falsa, que se presenta a pesar de los niveles normales de agua corporal y osmolalidad sérica y (3) beber agua en forma compulsiva. La *sed sintomática* se presenta cuando se pierde agua corporal y se resuelve después de que la pérdida se ha repuesto. Entre las causas más comunes de sed sintomática están las pérdidas de agua por diarrea, vómito, diabetes mellitus y diabetes insípida (DI). La *sed inapropiada o falsa* podría persistir a pesar de la hidratación suficiente. Es común en personas con insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus y renopatía crónica. Si bien la causa de sed en estas personas es incierta, podría ser resultado de concentraciones altas de angiotensina. Además, la sed es mencionada a menudo por pacientes con boca seca a causa de una menor función salival o por tratamiento con fármacos con acción anticolinérgica (p. ej., antihistaminas, atropina) que causan un menor flujo de saliva.

En *polidipsia psicógena* se observa que las personas beben agua en forma compulsiva y se detecta por lo común en aquellas con trastornos psiquiátricos, más a menudo en la esquizofrenia[11]. Las personas con esta afección beben grandes cantidades de agua y excretan grandes cantidades de orina. Se desconoce la causa de este beber agua en forma excesiva. El trastorno podría ser una combinación de medicamentos antipsicóticos que aumentan la concentración de HAD e interfieren con la excreción de agua, de lo que se encargan los riñones. El tabaquismo común en personas con trastornos psiquiátricos, también estimula la secreción de HAD. En individuos con polidipsia psicógena la ingestión excesiva de agua, junto con la excreción deteriorada de ésta (o la ingesta rápida, a una velocidad que supera la excreción renal), causa intoxicación por agua. Por lo general, el tratamiento consiste en restringir el agua y en medidas relacionadas con una conducta basada en esta restricción.

Trastornos causados por la hormona antidiurética

Esta hormona, también conocida como *vasopresina*, regula la reabsorción de agua por los riñones. La HAD es sintetizada por células en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y luego es transportada a lo largo de la vía neural (es decir, conducto hipotálamo-hipófiso) hasta la glándula hipófisis posterior, en donde es almacenada. Cuando los núcleos

supraóptico y paraventricular del hipotálamo son estimulados por el incremento en la osmolalidad sérica u otros factores, los impulsos nerviosos viajan al conducto hipotálamo-hipófiso a la glándula hipófisis posterior, lo que causa que la HAD almacenada sea liberada a la circulación[12] (figura 39-6).

La acción de la HAD se lleva a cabo mediante 2 tipos de receptores de vasopresina (V), a saber: los receptores V_1 y V_2. Los receptores V_1, que se encuentran en el músculo liso vascular, causan vasoconstricción, de ahí el nombre de *vasopresina*. Si bien la HAD aumenta la presión arterial a través de los receptores V_1, esta respuesta se presenta sólo cuando la concentración de HAD es muy alta. Los receptores V_2, que se ubican en las células tubulares del conducto cortical colector, regulan la reabsorción de agua realizada por los riñones. Estos mecanismos renales para reabsorber el agua se ocupan de mantener la osmolalidad de los líquidos corporales[2].

Sin HAD, las membranas luminales de las células epiteliales tubulares de los conductos colectores son casi impermeables al agua. En presencia de HAD, los poros o canales de agua, llamados *acuaporinas*, se insertan en la membrana de estas células del túbulo y las hacen permeables al agua. El canal específico del agua que es controlado por la HAD es la acuaporina-2[2, 13].

Como en el caso de la sed, la concentración de HAD es controlada por el volumen y la osmolalidad del LEC. Los osmorreceptores que están en el hipotálamo son capaces de detectar la fluctuación en la osmolaidad del LEC y estimulan la producción y liberación de HAD. De igual manera, los receptores del estiramiento que son sensibles a los cambios en la presión arterial y el volumen circulante efectivo ayudan en la regulación de la liberación de HAD (es decir, secreción que no es osmótica de HAD). Una reducción del volumen sanguíneo del 5% al 10% produce un aumento máximo en la concentración de HAD. Como con muchos otros mecanismos homeostáticos, los trastornos agudos producen cambios mayores en la concentración de HAD que los trastornos crónicos.

En varias situaciones adversas hay síntesis y liberación anómalos de HAD. Dolor intenso, náuseas, traumatismo, intervenciones quirúrgicas, ciertos anestésicos y algunos narcóticos (p. ej., morfina y meperidina) aumentan los niveles de HAD[2]. Entre los fármacos que afectan esta hormona están la nicotina, la que estimula su liberación, y el alcohol, que la inhibe (tabla 39-3). Dos condiciones importantes alteran los niveles de HAD: DI y secreción inapropiada de HAD.

Diabetes insípida. Esta enfermedad es causada por la insuficiencia de HAD o

por una respuesta reducida a la HAD[14, 15]. Las personas con DI son incapaces de concentrar su orina durante períodos de restricción de agua y excretan grandes volúmenes de orina, por lo común 3 l/día a 20 l/día, según el grado de insuficiencia de HAD o de insensibilidad renal a HAD. Este gasto urinario tan grande se acompaña de una sed excesiva. Siempre que el mecanismo de la sed sea normal y el líquido esté disponible, hay poca o ninguna alteración en los niveles de líquido de las personas con DI. El peligro sobreviene cuando el trastorno surge en alguien que es incapaz de comunicar su necesidad de agua o que no puede garantizar el agua necesaria. En estos casos, la ingesta insuficiente de líquido causa una rápida deshidratación hipertónica y aumenta la osmolalidad del suero.

TABLA 39-3 FÁRMACOS QUE AFECTAN LA CONCENTRACIÓN DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA*

FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA CONCENTRACIÓN/ ACCIÓN DE HAD	FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA CONCENTRACIÓN/ACCIÓN DE HAD
Anfotericina B	Fármacos anticancerígenos (vincristina y ciclofosfamida)
Demeclociclina	Carbamacepina
Etanol	Clorpropamida
Foscarnet	Clofibrato
Litio	Anestésicos generales (la mayor parte)
Antagonistas de la morfina	Narcóticos (morfina y meperidina)
	Nicotina
	Fármacos antiinflamatorios no esteroides
	Fármacos antipsicóticos de fenotiacina
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
	Diuréticos de tiacida (clorotiacida)
	Tiotixeno (fármaco antipsicótico)
	Antidepresivo tricíclico

*Esta lista no es exhaustiva.
HAD, hormona antidiurética.

Existen 2 tipos de DI: DI neurógena o central, que se presenta debido a un defecto en la síntesis o liberación de HAD, y DI nefrógena, que se presenta

porque los riñones son insensibles a ADH[14, 16]. En la DI neurógena es necesario perder del 80% al 90% de neuronas que secretan HAD antes de que la poliuria sea evidente. La mayoría de los individuos con DI neurógena presentan una forma incompleta del trastorno y conservan alguna capacidad de concentrar la orina. La DI temporal podría ser posterior a lesión en la cabeza o intervención quirúrgica cerca del conducto hipotálamo-hipófiso. La DI nefrógena se caracteriza por la capacidad deficiente para concentrar orina y conservar agua libre. Tal vez la causa sea un rasgo genético que afecta el receptor V que se une a HAD o la proteína de acuaporina-2 que forma los cana-2 les de agua en los túbulos colectores[16]. Otras causas adquiridas de DI nefrógena son sustancias como litio y trastornos electrolíticos, como agotamiento de potasio o hipercalcemia crónica. Se cree que el litio y los trastornos electrolíticos interfieren en las acciones de los postreceptores de HAD sobre la permeabilidad de los conductos colectores.

Por lo general, el diagnóstico de DI empieza por intentar documentar el gasto urinario de 24 h. Asimismo, se tiene que documentar que la diuresis osmótica no es causada por glucosa o trastornos como renopatía. La valoración posterior se basa en las mediciones de los niveles de HAD, junto con la osmolalidad del plasma y orina antes y después de un período de privación de líquidos o infusión de solución salina hipertónica. Las personas con DI nefrógena no aumentan su nivel de HAD en respuesta al aumento de la osmolalidad del plasma. Otro enfoque diagnóstico consiste en realizar un estudio cuidadosamente monitoreado de una forma farmacológica de HAD. Las personas con DI nefrógena son insensibles a las preparaciones farmacológicas de la hormona. Cuando se sospecha DI central, se aplican métodos diagnósticos como los estudios con IRM de la zona de hipófisis e hipotálamo, para determinar la causa del trastorno. Los estudios con IRM ubican la hipófisis posterior normal como una señal de alta intensidad en las imágenes ponderadas de T1. Los informes de investigaciones señalan que la «mancha brillante» está relacionada con el contenido de HAD almacenada. Esta señal de alta intensidad está presente en la mayoría de las personas normales, y está ausente en la mayoría de individuos con DI[14].

El tratamiento de la DI central depende de la causa y gravedad de la enfermedad. Muchas personas con DI neurógena incompleta conservan un equilibrio hídrico cerca de lo normal cuando se les permite beber agua como respuesta a la sed. Hay preparaciones farmacológicas de HAD para quienes no se pueden atender con medidas conservadoras. El fármaco preferido para tratar la DI crónica es acetato de desmopresina. Por lo general, se administra

por vía oral, pero también está disponible en presentaciones para vía parenteral y nasal. El medicamento antidiabético oral clorpropamida se podría administrar para estimular la liberación de HAD en DI neurógena parcial. Por lo general, se reserva para casos especiales, dada su capacidad para originar hipoglucemia. Tanto la forma neurógena como la nefrógena de DI son sensibles en parte a los diuréticos con tiacida (p. ej., clorhidrato de tiacida). Se supone que la acción de estos diuréticos consiste en hacer que los riñones aumenten la excreción de sodio, lo que causa contracción del volumen del LEC, un decremento en el índice de filtración glomerular (junto con carga filtrada de sodio) y un aumento en la reabsorción de sodio y agua. También se cree que los diuréticos con tiacida aumentan la permeabilidad al agua en los túbulos colectores[16].

Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Este síndrome, SIHAD, es resultado de un fallo en el sistema de retroalimentación negativo que regula la liberación e inhibición de ADH[17]. En las personas con este síndrome, la secreción de HAD continúa aunque disminuya la osmolalidad sérica, lo que causa una marcada retención de agua e hiponatremia por dilución.

El SIHAD puede presentarse como un trastorno momentáneo, en situaciones de estrés, o bien, lo más común, como un trastorno crónico, que resulta de enfermedades como tumores en los pulmones o el cerebro. Estímulos como intervenciones quirúrgicas, dolor, estrés y cambios en la temperatura pueden desencadenar la liberación de HAD a través de la acción del SNC. Hay fármacos que inducen SIHAD de diferentes maneras. Se cree que algunos de éstos aumentan la producción hipotalámica y liberan HAD, y que otros actúan en forma directa en los túbulos renales para mejorar la acción de HAD. Más formas crónicas de SIHAD podrían ser resultado de tumores en pulmones, lesiones en tórax y trastornos en el SNC. Los tumores, sobre todo los carcinomas broncógenos y los cánceres del tejido linfático, próstata y páncreas, son conocidos por producir y liberar HAD de manera independiente de los mecanismos normales de control hipotalámico. Otras afecciones intratorácicas, como tuberculosis avanzada, neumonía grave y respiración con presión positiva también causan SIHAD. El mecanismo propuesto para este síndrome en la ventilación con presión positiva es la activación de los barorreceptores (es decir, barorreceptores aórticos, receptores cardiopulmonares), que son sensibles a cambios notables en la presión intratorácica. Enfermedad y lesiones del SNC causan presión directa en las estructuras del hipotálamo-hipófisis posterior o afectación directa de ellas[18].

Entre los ejemplos están tumores cerebrales, hidrocefalia, lesión en la cabeza, meningitis y encefalitis. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una causa ya determinada de SIHAD (es decir, relacionada con infecciones concurrentes, tumores y fármacos).

Las manifestaciones de SIHAD son las de hiponatremia por dilución. La osmolalidad de la orina es elevada y la del suero es baja. El gasto urinario disminuye a pesar de una ingesta de líquidos adecuada o incrementada. El hematócrito y sodio en plasma y nitrógeno en sangre se reducen debido a la expansión del volumen del LEC. Se debe considerar el diagnóstico de SIHAD sólo si se cumplen estas 5 características cardinales: (1) hiponatremia hipotónica, (2) natriuresis (>20 mEq/l [20 mmol/l]), (3) osmolalidad de la orina mayor a la osmolalidad del plasma, (4) ausencia de edema y reducción del volumen, y (5) función normal de riñones, tiroides y suprarrenales[17].

El tratamiento de SIHAD depende de su gravedad. En los casos leves, el tratamiento consiste en restricción de líquidos. Si la restricción de líquidos es insuficiente, se podrían administrar diuréticos como manitol y furosemida (Lasix) para propiciar la diuresis y el aclaramiento del agua libre. El litio y el antibiótico demeclociclina inhiben la acción de la HAD en los conductos colectores renales y, a veces, se usan para tratar la afección. En casos de grave intoxicación con agua se podría administrar una solución de NaCl hipertónica (p. ej., al 3%) por vía intravenosa. Los antagonistas recién perfeccionados para la acción antidiurética de HAD (acuaréticos) ofrecen un nuevo enfoque terapéutico para tratar hiponatremia euvolémica[13]. Estos medicamentos (p. ej., conivaptán) son antagonistas específicos del receptor de V_2 de HAD y dan como resultado acuaresis (es decir, excreción ahorradora de electrolitos del agua libre).

Trastornos del equilibrio del sodio y el agua

Se pueden dividir en 2 categorías principales:

1. Contracción o expansión isotónica del volumen LEC.
2. Dilución hipotónica (hiponatremia) o concentración hipertónica (hipernatremia) de sodio extracelular ocasionada por cambios en el agua extracelular (figura 39-7).

Por lo general, los trastornos isotónicos están confinados al compartimento del LEC y originan una contracción (déficit del volumen del líquido) o expansión (exceso de volumen del líquido) de los líquidos intersticial y

vascular. Los trastornos por la concentración de sodio producen un cambio en la osmolalidad del LEC, con movimiento de agua desde el compartimento del LEC al compartimento del LIC (hiponatremia), o desde el compartimento del LIC al compartimento del LEC (hipernatremia).

Déficit del volumen de líquido isotónico

Este déficit se caracteriza por una reducción en el LEC, incluso en el volumen de sangre circulante. La expresión *déficit del volumen de líquido isotónico* se utiliza para diferenciar el tipo de déficit de líquido en el que hay pérdidas proporcionales en sodio y agua desde el déficit de agua y el estado hiperosmolar asociado con hipernatremia. A menos que estén presentes otros desequilibrios de líquidos y electrolitos, la concentración de electrolitos del plasma permanece sin cambios esenciales. Cuando el volumen sanguíneo circulante efectivo está comprometido, el trastorno se denomina a menudo *hipovolemia.*

Causas. El déficit del volumen de líquido isotónico resulta cuando se pierden agua y electrolitos en proporciones isotónicas (tabla 39-4). La causa es casi siempre una pérdida de líquidos corporales, con frecuencia acompañada de una ingesta reducida de líquidos. Se presenta debido a pérdida de líquidos gastrointestinales, poliuria o sudoración por fiebre o ejercicio. El consumo de líquidos puede ser bajo debido a inaccesibilidad a líquidos, falta de sed, inconciencia, traumatismo bucal, imposibilidad de tragar o problemas neuromusculares que impiden el acceso a líquidos.

En un solo día, de 8 l a 10 l de LEC son secretados en el tubo digestivo. La mayor parte es reabsorbida en el íleo y colon proximal, y sólo alrededor de 150 ml/día a 200 ml/día se eliminan por las heces. El vómito y diarrea interrumpen el proceso de reabsorción, y en algunas situaciones ocasionan una mayor secreción de líquido en el tubo digestivo. En el cólera asiático, la muerte puede sobrevenir en cuestión de horas, ya que el microorganismo causante de la enfermedad hace que se secreten cantidades excesivas de líquido en el intestino. Estos líquidos se pierden por vómito o se excretan como diarrea. La succión gastrointestinal, fístulas y sondas de drenaje son capaces de extraer grandes cantidades de líquido del tubo digestivo.

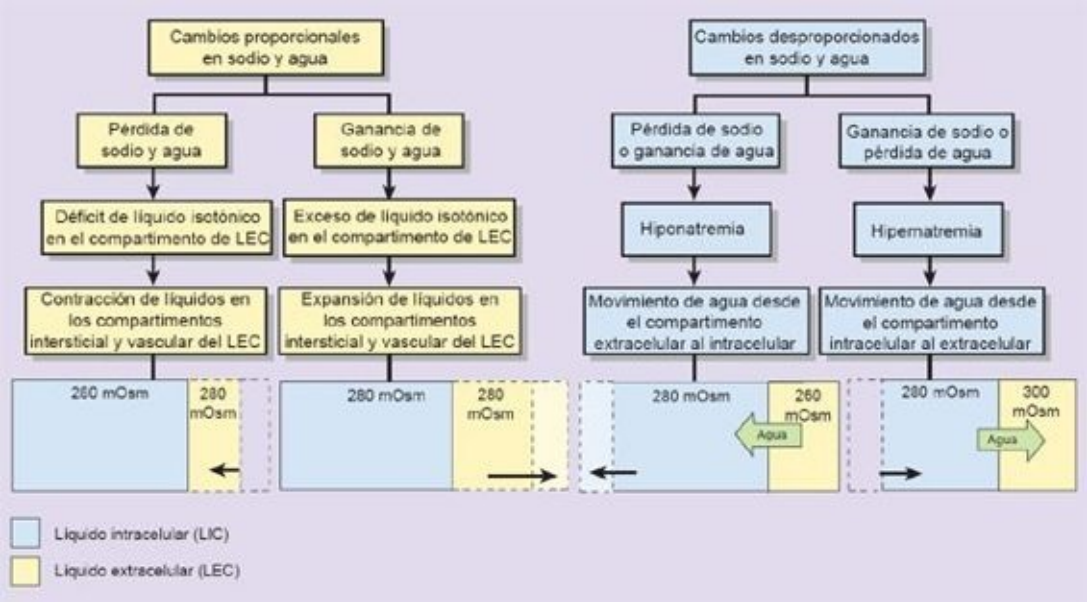


FIGURA 39-7 • Efecto del exceso y déficit de líquido isotónico y de hiponatremia e hipernatremia en el movimiento del agua entre los compartimentos del líquido extracelular (LEC) y del intracelular (LIC).

También puede haber pérdidas excesivas de sodio y agua a través del riñón. Ciertas formas de enfermedades renales se caracterizan por desperdicio de sales debido a reabsorción insuficiente de sodio. El déficit de volumen de líquidos también resulta de diuresis osmótica o utilización imprudente de tratamiento con diuréticos. En el filtrado de orina, la glucosa impide que los túbulos renales reabsorban el agua, lo que ocasiona una pérdida de sodio y agua. En la enfermedad de Addison, insuficiencia corticosuprarrenal crónica, existe pérdida descontrolada de sodio por la orina y pérdida resultante de LEC. Esto se acompaña de una mayor retención de potasio.

La piel actúa como una superficie de intercambio en caso de calor y como una barrera de vapor para evitar que el agua salga del cuerpo. Las pérdidas de sodio y agua por la superficie corporal aumentan cuando hay sudoración excesiva o cuando grandes zonas de piel están dañadas. El clima caliente y la fiebre aumentan la sudoración. En clima cálido, las pérdidas de agua por la sudoración se podrían incrementar hasta 1 l/h a 3 l/h, según el clima[2]. Por lo general, la tasa respiratoria y la sudoración aumentan según se incrementa la temperatura corporal. Con fiebre, se pueden perder hasta 3 l de agua en un solo día.

Las quemaduras son otra causa de pérdida excesiva de líquidos. Las pérdidas por evaporación aumentan 10 veces con quemaduras graves, hasta 3 l/día a 5 l/día[2].

Las pérdidas del tercer espacio ocasionan secuestro de LEC en las

cavidades serosas, espacios extracelulares en tejidos lesionados o lumen del intestino[7]. Como el líquido permanece en el cuerpo, el déficit de volumen de líquido causado por el tercer espacio, por lo regular, no causa adelgazamiento.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones del déficit de volumen de líquidos reflejan una disminución de volumen de LEC. Entre ellas están sed, adelgazamiento, signos de que el riñón conserva agua, regulación de la temperatura deteriorada y signos de volumen intersticial y vascular reducidos (tabla 39-4).

Una pérdida en el volumen de líquido se acompaña de una reducción en el peso corporal. Un litro de agua pesa 1 kg. Hay un déficit leve de LEC cuando la pérdida de peso equivale al 2% del peso corporal. En una persona que pesa 68 kg, este porcentaje de peso es igual a 1,4 l de agua. Para tener una medida exacta, el peso se debe medir a la misma hora todos los días y la persona debe ponerse la misma ropa. Puesto que el LEC está atrapado en el cuerpo de personas con pérdidas en el tercer espacio, podría no disminuir el peso corporal.

La sed es un síntoma común de déficit de líquido, aunque no siempre se presenta en las primeras etapas de déficit de líquido isotónico. Se manifiesta cuando el volumen circulatorio efectivo disminuye a un punto tal que estimula el mecanismo de la sed. El gasto urinario disminuye y la osmolalidad y la densidad relativa de la orina aumentan cuando los niveles de HAD se elevan debido al decremento del volumen vascular. Si bien, hay una pérdida isotónica de líquido del compartimento vascular, los otros componentes de la sangre, como glóbulos rojos (GR) y el nitrógeno ureico en sangre (NUS), se vuelven más concentrados.

TABLA 39-4 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE DÉFICIT DE VOLUMEN DE LÍQUIDO ISOTÓNICO

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo insuficiente de líquidos	**Adelgazamiento agudo (% de peso corporal)**
Traumatismo bucal o incapacidad para tragar	Déficit leve de volumen de líquidos: 2%
Incapacidad para obtener líquidos (p. ej., movilidad deficiente)	Déficit moderado de volumen de líquidos: del 2% al 5%
No hay sensación de sed	Déficit grave de líquidos: 8% o más
Retención terapéutica de líquidos	**Incremento compensador en la hormona antidiurética**
Inconciencia o incapacidad para expresar sed	Gasto urinario menor
Pérdidas excesivas de líquidos gastrointestinales	Osmolalidad y densidad relativa aumentada
Vómito	**Osmolalidad sérica incrementada**
Diarrea	Sed
Succión gastrointestinal	Hematócrito y nitrógeno ureico en sangre altos
Fístula gastrointestinal de drenaje	**Volumen vascular reducido**
Pérdidas renales excesivas	Hipotensión por la postura
Tratamiento con diuréticos	Taquicardia, pulso débil y filiforme
Diuresis osmótica (hiperglucemia)	Llenado de venas reducido y mayor tiempo para rellenar las venas
Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison)	Hipotensión y *shock*
Enfermedad del riñón que derrocha sal	**Volumen LEC reducido**
Pérdidas excesivas por la piel	Fontanela deprimida en un lactante
Fiebre	Ojos hundidos y globos oculares suaves
Exposición a clima caliente	**Regulación de la temperatura insuficiente**
Quemaduras y heridas que eliminan piel	Temperatura corporal elevada
Pérdidas en el tercer espacio	
Obstrucción intestinal	
Edema	
Ascitis	
Quemaduras (primeros días)	

El contenido de líquido de los tejidos corporales disminuye cuando el líquido es eliminado de los espacios intersticiales. Los ojos se tornan hundidos y se sienten más suaves de lo normal cuando disminuye el contenido de líquido de la cámara anterior del ojo. Los líquidos confieren flexibilidad y elasticidad a la piel y los tejidos subyacentes, lo que se conoce como *turgencia de la piel* o *los tejidos*. La turgencia del tejido se valora tomando un pliegue de piel entre el dedo pulgar y el índice. Cuando los dedos la liberan, la piel debe regresar de inmediato a su configuración original[19]. Si los niños pierden del 3% al 5% de agua corporal, la turgencia es casi normal, pero si pierden del 6% al 9% hay poca turgencia y la fontanela anterior se hunde[8]. La poca turgencia de los tejidos es un factor menor para predecir el déficit de líquido en las personas adultas mayores (>65 años) debido a la pérdida de la elasticidad de los tejidos. En el caso de los lactantes, el déficit de líquidos es evidente al hundirse la fontanela anterior debido a la reducción de líquido cefalorraquídeo.

Los volúmenes arterial y venoso declinan durante los períodos de déficit de líquido, como lo hace el llenado de la circulación capilar. Cuando declina el volumen en el sistema arterial, disminuye la presión arterial, aumenta la

frecuencia cardíaca y el pulso es débil y filiforme. La hipotensión por postura (una disminución en la presión arterial al estar de pie) es un signo precoz de déficit de líquidos. En el lado venoso de la circulación, las venas se vuelven menos prominentes. Cuando la disminución del volumen se vuelve grave, aparecen los signos de *shock* hipovolémico y colapso vascular.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de déficit de volumen de líquidos se basa en los antecedentes de trastornos que predisponen a las pérdidas de sodio y agua, adelgazamiento y observaciones de función fisiológica alterada, que señalan volumen reducido de líquidos. Las mediciones de consumo y salida representan un medio para evaluar el equilibrio de líquidos. No obstante, a veces éstas no representan las pérdidas y ganancias reales, en gran medida porque a menudo las mediciones exactas de la entrada y salida son difíciles de obtener y las pérdidas insensibles son difíciles de calcular.

La medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial proporciona información útil sobre el volumen vascular. Una simple prueba para determinar el tiempo en que se vuelve a llenar una vena consiste en comprimir el extremo distal de una vena en la cara dorsal de la mano cuando no está en la posición de declive. La vena luego se vacía, al enviar la sangre hacia el corazón. La vena se debe volver a llenar casi de inmediato cuando se retira el dedo que la ocluye. En el caso de volumen venoso reducido, como sucede en el déficit de líquido, aumenta el tiempo en que la vena se vuelve a llenar. También aumenta el tiempo en que se vuelve a llenar un capilar. El rellenado capilar se evalúa ejerciendo presión en la uña de un dedo durante 5 s; luego, se libera la uña y se mide el tiempo (por lo regular, 1 s a 2 s) que tarda en volver el color normal[20].

El tratamiento del déficit del volumen de líquidos consiste en reponer los líquidos y tomar medidas para corregir la causa subyacente. Por lo común, las soluciones de electrolitos isotónicas se utilizan para reponer los líquidos. La hipovolemia aguda y el *shock* hipovolémico causan daño renal. Por tanto, la valoración expedita del grado de déficit de líquido y las medidas suficientes para resolverlo, resultan esenciales, así como tratar la causa subyacente.

Exceso del volumen de líquido isotónico

El exceso de volumen de líquidos representa una expansión isotónica del compartimento del LEC con incrementos tanto del volumen intersticial como del vascular. El aumento de volumen de líquido a menudo resulta de una enfermedad, pero esto no siempre es así. Por ejemplo, una expansión isotónica compensadora de líquidos corporales se presenta en personas saludables

durante el tiempo caluroso como un mecanismo para aumentar la pérdida de calor del cuerpo.

Causas. El exceso de volumen de líquido isotónico casi siempre es resultado de un aumento del sodio corporal total, que está acompañado por un incremento proporcional del agua corporal. Aunque tiene lugar como resultado de un consumo excesivo de sodio, la causa más común es una menor eliminación renal de agua y sodio.

Entre las causas de este descenso en la eliminación de sodio y agua están los trastornos de la función renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y exceso de corticoesteroides (tabla 39-5). La insuficiencia cardíaca origina una reducción en el volumen circulante efectivo y el flujo renal, y un incremento compensador en la retención de sodio y agua. Las personas con insuficiencia cardíaca congestiva grave conserva un equilibrio precario entre la ingesta y la eliminación de sodio y agua.

Incluso pequeños aumentos en la ingesta de sodio desencadenan un estado de exceso de volumen de líquidos y un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Como resultado del aumento en el volumen de sangre sobreviene un trastorno llamado *sobrecarga circulatoria*; se presenta durante la infusión de líquidos por vía intravenosa o durante la transfusión de sangre, si la cantidad o la rapidez de administración son excesivas. La insuficiencia hepática (es decir, cirrosis del hígado) daña el metabolismo de la aldosterona y reduce el volumen circulante efectivo y la perfusión renal, lo que causa una retención incrementada de sal y agua. Las hormonas de corticoesteroides aumentan la reabsorción de sodio por los riñones. Las personas que toman medicamentos con corticoesteroides y aquellas con la enfermedad de Cushing con frecuencia tienen problemas por retención de sodio.

Manifestaciones clínicas. El exceso de volumen de líquido isotónico se manifiesta por un incremento en los líquidos intersticial y vascular. Se caracteriza por aumento de peso en poco tiempo. Un exceso de volumen de líquido leve representa un aumento del 2% de peso; un exceso de volumen de líquido moderado, un 5% de aumento de peso y un exceso de volumen de líquido grave, un aumento del 8% o más del peso[8] (tabla 39-5). La presencia de edema es característica del exceso de líquido isotónico. Cuando el exceso de líquido se acumula de manera gradual, como sucede con frecuencia en enfermedades desgastantes e inanición, el líquido del edema puede ocultar la pérdida de masa de los tejidos. Podría haber una disminución del NUS y del hematócrito como resultado de la dilución a causa de la expansión del

volumen del plasma. Un aumento en el volumen vascular se puede evidenciar mediante las venas del cuello distendidas, venas periféricas que se vacían lentamente, un pulso lleno y saltón, y un aumento en la presión venosa central. Cuando el líquido en exceso se acumula en los pulmones (es decir, cuando se presenta edema pulmonar), las personas refieren dificultad para respirar, crepitantes y tos productiva. En caso de un exceso de líquido grave puede haber ascitis y derrame pleural.

TABLA 39-5 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE EXCESO DE VOLUMEN DE LÍQUIDO ISOTÓNICO

CAUSAS	MANIFESTATIONS
Eliminación insuficiente de sodio y agua	**Aumento agudo de peso (% de peso corporal)**
Insuficiencia cardíaca congestiva	Exceso leve de volumen de líquidos: 2%
Insuficiencia renal	Exceso moderado de volumen de líquidos: 5%
Concentración incrementada de corticoesteroides	Exceso grave de líquidos: 8% o más
Hiperaldosteronismo	**Volumen incrementado del líquido intersticial**
Enfermedad de Cushing	Edema postural y generalizado
Insuficiencia hepática (p. ej., cirrosis)	**Volumen vascular incrementado**
Consumo excesivo de sodio en relación con la eliminación	Pulso lleno y saltón
Ingesta excesiva en la dieta	Distensión venosa
Consumo excesivo de medicamentos y remedios caseros que contienen sodio	Edema pulmonar
Administración excesiva de líquidos parenterales que contienen sodio	Respiración dificultosa
Ingesta excesiva de líquidos en relación con la eliminación	Crepitaciones
Ingesta de líquidos mayor que la eliminación	Disnea
Administración de líquidos parenterales o de sangre a una velocidad excesiva	Tos

Diagnóstico y tratamiento. Por lo general, el diagnóstico de exceso de volumen de líquido se apoya en los antecedentes de factores que predisponen la retención de sodio y agua, aumento de peso y manifestaciones como edema y síntomas cardiovasculares que indican un volumen de LEC expandido.

El tratamiento del exceso de volumen de líquido se enfoca en proporcionar un balance más favorable entre entrada y salida de sodio y de agua. Con frecuencia se prescribe una dieta baja en sodio, como un medio para reducir los niveles de sodio y agua extracelulares. El tratamiento con diuréticos se emplea a menudo para aumentar la eliminación de sodio. Cuando hay necesidad de administración por vía intravenosa de líquido o transfusión de los componentes de la sangre, el procedimiento requiere vigilancia cuidadosa para evitar la sobrecarga de líquido.

Hiponatremia

La concentración normal de sodio en plasma varía de 135 mEq/l a 145 mEq/l (135 mmol/l a 145 mmol/l). Los valores de sodio en plasma reflejan la concentración de sodio expresado en miliequivalentes o milimoles por litro y no una cantidad absoluta. Puesto que el sodio y los aniones que lo acompañan totalizan del 90% al 95% de la osmolalidad del LEC, la osmolalidad sérica (intervalo normal: 275 mOsm/kg a 295 mOsm/kg) cambia por lo común con las modificaciones de la concentración de sodio en plasma.

La hiponatremia se refiere a que hay una concentración de sodio en plasma menor a 135 mEq/l (135 mmol/l). Es uno de los trastornos electrolíticos más comunes en los pacientes generales de un hospital y en la población externa, sobre todo en adultos mayores. Una cantidad de fenómenos relacionados con la edad hace que la población de adultos mayores sea más vulnerable a hiponatremia, sin olvidar un decremento en la función renal acompañada por limitaciones en la conservación del sodio. Aunque la población mayor mantiene la homeostasis del líquido corporal en la mayoría de las circunstancias, la capacidad para aguantar el estrés ambiental y el relacionado con fármacos, y enfermedades se vuelve progresivamente limitada.

Tipos y etiología. Debido a los efectos de las partículas osmóticamente activas, como la glucosa, la hiponatremia se presenta como un estado hipotónico o hipertónico[21]. La *hiponatremia hipertónica (translocacional)* es resultado de un desplazamiento osmótico del agua desde el compartimento del LIC al del LEC, como el que tiene lugar en la hiperglucemia (la corrección por hiperglucemia consiste en incrementar 1,6 mEq/l [1,6 mmol/l] en el sodio del plasma por cada 100 mg/dl [5,5 mmol/l]. En este caso, el sodio en el LEC se diluye cuando el agua se sale de las células, en respuesta a los efectos osmóticos de la concentración elevada de glucosa en sangre. La *hiponatremia hipotónica (por dilución*), el tipo más común de hiponatremia, es causada por retención de agua. Se puede clasificar como hipovolémica, euvolémica o hipervolémica, con base en el volumen de líquido que acompaña al LEC[12, 21]. Debido a su efecto tanto en el sodio como en la eliminación de agua, el tratamiento con diuréticos ocasiona hiponatremia hipovolémica o euvolémica.

Hay *hiponatremia hipotónica hipovolémica* cuando se pierde agua junto con sodio, pero en menor grado. Entre las causas de *hiponatremia hipovolémica* están: sudoración excesiva en climas cálidos, en particular durante el ejercicio intenso, lo que hace que se pierdan sal y agua. La

hiponatremia se presenta cuando el agua y no los líquidos que contienen electrolitos, se utiliza para reemplazar los líquidos perdidos al sudar. Otra causa potencial de hiponatremia hipovolémica es la pérdida de sodio desde el tubo digestivo a causa de frecuentes irrigaciones gastrointestinales con agua destilada. La pérdida de líquido isotónico, como la que tiene lugar cuando hay vómito o diarrea, no reduce los niveles de sodio plasmático, a menos que estas pérdidas sean reemplazadas con cantidades desproporcionadas de agua ingerida o administrada por vía parenteral. Las pérdidas de líquido gastrointestinal y la ingestión de fórmula diluida en exceso son causas comunes de hiponatremia aguda en lactantes y niños más grandes. La hiponatremia hipovolémica también es una complicación común de la insuficiencia corticosuprarrenal y se atribuye a la reducción de los niveles de aldosterona. La carencia de ésta aumenta las pérdidas renales de sodio y la insuficiencia de cortisol causa mayor liberación de HAD con retención de agua.

La *hiponatremia hipotónica euvolémica o normovolémica* es la retención de agua con dilución de sodio a la vez, que mantiene el volumen de LEC dentro de los valores normales. Por lo general, es resultado de SIHAD. El riesgo de hiponatremia normovolémica aumenta durante el período posoperatorio. Durante este tiempo, los niveles de HAD son con frecuencia altos, lo que causa un incremento en la reabsorción de agua por parte de los riñones. Casi siempre, estos niveles elevados se resuelven en 72 h, pero pueden persistir hasta 5 días. La hiponatremia se vuelve exagerada cuando líquidos sin electrolitos (p. ej., glucosa al 5% en agua) se utilizan para reponer líquidos.

Hay *hiponatremia hipervolémica hipotónica* cuando la hiponatremia se acompaña de trastornos relacionados con edema, como insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad hepática e insuficiencia renal. Aunque el sodio total del cuerpo aumenta en la insuficiencia cardíaca, con frecuencia los barorreceptores detectan que el volumen circulante efectivo es insuficiente (es decir, llenado arterial insuficiente relativo), que deriva en niveles incrementados de HAD (secreción de HAD que no es osmótica)[22].

El abuso del fármaco metilendioximetanfetamina (MDMA), también conocido como «éxtasis», causa síntomas neurológicos graves, como convulsiones, edema cerebral y herniación, debido a hiponatremia grave.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de hiponatremia hipotónica están muy relacionadas con la dilución de sodio (tabla 39-6). La osmolalidad del suero es reducida, y la dilatación de las células se presenta debido al movimiento del agua desde el compartimento del LEC al del LIC. Las

manifestaciones dependen de la rapidez de inicio y gravedad de la dilución de sodio. Los signos y síntomas pueden ser agudos (es decir, inicio en menos de 48 h), como en casos graves de intoxicación con agua, o más insidiosos en el inicio y menos graves, como en la hiponatremia crónica. Dado el movimiento del agua, la hiponatremia produce un incremento en el agua intracelular, causante de muchas de las manifestaciones clínicas del trastorno. El edema con fóvea es un signo de exceso intracelular de agua. Este fenómeno se demuestra presionando firmemente con el dedo sobre la superficie ósea del esternón durante 15 s a 30 s. Hay edema con fóvea si permanece una cavidad en la parte del esternón donde se aplicó la presión.

Calambres musculares, debilidad y fatiga reflejan los efectos de hiponatremia en la función del músculo esquelético y, con frecuencia, son signos tempranos de hiponatremia. Por lo general, estos efectos se detectan cuando la hiponatremia se presenta durante el ejercicio intenso en clima cálido. Podría haber manifestaciones gastrointestinales, como náuseas y vómito, calambres abdominales y diarrea.

TABLA 39-6 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPONATREMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Hiponatremia hipotónica	**Valores de laboratorio**
Hipovolémica (menor sodio sérico y volumen reducido de LEC)	Concentración de sodio sérico menor de 135 mEq/l (135 mmol/l)
Utilización de fórmula para lactantes excesivamente diluida	Hiponatremia hipotónica
Administración de soluciones parenterales sin sodio	Osmolalidad sérica <280 mOsm/kg
Pérdidas gastrointestinales	Dilución de los componentes de la sangre, incluidos hematócrito, nitrógeno ureico en sangre
Vómito, diarrea	Hiponatremia hipertónica
Sudoración con reemplazo de líquidos sin sodio	Osmolalidad sérica >280 mOsm/kg
Riego repetido de cavidades corporales con soluciones sin sodio	**Signos relacionados con hipoosmolalidad de LEC y movimiento del agua en las células cerebrales y tejido neuromuscular**
Irrigación de sondas gastrointestinales con agua destilada	Calambres musculares
Enemas con agua de la llave	Debilidad
Utilización de soluciones que no son electrolitos para irrigación durante operaciones en próstata	Dolor de cabeza
Tercer espacio (íleo paralítico, pancreatitis)	Depresión
Utilización de diuréticos	Angustia, sentimiento de fatalidad inminente
Insuficiencia de mineralocorticoides (enfermedad de Addison)	Cambios de personalidad
Nefritis con desperdicio de sales	Letargo
Euvolémica (sodio sérico bajo con volumen LEC normal)	Estupor, coma
Concentración incrementada de HAD	**Manifestaciones gastrointestinales**
Traumatismo, estrés, dolor	Anorexia, náuseas, vómito
SIHAD	Calambres abdominales, diarrea
Consumo de medicamentos que aumentan HAD	**LIC incrementado**
Utilización de diuréticos	Edema con fóvea
Insuficiencia de glucocorticoides	
Hipotiroidismo	
Polidipsia psicógena	
Ejercicio de resistencia	
Abuso de MDMA («éxtasis»)	
Hipervolémica (sodio sérico bajo con volumen LEC incrementado)	
Insuficiencia cardíaca descompensada	
Enfermedad del hígado avanzada	
Insuficiencia renal sin nefrosis	
Hiponatremia hipertónica (desplazamiento osmótico de agua desde el compartimento de LIC al compartimento del LEC)	Manifestaciones muy relacionadas con hiperosmolalidad de los LEC
Hiperglucemia	

Las células del cerebro y del sistema nervioso son las más afectadas por los aumentos en el agua intracelular. Entre los síntomas están apatía, letargo y cefalea, lo que puede avanzar a desorientación, confusión, debilidad motora y depresión de los reflejos tendinosos. Las convulsiones y el coma se presentan cuando los niveles de sodio en plasma llegan a concentraciones en extremo bajas. Estos efectos graves, causados por inflamación del cerebro, podrían ser irreversibles. Si la enfermedad avanza poco a poco, los signos y síntomas no se manifiestan sino hasta que los niveles de sodio se aproximan a 120 mEq/l (120 mmol/l) (es decir, hiponatremia grave)[21]. El término *intoxicación con agua* se utiliza a menudo para describir los efectos neurológicos de la hiponatremia hipotónica.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de hiponatremia se basa en los informes de laboratorio sobre la concentración disminuida de sodio plasmático, osmolalidad de plasma y orina, y concentración de sodio en orina; valoración de la situación del volumen en la persona; presencia de trastornos que predisponen a la pérdida de sodio o a la retención de agua, y signos y síntomas que indican el trastorno.

El tratamiento de hiponatremia con exceso de agua se centra en la causa subyacente. Cuando la causa de hiponatremia es la intoxicación con agua, a veces basta con limitar el consumo de agua o suspender las medicaciones que contribuyen con el SIHAD. La administración de una solución salina por vía oral o por vía intravenosa sería necesaria cuando la hiponatremia se debe a insuficiencia de sodio. A menudo, la hiponatremia sintomática (p. ej., manifestaciones neurológicas) se trata con solución salina hipertónica y un diurético de asa, como furosemida, para aumentar la eliminación de agua. Esta combinación propicia la corrección de la concentración de sodio en plasma, a la vez que libra al cuerpo del exceso de agua. Los nuevos antagonistas específicos del receptor V2 de HAD a la acción antidiurética de HAD (acuaréticos) ofrecen un nuevo método terapéutico para tratar la hiponatremia euvolémica[23].

Existe interés en la rapidez con que se corrigen las concentraciones de sodio en plasma, sobre todo en personas con hiponatremia sintomática crónica. Las células, en particular las del cerebro, tienden a defenderse de los cambios en el volumen celular causados por modificaciones en la osmolalidad del LEC mediante el aumento o decremento de su concentración de osmolitos orgánicos[23, 24]. En el caso de intoxicación prolongada con agua, las células cerebrales reducen su concentración de osmolitos como un recurso para evitar que aumente el volumen celular. Se requieren varios días para que las células del cerebro repongan los osmolitos que perdieron durante la hiponatremia. Por consiguiente, el tratamiento que produzca cambios rápidos en la osmolalidad del suero podría causar un cambio impresionante en el volumen de las células cerebrales. Uno de los efectos conocidos del tratamiento rápido de hiponatremia es un trastorno desmielinizante osmótico llamado *mielinólisis centroprotuberancial*, que causa secuelas neurológicas graves y, a veces, la muerte[23]. Esta complicación se presenta con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas y en personas con hipoxia.

Hipernatremia

Hipernatremia significa que hay una concentración de sodio en plasma

superior a 145 mEq/l (145 mmol/l) y una osmolalidad sérica mayor de 295 mOsm/kg. Como el sodio es funcionalmente un soluto impermeable, contribuye a la tonicidad e induce el movimiento del agua a través de las membranas celulares. La hipernatremia se caracteriza por hipertonicidad del LEC y casi siempre causa deshidratación celular.

Causas. La hipernatremia representa un déficit de agua en relación con los depósitos de sodio del cuerpo. La causa puede ser una pérdida neta de agua o ganancia de sodio. La pérdida neta de agua se realiza a través de la orina, el tubo digestivo, pulmones o piel. Un defecto en la sed o la incapacidad para obtener o beber agua interfiere con el reemplazo de agua. La ingesta rápida o la infusión de sodio con tiempo insuficiente u oportunidad para la ingestión de agua originan una ganancia desproporcionada de sodio (tabla 39-7). Esto sucede en las personas con enfermedades críticas que presentan múltiples necesidades de reanimación con líquidos y equilibrio de electrolitos. De hecho, la hipernatremia es un factor de riesgo independiente muy relacionado con aumento de la mortalidad[26].

La hipernatremia casi siempre tiene lugar después de una pérdida de líquidos corporales con una concentración de sodio más baja de lo normal, de modo que se pierde más agua que sodio. Esto es resultado de pérdidas incrementadas desde las vías respiratorias durante fiebre o ejercicio extenuante, por diarrea acuosa, o cuando los alimentos osmóticamente activos que se administran por sonda se dan con cantidades insuficientes de agua. Con pérdida de agua pura, cada compartimento de líquido corporal pierde un porcentaje igual de su volumen. Puesto que casi una tercera parte de agua está en el compartimento del LEC, en comparación con las dos terceras partes del compartimento del LIC, más volumen de agua real se pierde del compartimento del LIC que del de LEC[2].

En general, la carencia de agua estimula la sed e incrementa el consumo de agua. Por tanto, es más probable que la hipernatremia se presente en lactantes y en personas que no pueden expresar que tienen sed o no pueden conseguir agua para beber. Con hipodipsia, o sed deteriorada, la necesidad de ingerir líquidos no activa la respuesta de la sed. La hipodipsia es en particular predominante entre los adultos mayores. Personas con DI pueden presentar hipernatremia cuando la sed está dañada o el acceso al agua es imposible.

La administración terapéutica de soluciones que contienen sodio también podría causar hipernatremia. En el caso de aborto terapéutico, se podría inyectar de manera inadvertida y por vía intravenosa solución salina hipertónica para instilación intraamniótica, lo que causaría hipernatremia.

Rara vez se ingiere sal rápidamente, como sucede cuando se toman tabletas de sal en exceso o durante un casi ahogamiento en agua de mar.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de hipernatremia causada por deshidratación son en gran medida las de pérdida de LEC y deshidratación celular (tabla 39-7). La gravedad de los signos y síntomas es mayor cuando el aumento en sodio plasmático es alto y se presenta con rapidez. El peso corporal disminuye de manera proporcional a la cantidad de agua que se ha perdido. Como el plasma sanguíneo es casi del 90% al 93% de agua, la concentración de elementos formes de la sangre y otros componentes de ésta aumentan cuando disminuye el agua del LEC.

La sed es un síntoma temprano de que falta agua, lo que sucede cuando las pérdidas de agua son iguales al 0,5% del agua corporal. El gasto urinario disminuye y la osmolalidad de la orina se incrementa debido a los mecanismos renales para conservar el agua. Con frecuencia, la temperatura corporal aumenta y la piel se calienta y enrojece. Disminuye el volumen vascular, el pulso se vuelve rápido y saltón, y baja la presión arterial. La hipernatremia causa un aumento en la osmolalidad del suero y, en consecuencia, el agua es extraída de las células corporales. Como resultado, la piel y las membranas mucosas se secan, y disminuyen la salivación y el lagrimeo. La boca se seca y se vuelve pegajosa, y la lengua se vuelve áspera y se fisura. Deglutir es difícil. Los tejidos subcutáneos adquieren una textura firme, como de caucho. Y lo más importante, el agua es extraída de las células del SNC, lo que ocasiona reflejos lentos, agitación, cefalea e inquietud. Si la hipernatremia avanza, pueden sobrevenir coma y convulsiones.

TABLA 39-7 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERNATREMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Deshidratación excesiva	**Valores de laboratorio**
Diarrea acuosa	Concentración de sodio sérico por arriba de 145 mEq/l (145 mmol/l)
Sudoración excesiva	Aumento de la osmolalidad sérica
Aumento de respiración debido a afecciones como traqueobronquitis	Hematócrito y nitrógeno ureico en sangre aumentados
Alimentación hipertónica mediante sonda	**Sed y signos de concentración alta de HAD**
Diabetes insípida	Polidipsia
Menor ingesta de agua	Oliguria o anuria
Indisponibilidad de agua	Alta densidad relativa de la orina
Traumatismo bucal o incapacidad para tragar	**Deshidratación intracelular**
No hay sensación de sed	Piel y membranas mucosas secas
Retención de agua por razones terapéuticas	Turgencia reducida de los tejidos
Inconciencia o incapacidad para expresar sed	Lengua áspera y fisurada
Consumo excesivo de sodio	Poca salivación y lagrimeo
Administración rápida o excesiva de soluciones parenterales que contienen sodio	**Signos relacionados con hiperosmolalidad de los LEC y salida del agua de las células cerebrales**
Casi ahogamiento en agua salada	Dolor de cabeza
	Agitación e inquietud
	Reflejos lentos
	Convulsiones y coma
	Deshidratación extracelular y volumen vascular bajo
	Taquicardia
	Pulso débil y filiforme
	Presión arterial baja
	Colapso vascular

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de hipernatremia se basa en los antecedentes, descubrimientos en el examen físico que señalen deshidratación y los resultados de las pruebas de laboratorio. En el tratamiento de hipernatremia se incluyen medidas para tratar la causa subyacente del trastorno y tratamiento para restaurar el líquido para atender la deshidratación concurrente. Los líquidos de reemplazo se pueden administrar por vía oral o intravenosa. Es preferible la primera. Hay soluciones que se administran por vía oral para reemplazar glucosa y electrolitos para atender lactantes con diarrea[27]. Hace apenas poco tiempo, estas soluciones se usaban sólo al inicio de las enfermedades diarreicas, o bien como un primer paso para restablecer la ingestión por vía oral después del tratamiento de reemplazo parenteral. En la actualidad, estas soluciones se pueden comprar en las tiendas al menudeo y farmacias para el tratamiento de diarrea y otros trastornos deshidratantes en lactantes y niños pequeños.

Uno de los aspectos graves del déficit del volumen de líquido es la deshidratación de las células del cerebro y de los nervios. La osmolalidad sérica se debe corregir de manera lenta en casos de hipernatremia crónica. Si la hipernatremia se corrige demasiado rápido, antes de que los osmolitos

hayan tenido la oportunidad de disiparse, el plasma se podría volver relativamente hipotónico con respecto a la osmolalidad de las células del cerebro. Cuando esto sucede, el agua se desplaza hacia dentro de las células cerebrales, lo que causa edema cerebral y daño neurológico potencialmente grave.

EN RESUMEN

Los líquidos corporales están distribuidos entre los compartimentos del LIC y del LEC. La regulación del volumen de líquido, concentración de solutos y distribución entre los 2 compartimentos depende del equilibrio entre agua y sodio. El agua proporciona alrededor del 90% al 95% de solutos extracelulares. Tanto el agua como el sodio son absorbidos del tubo digestivo y eliminados por los riñones. El principal regulador del sodio y del agua es el mantenimiento del volumen de sangre circulante efectivo, que es vigilado por los receptores de estiramiento del sistema vascular, los que actúan a través de la HAD y el sistema nervioso simpático, y por los receptores de los riñones,

que actúan a través del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El agua corporal y la osmolalidad del suero también están reguladas por la sed, que controla la ingesta de agua, y la HAD, que controla la concentración de la orina y la salida de ésta de los riñones.

Los trastornos del líquido isotónico son resultado de la contracción o expansión del volumen del LEC ocasionadas por pérdidas proporcionales de sodio y agua. El *déficit del volumen de líquido isotónico* se caracteriza por un decremento del volumen del LEC. Causa sed, volumen vascular y función circulatoria reducidos, gasto urinario bajo y densidad relativa de la orina incrementada. El *exceso de volumen de líquido isotónico* se caracteriza por un aumento del volumen del LEC. Se manifiesta por signos de volumen vascular incrementado y edema.

Las alteraciones en la concentración del sodio extracelular son

ocasionadas por una ganancia desproporcionada (hiponatremia) o pérdida (hipernatremia) de agua. Por ser el catión principal en el compartimento del LEC, el sodio controla su osmolalidad y su efecto en el volumen celular. La hiponatremia se manifiesta como una *hiponatremia hipertónica (translocacional)*, en la que el agua sale de la célula en respuesta a concentraciones altas de glucosa en sangre, o como una *hiponatremia hipotónica (por dilución)*, que se presenta cuando el cuerpo retiene agua por encima de sodio. La hiponatremia hipotónica, que se manifiesta como un estado hipovolémico, euvolémico o hipervolémico, se caracteriza porque el agua es jalada hacia dentro de la célula desde el compartimento del LEC, lo que hace que la célula se expanda. Causa calambres musculares y debilidad, náuseas, vómito, calambres abdominales y diarrea, y signos del SNC, como cefalea, letargo, depresión de los reflejos tendinosos

y, en casos graves, convulsiones y coma.

La hipernatremia representa una pérdida desproporcionada de agua corporal en relación con el sodio. Se caracteriza porque el agua intracelular es jalada hacia el compartimento del LEC, lo que hace que la célula se encoja o contraiga. Esto se manifiesta por la sensación de sed y menor gasto urinario; boca seca y menor turgencia de los tejidos; signos de volumen vascular reducido (taquicardia, debilidad y pulso saltón), así como con signos del SNC, como reflejos bajos, agitación, cefalea y, en casos graves, convulsiones y coma.

EQUILIBRIO DEL POTASIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la distribución de potasio en el cuerpo y explicar cómo los niveles de potasio extracelular están regulados en relación con las ganancias y pérdidas corporales.
- Relacionar las funciones del potasio con las manifestaciones de hipocaliemia e hipercaliemia.

Regulación del equilibrio del potasio

El potasio ocupa el segundo lugar entre los cationes más abundantes en el cuerpo y es el principal en el compartimento del LIC. Alrededor del 98% del potasio corporal está dentro de las células, con una concentración intracelular de 140 mEq/l a 150 mEq/l (140 mmol/l a 150 mmol/l)[2]. El contenido de potasio del LEC (3,5 mEq/l a 5 mEq/l [3,5 a 5 mmol/l]) es considerablemente inferior. Puesto que el potasio es un ion intracelular, sus depósitos totales en el cuerpo están relacionados con las dimensiones del cuerpo y la masa muscular. En los adultos, el potasio corporal total es de cerca de 50 mEq/kg del peso corporal[28].

Ganancias y pérdidas

Por lo regular, la ingesta de potasio proviene de las fuentes de la dieta. El equilibrio del potasio se mantiene con frecuencia por una ingesta diaria de 50 mEq a 100 mEq en las personas saludables. En períodos de estrés o en caso de traumatismo se requieren cantidades extra. Los riñones son la parte principal en donde se pierde potasio; alrededor del 80% al 90% se pierde por la orina, y el resto se en las heces y el sudor.

Mecanismos de regulación

Por lo regular, la concentración de potasio en el LEC está regulada con precisión a casi 4,2 mEq/l (4,2 mmol/l). El control preciso es necesario porque muchas de las funciones celulares son sensibles a mínimos cambios en las concentraciones de potasio en el LEC. Un aumento tan pequeño como 0,3 mEq/l a 0,4 mEq/l (0,3 a 0,4 mmol/l) causa graves arritmias cardíacas y hasta muerte.

El potasio en plasma está regulado en gran medida por 2 mecanismos: (1) mecanismos renales que conservan o eliminan potasio, y (2) cambios transcelulares entre los compartimentos de LIC y LEC.

Regulación en los riñones. La principal ruta de eliminación de potasio es el riñón. Al contrario de otros electrolitos, la regulación de la eliminación de potasio está controlada por la secreción desde la sangre en el filtrado tubular y no mediante la reabsorción del filtrado tubular en la sangre. El potasio se filtra en el glomérulo, se reabsorbe junto con sodio y agua en el túbulo proximal, y con el sodio y cloruro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, y luego es secretado en los túbulos distal final y colector cortical para eliminarlo con la orina. Este último mecanismo sirve para afinar la concentración de potasio

en el LEC.

La aldosterona desempeña una función esencial en la regulación de la eliminación renal de potasio. Los efectos de la aldosterona en la eliminación de potasio están mediados por un mecanismo de intercambio de Na^+/K^+ localizado en los túbulos distal final y colector cortical de los riñones. En presencia de aldosterona, Na^+ es transportado de regreso a la sangre y K^+ es secretado en el filtrado tubular, para eliminarlo con la orina. La tasa de secreción de aldosterona desde la glándula suprarrenal está muy bien controlada por los niveles de potasio en el plasma. Por ejemplo, un incremento menor de 1 mEq/l (1 mmol/l) de potasio hace que los niveles de aldosterona se tripliquen[2]. El efecto del potasio plasmático en la secreción de aldosterona es un ejemplo de la poderosa regulación de la retroalimentación para eliminar potasio. En ausencia de aldosterona, como sucede en las personas con enfermedad de Addison, la eliminación renal de potasio es deficiente, lo que ocasiona que la concentración de potasio en el plasma aumente de manera peligrosa. Con frecuencia, a la aldosterona se le conoce como *hormona mineralocorticoide*, por su efecto en el sodio y el potasio. El término *actividad mineralocorticoide* se utiliza para describir las acciones que, similares las de la aldosterona, realizan otras hormonas corticosuprarrenales como el cortisol.

También existe un mecanismo de intercambio K^+/H^+ en los túbulos colectores corticales del riñón. Cuando el nivel de potasio en plasma aumenta, se secreta K^+ en la orina y el H^+ se reabsorbe en la sangre, lo que origina que bajen el pH y la acidosis metabólica. En cambio, cuando el nivel de potasio es bajo, el K^+ se reabsorbe y el H^+ se secreta en la orina, lo que causa alcalosis metabólica.

Movimientos extracelulares-intracelulares. Para evitar un aumento de potasio extracelular, el exceso de potasio se pasa temporalmente a los glóbulos rojos y otras células, como las del músculo, hígado y hueso. Este movimiento es controlado por la función de la bomba de Na^+/K^+–ATPasa de la membrana y la permeabilidad de los canales iónicos en la membrana celular.

Entre los factores que alteran la distribución intracelularextracelular de potasio están la osmolalidad sérica, los trastornos acidobásicos, insulina y estimulación por β-adrenérgicos. Los aumentos agudos de la osmolalidad del suero obligan al agua a dejar la célula. La deshidratación de la célula origina un aumento de potasio intracelular, lo que ocasiona que salga de la célula y entre el LEC.

Los iones H^+ y K^+, que tienen carga positiva, se intercambian entre el LIC

y el LEC en un cambio de cationes (figura 39-8). En la acidosis metabólica, por ejemplo, el H^+ entra a las células del cuerpo para amortiguar, lo que hace que el K^+ salga y entre al LEC[8]. Tanto la insulina como las catecolaminas (p. ej., adrenalina) aumentan la captación celular de K^+ mediante el incremento de la actividad de la bomba de la membrana de Na^+/K^+–ATPasa[1]. La insulina provoca que aumente la captación celular de potasio después de una comida. Las catecolaminas, sobre todo la adrenalina, facilitan el movimiento de potasio hacia el tejido muscular durante períodos de estrés fisiológico. El efecto de los agonistas β-adrenérgicos, como seudoefedrina y albuterol, es similar en la distribución de potasio.

El ejercicio también produce desplazamientos del potasio entre compartimentos. Las contracciones repetidas de los músculos liberan potasio en el LEC. Aunque el incremento es a menudo pequeño cuando el ejercicio es poco, es considerable durante el ejercicio extenuante. Hasta el abrir y cerrar de la mano durante la extracción de sangre causa que el potasio salga de las células y de manera artificial eleve el nivel de potasio en el plasma.

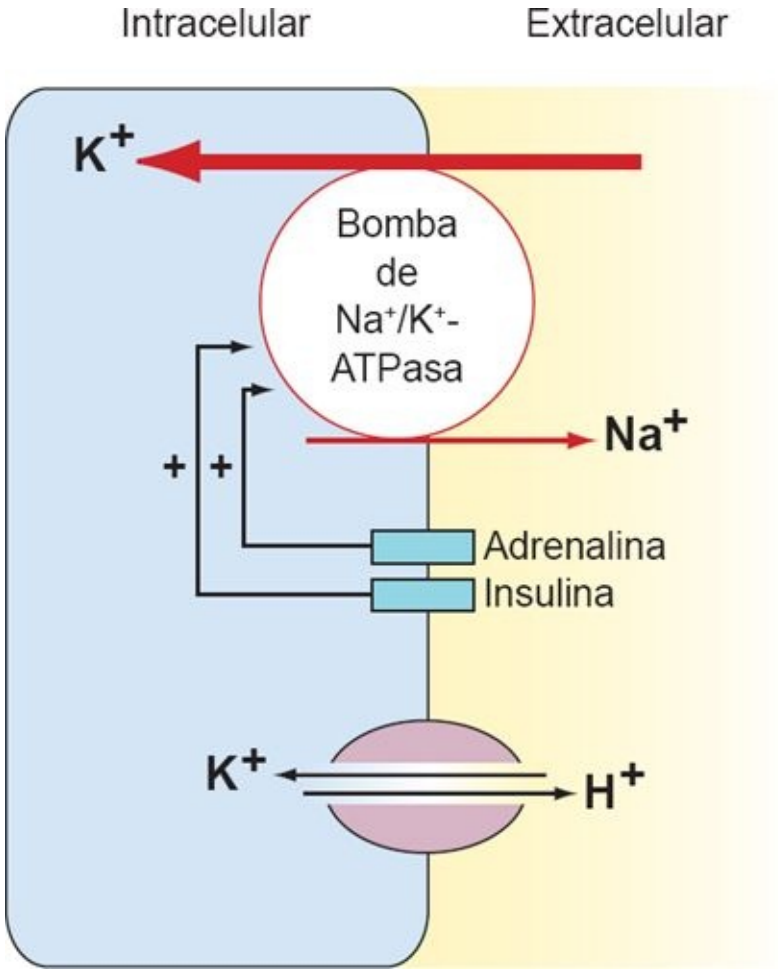


FIGURA 39-8 • Mecanismos que regulan los desplazamientos transcelulares en el potasio.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL POTASIO

- El potasio es sobre todo un ion intracelular con sólo una pequeña pero vital cantidad que está presente en los LEC.
- La distribución de potasio entre los compartimentos intracelular y extracelular regula los potenciales eléctricos de membrana que controlan la excitabilidad de las células de los nervios y los músculos, así como la contractibilidad del músculo esquelético, cardíaco o liso.
- Dos mecanismos principales funcionan para controlar el potasio sérico: (1) mecanismos renales que conservan o eliminan potasio y (2) sistemas amortiguadores transcelulares que eliminan potasio del suero y que lo liberan en el suero, según sea necesario. Trastornos que modifiquen la función de cualquier mecanismo causan una grave alteración en los niveles de potasio en el suero.

Trastornos del equilibrio del potasio

Por ser el principal catión intracelular, el potasio es determinante para muchas funciones corporales. Tiene que ver en una gran diversidad de funciones, incluso en el mantenimiento de la integridad osmótica de las células, el equilibrio acidobásico y la capacidad de los riñones para concentrar la orina. El potasio es necesario para el crecimiento y contribuye en las reacciones químicas intrincadas que transforman carbohidratos en energía, cambian glucosa en glucógeno y convierten aminoácidos en proteínas. El potasio también desempeña un papel decisivo en la conducción de los impulsos nerviosos y la excitabilidad del músculo esquelético, cardíaco y liso. Y realiza todo esto regulando lo siguiente:

- El potencial de la membrana en reposo.
- La abertura de los canales del sodio que controlan el flujo de corriente durante el potencial de acción.
- El índice de repolarización de membrana.

Los cambios en la excitabilidad de nervios y músculos son importantes en el corazón, donde las alteraciones en el potasio del plasma originan arritmias cardíacas graves y defectos de conducción. Los cambios en el potasio plasmático también afectan los músculos esqueléticos y el músculo liso de los vasos sanguíneos y el tubo digestivo.

El potencial de membrana en reposo está determinado por la relación entre concentración de potasio en LIC y en LEC (figura 39-9). Una disminución de potasio plasmático causa que el potencial de membrana en reposo se vuelva más negativo y se aleje del umbral de excitación. Por consiguiente, se requiere un estímulo mayor para alcanzar el umbral y abrir los canales del sodio que se ocupan del potencial de acción. Un aumento en el potasio del plasma tiene el efecto opuesto: causa que el potencial de membrana en reposo se vuelva más positivo y que se acerque al umbral. En el caso de hipercaliemia, podría haber despolarización prolongada que reduce la excitabilidad. El índice de repolarización varía según los niveles de potasio plasmático. Es más rápido en la hipercaliemia y se atrasa en hipocaliemia. Tanto la inactivación de los canales del sodio y el índice de repolarización de la membrana son importantes en términos clínicos, porque predisponen a arritmias cardíacas o defectos de conducción. La hipercaliemia es uno de los trastornos de electrolitos que ponen en riesgo la vida, sobre todo en los niños[29].

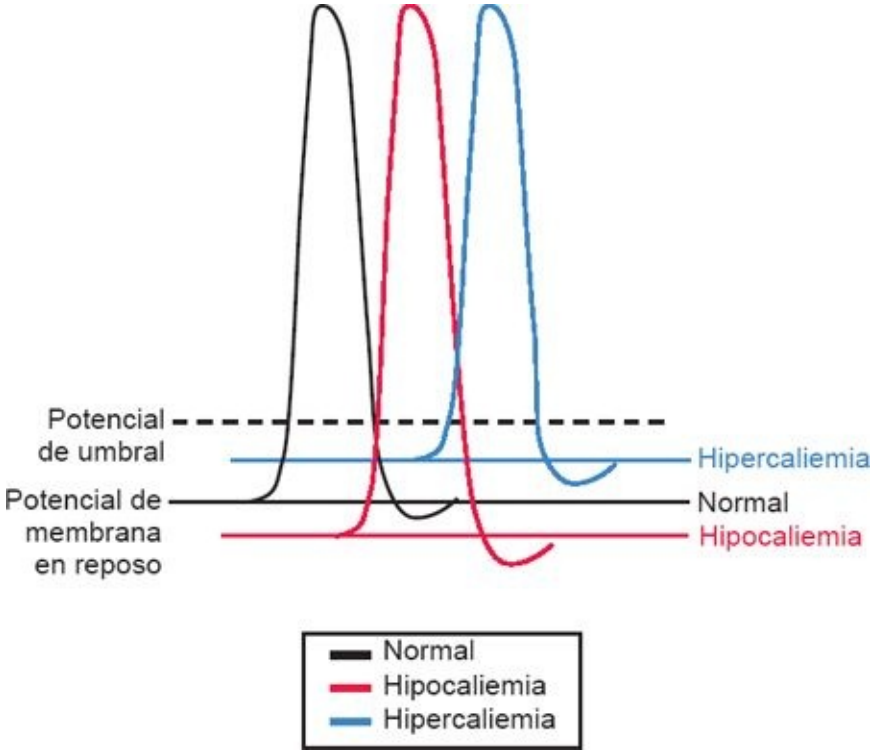


FIGURA 39-9 • Efecto de los cambios en el plasma con hipocaliemia (*rojo*) e hipercaliemia (*azul*) sobre el potencial de membrana en reposo, activación y abertura de los canales del calcio en el potencial de umbral y la rapidez de repolarización durante un potencial de acción en el nervio.

Hipocaliemia

Se refiere a un decremento en los niveles de potasio en el plasma por abajo de 3,5 mEq/l (3,5 mmol/l). Debido a los desplazamientos transcelulares, podrían presentarse cambios temporales en el potasio del plasma como resultado del movimiento entre los compartimentos del LIC y el LEC.

Causas. Las causas del déficit de potasio se pueden agrupar en 3 categorías: (1) ingesta deficiente; (2) pérdidas excesivas gastrointestinales, renales y por la piel, y (3) redistribución entre los compartimentos de LIC y LEC (tabla 39-8)[30].

La ingesta deficiente es una causa frecuente de hipocaliemia. Se requiere por día una ingesta de potasio de, por lo menos, 40 mEq/día a 50 mEq/día. Una ingesta insuficiente en la dieta podría deberse a la incapacidad para obtener o ingerir alimento, o por una dieta baja en contenido de potasio. A menudo, la ingesta de éste es insuficiente en personas que siguen una dieta de moda y en aquellas con trastornos alimentarios. Los adultos mayores tienen más probabilidades de padecer insuficiencia de potasio. Muchos tienen malos hábitos en el comer por el hecho de vivir solos; pueden tener un ingreso limitado, lo que los lleva a comprar alimentos con bajo contenido de potasio; por problemas dentales, podrían tener dificultades al masticar muchos alimentos que contienen potasio o podrían tener problemas al deglutir.

TABLA 39.8 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPOCALIEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo insuficiente	**Valores de laboratorio**
Dieta baja en potasio	Concentración de potasio sérico menor de 3,5 mEq/l (3,5 mmol/l)
Incapacidad para comer	**Incapacidad para concentrar la orina**
Administración de soluciones parenterales sin potasio	Poliuria
Pérdidas renales excesivas	Orina con osmolalidad y densidad relativa bajas
Tratamiento con diuréticos (excepto diuréticos ahorradores de potasio)	Polidipsia
Fase diurética de insuficiencia renal	**Manifestaciones gastrointestinales**
Concentración alta de mineralocorticoides	Anorexia, náuseas, vómito
Hiperaldosteronismo primario	Estreñimiento
Tratamiento con corticoesteroides	Distensión abdominal
Pérdidas gastrointestinales excesivas	Íleo paralítico
Vómito	**Manifestaciones neuromusculares**
Diarrea	Flaccidez, debilidad y cansancio muscular
Succión gastrointestinal	Calambres musculares y dolor con la palpación
Fístula de drenaje gastrointestinal	Parestesias
Desplazamiento transcompartimental	Parálisis
Administración de agonistas β-adrenérgicos (p. ej., albuterol)	**Manifestaciones cardiovasculares**
Administración de insulina para tratar cetoacidosis diabética	Hipotensión con la postura
Alcalosis, metabólica o respiratoria	Aumento en la sensibilidad a la toxicidad del digital
	Cambios en la electrocardiografía
	Arritmias cardíacas
	Manifestaciones del SNC
	Confusión
	Depresión
	Trastornos acidobásicos
	Alcalosis metabólica

Pérdidas excesivas. Los riñones son el lugar principal donde se origina la pérdida de potasio. Alrededor del 80% al 90% de las pérdidas de potasio se excretan con la orina y el resto por las heces y el sudor. Los riñones carecen del mecanismo homeostático necesario para conservar potasio durante períodos de ingesta insuficiente. Después de traumatismos o situaciones de estrés, las pérdidas de potasio en la orina aumentan, por lo general, y causan hipocaliemia grave[30]. Esto significa que una insuficiencia de potasio se desarrolla con más rapidez si la ingesta es insuficiente. Las pérdidas renales también aumentan con medicamentos como tiacidas, alcalosis metabólica, insuficiencia de magnesio y altas concentraciones de aldosterona. Algunos antibióticos, en particular anfotericina B y gentamicina, son aniones impermeables que requieren la presencia de iones con carga positiva para ser eliminados con la orina; esto hace que se deseche potasio.

El tratamiento con diuréticos, a excepción de los diuréticos ahorradores de potasio, es la causa más común de hipocaliemia. Tanto los diuréticos con tiacida como los de asa aumentan la pérdida de potasio por la orina. El grado

de hipocaliemia es directamente proporcional a la dosis de diuréticos, y es mayor cuando la ingesta de sodio es más alta[31]. A menudo, la insuficiencia de magnesio coexiste con la de potasio debido al tratamiento con diuréticos o procesos morbosos como la diarrea. Pero lo más importante es que la capacidad para corregir la insuficiencia de potasio se daña cuando tampoco hay magnesio.

Las pérdidas renales de potasio se agravan con aldosterona y cortisol. Aumentan las pérdidas de potasio en situaciones como traumatismo y operación quirúrgica que producen un aumento relacionado con estrés en estas hormonas. El aldosteronismo primario, que es causado por un tumor o hiperplasia de las células de la corteza suprarrenal que secretan aldosterona, genera pérdidas graves de potasio y una disminución en los niveles de potasio plasmático[32]. El cortisol se une a los receptores de aldosterona y causa efectos similares sobre la eliminación del potasio.

Otros trastornos genéticos raros que también causan hipocaliemia son los síndromes de Bartter, Gitelman y Liddle. El *síndrome de Bartter*, en el que está relacionado el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^+$ en la rama gruesa del asa de Henle, se manifiesta por alcalosis metabólica, hipercalciuria, es decir, pérdida excesiva de calcio en la orina y presión arterial *normal*[33]. Como los diuréticos de asa actúan en el mismo lugar de los riñones, estas características son idénticas a las observadas con ingestión crónica de diuréticos de asa. Las manifestaciones del *síndrome de Gitelman*, que se relaciona con el trasportador Na^+/Cl^+ en el túbulo distal, son similares a las del síndrome de Bartter, pero con hipocalciuria e hipomagnesemia, debido al desecho renal de magnesio[34]. Puesto que éste es el lugar en donde los diuréticos de tiacida actúan, estas manifestaciones son idénticas a las observadas con la ingestión crónica de diuréticos con tiacida. Las manifestaciones del *síndrome de Liddle* son similares a las del síndrome de Bartter, pero con *alta* presión arterial, debido a la reabsorción excesiva de sodio[35].

Si bien son mínimas las pérdidas de potasio en piel y tubo digestivo, éstas se vuelven excesivas en ciertas circunstancias. Por ejemplo, las quemaduras incrementan las pérdidas superficiales de potasio. Las pérdidas debidas a la sudoración aumentan en personas que están acostumbradas a un ambiente cálido, en parte porque al incrementarse la secreción de aldosterona durante la aclimatación al calor aumenta la pérdida de potasio en la orina y sudor. Las pérdidas gastrointestinales también pueden volverse excesivas; esto sucede en casos de vómito y diarrea y cuando se aplica succión gastrointestinal. Por ejemplo, el contenido de potasio en las heces líquidas es de entre 40 mEq/l y

60 mEq/l (40 mmol/l a 60 mmol/l).

Movimientos transcelulares. Debido a la alta relación de potasio intracelular a potasio extracelular, los trastornos que causan una redistribución de potasio desde el compartimento del LEC al LIC ocasionan un marcado decremento en la concentración de potasio en plasma (figura 39-8). La insulina aumenta el movimiento de glucosa y potasio en las células; por tanto, la insuficiencia de éste a menudo se detecta durante el tratamiento de cetoacidosis diabética. Una amplia variedad de agonistas β_2-adrenérgicos (p. ej., descongestionantes y broncodilatadores) desplazan al potasio en las células y provocan hipocaliemia momentánea.

Manifestaciones clínicas. Entre las manifestaciones de hipocaliemia se encuentran alteraciones en las funciones renal, gastrointestinal, cardiovascular y neuromuscular (tabla 39-8). Estas manifestaciones reflejan tanto las funciones intracelulares del potasio como el intento del cuerpo por regular los niveles de potasio del LEC dentro del estrecho margen necesario para conservar la actividad eléctrica normal de tejidos excitables como células nerviosas y musculares. Los signos y síntomas de la insuficiencia de potasio rara vez se manifiestan antes de que los niveles de potasio plasmático hayan caído a valores inferiores a 3 mEq/l (3 mmol/l). Siempre son graduales al inicio, por lo que el trastorno no se detecta durante algún tiempo.

El proceso renal que conserva el potasio durante la hipocaliemia interfiere con la capacidad del riñón para concentrar la orina. El gasto urinario y la osmolalidad del plasma aumentan, disminuye la densidad relativa de la orina y el paciente manifiesta que a menudo experimenta poliuria, nicturia y sed (un ejemplo de DI nefrógena). La alcalosis metabólica y el desecho de cloruro renal son signos de hipocaliemia grave[36].

Existen numerosos signos y síntomas relacionados con la función gastrointestinal, como anorexia, náuseas y vómito. La atonía del músculo liso gastrointestinal causa estreñimiento, distensión abdominal y, si hay hipocaliemia grave, íleo paralítico. Cuando los síntomas gastrointestinales surgen de manera gradual y no son graves, a menudo dañan la ingesta de potasio y empeoran el trastorno.

Los efectos más graves de hipocaliemia son los que afectan la función cardiovascular. Es común la hipotensión por postura. La mayoría de las personas con niveles de potasio en plasma inferior a 3 mEq/l (3 mmol/l) muestra cambios electrocardiográficos (ECG) característicos de hipocaliemia. Entre éstos: prolongación del intervalo PR, depresión del segmento de ST,

aplanamiento de la onda T y apariencia de una prominente onda U (figura 39-10). Por lo regular, el potasio sale de la célula durante la fase de repolarización del potencial de acción, que regresa el potencial de membrana a su valor de reposo normal. La hipocaliemia reduce la permeabilidad de la membrana celular al potasio y, por consiguiente, origina un decremento en el flujo de salida de potasio que prolonga la tasa de repolarización y alarga el período refractario relativo. Por lo general, la onda U puede estar presente en la ECG, pero debe ser de amplitud inferior que la onda T. En el caso de hipocaliemia, la amplitud de la onda T disminuye cuando se incrementa la amplitud de la onda U. Si bien estos cambios en la actividad eléctrica del corazón por lo regular no son graves, podrían predisponer a bradicardia sinusal y arritmia ventricular ectópica. Se provoca toxicidad en las personas tratadas con este fármaco y hay un mayor riesgo de arritmias ventriculares, en particular en personas con cardiopatía subyacente. Los peligros asociados con la toxicidad del digital están combinados en las personas que toman diuréticos que aumentan la pérdida de potasio.

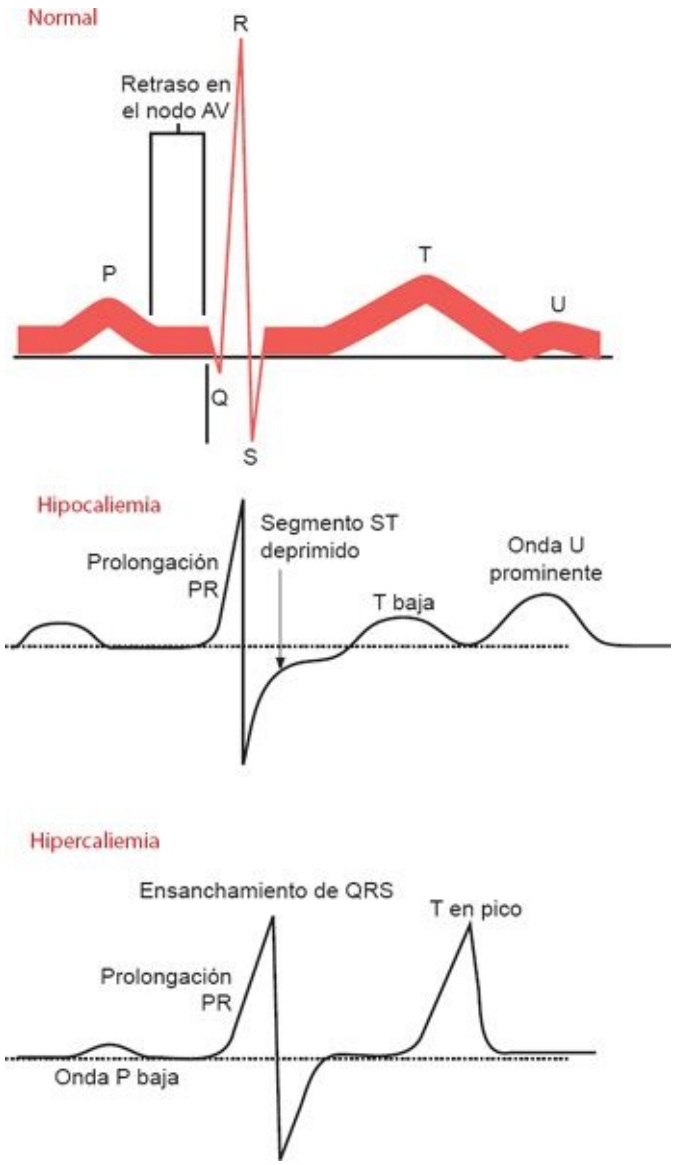


FIGURA 39-10 • Cambios en la ECG con hipocaliemia e hipercaliemia.

Los síntomas de debilidad, fatiga y calambres musculares, sobre todo durante el ejercicio, son comunes en hipocaliemia moderada (potasio en plasma de 3 mEq/l a 2,5 mEq/l [3 mmol/l a 2,5 mmol/l]). Existe parálisis muscular con insuficiencia respiratoria que pone en peligro la vida cuando hay hipocaliemia grave <2,5 mEq/l [2,5 mmol/l]). Los más afectados son los músculos de las piernas, en particular los cuadríceps. Algunas personas mencionan sensibilidad a la palpación en los músculos y parestesias, pero no debilidad. En el caso de insuficiencia crónica de potasio, la atrofia muscular podría contribuir en la debilidad muscular.

En una rara enfermedad genética llamada *parálisis familiar periódica*

hipopotasémica, los episodios de hipocaliemia causan ataques de debilidad muscular grave y parálisis flácida que, de no tratarse, dura de 6 h a 48 h[37]. La parálisis puede desencadenarse por situaciones que causan hipocaliemia grave al producir un desplazamiento intracelular de potasio, como la ingesta de una comida con alto contenido de carbohidratos, o la administración de insulina, adrenalina o glucocorticoides. Con frecuencia, la parálisis se puede revertir mediante un tratamiento de reemplazo de potasio.

Tratamiento. Cuando es posible, la hipocaliemia causada por insuficiencia de potasio se trata incrementando la ingesta de alimentos con alto contenido de potasio—carnes, frutos secos, jugos de frutas (en especial, de naranja) y plátanos. Los complementos con potasio se prescriben a personas cuya ingesta de potasio es insuficiente, en relación con las pérdidas. Esto es en particular cierto en el caso de personas que están bajo tratamiento con diuréticos y aquellas que toman digital.

Se podría administrar potasio por vía intravenosa cuando la vía oral no está disponible o cuando se requiere un reemplazo rápido. Es necesario medir de manera consistente los niveles de magnesio en suero porque si una persona padece hipocaliemia, a menudo también presenta insuficiencia de magnesio. La infusión rápida de una solución concentrada de potasio causa muerte por paro cardíaco. El personal del cuidado de la salud que asume la responsabilidad de administrar soluciones intravenosas con potasio debe estar plenamente consciente de todas las precauciones que se deben tomar para la dilución y velocidad de flujo.

Hipercaliemia

Se refiere a un aumento en los niveles plasmáticos de potasio superiores a 5 mEq/l (5 mmol/l). Rara vez se presenta en personas saludables, porque el cuerpo es en extremo efectivo para prevenir la acumulación de un exceso de potasio en el LEC.

Causas. Las 3 causas principales de exceso de potasio son: (1) eliminación renal reducida, (2) administración excesivamente rápida y (3) desplazamiento de potasio desde el compartimento del LIC al del LEC[38] (tabla 39-9). Una seudohipercaliemia puede presentarse luego de liberar potasio de los depósitos intracelulares tras la toma de una muestra de sangre, hemólisis de glóbulos rojos por agitar de manera excesiva una muestra de sangre, venipunción traumática o aplicación prolongada de un torniquete durante la venipunción[39].

La causa más común de hipercaliemia es la función renal reducida. La hipercaliemia crónica casi siempre se relaciona con insuficiencia renal. Por lo general, el índice de filtración glomerular tiene que bajar a menos de 10 ml/min antes de que se detecte hipercaliemia. Algunos trastornos renales, como nefropatía de drepanocitos, nefropatía por plomo y nefritis por lupus, dañan en forma selectiva la secreción tubular de potasio, sin causar insuficiencia renal. Además, la acidosis disminuye la eliminación de potasio que realiza el riñón y requiere ser atendida. Las personas con insuficiencia renal aguda acompañada de acidosis láctica o cetoacidosis tienen un riesgo mayor de presentar hipercaliemia.

TABLA 39-9 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERCALIEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo excesivo	**Valores de laboratorio**
Ingesta excesiva	Concentración de potasio sérico mayor a 5,0 mEq/l (5,0 mmol/l)
Tratamiento con complementos de potasio por vía oral	**Manifestaciones gastrointestinales**
Infusión excesiva o rápida de líquidos parenterales que contienen potasio	Náuseas y vómito
Liberación desde el compartimento intracelular	Calambres intestinales
Traumatismo en los tejidos	Diarrea
Quemaduras	**Manifestaciones neuromusculares**
Lesiones por aplastamiento	Parestesias
Ejercicio extremo o convulsiones	Debilidad, mareos
Eliminación insuficiente por los riñones	Calambres musculares
Insuficiencia renal	**Manifestaciones cardiovasculares**
Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison)	Cambios en la electrocardiografía
Tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio	Riesgo de paro cardíaco con un exceso grave
Tratamiento con inhibidores de ECA o BRA	

La aldosterona actúa en el nivel del sistema de intercambio de Na^+/K^+ del túbulo distal para aumentar la excreción de potasio, a la vez que facilita la reabsorción de sodio. Una reducción en la eliminación de potasio mediada por aldosterona es resultado de insuficiencia suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison), depresión de liberación de aldosterona a causa de un decremento en renina o angiotensina II, o bien, daño en la capacidad de los riñones para responder a aldosterona. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, amilorida, triamtereno) originan hipercaliemia a través del último mecanismo. A causa de su capacidad para reducir los niveles de aldosterona, los inhibidores de ECA y BRA también incrementan los niveles de potasio en plasma.

El exceso de potasio resulta de una ingesta excesiva de potasio o administración por vía intravenosa del mismo. Es difícil aumentar la ingesta de potasio hasta el punto de causar hipercaliemia cuando la función renal es

adecuada y está funcionando el sistema de intercambio de Na^+/K^+ de la aldosterona. Una excepción a la regla es la vía de administración intravenosa. En algunos casos ha habido incidentes graves y mortales de hipercaliemia al infundir demasiado rápido soluciones de potasio por vía intravenosa. Como los riñones controlan la eliminación de potasio, las soluciones que contienen potasio no deben administrarse por vía intravenosa mientras no se evalúe el gasto urinario y se haya considerado si la función renal es la apropiada.

La salida de potasio de las células del cuerpo para entrar al LEC también causa niveles de potasio plasmático elevados. Por ejemplo, las quemaduras y lesiones por aplastamiento ocasionan la muerte de células y liberan potasio en el LEC. Con frecuencia, las mismas lesiones disminuyen la función renal, lo que contribuye a que se desarrolle hipercaliemia. La hipercaliemia momentánea podría ser inducida durante ejercicio extenuante o convulsiones, cuando las células musculares son permeables al potasio. En una rara enfermedad autosómica dominante llamada *parálisis periódica hipercalémica*, la hipercaliemia podría generar períodos momentáneos de debilidad muscular y parálisis después del ejercicio, exposición al frío u otras situaciones que obliguen al potasio a salir de las células. Estos períodos hiperpotasémicos de parálisis inducidos tienden a ser de corta duración[40].

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de exceso de potasio están estrechamente relacionados con una disminución en la excitabilidad neuromuscular (tabla 39-9). Las manifestaciones neuromusculares por un exceso de potasio no se dan sino hasta que la concentración plasmática sobrepasa 6 mEq/l (6 mmol/l). Por lo general, el primer síntoma de hipercaliemia es la parestesia. Las personas refieren debilidad muscular generalizada o disnea secundaria a debilidad de los músculos de la respiración.

El efecto más peligroso de la hipercaliemia tiene lugar en el corazón. Cuando los niveles de potasio aumentan, hay trastornos en la conducción cardíaca. Los primeros cambios son máximos, se estrechan las ondas T y se amplía el complejo QRS. Si los niveles plasmáticos siguen aumentando, el intervalo PR se prolonga y desaparecen las ondas P (figura 39-10). La frecuencia cardíaca puede ser lenta. La fibrilación ventricular y el paro cardíaco son sucesos terminales. Los efectos perjudiciales de hipercaliemia en el corazón son más agudos cuando el nivel de potasio plasmático aumenta con rapidez. Es importante tener en cuenta que múltiples transfusiones de glóbulos rojos originan hipercaliemia y, si las transfusiones son administradas a velocidad alta, ponen potencialmente la vida en peligro[41].

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de hipercaliemia se basa en antecedentes completos, examen físico para detectar debilidad muscular y signos de insuficiencia de volumen, niveles de potasio plasmático y hallazgos en la ECG. La historia clínica debe incluir preguntas sobre la dieta, consumo de diuréticos ahorradores de potasio, antecedentes de renopatía y episodios recurrentes de debilidad muscular.

El tratamiento del exceso de potasio varía según el grado de aumento en el plasma y si hay manifestaciones neuromusculares y en la ECG. El calcio antagoniza el decremento en la excitabilidad de la membrana inducido por potasio y restaura la excitabilidad normal. El efecto protector de la administración de calcio tiene vida corta (15 min a 30 min) y debe ir junto con otros tratamientos para disminuir la concentración de potasio del LEC. La administración de bicarbonato de sodio, agonistas β-adrenérgicos (p.ej., albuterol nebulizado) o insulina distribuye el potasio dentro del compartimento del LIC y disminuye con rapidez la concentración del LEC. Con este fin, a menudo se utilizan infusiones intravenosas de insulina y glucosa.

Medidas menos apremiantes se abocan a disminuir o limitar la ingesta o absorción mediante el aumento de la excreción renal y de la captación de las células. Se logra menor captación de potasio si se restringe en la dieta. En la mayoría de los sustitutos de sal el principal ingrediente es el cloruro de potasio; estos sustitutos no se deben dar a los pacientes con problemas renales. Con frecuencia es más difícil aumentar la excreción de potasio. Las personas con insuficiencia renal podrían necesitar hemodiálisis o diálisis peritoneal para reducir las concentraciones de potasio en plasma. El sulfonato de poliestireno sódico, una resina de intercambio de cationes, podría utilizarse para eliminar iones de K^+ del colon. Los iones de Na^+ que están en la resina son intercambiados por iones de K^+ y la resina que contiene potasio es eliminada con las heces.

EN RESUMEN

El potasio es el principal catión de LIC. Contribuye en el mantenimiento de la

osmolalidad intracelular; desempeña una función determinante en la conducción de los impulsos nerviosos y en la excitabilidad de los músculos esquelético, cardíaco y liso, e influye en el equilibrio acidobásico. El potasio se ingiere con la dieta y se elimina a través del riñón. Puesto que no se conserva en él, se requiere una ingesta suficiente todos los días. Un desplazamiento transcelular genera una redistribución del potasio entre los compartimentos del LEC y del LIC, lo que obliga a aumentar o disminuir los niveles sanguíneos.

La hipocaliemia es un decremento de potasio en el plasma a niveles inferiores a 3,5 mEq/l (3,5 mmol/l). Es resultado de ingesta insuficiente, pérdidas excesivas o redistribución entre los compartimientos del LIC y LEC. Las manifestaciones de déficit de potasio son alteraciones en las funciones renal, del sistema musculoesquelético, gastrointestinal y

cardiovascular, entre otras, lo que refleja el papel determinante del potasio en el metabolismo celular y la función neuromuscular.

La hipercaliemia es el incremento de potasio plasmático a niveles mayores de 5 mEq/l (5 mmol/l). Raras veces se presenta en personas saludables, porque el cuerpo es en extremo eficiente para evitar la acumulación excesiva de potasio en el LEC. Entre las causas principales del exceso de potasio se citan: que los riñones eliminen menos potasio, administración de éste excesivamente rápida por vía intravenosa y un desplazamiento transcelular de potasio hacia afuera de la célula hacia el compartimiento del LEC. El efecto más grave de hipercaliemia es el paro cardíaco.

EQUILIBRIO DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las relaciones entre absorción intestinal, eliminación renal, depósitos óseos y la función de la vitamina D y la hormona

paratiroides al regular las concentraciones de calcio, fósforo y magnesio.
- Explicar la diferencia entre formas ionizadas y enlazadas o queladas del calcio, en términos de función fisiológica.

Mecanismos que regulan el equilibrio del calcio, fósforo y magnesio

Calcio, fósforo y magnesio son los principales cationes del cuerpo. Se ingieren con la dieta, son absorbidos del intestino, son filtrados en el glomérulo del riñón, reabsorbidos en los túbulos renales y eliminados por la orina. Alrededor del 99% de calcio, un 85% de fosforo y del 50% al 60% de magnesio están en los huesos. La mayor parte del calcio restante (cerca del 1%), fósforo (casi el 14%) y magnesio (del 40% al 50%) está dentro de las células. Sólo una pequeña cantidad de estos 3 iones se encuentra en el LEC. Esta cantidad, pequeña pero vital, de calcio, fósforo y magnesio del LEC está directa o indirectamente regulada por la vitamina D y la hormona paratiroidea (HPT). Se cree que la calcitonina, una hormona producida por las células C en la tiroides, actúa en los riñones y hueso para eliminar el calcio de la circulación extracelular.

Vitamina D

Si bien está clasificada como vitamina, la vitamina D funciona como una hormona. Su función es conservar niveles normales de calcio y fósforo en el plasma, lo que consigue al aumentar la absorción del intestino; también es necesaria para que los huesos se formen normalmente. La vitamina D se sintetiza mediante radiación ultravioleta de 7-deshidrocolesterol, que está presente en la piel o se obtiene de los alimentos de la dieta; muchos de éstos se encuentran enriquecidos con vitamina D. Las formas sintetizadas o ingeridas de vitamina D son en esencia prohormonas que carecen de actividad biológica y tienen que pasar por una transformación metabólica para tener potencia. Una vez que la vitamina D entra a la circulación desde la piel o el intestino, se concentra en el hígado. Ahí es hidroxilada y se forma 25-hidroxivitamina D [25-(OH) D_3], que también se llama *calcidiol*. Luego es trasportada a los riñones, en donde se transforma en 1,25-$(OH)_2D_3$. La acción principal de la forma activada de vitamina D, también conocida por *calcitriol*, consiste en aumentar la absorción de calcio del intestino. El calcitriol también sensibiliza

al hueso para las acciones de resorción de HPT. Hay evidencias de que la vitamina D controla el crecimiento de la glándula paratiroides y de que inhibe la síntesis y la secreción de HPT[42]. La formación de 1,25-$(OH)_2D_3$ en los riñones está regulada mediante retroalimentación por las concentraciones de calcio y fosfato que hay en el plasma. Los niveles bajos de calcio hacen que aumente HPT, la que luego incrementa la activación de la vitamina D. Una disminución del fosfato en plasma también eleva la activación de la vitamina D. Otro control de la activación renal de la vitamina D es un ciclo de retroalimentación negativo que monitorea los niveles de 1,25-$(OH)_2D_3$.

Hormona paratiroidea

La HPT, un regulador primordial del calcio y fosfato plasmáticos, es secretada por las glándulas paratiroides. Hay 4 glándulas paratiroides que están sobre la superficie dorsal de la glándula tiroides. El regulador dominante de HPT es la concentración de calcio en el plasma. Un receptor exclusivo de calcio en la membrana celular de la paratiroides (receptor extracelular sensible al calcio) responde rápidamente a los cambios en el nivel de calcio plasmático[43]. Cuando la concentración de calcio plasmático es alta, HPT es inhibida y el calcio se deposita en los huesos. Cuando la concentración es baja, la secreción de HPT aumenta y el calcio es movilizado desde los huesos. La respuesta a una disminución de calcio plasmático es casi inmediata, sólo tarda unos segundos. El fósforo no afecta de manera directa la secreción de HPT, sino que actúa de modo indirecto, mediante la formación de un complejo con el calcio, con lo que se reduce su concentración en el plasma.

La secreción, síntesis y acción de HPT también están influenciadas por el magnesio. Éste sirve como cofactor en la generación de energía celular y es importante en la función de sistemas de segundos mensajeros. Se cree que los efectos del magnesio en la síntesis y liberación de HPT están mediados a través de estos mecanismos. Debido a su función en la regulación de la liberación de HPT, una hipomagnesemia grave y prolongada inhibe en forma considerable las concentraciones de HPT.

La principal función de HPT es conservar la concentración de calcio del LEC. La realiza al propiciar la liberación de calcio desde el hueso, al incrementar la activación de vitamina D como un recurso para intensificar la absorción intestinal de calcio y al estimular al riñón a que conserve el calcio, a la vez que incrementa la excreción de fosfato (figura 39-11). La HPT actúa en el hueso para acelerar la movilización y transferencia de calcio al LEC. La respuesta esquelética a la HPT es un proceso de 2 pasos. Hay una respuesta

inmediata en la que el calcio que está presente en el líquido del hueso es liberado en el LEC, y una segunda respuesta que se genera con más lentitud, en la que el hueso, completamente mineralizado, es reabsorbido, lo que deriva en la liberación tanto de calcio como de fósforo. Las acciones de HPT relacionadas con reabsorción requieren concentraciones normales, tanto de vitamina D como de magnesio. La presencia de HPT incrementa la activación de vitamina D por parte del riñón; al ser activada la vitamina D, la HPT aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, así como la acción sobre el riñón para incrementar la reabsorción tubular de calcio y magnesio, a la vez que se incrementa la eliminación de fósforo. El aumento en la eliminación de fósforo garantiza que la liberación de éste desde el hueso no origine hiperfosfatemia ni aumente el riesgo de depósito de cristales de fosfato de calcio en el tejido liso.

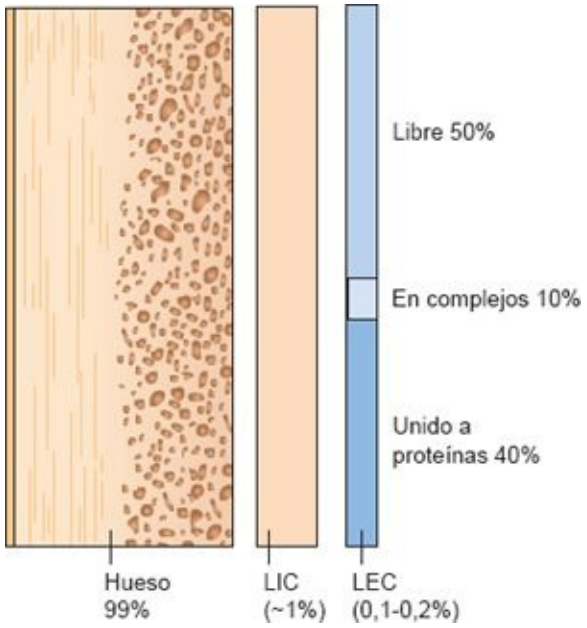


FIGURA 39-11 • Distribución del calcio del cuerpo entre hueso y los compartimentos del líquido intracelular (LIC) y líquido extracelular (LEC). Se señalan los porcentajes de calcio libre, formando complejos y unido a proteína en los LEC.

Hipoparatiroidismo. Este trastorno refleja secreción insuficiente de HPT, lo que da como resultado hipocalcemia. La insuficiencia de HPT puede ser causada por carencia congénita de todas las glándulas paratiroideas, como sucede en el síndrome de DiGeorge. Puede haber una insuficiencia adquirida de HPT después de una intervención quirúrgica en el cuello, sobre todo si la operación se realiza para extirpar un adenoma paratiroideo, o si se trata de una tiroidectomía, o bien de una resección bilateral del cuello por cáncer. Una

forma momentánea de insuficiencia de HPT, que se presenta durante 1 o 2 días y que puede durar hasta 5 días, podría presentarse después de una intervención quirúrgica en la tiroides para inhibir la glándula paratiroides[44]. El hipoparatiroidismo podría tener un origen autoinmune. Los anticuerpos antiparatiroideos han sido detectados en algunas personas con hipoparatiroidismo, en particular en aquellas con trastornos múltiples autoinmunes, como la diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto y vitiligo (destrucción autoinmune de melanocitos que origina la formación de zonas totalmente blancas de la piel). Otras causas de hipoparatiroidismo son daños por metales pesados, como el que existe en la enfermedad de Wilson, tumores metastásicos y procedimientos quirúrgicos. El deterioro funcional de la función paratiroidea se presenta con la insuficiencia de magnesio. La corrección de hipomagnesemia lleva a la desaparición rápida del trastorno.

Las manifestaciones de hipoparatiroidismo agudo, resultado de una disminución de calcio plasmático son, entre otras, tetania con calambres musculares, espasmo carpopedal y convulsiones. Las parestesias, como hormigueo en la zona peribucal y de las manos y pies, están casi siempre presentes. La concentración baja de calcio podría causar prolongación del intervalo QT, resistencia al digital, hipotensión e insuficiencia cardíaca refractaria. Entre los síntomas de insuficiencia crónica de HPT están letargo, ansiedad y cambios de personalidad. Podría haber visión borrosa debido a cataratas que se desarrollan a lo largo de varios años. Podría haber signos extrapiramidales, como los que se observan en la enfermedad de Parkinson, dada la calcificación de los ganglios basales. El tratamiento exitoso de la hipocalcemia podría mejorar el trastorno y, a veces, en las radiografías, se relaciona con una reducción de la calcificación de los ganglios basales. Los dientes podrían estar defectuosos si el trastorno tuvo lugar durante la infancia.

El diagnóstico de hipoparatiroidismo se basa en los niveles bajos de calcio en el plasma, elevadas concentraciones de fosfato plasmático y bajos niveles de HPT plasmática. Por lo general, los niveles de magnesio en plasma se miden para verificar si hay hipomagnesemia y determinar si es ésta la causa del trastorno. La tetania hipoparatiroidea aguda se trata con gluconato de calcio por vía intravenosa, seguido de administración por vía oral de sales de calcio y vitamina D. Los complementos de magnesio se utilizan cuando el trastorno es causado por insuficiencia de magnesio. Las personas con hipoparatiroidismo crónico se tratan con calcio por vía oral y vitamina D. Los niveles de calcio plasmático se monitorean a intervalos regulares (por lo menos cada 3 meses) para mantener el calcio plasmático dentro de unos

valores ligeramente bajos pero sin síntomas. Conservar el calcio plasmático dentro de estos valores ayuda a evitar hipercalciuria y daño renal.

El seudohipoparatiroidismo es una enfermedad familiar rara que se caracteriza por resistencia específica del tejido a la HPT. Sus características son hipocalcemia, aumento de la función paratiroidea y una variedad de defectos congénitos en el crecimiento y desarrollo del esqueleto, como corta estatura y huesos metacarpianos y metatarsianos cortos. Hay variantes en la enfermedad, como las que se dan en personas que padecen seudohipoparatiroidismo con defectos congénitos y aquellas que presentan defectos congénitos y concentraciones normales de calcio y fosfato. Las manifestaciones del trastorno se deben, sobre todo, a hipocalcemia crónica. El tratamiento es similar al del hipoparatiroidismo.

Hiperparatiroidismo. Es causado por hipersecreción de HPT. Se manifiesta como un trastorno primario causado por hiperplasia (15%), un adenoma (85%) y rara vez carcinoma de las glándulas paratiroides, o como un trastorno secundario que se observa en personas con insuficiencia renal crónica o malabsorción crónica de calcio. Los adenomas paratiroideos y la hiperplasia se presentan en diversas enfermedades familiares distintas (como neoplasia endocrina múltiple [NEM] tipos 1 y 2a).

El hiperparatiroidismo primario se detecta con más frecuencia después de los 50 años de edad y es más común en mujeres que en varones[38, 45]. El hiperparatiroidismo causa hipercalcemia y un aumento de calcio en el filtrado de la orina, lo que da como resultado hipercalciuria y la potencial formación de cálculos renales. La reabsorción ósea crónica podría producir desmineralización difusa, fracturas patológicas y lesiones óseas quísticas. Un estudio de los huesos mediante absorciometría con rayos X de doble energía (AXDE) podría practicarse para evaluar la densidad mineral ósea (DMO). Los signos y síntomas del trastorno se relacionan con anomalías del esqueleto, exposición de los riñones a altos niveles de calcio y concentraciones elevadas de calcio plasmático. En la actualidad, la mayoría de las personas con hiperparatiroidismo primario manifiestan un trastorno asintomático que es descubierto en el curso de pruebas químicas obligatorias.

Para diferenciar entre las 2 causas más comunes de hipercalcemia se utilizan procedimientos diagnósticos que abarcan concentraciones de calcio plasmático y niveles intactos de HPT: hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia tumoral (HT). En los estudios de HPT intacta se utilizan 2 anticuerpos que se unen a lugares diferentes de la HPT y están diseñados para medir de manera específica la hormona intacta, biológicamente activa. En el

hiperparatiroidismo primario, los niveles de HPT intacta están elevados en el 75% al 90% de las personas afectadas, o son «normales» y hay hipercalcemia, cuando deberían estar inhibidos. En HT, los niveles de HPT intacta están inhibidos. Los estudios de imagen de la zona paratiroidea se podrían utilizar para identificar un adenoma paratiroideo. Sin embargo, la función de los estudios mediante imágenes antes de la operación y después de ella es tema de controversia[43]. Por lo general, la operación paratiroidea es el tratamiento de elección.

El hiperparatiroidismo secundario se relaciona con hiperplasia de las glándulas paratiroides y se presenta en personas con insuficiencia renal[46]. Cuando apenas inicia la insuficiencia, un aumento de HPT es resultado de niveles bajos de calcio plasmático y vitamina D. A medida que avanza la enfermedad, hay una reducción de receptores de vitamina D y de calcio, lo que hace que las glándulas paratiroides sean más resistentes a la regulación por retroalimentación por nivel de calcio plasmático y vitamina D. En este punto, las concentraciones altas de fosfato plasmático inducen hiperplasia de las glándulas paratiroides, independientemente del calcio y vitamina D activada. La enfermedad ósea que se detecta en personas con hiperparatiroidismo secundario a causa de insuficiencia renal se conoce como *trastorno mineral óseo enfermedad renal crónica* (TMO-ERC). Esta enfermedad tiene 3 manifestaciones fisiopatológicas principales, incluido el metabolismo anómalo de calcio, fosfato, vitamina D, o HPT; calcificación de tejido liso o vasos, y anomalías en el recambio óseo[47]. La TMO-ERC se llamó antes osteodistrofia renal[48]. La evidencia apunta a que con TMO-ERC, los niveles altos de fósforo causaban ateroesclerosis porque aumentaban el espesor de la media-íntima de la carótida[48].

El tratamiento de hiperparatiroidismo incluye resolver la hipercalcemia con consumo alto de líquidos. A las personas con enfermedad leve se les recomienda mantenerse activas y beber suficientes líquidos, además de evitar antiácidos que contienen calcio, vitamina D y diuréticos con tiacida, que aumentan la reabsorción de calcio en el riñón. Se podría recomendar paratiroidectomía en las personas con hiperparatiroidismo sintomático, cálculos renales o enfermedad ósea. Evitar la hiperfosfatemia podría reducir los problemas de la TMO-ERC causada por hiperparatiroidismo secundario en insuficiencia renal. El acetato de calcio o agente sin calcio (HCl) se administran con las comidas para unir fosfato[49]. El calcitriol, la forma activada de la vitamina D, se podría utilizar para controlar la hiperplasia de la paratiroides e inhibir la síntesis y secreción de HPT. No obstante, debido a su

potente efecto en la absorción intestinal y movilización ósea, el calcitriol causa hipercalcemia. Se están perfeccionando análogos más recientes de vitamina D activada que conservan la capacidad de inhibir la función paratiroidea mientras actúan mínimamente en la reabsorción de calcio o fósforo.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL CALCIO

- El calcio del LEC está constituido por fracciones libres (ionizadas), que forman complejos y unidas a proteínas. Sólo el Ca^{2+} desempeña un papel esencial en la excitabilidad neuromuscular y cardíaca.
- Los niveles de calcio sérico están regulados por HPT y por mecanismos renales en los que las concentraciones séricas de calcio y fosfato se regulan de manera recíproca para evitar dañar el depósito de cristales de fosfato de calcio en los tejidos lisos del cuerpo.

Trastornos del equilibrio del calcio

El calcio entra el cuerpo a través del tubo digestivo, es absorbido desde el intestino mediante la influencia de la vitamina D, almacenado en huesos y excretado por el riñón. Alrededor del 99% del calcio corporal está en los huesos, a los que proporciona fuerza y estabilidad para el sistema esquelético, y funciona como una fuente intercambiable para mantener los niveles de calcio extracelular. La mayor parte del calcio restante (casi el 1%) está dentro de las células y sólo entre el 0,1% y el 0,2% (cerca de 8,5 mg/dl a 10,5 mg/dl [2,1 mmol/l a 2,6 mmol/l]) del calcio restante está en el LEC.

El calcio del LEC existe en 3 formas: (1) enlazado a proteínas, (2) formando complejos y (3) ionizado (figura 39-11). Alrededor del 40% del calcio del LEC está unido a proteínas plasmáticas, casi siempre albúmina, y no se difunde ni atraviesa la pared capilar para abandonar el compartimento vascular. Otro 10% forma complejos (es decir, está quelado) con sustancias como citrato, fosfato y sulfato. Esta forma no está ionizada. El 50% restante del calcio del LEC está en forma ionizada, la que es libre de dejar el compartimento vascular y participar en las funciones celulares. La concentración de calcio plasmático total fluctúa con los cambios de albúmina en plasma y de pH. El calcio ionizado participa en varias funciones[50, 51].

Interviene en muchas reacciones enzimáticas; produce un importante efecto en los potenciales de membrana y excitabilidad neuronal; es necesario para la contracción en el músculo del esqueleto, cardíaco y liso; participa en la liberación de hormonas, neurotransmisores y otros mensajeros químicos; determina la contractibilidad cardíaca y automaticidad a través de los canales del calcio lentos, y es esencial para la coagulación de la sangre. La utilización de fármacos bloqueadores de los canales del calcio en los trastornos circulatorios demuestra la importancia de los iones de Ca^{++} en el funcionamiento normal del corazón y vasos sanguíneos. El calcio es requerido en todos, salvo en los primeros 2 pasos de la ruta intrínseca de la coagulación de la sangre. Dada su capacidad para unirse al calcio, a menudo el citrato se utiliza para evitar que se coagule la sangre que se usará en transfusiones. Ciertos estudios señalan que las concentraciones de calcio ionizado (Cai) en personas que ingresan al hospital críticamente enfermas debido a traumatismo son factores que predicen la necesidad de transfusiones múltiples; además, niveles de Cai bajos pronostican mortalidad[50, 51].

Ganancias y pérdidas

Las fuentes principales de calcio en la dieta son leche y productos lácteos. Sólo del 30% al 50% del calcio de la dieta es absorbido del duodeno y yeyuno superior, el resto es eliminado con las heces. Desde la sangre, entra al intestino alrededor de 150 mg/día de calcio. La absorción neta de calcio es igual a la cantidad que es absorbida desde el intestino, menos la cantidad que se desplaza en él. El equilibrio del calcio se vuelve negativo cuando la ingesta de calcio en la dieta (y absorción de calcio) es menor que la secreción intestinal.

El calcio se deposita en los huesos y se excreta por medio de los riñones. Cerca del 60% al 65% del calcio filtrado es reabsorbido de manera pasiva en el túbulo proximal, impulsado por la reabsorción de NaCl; del 15% al 20% es reabsorbido en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, accionado por el sistema de cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^+$ y de 5% a 10% es reabsorbido en el túbulo contorneado distal. Este túbulo es un importante sitio regulador que controla la cantidad de calcio que entra a la orina. La HPT y quizá la vitamina D estimulan la reabsorción de calcio en este segmento de la nefrona. Los diuréticos con tiacida, que actúan en el túbulo contorneado distal, intensifican la reabsorción de calcio. Otros factores que a veces influyen en la reabsorción de calcio en esta área son las concentraciones de fosfato, glucosa e insulina.

Hipocalcemia

Representa una concentración de calcio plasmático de menos de 8,5 mg/dl (2,1 mmol/l). Se presenta en muchas formas de enfermedad grave y llega a afectar al 70% de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos.

Causas. Las causas de hipocalcemia se dividen en 4 categorías: (1) incapacidad para mover el calcio desde los depósitos de los huesos; (2) pérdidas anómalas de calcio desde el riñón; (3) mayor enlace con proteínas o quelación, de tal modo que mayores proporciones de calcio están en la forma no ionizada y (4) secuestro en tejido liso (tabla 39-10). Una seudohipocalcemia es causada por hipoalbuminemia. En este caso, una persona desnutrida podría tener un nivel de calcio total sérico bajo, pero sin síntomas.

El calcio plasmático está en equilibrio dinámico con el calcio de los huesos. La capacidad para mover el calcio desde el hueso depende de concentraciones correctas de HPT. Los niveles bajos de HPT puede ser resultado de formas primarias o secundarias de hipoparatiroidismo. La inhibición de liberación de HPT también podría presentarse cuando la concentración de vitamina D es elevada. Se puede utilizar la forma activada de vitamina D (calcitriol) para inhibir el hiperparatiroidismo secundario que se presenta en personas con renopatía crónica. La insuficiencia de magnesio inhibe la liberación de HPT y daña su acción en la reabsorción de hueso. Esta forma de hipocalcemia es difícil de tratar sólo con complementos de calcio, por lo que requiere corrección de la insuficiencia de magnesio.

Existe una relación inversa entre la excreción de calcio y fosfato en los riñones. La eliminación de fosfato está deteriorada en la renopatía crónica, lo que hace que disminuyan las concentraciones de calcio plasmático. La hipocalcemia e hiperfosfatemia surgen cuando el índice de filtración glomerular desciende a menos de 59 ml/min (los valores normales, los que se relacionan con el sexo, edad y complexión corporal son de cerca de 120 ml/min en mujeres jóvenes y 130 ml/min en varones jóvenes).

TABLA 39-10 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE LA HIPOCALCEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Capacidad deteriorada para movilizar el calcio desde el hueso	**Valores de laboratorio**
Hipoparatiroidismo	Concentración de calcio sérico menor de 8,5 mg/dl (2,1 mmol/l)
Resistencia a la acción de HPT	**Manifestaciones neuromusculares (mayor excitabilidad neuromuscular)**
Hipomagnesemia	Parestesias, sobre todo aturdimiento, hormigueo
Ingesta o absorción reducidas	Calambres del musculoesquelético
Malabsorción	Espasmos y calambres abdominales
Insuficiencia de vitamina D	Reflejos hiperactivos
Falla para activar	Espasmo carpopedal
Enfermedad del hígado	Tetania
Enfermedad del riñón	Espasmo laríngeo
Medicaciones que dañan la activación de la vitamina D (p. ej., fenitoína)	Signos positivos de Chvostek y de Trousseau
Pérdidas renales anómalas	**Manifestaciones cardiovasculares**
Insuficiencia renal e hiperfosfatemia	Hipotensión
Mayor enlace o quelación de proteínas	Signos de insuficiencia cardíaca
Mayor pH	Insensibilidad a fármacos que actúan mediante mecanismos mediados por calcio
Aumento de ácidos grasos	Prolongación del intervalo QT predispone a arritmias ventriculares
Transfusión rápida de sangre con citratos	**Manifestaciones esqueléticas (deficiencia crónica)**
Mayor secuestro	Osteomalacia
Pancreatitis aguda	Dolor de huesos, deformidades y fractura

Sólo la forma ionizada de calcio es capaz de salir de los capilares y participar en las funciones corporales. Un cambio de pH modifica la proporción de calcio que hay en las formas enlazadas y ionizadas. Un pH ácido disminuye el enlace de calcio con las proteínas, lo que ocasiona un aumento desproporcionado de calcio ionizado, en tanto que el calcio total en el plasma permanece sin cambios. Un pH alcalino tiene el efecto contrario. Por ejemplo, la hiperventilación suficiente para causar alcalosis respiratoria origina tetania, debido a que aumenta el enlace de proteínas y calcio. Los ácidos grasos libres también incrementan la unión de calcio con albúmina, lo que origina un decremento en el calcio ionizado. A veces se presentan aumentos de ácidos grasos libres suficientes para modificar el enlace del calcio durante situaciones estresantes que hacen que suban los niveles de adrenalina, glucagón, hormona del crecimiento y hormona adrenocorticotrópica. La heparina, fármacos β-adrenérgicos (p. ej., adrenalina, isoproterenol y noradrenalina) y el alcohol también aumentan los niveles de ácidos grasos libres en forma suficiente para incrementar el enlace del calcio.

El citrato, que forma complejos con calcio, a menudo se utiliza como anticoagulante en transfusiones de sangre. En teoría, el exceso de citrato en la

sangre de un donador podría combinarse con el calcio de la sangre de quien la va a recibir, lo que produciría una caída considerable de calcio ionizado. Por lo regular, esta situación no se presenta, porque el hígado elimina el citrato en cuestión de minutos. Cuando se administran transfusiones de sangre a una velocidad baja, hay poco peligro de hipocalcemia causada por la unión del citrato[2].

La hipocalcemia es un hallazgo común en personas con pancreatitis aguda. La inflamación del páncreas ocasiona que se liberen enzimas proteolíticas y lipolíticas. Se cree que el $Ca^{2}+$ se combina con los ácidos grasos libres liberados por la lipólisis en el páncreas, lo que forma anomalías y retira el calcio de la circulación.

La insuficiencia de calcio a causa de una dieta pobre ejerce sus efectos en los depósitos del hueso, más que en la concentración del calcio extracelular. En la actualidad, aún se ven insuficiencia de vitamina D en la dieta, a pesar de que muchos alimentos están enriquecidos con esta vitamina. Es muy probable que haya insuficiencia de vitamina D en estados de desnutrición, como obstrucción biliar, insuficiencia pancreática y enfermedad celíaca, en la que la capacidad de absorber grasa y vitaminas solubles en grasa está deteriorada. La incapacidad de activar la vitamina D es otra causa de hipocalcemia. Los anticonvulsivos, sobre todo la fenitoína, afectan la activación inicial de la vitamina D en el hígado. El paso final de la activación de la vitamina D falla en personas con enfermedad renal crónica. Por suerte, la forma activada de vitamina D, calcitriol, se ha sintetizado y está disponible para utilizarse en el tratamiento de insuficiencia de calcio en personas con renopatía crónica.

Manifestaciones clínicas. La hipocalcemia se manifiesta como un trastorno agudo o crónico. Las manifestaciones de hipocalcemia aguda se reflejan en excitabilidad neuromuscular y efectos cardiovasculares incrementados por una disminución de calcio ionizado (tabla 39-10). El calcio ionizado estabiliza la excitabilidad neuromuscular, con lo que hace a las células nerviosas menos sensibles ante los estímulos. Los nervios expuestos a bajos niveles de calcio ionizado muestran umbrales menores para la excitación, respuestas repetidas a un solo estímulo y, en casos extremos, actividad continua. La gravedad de las manifestaciones depende de la causa subyacente, rapidez de inicio, trastornos de los electrolitos acompañantes y pH extracelular. La excitabilidad neuromuscular incrementada se manifiesta como parestesias (es decir, hormigueo alrededor de la boca, y en manos y pies) y tetania (es decir, espasmos de los músculos del rostro, manos y pies)[53]. La hipocalcemia grave causa espasmos en la laringe, convulsiones e incluso la muerte.

Entre los efectos cardiovasculares de hipocalcemia aguda están hipotensión, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas (sobre todo fibrilación ventricular y de las cavidades cardíacas) e insensibilidad a fármacos como digital, noradrenalina y dopamina, que actúan a través de mecanismos mediados por calcio.

Las pruebas de Chvostek y Trousseau se usan para valorar el incremento en la excitabilidad neuromuscular y tetania[53]. El signo de Chvostek se provoca dando golpecitos en el rostro, justo abajo de la sien, en el punto donde sale el nervio facial. Los golpecitos en el rostro sobre el nervio facial causan espasmo del labio, nariz o rostro cuando el resultado de la prueba es positivo. En la prueba del signo de Trousseau se utiliza un manguito inflado para presión arterial; que se infla a 10 mm Hg por arriba de la presión sistólica durante 3 minutos. La contracción de dedos y manos (es decir, espasmo carpopedal) indica la presencia de tetania.

Con frecuencia, la hipocalcemia crónica está acompañada por manifestaciones en el esqueleto y cambios en la piel. Podría haber dolor de huesos, fragilidad, deformidades y fracturas. La piel puede estar seca y escamosa, la uñas quebradizas y el cabello seco. Es común la formación de cataratas.

Tratamiento. La hipocalcemia aguda es un caso de urgencia que requiere tratamiento expedito. Se administra una infusión intravenosa que contiene calcio (p. ej., gluconato de calcio y cloruro de calcio) cuando están presentes tetania o síntomas agudos o se prevén debido a reducción del nivel de calcio en plasma[54].

La hipocalcemia crónica se trata con ingesta de calcio. Un vaso de leche contiene alrededor de 300 mg de calcio. Se podrían administrar por vía oral complementos de calcio, de sales de carbonato, gluconato o lactato. El tratamiento de largo plazo podría necesitar preparaciones de vitamina D, sobre todo en personas con hipoparatiroidismo y renopatía crónica. La forma activa de vitamina D se administra cuando están dañados los mecanismos del hígado o los riñones necesarios para activar la hormona. La HPT (1-34) sintética se administra mediante inyecciones subcutáneas, como tratamiento de reemplazo en casos de hipoparatiroidismo.

Hipercalcemia

Este trastorno representa una concentración total de calcio plasmático mayor de 10,5 mg/dl (2,6 mmol/l). Niveles falsamente altos de calcio son resultado de extracciones prolongadas de sangre con un torniquete en exceso apretado.

El aumento de proteínas en plasma (es decir, hiperalbuminemia y hiperglobulinemia) a veces incrementa el calcio total en plasma, pero no afecta las concentración de calcio ionizado.

Causas. Hay exceso de calcio plasmático (es decir, hipercalcemia) cuando el movimiento del calcio en la circulación satura las hormonas reguladoras de calcio o supera la capacidad del riñón para eliminar el exceso de iones de calcio (tabla 39-11). Las 2 causas más comunes de hipercalcemia son la reabsorción incrementada de hueso debida a neoplasias, e hiperparatiroidismo[55]. Ambas causas se encuentran en la mayoría de las personas con hipercalcemia. Este trastorno es una complicación común de tumores, y se presenta en alrededor del 10% al 20% de personas con enfermedad avanzada; se denomina hipercalcemia tumoral (HCT)[56]. Una cantidad de tumores malignos, como el carcinoma pulmonar, se han vinculado con hipercalcemia. Algunos tumores destruyen el hueso, en tanto que otros generan agentes humorales que estimulan la actividad osteoclástica, aumentan la reabsorción del hueso, o bien, inhiben la formación de hueso. La mayoría de pacientes con HCT producen una proteína relacionada con HPT (PrHPT), que es designada como el principal factor humoral que se encarga de la HCT[56]. La HPT y PrHPT tiene notable semejanza, o similitud estructural, en sus extremos terminales amino. Esta similitud da como resultado que tanto HPT como HPT-rP se unen al mismo receptor (receptor HPT/PrHPT). El PrHPT se detecta en personas con muchos tipos de órganos sólidos y, también, con leucemia/linfoma de células T del adulto[56].

Las causas menos frecuentes de hipercalcemia son inmovilización prolongada, aumento de la absorción intestinal de calcio, dosis excesivas de vitamina D, o bien, los efectos de fármacos como litio y diuréticos con tiacida. Los niños con hipercalcemia necesitan excretar el calcio por la orina de manera expedita; esto es el principal objetivo del tratamiento[57]. La inmovilización prolongada y la incapacidad para soportar peso generan desmineralización de los huesos y libera calcio en el torrente sanguíneo. La absorción intestinal de calcio aumenta por las dosis excesivas de vitamina D o como resultado de una enfermedad llamada *síndrome de leche y alcalinos*. Este síndrome es causado por la ingesta excesiva de calcio (a menudo en forma de leche) y anti-ácidos absorbibles. Debido a la disponibilidad de antiácidos inabsorbibles, este trastorno ya se observa menos que en el pasado, pero podría presentarse en mujeres que son en exceso proclives a tomar preparaciones de calcio para prevenir la osteoporosis. La suspensión de los antiácidos repara la alcalosis y aumenta la eliminación de calcio.

Una diversidad de fármacos aumentan los niveles de calcio. El consumo de litio para tratar trastornos bipolares ha causado hipercalcemia e hiperparatiroidismo. Los diuréticos con tiacida incrementan la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal de los riñones. Si bien los diuréticos con tiacida rara vez causan hipercalcemia, son capaces de ocultar ésta por otras causas, como trastornos óseos subyacentes y enfermedades que aumentan la reabsorción del hueso.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas relacionados con el exceso de calcio reflejan: (1) cambios en al excitabilidad neural, (2) alteraciones en la función del músculo liso y cardíaco, y (3) exposición de los riñones a altas concentraciones de calcio (tabla 39-11). La excitabilidad neural disminuye en pacientes con hipercalcemia. Podría haber embotamiento de la conciencia, estupor, debilidad y flacidez muscular. Los cambios en la conducta pueden ir desde alteraciones leves en la personalidad hasta psicosis agudas. El corazón responde a niveles altos de calcio con aumento de contractibilidad y arritmias ventriculares. El digital acentúa estas respuestas. Los síntomas gastrointestinales reflejan una disminución en la actividad del músculo liso, y entre otros, están estreñimiento, anorexia, náuseas y vómito. El alto contenido de calcio en la orina afecta la capacidad del riñón para concentrar orina, porque interfiere con la acción de HAD (un ejemplo de DI nefrógena). Esto causa diuresis de sal y agua, y un aumento en la sensación de sed. La hipercalciuria también predispone a la formación de cálculos renales. La pancreatitis es otra complicación potencial de la hipercalcemia y es probable que esté relacionada con cálculos en los conductos pancreáticos.

TABLA 39-11 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERCALCEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Absorción intestinal incrementada	**Valores de laboratorio**
Excesiva vitamina D	Concentración de calcio sérico mayor de 10,5 mg/dl (2,6 mmol/l)
Calcio excesivo en la dieta	**Capacidad deteriorada para concentrar orina y exposición de los riñones a mayor concentración de calcio**
Síndrome de leche y alcalinos	Poliuria
Aumento en la resorción ósea	Polidipsia
Mayor concentración de HPT	Dolor en los flancos
Neoplasias malignas	Signos de insuficiencia renal aguda y crónica
Inmovilización prolongada	Signos de cálculos renales
Eliminación reducida	**Manifestaciones gastrointestinales**
Diuréticos de tiacida	Anorexia
Terapia con litio	Náuseas, vómito
	Estreñimiento
	Manifestaciones neuromusculares (excitabilidad neuromuscular reducida)
	Debilidad muscular y atrofia
	Ataxia e hipotonía muscular
	Manifestaciones esqueléticas
	Osteopenia
	Osteoporosis
	Manifestaciones del SNC
	Letargo
	Cambios en personalidad y conducta
	Estupor y coma
	Manifestaciones cardiovasculares
	Hipertensión
	Acortamiento del intervalo QT
	Bloqueo auriculoventricular en electrocardiografía

La *crisis hipercalcémica* describe un aumento agudo en el nivel del calcio plasmático[58]. Los tumores y el hiperparatiroidismo son las causas principales de esta crisis. En ésta, las arritmias cardíacas, oliguria, sed excesiva, insuficiencia de volumen, fiebre, niveles alterados de conciencia y un estado mental trastornado se presentan junto con otros signos característicos de exceso de calcio[58]. La hipercalcemia sintomática se relaciona con alta mortalidad y, con frecuencia, la muerte es causada por paro cardíaco.

Tratamiento. Por lo general, el tratamiento para el exceso de calcio se enfoca en la rehidratación y aplicación de medidas para incrementar la excreción urinaria de calcio[55, 58]. Es necesario el reemplazo de líquido en situaciones de insuficiencia de volumen. La excreción de sodio va junto con la excreción de calcio. Los diuréticos y el NaCl se administran para aumentar la eliminación urinaria de calcio después de que se restaura el volumen de LEC. Por lo general, se utilizan los diuréticos de asa y no los de tiacida, que aumentan la

reabsorción de calcio. La reducción inicial en los niveles de calcio es seguida por medidas para inhibir la reabsorción de hueso. Entre los fármacos que se administran para inhibir la movilización de calcio están bisfosfonatos, calcitonina, corticoesteroides, mitramicina y nitrato de galio. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato y zoledronato), cuya acción principal consiste en inhibir la actividad osteoclástica, consiguen una reducción considerable de los niveles de calcio con relativamente pocos efectos secundarios. La calcitonina inhibe la actividad osteoclástica, con lo que disminuye la reabsorción. Los corticoesteroides y mitramicina inhiben la reabsorción de hueso y se administran para tratar hipercalcemia asociada con cáncer. El consumo prolongado de mitramicina, un antineoplásico, está limitado, debido a su potencial de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. El nitrato de galio es muy efectivo para tratar hipercalcemia grave secundaria tumor. Es un compuesto químico que inhibe la reabsorción ósea, aunque se desconoce el mecanismo preciso de acción. También se puede aplicar diálisis en paciente con hipercalcemia e insuficiencia renal, y en personas con insuficiencia cardíaca, en quienes la sobrecarga de líquidos es un problema.

Trastornos del equilibrio del fósforo

El fósforo es sobre todo un anión intracelular. Alrededor del 85% de fósforo está contenido en los huesos y la mayor parte del resto (14%) se encuentra en las células. Sólo casi el 1% está en el compartimento del LEC y de éste sólo una proporción mínima está en el plasma. En el adulto, el nivel de fósforo está entre 2,5 mg/dl y 4,5 mg/dl (0,8 mmol/l a 1,45 mmol/l). Estos valores son ligeramente superiores en los lactantes (3,7 mg/dl a 8,5 mg/dl, 01,2 mmol/l a 02,7 mmol/l) y niños (4 mg/dl a 5,4 mg/dl, 1,3 mmol/l a 1,7 mmol/l), tal vez debido a que hay más hormona del crecimiento y menos hormonas de las gónadas.

El fósforo existe en 2 formas dentro del cuerpo: inorgánico y orgánico. La inorgánica (fosfato [$H_2PO_4^-$, o bien, HPO_4^{2-}]) es la principal forma circulante de fósforo y es la que se mide de manera obligada (y se anota como fósforo) en los estudios de laboratorio[2]. La mayor parte de fósforo intracelular (alrededor del 90%) está en forma orgánica (p. ej., ácidos nucleicos, fosfolípidos, ATP). La entrada de fósforo a las células mejora después de consumir glucosa, porque el fósforo está incorporado en los intermediarios fosforilados del metabolismo de la glucosa. Las lesiones en las células o la atrofia celular causan una pérdida de componentes celulares que

contienen fosfato orgánico; la regeneración de estos componentes celulares origina el retiro de fosfato inorgánico del compartimento del LEC.

El fósforo es esencial en muchas de las funciones corporales. Tiene un papel principal en la formación del hueso; es esencial en ciertos procesos metabólicos como la formación de ATP y las enzimas necesarias para el metabolismo de la glucosa, grasas y proteínas; es un componente indispensable de varias partes vitales de la célula, ya que está incorporado en los ácidos nucleicos de ADN y ARN, y en los fosfolípidos de la membrana celular, y funciona como un amortiguador acidobásico en el LEC y en la excreción renal de iones hidrógeno. El abastecimiento de O_2 que realizan los glóbulos rojos depende del fósforo orgánico en el ATP y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DFG). Además, el fósforo es necesario para el funcionamiento normal de otros elementos formes de la sangre, como los glóbulos blancos y las plaquetas.

Ganancias y pérdidas

El fósforo se ingiere con la dieta y se elimina con la orina. Proviene de muchas fuentes de la dieta, como leche y carnes. Casi el 80% del fósforo ingerido es absorbido en el intestino, sobre todo en el yeyuno. La absorción disminuye cuando se ingieren a la vez sustancias que se unen al fósforo, como calcio, magnesio y aluminio.

El fosfato no se une a las proteínas plasmáticas y, en esencia, todo el que está presente en el plasma es filtrado en el glomérulo[2]. La eliminación del fosfato en los riñones está regulada entonces por un mecanismo de rebosamiento en el que la cantidad de fosfato perdido con la orina está relacionado de manera directa con las concentraciones de fosfato en la sangre. De hecho, todo el fosfato filtrado es reabsorbido cuando son bajos los niveles de éste; cuando las concentraciones de fosfato plasmático suben por arriba del nivel crítico, el exceso de fosfato es eliminado con la orina. El fosfato es reabsorbido desde el filtrado en las células epiteliales del túbulo proximal, a través de la acción de un cotransportador (NPT2, por sus siglas en inglés) de sodiofosfato. La HPT desempeña una función significativa al regular la reabsorción del fosfato inhibiendo la síntesis y la expresión del transportador de NPT2. Por consiguiente, siempre que HPT aumenta, disminuye la reabsorción tubular de fosfato y éste se pierde más con la orina. El NPT2 también es inhibido por las hormonas llamadas *fosfatoninas*[59]. Las fosfatoninas más importantes son 2: factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FCF 23) y la proteína secretada 4 relacionada con *frizzled* (sFRP4, por sus

siglas en inglés)[60]. Cuando hay una producción excesiva de estas hormonas, como en el caso de osteomalacia inducida por tumor, hay hipofosfatemia muy marcada, debido a una menor absorción de fosfato intestinal. Además, el aumento de fosfatonina causa una degradación excesiva de calcitriol (vitamina D activa), lo que deriva en osteomalacia[59, 60].

Hipofosfatemia

En general se define por una concentración de fósforo plasmático menor a 2,5 mg/dl (0,8 mmol/l) en adultos; se considera grave cuando la concentración en menor de 1 mg/dl (0,32 mmol/l)[2]. Puede haber hipofosfatemia a pesar de los depósitos de fosfato normales en el cuerpo, como resultado del movimiento desde el compartimento del LEC al LIC. Puede haber insuficiencia grave de fósforo con concentraciones plasmáticas bajas, normales o altas.

Causas. Las causas más comunes de hipofosfatemia son insuficiencia de fósforo causada por absorción intestinal deteriorada, cambios compartimentales y aumento de las pérdida renales (tabla 39-12). Con frecuencia, más de uno de estos mecanismos está activo. A menos que la ingesta de alimentos sea restringida de manera rigurosa, la ingesta en la dieta y la absorción intestinal de fósforo son adecuadas. La absorción intestinal se puede inhibir mediante administración de glucocorticoides, niveles de magnesio muy altos en la dieta e hipotiroidismo. La ingesta prolongada de antiácidos también podría interferir con la absorción intestinal. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio y carbonato de calcio se unen al fosfato, lo que causa un aumento en las pérdidas de fosfato con las heces. Debido a su capacidad para unirse al fosfato, a veces los antiácidos elaborados con calcio se usan terapéuticamente para reducir las concentraciones de fosfato en plasma en las personas con renopatía crónica.

El alcoholismo es una causa común de hipofosfatemia. El mecanismo subyacente de la hipofosfatemia en la persona adicta al alcohol podría estar relacionado con desnutrición, aumento en los índices de excreción renal o hipomagnesemia. La desnutrición y la cetoacidosis diabética incrementan la excreción de fosfato y la pérdida de fósforo del cuerpo. Al alimentar a los pacientes desnutridos aumenta la incorporación de fósforo a los ácidos nucleicos y a los compuestos fosforilados de la célula[61]. Lo mismo sucede cuando la cetoacidosis diabética se revierte con el tratamiento de insulina. Las pérdidas de fosfato en la orina pueden ser causadas por fármacos, como teofilina, corticoesteroides y diuréticos de asa, que incrementan la excreción renal.

La hipofosfatemia también se presenta durante la administración prolongada de glucosa o hiperalimentación, mientras que la de laglucosa causa liberación de insulina, con transporte de glucosa y fósforo hacia la célula. Los fenómenos catabólicos que se dan en la cetoacidosis diabética también agotan los depósitos de fósforo. Por lo general, la hipofosfatemia no es evidente sino hasta que la insulina y el reemplazo de líquidos revierten la deshidratación y la glucosa empieza a retroceder hacia dentro de las células. La administración de soluciones para hiperalimentación sin fósforo suficiente ocasiona un rápido flujo de fósforo hacia dentro de la masa muscular del cuerpo, en particular si el tratamiento inicia después de un período de catabolismo del tejido. Puesto que sólo una pequeña cantidad del fósforo corporal total está en el compartimento del LEC, incluso una pequeña redistribución entre los compartimentos del LEC y del LIC es capaz de causar hipofosfatemia, aun cuando no hayan cambiado los niveles totales de fósforo.

TABLA 39-12 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPOFOSFATEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Absorción intestinal reducida	**Valores de laboratorio**
Antiácidos (aluminio y calcio)	Concentración sérica inferior a 2,5 mg/dl (0,8 mmol/l) en adultos y 4,0 mg/dl (1,3 mmol/l) en niños
Diarrea grave	
Falta de vitamina D	
Eliminación renal incrementada	**Manifestaciones neurales**
Alcalosis	Temblor intencional
Hiperparatiroidismo	Ataxia
Cetoacidosis diabética	Parestesia
Defectos en la absorción de los túbulos renales	Confusión, estupor, coma
Desnutrición y movimientos intracelulares	**Manifestaciones musculoesqueléticas**
Alcoholismo	Debilidad muscular
Hiperalimentación parenteral total	Rigidez en las articulaciones
Recuperación de desnutrición	Dolor de huesos
Administración de insulina durante la recuperación de cetoacidosis diabética	Osteomalacia
	Trastornos sanguíneos
	Anemia hemolítica
	Disfunción plaquetaria con trastornos hemorrágicos
	Función deficiente de los glóbulos blancos

La alcalosis respiratoria debida a hiperventilación prolongada origina hipofosfatemia por niveles reducidos de calcio ionizado a causa del aumento de la unión con proteínas, mayor liberación de HPT y mayor excreción de fosfato.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de insuficiencia de fósforo se producen porque hay un decremento de depósitos de energía celulares debido

a la insuficiencia de ATP y a transporte insuficiente de O_2, a causa de menos 2,3-DPFG de los glóbulos rojos. La hipofosfatemia genera alteraciones en la función neural y musculoesquelética, además de trastornos hematológios (tabla 39-12).

El metabolismo de los glóbulos rojos se daña por la insuficiencia de fósforo; las células se vuelven rígidas, sufren mayor hemólisis y tienen menos ATP y 2,3-DPFG. También se afectan las funciones quimiotácticas y fagocíticas de los glóbulos blancos y las funciones hemostáticas de las plaquetas. La hipofosfatemia grave aguda (0,1 mg/dl a 0,2 mg/dl) causa anemia hemolítica aguda, con un aumento en la fragilidad de los eritrocitos, mayor susceptibilidad a la infecciones y disfunción de plaquetas, con hemorragias petequiales. Puede haber anorexia y disfagia. Las manifestaciones neurales (temblor intencional, parestesias, hiporreflexia, estupor, coma y convulsiones), aunque raras, son manifestaciones de gravedad. La insuficiencia respiratoria que resulta de función deteriorada de los músculos respiratorios se presenta en personas con hipofosfatemia grave.

La insuficiencia crónica de fósforo interfiere con la mineralización de matriz ósea recién formada. En los niños en crecimiento, este proceso provoca crecimiento endocondral anómalo y manifestaciones clínicas de raquitismo. En los adultos, el trastorno ocasiona rigidez en las articulaciones, dolor de huesos y deformidades esqueléticas consistentes con osteomalacia.

Tratamiento. Por lo general, el tratamiento se centra en la profilaxis. Se puede lograr con dieta alta en fósforo (un vaso de leche contiene alrededor de 250 mg de fósforo) o con soluciones de reemplazo por vía oral o intravenosa. En casos de hiperparatiroidismo, renopatía crónica e hipercalcemia es común que los complementos de fósforo estén contraindicados, dado el mayor riesgo de calcificaciones extracelulares.

Hiperfosfatemia

Representa una concentración plasmática de fósforo por arriba de 4,5 mg/dl (1,45 mmol/l) en adultos. Los niños en crecimiento tienen, por lo regular, niveles de fosfato plasmático superiores a los de los adultos.

Causas. La hiperfosfatemia es resultado de la incapacidad de los riñones para excretar el exceso de fosfato y de la redistribución rápida de fosfato intracelular al compartimento del LEC, además del consumo excesivo de fósforo[62]. La causa más común es una deficiencia de la función renal (tabla 39-13).

TABLA 39-13 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERFOSFATEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Sobrecarga aguda de fosfato	**Valores de laboratorio**
Laxantes y enemas que contienen fósforo	Concentración sérica superior a 4,5 mg/dl (1,45 mmol/l) en adultos y 5,4 mg/dl (1,7 mmol/l) en niños
Complementos intravenosos de fosfato	
Desplazamiento intracelular-a-extracelular	**Manifestaciones neuromusculares (decremento recíproco en calcio sérico)**
Traumatismo masivo	Parestesias
Golpe de calor	Tetania
Convulsiones	**Manifestaciones cardiovasculares**
Rabdomiólisis	Hipotensión
Síndrome de lisis tumoral	Arritmias cardíacas
Insuficiencia de potasio	
Eliminación deteriorada	
Insuficiencia renal	
Hipoparatiroidismo	

La hiperfosfatemia es un trastorno común de los electrolitos en personas con renopatía crónica, en quienes se presenta un aumento en los niveles de fósforo, a pesar de los aumentos compensadores de HPT. La evidencia señala un incremento de calcificación cardiovascular y mortalidad en personas con renopatía crónica y concentraciones elevadas de fósforo[62]. La liberación de fósforo intracelular deriva de trastornos como lesión masiva de tejidos, rabdomiólisis, accidente cerebrovascular, insuficiencia de potasio y convulsiones. La quimioterapia es capaz de aumentar las concentraciones de fosfato plasmático, dada la rápida destrucción de células tumorales (síndrome de lisis tumoral).

La administración excesiva de antiácidos que contienen fosfato, laxantes o enemas es otra causa de hiperfosfatemia, en especial cuando existe un decremento en el volumen vascular y un índice bajo de filtración glomerular. Por la inducción de diarrea, los laxantes y enemas que contienen fosfato predisponen a hipovolemia y a un índice bajo de filtración glomerular, lo que aumenta el riesgo de hipofosfatemia.

Manifestaciones clínicas. La hiperfosfatemia va paralela a un decremento del calcio plasmático. Muchos de los signos y síntomas de un exceso de fosfato están relacionados con una insuficiencia de calcio (tabla 39-13). El tratamiento incorrecto de la hiperfosfatemia en enfermedad crónica causa hiperparatiroidismo secundario, osteodistrofias renales o trastornos minerales en hueso y calcificaciones extraóseas en tejidos lisos.

Tratamiento. El tratamiento de hiperfosfatemia se centra en la causa del

trastorno. Se pueden aplicar restricciones de alimentos con alto contenido de fósforo. Los enlazantes de fosfato elaborados con calcio son útiles en la hiperfosfatemia crónica. El sevelamer, un enlazante de fosfato sin calcio ni aluminio, es un enlazante tan efectivo como uno elaborado con calcio y no provoca manifestaciones adversas secundarias como aumento del producto calcio × fosfato, hipercalcemia y calcificaciones vasculares y cardíacas[49]. En personas con renopatía crónica se aplica hemodiálisis para disminuir la concentración de fosfato.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL FÓSFORO

- Alrededor del 85% del fósforo está contenido en el hueso. La mayor parte del fósforo restante está incorporado en compuestos orgánicos como los ácidos nucleicos, compuestos de alta energía (p. ej., ATP) y coenzimas que son de vital importancia en la función celular.
- La concentración de fósforo está regulada por los riñones, que eliminan o retienen fosfato cuando se modifica la concentración en el suero. Los niveles de calcio y de fosfato séricos se regulan de manera recíproca para evitar el depósito dañino de cristales de fosfato de calcio en los tejidos lisos del cuerpo. Muchas de las manifestaciones de hiperfosfatemia reflejan un decremento en la concentración de calcio sérico.

Trastornos del equilibrio del magnesio

El magnesio ocupa el cuarto lugar entre los cationes abundantes en el cuerpo y el segundo entre los cationes intracelulares; el primero es del potasio. Del total del contenido de magnesio, alrededor del 50% al 60% está depositado en hueso, del 39% al 49% está en las células corporales y el restante 1% está disperso en el LEC[2]. Entre el 20% y el 30% del magnesio del LEC está unido a proteínas, y sólo una pequeña fracción del magnesio del LIC (del 15% al 30%) es intercambiable con el LEC. En plasma, la concentración normal de magnesio es 1,8 mg/dl a 3,0 mg/dl (0,75 mmol/l a 1,25 mmol/l).

Hace apenas poco tiempo que se reconoció la importancia de magnesio en todas las funciones del cuerpo. El magnesio actúa como cofactor en muchas

de las reacciones enzimáticas intracelulares, como la transferencia de grupos fosfato de alta energía en la generación de ATP a partir difosfato de adenosina (ADP). Es esencial en todas las reacciones que requieren ATP, en cada etapa relacionada con la copia y transcripción del ADN y para la traducción del ARN mensajero. Se requiere en el metabolismo de la energía en la célula, funcionamiento de la bomba de membrana Na^+/K^+-ATPasa, estabilización de la membrana, conducción en nervios, transporte de iones y actividad de los canales del potasio y el calcio[63]. Los canales del potasio, incluso el canal del potasio sensible a la acetilcolina, dependen de niveles intracelulares correctos. El magnesio bloquea el movimiento de salida del potasio en las células cardíacas. Cuando el nivel de magnesio es bajo, el canal permite el flujo la salida del potasio, lo que causa bajos niveles de éste dentro de la célula. Muchos canales del calcio también dependen del magnesio. Concentraciones altas de magnesio en el LIC inhiben el transporte del calcio hacia las células y su liberación desde el retículo sarcoplásmico. Por tanto, el magnesio tiende a actuar como un relajante del músculo liso, al modificar los niveles de calcio que son los encargados de la contracción muscular. El magnesio tiene un efecto anticonvulsivo. El mecanismo de acción sugerido es vasodilatación cerebral o prevención de daño neuronal isquémico mediante bloqueo de los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) en el cerebro. El magnesio es la medicación de primera línea para tratar eclampsia en las mujeres embarazadas[64]. Además, a menudo se emplea como neuroprotector en los lactantes. En efecto, la evidencia indica que, cada año, se podrían evitar cerca de 1 000 casos de parálisis cerebral en Estados Unidos si durante el trabajo de parto se usara magnesio en forma consistente[65].

Ganancias y pérdidas

El magnesio se ingiere con la dieta, es absorbido en el intestino y excretado por los riñones. La absorción intestinal no está regulada estrechamente, por lo que se absorbe alrededor del 25% al 65% del magnesio de la dieta. El magnesio está contenido en todos los vegetales verdes, cereales, nueces, pescados y mariscos. También está presente en gran parte del agua subterránea de Estados Unido y Canadá.

El riñón es el principal órgano de regulación del magnesio. Filtra alrededor de 70% a 80% del magnesio plasmático y excreta casi el 6%, si bien esta cantidad puede estar determinada por otros trastornos y medicaciones[57]. El magnesio es el único electrolito del que sólo cerca del 12% al 20% de la cantidad filtrada es reabsorbida en el túbulo proximal[66, 67]. La mayor cantidad,

casi el 70%, es reabsorbida de manera pasiva en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La principal fuerza activadora para la absorción del magnesio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle es el gradiente de voltaje positivo creado en el lumen del túbulo por el sistema de cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^+$. La inhibición de este sistema de transporte que realizan los diuréticos de asa reduce la reabsorción de magnesio. La reabsorción activa de éste tiene lugar en el túbulo contorneado distal y representa casi el 10% de la carga filtrada. La HPT estimula la reabsorción de magnesio, y ésta disminuye en presencia de niveles plasmáticos altos de magnesio y calcio.

Hipomagnesemia

La insuficiencia de magnesio se refiere al agotamiento de los depósitos corporales totales, en tanto que la hipomagnesemia es una concentración de magnesio plasmático inferior a 1,8 mg/dl (0,75 mmol/l)[68]. Se detecta en situaciones en que se limita la ingesta o hay aumento de pérdidas intestinales o renales; es un hallazgo común en las salas de urgencia y en unidades de cuidado intensivo.

Causas. La insuficiencia de magnesio es resultado de ingesta insuficiente, pérdidas excesivas, o bien, movimiento entre los compartimentos del LEC y del LIC (tabla 39-14). Deriva de trastornos que restringen la ingesta de manera directa, como desnutrición, inanición o mantenimiento prolongado de nutrición parenteral sin magnesio y de otros trastornos, como diarrea, síndromes de malabsorción, succión nasogástrica prolongada, exceso de laxantes o menor absorción intestinal. Otra causa común de insuficiencia de magnesio es el alcoholismo crónico. Muchos factores contribuyen a hipomagnesemia en el alcoholismo, incluso baja ingesta y pérdidas gastrointestinales por diarrea. Los efectos de hipomagnesemia aumentan de modo exagerado con otros trastornos electrolíticos, como hipocaliemia, hipocalcemia y acidosis metabólica.

TABLA 39-14 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPOMAGNESEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo o absorción deficiente	**Valores de laboratorio**
Alcoholismo	Concentración de magnesio sérico inferior a 1,8 mg/dl (0,75 mmol/l)
Desnutrición o inanición	**Manifestaciones neuromusculares**
Malabsorción	Cambios de personalidad
Procedimiento quirúrgico de derivación del intestino delgado	Movimientos atetoides o coreiformes
Hiperalimentación parenteral con cantidades insuficientes de magnesio	Nistagmo
Ingesta alta de calcio en la dieta sin cantidades correspondientes de magnesio	Tetania
Pérdidas incrementadas	Signos positivos de Babinski, Chvostek, Trousseau
Tratamiento con diuréticos	**Manifestaciones cardiovasculares**
Hiperparatiroidismo	Taquicardia
Hiperaldosteronismo	Hipertensión
Cetoacidosis diabética	Arritmias cardíacas
Enfermedad de los riñones con desperdicio de magnesio	

Si bien los riñones son capaces de defenderse contra la hipermagnesemia, son menos capaces de conservar magnesio y evitar hipomagnesemia. Las pérdidas por la orina aumentan en la cetoacidosis diabética, hiperparatiroidismo e hiperaldosteronismo. Algunas sustancias incrementan las pérdidas renales de magnesio, como los diuréticos de asa y con tiacida, y fármacos nefrotóxicos como antibióticos aminoiglucósidos, ciclosporina, cisplatina y anfotericina B. Varias enfermedatdes genéticas raras producen hipomagnesemia (p. ej., síndromes de Gitelman y Bartter).

También podría haber hipomagnesemia relativa en situaciones que propicien el movimiento de magnesio entre los compartimentos del LEC y del LIC, como administración rápida de glucosa, soluciones parenterales que contienen insulina y alcalosis. Aunque son momentáneas, estas situaciones ocasionan graves alteraciones en las funciones corporales.

Manifestaciones clínicas. La insuficiencia de magnesio se presenta junto con hipocalcemia e hipocaliemia, lo que provoca una cantidad de manifestaciones neurológicas y cardiovasculares relacionadas (tabla 39-14). La hipocalcemia es característica de hipomagnesemia grave. La mayoría de personas con hipocalcemia relacionada con hipomagnesemia tiene niveles reducidos de HPT, quizá como resultado de mecanismos dañados que dependen de magnesio y que controlan la liberación y síntesis de HPT. También hay evidencia de que la hipomagnesemia disminuye tanto la liberación de calcio del hueso dependiente de HPT como la independiente de HPT. En la hipomagnesemia, los iones de magnesio (Mg^{2+}) se liberan desde el hueso en

intercambio por la captación incrementada de calcio desde el LEC.

La hipomagnesemia causa una reducción de potasio intracelular y deteriora la capacidad de los riñones para conservarlo. Cuando hay hipomagnesemia, la hipocaliemia es insensible al tratamiento de reemplazo de potasio.

El magnesio es vital para el metabolismo de los carbohidratos y la generación tanto del metabolismo aeróbico como anaeróbico. Muchas de las manifestaciones de déficit de magnesio son causadas por trastornos electrolíticos relacionados, como hipocaliemia e hipocalcemia. Esta última se podría probar mediante la existencia de cambios en la personalidad e irritabilidad neuromuscular junto con temblor, movimientos atetoides o coreiformes y signos de Chvostek y Trousseau positivos. Entre las manifestaciones cardiovasculares están taquicardia, hipertensión y arritmias ventriculares. Podría haber cambios en la ECG, como ampliación del complejo QRS, aparición de ondas T máximas, prolongación del intervalo PR, inversión de la onda T a surgimiento de ondas U. Las arritmias ventriculares, sobre todo en presencia de digital, podrían ser difíciles de tratar, a menos que se normalicen los niveles de magnesio.

Se ha considerado que la insuficiencia persistente de magnesio es un factor de riesgo para osteoporosis y osteomalacia, en particular en personas con alcoholismo crónico, diabetes mellitus y síndrome de malabsorción.

Tratamiento. Se trata con reemplazo de magnesio. La vía de administración depende de la gravedad del trastorno. La insuficiencia de magnesio sintomática, moderada a grave, se trata con la administración parenteral. El tratamiento debe continuar durante varios días para reemplazar las concentraciones almacenadas y plasmáticas. Cuando la pérdida intestinal o renal es crónica, podría ser necesario el tratamiento de apoyo con magnesio por vía oral. Con frecuencia, el magnesio se administra terapéuticamente para tratar arritmia cardíaca, infarto de miocardio, angina, asma bronquial y embarazo complicado por preeclampsia o eclampsia. Es esencial la precaución para evitar hipermagnesemia; es importante vigilar con todo cuidado a las personas con cualquier grado de insuficiencia renal para evitar el exceso de magnesio.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL MAGNESIO

- La mayor parte del magnesio del cuerpo está dentro de las células, donde funciona para regular la actividad enzimática, generar ATP y transportar calcio. El magnesio es necesario para la función de HPT; la hipomagnesemia es una causa común de hipocalcemia.
- La eliminación de magnesio es a través de los riñones, que ajustan la excreción urinaria como un recurso para mantener el nivel de magnesio sérico. Los diuréticos tienden a trastornar los mecanismos reguladores de los riñones e incrementan las pérdidas de magnesio en la orina.

Hipermagnesemia

Representa un aumento en el magnesio total del cuerpo y una concentración de magnesio plasmático por arriba de 3,0 mg/dl (1,25 mmol/l). La hipermagnesemia es una alteración rara, porque el riñón normal tiene la capacidad de excretar magnesio.

Causas. Cuando se presenta hipermagnesemia, por lo general, está relacionada con insuficiencia renal y el consumo imprudente de medicamentos que contienen magnesio, como antiácidos, complementos minerales o laxantes (tabla 39-15). Los adultos mayores están particularmente en riesgo, porque sus funciones renales disminuyen al avanzar la edad y tienden a consumir más medicamentos que contienen magnesio, como antiácidos y laxantes. El sulfato de magnesio se utiliza para tratar la toxemia en el embarazo y trabajo de parto prematuro; en estos casos es esencial la vigilancia en busca de signos de hipermagnesemia.

Manifestaciones clínicas. La hipermagnesemia afecta la función neuromuscular y cardiovascular (tabla 39-15). Puesto que el magnesio tiende a inhibir la secreción de HPT, podría haber hipocalcemia e hipermagnesemia. Por lo general, los signos y síntomas se presentan sólo cuando los niveles de magnesio plasmático sobrepasan 4,8 mg/dl (2 mmol/l)[69].

TABLA 39-15 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERMAGNESEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo excesivo	**Valores de laboratorio**
Administración intravenosa de magnesio para tratar preeclampsia	Concentración de magnesio sérico superior a 3,0 mg/dl (1,25 mmol/l)
Uso excesivo de medicamentos por vía oral que contienen magnesio	**Manifestaciones neuromusculares**
Excreción reducida	Letargo
Enfermedad de los riñones	Hiporreflexia
Glomerulonefritis	Confusión
Enfermedad tubulointersticial del riñón	Coma
Insuficiencia renal aguda	**Manifestaciones cardiovasculares**
	Hipotensión
	Arritmias cardíacas
	Paro cardíaco

La hipermagnesemia disminuye la función neuromuscular, lo que ocasiona hiporreflexia, debilidad muscular y confusión. El magnesio reduce la liberación de acetilcolina en la articulación neuromuscular y podría generar bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria. Los efectos cardiovasculares se relacionan con los efectos bloqueadores de los canales del calcio que ejerce el magnesio. La presión arterial es baja y la ECG muestra un acortamiento del intervalo QT, anomalías en la onda T y prolongación de los intervalos QRS y PR. La hipermagnesemia grave (>12 mg/dl) se relaciona con parálisis muscular y respiratoria, bloqueo cardíaco completo y paro cardíaco.

Tratamiento. Entre otras prácticas, está la suspensión de la administración de magnesio. El calcio es un antagonista directo del magnesio, por lo que se podría administrar por vía intravenosa. Podría ser necesario aplicar diálisis o hemodiálisis peritoneal.

EN RESUMEN

El calcio, fósforo y magnesio son los principales iones divalentes del cuerpo. El calcio es el catión divalente más importante. Alrededor del 99% de calcio del cuerpo

está en el hueso; menos del 1% se encuentra en el compartimento le LEC. El calcio del hueso está en equilibrio dinámico con el calcio del LEC. De las 3 formas de calcio del LEC (es decir, enlazado con proteínas, en forma de complejos y ionizado), sólo la ionizada es capaz de cruzar la membrana celular y contribuir a la función celular. El calcio ionizado desempeña varias funciones. Contribuye a la función neuromuscular, cumple un papel vital en el proceso de coagulación de la sangre y participa en varias reacciones enzimáticas. Las alteraciones en la concentración de calcio ionizado originan efectos neurales; la excitabilidad neural aumenta con hipocalcemia y disminuye con hipercalcemia.

El fósforo es en gran medida un anión del LIC. Está incorporado en los ácidos nucleicos y ATP. Las causas más comunes de niveles alterados de fosfato del LEC son los cambios en la absorción intestinal, desplazamientos o cambios transcompartimentales y

trastornos en la eliminación renal. El déficit de fósforo causa signos y síntomas de disfunción neural, función musculoesquelética deteriorada y trastornos hematológicos. La mayoría de estas manifestaciones resulta de un decremento en los depósitos de energía celular a causa de una insuficiencia de ATP y transporte de O_2 por 2,3-DFG en los glóbulos rojos. El exceso de fósforo se presenta con insuficiencia renal y déficit de HPT. Se relaciona con bajas concentraciones de calcio plasmático.

El magnesio ocupa el segundo lugar entre los cationes más abundantes del LIC. Actúa como un cofactor en muchas de las reacciones enzimáticas intracelulares y es necesario para el metabolismo de la energía celular, el funcionamiento de la bomba de membrana Na^+/K^+-ATPasa, conducción en los nervios, transporte de iones y actividad en los canales del calcio y del potasio. El magnesio impide el

movimiento hacia afuera del potasio en las células del corazón; cuando los niveles de magnesio son bajos, los canales permiten que salga el potasio, lo que deriva en una baja concentración de potasio intracelular. Actúa sobre los canales del calcio para inhibir su movimiento en las células. La insuficiencia de magnesio es resultado de ingesta insuficiente, pérdidas excesivas o movimientos entre los compartimentos del LEC y el LIC. La hipomagnesemia daña la liberación de HPT y sus acciones; causa la reducción del potasio del LIC y deteriora la capacidad de los riñones para conservar el potasio. Por lo general, la hipermagnesemia se relaciona con insuficiencia renal y con el empleo imprudente de medicaciones que contienen magnesio, como antiácidos, complementos minerales o laxantes. Causa disfunción neuromuscular con hiporreflexia, debilidad muscular y confusión. El magnesio disminuye la liberación de acetilcolina en la

articulación neuromuscular y podría ocasionar bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 40 años de edad que padece síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en etapa avanzada, acude al médico por una infección aguda en el pecho. Los estudios confirman un diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecij* (antes *P. carini*). Aunque el tratamiento ha sido el correcto, su nivel de sodio plasmático es 118 mEq/l (118 mmol/l). Los resultados de las pruebas de la función suprarrenal son normales.
   A. ¿Cuál es la causa probable de este trastorno electrolítico?
   B. ¿Cuáles son las 5 características principales de este trastorno?
2. Una mujer de 70 años de edad que toma furosemida (un diurético de asa) debido a insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta debilidad, cansancio y calambres en los músculos de las piernas. Su concentración de potasio en plasma es de 2 mEq/l (2 mmol/l); la de sodio plasmático es de 140 mEq/l (140 mmol/l). También menciona que a veces nota un «latido extraño».
   A. ¿Cuál es la causa probable de los síntomas de esta mujer?
   B. La ECG muestra segmento ST deprimido y cambios bajos en la onda T. Explique el mecanismo fisiológico subyacente de estos cambios.
   C. ¿Cuál sería el tratamiento para esta mujer?
3. Una mujer de 50 años de edad se presenta con hipercalcemia sintomática. Tiene antecedentes recientes de tratamiento de cáncer de mama.
   A. ¿Cómo valorar a esta persona con niveles de calcio plasmático incrementados?
   B. ¿Cuál es la importancia de los antecedentes del cáncer de mama?
   C. ¿Qué otras pruebas podrían ser las recomendadas?

Referencias

1. Rhoades R. A., Bell D. R. (2009). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Nielsen S., Kwon T. H., Frekiaer, J., et al. (2007). Regulation and dysregulation of aquaporins in water balance disorders. *Journal of Internal Medicine* 261(1), 53–64.
4. Rennke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Poaage E., Singer M., Armer J., et al. (2008). Demystifying lymphedema: Development of the lymphedema putting evidence into practice card. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(6), 951–964.
6. Zuther J. E. (2005). *Lymphedema management: The comprehensive guide for practitioners*. New York: Thieme Medical Publishers.
7. Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Ball J., Bindler R., Cowen, K. (2012). *Principles of pediatric nursing: Caring for children* (5th ed.). Boston, MA: Pearson.
9. McKinley M. J., Johnson A. K. (2004). The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News in Physiological Sciences* 19, 1–6.
10. Zizza C. A, Ellison K. J., Wernette C. M. (2009). Total water intakes of community living of middle-old and oldest-old adults. *Journal of Gerontological Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 64A (4), 481–486.
11. Valente S., Fisher D. (2010). Recognizing and managing psychogenic polydipsia in mental health. *Journal for Nurse Practitioners* 6(7), 546–550.
12. Lin M., Liu S. J., Lim I. T. (2005). Disorders of water imbalance. *Emergency Medicine Clinics of North America* 23, 749–770.
13. Palm C., Pistrosch F., Herbrig K., et al. (2006). Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *American Journal of Medicine* 119(7 Suppl. 1), S87–S92.
14. Makaryus A. N., McFarlane S. I. (2006). Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 73, 65–71.
15. Eknoyan G. (2010). A history of diabetes insipidus: Paving the road to internal water balance. *American Journal of Kidney Diseases* 56(6), 1175–1183.
16. Sands J. M., Bichet D. G. (2006). Nephrogenic diabetes insipidus. *Annals of Internal Medicine* 144, 186–194.
17. Robertson G. L. (2006). Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *American Journal of Medicine* 119 (7 Suppl. 1), S36–S42.
18. Decauyo G. (2009). The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Seminars in Nephrology* 29(3), 239–256.
19. de Vries F. C., de Jager C. P. (2011). Images in clinical medicine: Decreased skin turgor. *New England Journal of Medicine* 364(4), e6.
20. Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Gohl K. P. (2004). Management of hyponatremia. *American Family Physician* 69, 2387–2394.
22. Schrier R. W. (2006). Water and sodium retention in edematous disorders: Role of vasopressin and aldosterone. *American Journal of Medicine* 119(7 Suppl. 1), S47–S53.
23. Haskal R. (2007). Current issues for nurse practitioners: Hyponatremia. *Journal of American Academy of Nurse Practitioners* 19(11), 563–579.
24. Elhassan E. A., Schrier, R. W. (2011). Hyponatremia: Diagnosis, complications, and management including V_2 receptor antagonists. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 20(2), 161–168.

25. Adrogue H. J., Madias N. E. (2000). Hypernatremia. *New England Journal of Medicine* 342, 1493–1499.
26. Lindner G., Funk G., Schwartz C., et al. (2007). Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *American Journal of Kidney Diseases* 50(6), 952–957.
27. Rao M. C. (2004). Oral rehydration therapy. *Annual Review of Physiology* 66, 183–417.
28. Schaefer T. J., Wolford R. W. (2005). Disorders of potassium. *Medical Clinics of North America* 23, 723–747.
29. Lenhardt A., Kemper M. (2011). Pathogenesis, diagnosis, and management of hyperkalemia. *Pediatric Nephrology* 26(3), 377–384.
30. Palmer B. F. (2010). A physiologic based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *American Journal of Kidney Diseases* 56(6), 1184–1190.
31. Reungjul S., Pratipanwatr T, Johnson R. J., et al. (2008). Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 17(5), 470–476.
32. Fallo F., Bertello C., Tizzani D., et al. (2011). Concurrent primary aldosteronism and subclinical cortisol hypersecretion: A prospective study. *Journal of Hypertension* 29(9), 1773–1777.
33. Yamazaki H., Nozu K., Narita I., et al. (2009). Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology* 24(2), 415–418.
34. Slovacek L. (2009). Gitelman's syndrome: A hereditary disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *European Journal of General Medicine* 6(2), 127–130.
35. Tapolyai M., Uysal A., Dossabhoy N. R., et al. (2010). High prevalence of Liddle syndrome phenotype among hypertensive United States veterans in northwest Louisiana. *Journal of Clinical Hypertension* 12(11), 856–860.
36. Bircan Z., Mutlu H., Cheong H. I. (2010). Differential diagnosis of hereditary nephrogenic diabetes insipidus with desmopressin infusion test. *Indian Journal of Pediatrics* 77(11), 1329–1331.
37. Kim J. B., Lee G. M., Kim S. J., et al. (2011). Expression patterns of two potassium channel genes in skeletal muscle cells of patient with familial hypokalemic periodic paralysis. *Neurology India* 59(4), 527–531.
38. Tangiera E. D. (2004). Hyperparathyroidism. *American Family Physician* 69, 333–340.
39. Hollander-Rodriguez J. C., Calvert J. F. (2006). Hyperkalemia. *American Family Physician* 73, 283–290.
40. Barker M. C. (2010). Combined spinal/general anesthesia with postop femoral nerve block for total potassium replication in a patient with familial hyperkalemic periodic paralysis: A case report. *American Association of Nurse Anesthetists* 78(3), 191–194.
41. Vraets A., Lin Y., Callum J. L. (2011). Transfusion associated hyperkalemia. *Transfusion Medicine Reviews* 25(3), 184–196.
42. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Quarles L. D. (2003). Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 12, 349–355.
44. Karamanakos S. N., Markou K. B., Panagopoulis K., et al. (2010). Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones* 9(4), 318–325.
45. Clark O. H. (2003). How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, 3011–3014.
46. Goodman W. G. (2003). Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrology, Dialysis and Transplantation* 18(Suppl. 3), S2–S8.
47. Eddington H., Kalra P. A. (2010). The association of chronic kidney disease- mineral bone disorder and cardiovascular risk. *Journal of Renal Care* 36(Suppl. 1), 61–67.
48. Kuang D. O., You H., Ding F., et al. (2009). Intima-media thickness of the maintenance hemodialysis

patients: A cross sectional study. *Blood Purification* 28(3), 181–186.
49. Hervas J. G., Prados D., Cerezo S. (2003). Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients. *Kidney International* 85, 69–72.
50. Egl M., Kim I., Nichol A., et al. (2011). Ionized calcium concentrations and outcomes in critical illness. *Critical Care Medicine* 39(2), 314–321.
51. Magnotti L. J., Bradburn E. H., Webb D. L., et al. (2011). Admission calcium levels predict the need for multiple transfusions: A prospective study of 591 critically ill trauma patients. *Journal of Trauma* 70(2), 391–397.
52. Buckley M. S., Leblance J. M., Cawley M. J. (2010). Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 38 (6 Suppl.), S253–264.
53. Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: FA Davis.
54. Lehne R. (2010). *Pharmacology for Nursing Care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
55. Assadi F. (2009). Hypercalcemia: An evidence-based approach to clinical cases. *Iranian Journal of Kidney Disease* 3(2), 71–79.
56. Yarbro C. H., Wujcik D., Gobel B. H. (Eds.) (2011). *Oncology nursing: Principles and practice* (7th ed.). Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers.
57. Lietman S. A., Germain-Lee E. L., Levine M. A. (2010). Hypercalcemia in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 22(4), 508–515.
58. Wang C., Chen Y., Shiang J., et al. (2009). Hypercalcemic crisis successfully treated with prompt calcium–free hemodialysis. *American Journal of Emergency Medicine* 1174, E1–E3.
59. Schiav S. C., Kumar R. (2004). The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney International* 65, 1–14.
60. Berndt T. J., Schiavi S., Kumar R. (2005). "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *American Journal of Physiology: Renal Physiology* 289(6), F1170–F1182.
61. Marinella M. A. (2009). Refeeding syndrome: An important aspect of supportive oncology. *Journal of Supportive Oncology* 7(1), 11–16.
62. Roman-Garcia P., Carullo-Lopez N., Cannata-Andia J. B. (2009). Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: Key role of hyperphosphatemia. *Journal of Renal Care* 35(Suppl. 1), 34–38.
63. Gums J. G. (2004). Magnesium in cardiovascular and other disorders. *American Journal of Health-System Pharmacy* 61, 1569–1576.
64. Hunter L. A., Gibbins K. L. (2011). Magnesium sulfate: Past, present, and future. *Journal of Midwifery & Women's Health* 56(6), 566–574.
65. Rouse D. J. (2011). Using magnesium sulfate for fetal neuroprotection. *Contemporary Obstetrics/Gynecology* 56(4), 54–60.
66. Konrad M., Schlingmann K. P., Gundermann T. (2003). Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *American Journal of Physiology: Renal Physiology* 286, F599–F605.
67. Konrad M., Weber S. (2003). Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *Journal of the American Society of Nephrology* 14, 249–260.
68. Assadi F. (2010). Hypomagnesemia: An evidence-based approach to clinical cases. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 4(1), 13–19.
69. Topf J. M., Murray P. T. (2003). Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 4, 195–206.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas científicas ¡y más!

Trastornos del equilibrio acidobásico

40

Theresa A. Kessler

MECANISMOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
- Química acidobásica
- Producción metabólica de ácido y bicarbonato
  - *Producción de dióxido de carbono y bicarbonato*
  - *Producción de ácidos fijos o no volátiles y bases*
- Cálculo del pH
- Regulación del pH
  - *Sistemas amortiguadores químicos*
  - *Mecanismos de control respiratorios*
  - *Mecanismos de control renales*
- Pruebas de laboratorio
  - *Niveles de dióxido de carbono y bicarbonato*
  - *Exceso o déficit de base*
  - *Intervalo aniónico*

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
- Trastornos acidobásicos metabólicos o respiratorios
- Mecanismos compensatorios
  - *Trastornos acidobásicos simples o mixtos*
- Acidosis metabólica
  - *Etiología*
  - *Manifestaciones clínicas*

Tratamiento
Alcalosis metabólica
Etiología
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Acidosis respiratoria
Etiología
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Alcalosis respiratoria
Etiología
Manifestaciones clínicas
Tratamiento

La necesidad de que el equilibrio del ion hidrógeno (H^+) esté regulado de manera precisa es similar en muchas maneras a la de otros iones en el cuerpo. La excitabilidad de la membrana, los sistemas enzimáticos y las reacciones químicas dependen de la concentración de H^+ que se regula dentro de un estrecho rango fisiológico para funcionar de modo óptimo. Muchas afecciones, patológicas o de otro tipo, pueden alterar la concentración de H^+ y el equilibrio acidobásico. Este capítulo está organizado en 2 secciones: mecanismos de equilibrio acidobásico y trastornos del equilibrio acidobásico.



MECANISMOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las 3 formas de transporte de dióxido de carbono y su contribución al equilibrio acidobásico.
- Describir los mecanismos intracelulares y extracelulares para amortiguar cambios en el pH corporal.
- Comparar funciones de los riñones y el sistema respiratorio en la regulación del equilibrio acidobásico.

En condiciones normales, la concentración de ácidos y bases corporales está regulada para que el pH de los líquidos corporales extracelulares se mantenga dentro de un intervalo muy estrecho de 7,35 a 7,45. Este equilibrio se mantiene por medio de mecanismos que generan, amortiguan y eliminan ácidos y bases. Esta sección del capítulo se centra en la química acidobásica, la producción y regulación de ácidos metabólicos y bicarbonato, el cálculo del pH y las pruebas de laboratorio del equilibrio acidobásico.

Química acidobásica

Un *ácido* es una molécula que puede liberar un H^+ y una *base* es un ion o molécula que puede aceptar o combinarse con un $H^{+1\ a\ 3}$. Por ejemplo, el ácido clorhídrico (HCl) se disocia en agua para formar iones hidrógeno (H^+) y cloruro (Cl^-). Una base, como el ion bicarbonato (HCO_3^-), es una base porque puede combinarse con H^+ para formar ácido carbónico (H_2CO_3). Casi todos los ácidos y bases del cuerpo son ácidos y bases débiles, el más importante de los cuales es H_2CO^3, que es un ácido débil derivado de dióxido de carbono (CO^2) y *bicarbonato* (HCO_3^-) que es una base débil.

Los ácidos y bases existen como pares de soluciones amortiguadores o sistemas: una mezcla de ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado. Cuando se agrega un ácido (HA) al agua, se disocia de modo reversible para formar H^+ y su anión conjugado (A^-). Un ejemplo de esto es $HA \times H^+ + A^-$. El grado al que se disocia un ácido y actúa como un donador de H^+ determina si es un ácido fuerte o débil. Los *ácidos fuertes*, como el sulfúrico, se disocian por completo. Los *ácidos débiles*, como el acético, se disocian sólo a un grado limitado. Lo mismo es cierto de una base y su capacidad para disociarse y aceptar un H^+.

La concentración de H^+ en los líquidos corporales es baja en comparación con otros iones[1]. Por ejemplo, el ion sodio (Na^+) se presenta en una concentración aproximada de 3,5 millones de veces la de H^+. Como es difícil trabajar con tal número pequeño, la concentración de H^+ suele expresarse en términos del *pH*. Específicamente, el pH representa el logaritmo negativo ($\log_{10}$) de la concentración de H^+ expresada en miliequivalentes por litro (mEq/l)[1]. Así, un valor de pH de 7,0 significa una concentración de H^+ de 10^{-7} (0,0000001 mEq/l). Puesto que el valor de pH se relaciona de modo inverso con la concentración de H^+, un pH bajo indica una concentración alta

de H^+ y un pH alto señala una concentración baja.

La *constante de disociación* (K) se emplea para describir el grado al que se disocia un ácido o una base en un sistema amortiguador[1, 2]. El símbolo pK se refiere al $\log_{10}$ negativo de la constante de disociación de un ácido y representa el pH al que un ácido está el 50% disociado[3]. La utilización de un $\log_{10}$ negativo para la constante de disociación permite que el pH se exprese con un valor positivo. Cada ácido en una solución acuosa tiene un pK característico que varía de forma ligera con la temperatura y el pH. A temperatura corporal normal, el pK para el sistema amortiguador de bicarbonato del compartimiento del líquido extracelular (LEC) es 6,1[1, 3].

PUNTOS CLAVE

MECANISMOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

- El pH se regula mediante sistemas extracelulares (ácido carbónico [H_2CO_3]/bicarbonato [HCO_3^-]) e intracelulares (proteínas) que amortiguan cambios de pH que de otro modo tendrían lugar como resultado de la producción metabólica de ácidos volátiles (CO_2) y no volátiles (es decir, sulfúrico y fosfórico).

Producción metabólica de ácido y bicarbonato

Los ácidos se generan continuamente como subproductos de procesos metabólicos (figura 40-1). En términos fisiológicos, estos ácidos caen en 2 grupos: el *ácido volátil* H_2CO_3 y los otros *ácidos no volátiles* o *fijos*. La diferencia entre los 2 tipos de ácidos surge de que H_2CO_3 está en equilibrio con CO_2 ($H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$), que es no volátil y sale del organismo por los pulmones. Por lo tanto, los pulmones y su capacidad para exhalar CO_2 determinan la concentración de H_2CO_3. Los pulmones no eliminan *ácidos fijos* o *no volátiles* (p. ej., sulfúrico, clorhídrico, fosfórico). En cambio, son amortiguados por proteínas corporales o soluciones amortiguadoras extracelulares, como HCO_3^-, y luego eliminados por el riñón.

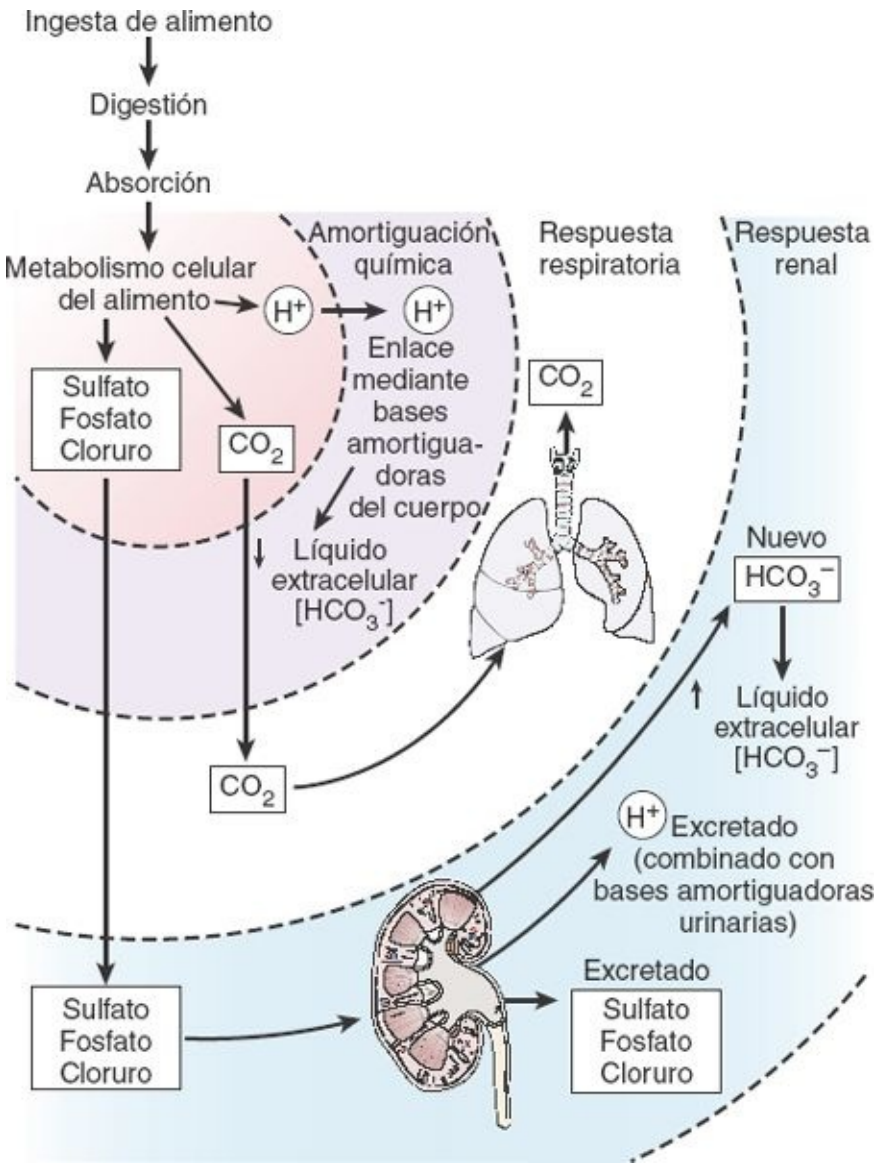


FIGURA 40-1 • Mantenimiento del pH sanguíneo normal por medio de soluciones amortiguadoras químicas, el sistema respiratorio y los riñones. En una dieta mixta, el pH es amenazado por la producción de ácidos fuertes (sulfúrico, clorhídrico y fosfórico) principalmente como resultado del metabolismo de proteínas. Estos ácidos fuertes se amortiguan en el cuerpo mediante bases amortiguadoras químicas, como el bicarbonato (HCO_3^-) del líquido extracelular (LEC). El sistema respiratorio elimina el dióxido de carbono (CO_2). Los riñones eliminan iones hidrógeno (H^+) combinados con amortiguadores urinarios y aniones en la orina. Al mismo tiempo, agregan nuevo HCO_3^- al LEC para reemplazar el HCO_3^- consumido en la amortiguación de ácidos fuertes (de Rhodes RA, Tanner GA. (2003). *Medical physiology* (2ª ed., p. 429). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Producción de dióxido de carbono y bicarbonato

El metabolismo corporal produce alrededor de 15 000 mmol de CO_2 cada

día[4]. El dióxido de carbono se transporta en la circulación en 3 formas:

1. Como un gas disuelto.
2. Como bicarbonato.
3. Como carbaminohemoglobina (v. «Comprensión: Transporte de dióxido de carbono»).

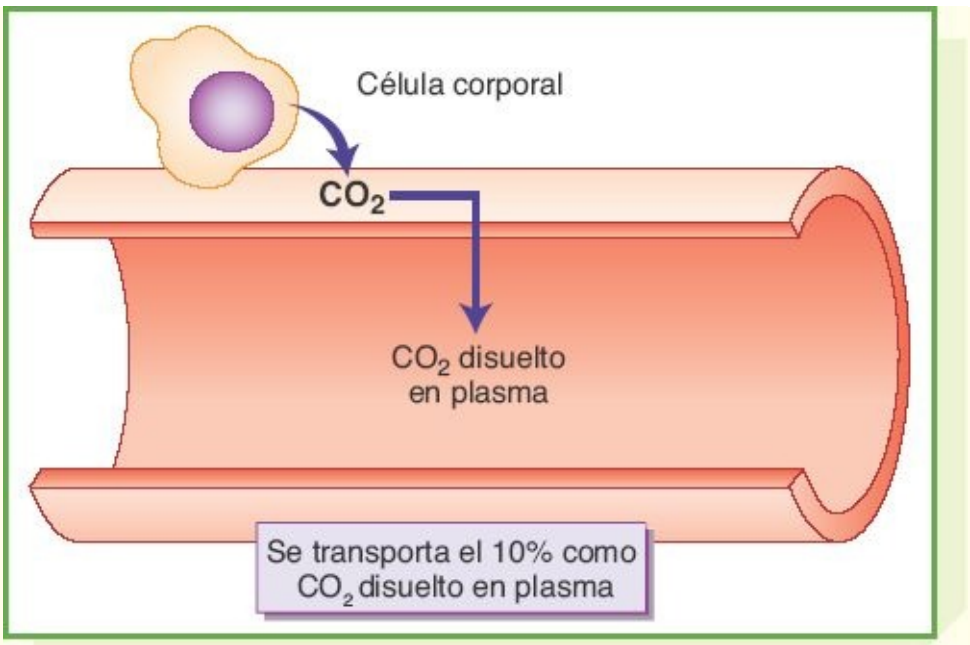
Comprensión

Transporte de dióxido de carbono

El metabolismo corporal da como resultado una producción continua de dióxido de carbono (CO_2). Cuando el CO_2 se forma durante el proceso metabólico, se difunde fuera de las células corporales a los espacios tisulares y luego a la circulación. Se transporta en la circulación en 3 formas: 1) disuelto en plasma, 2) como bicarbonato y 3) unido a hemoglobina.

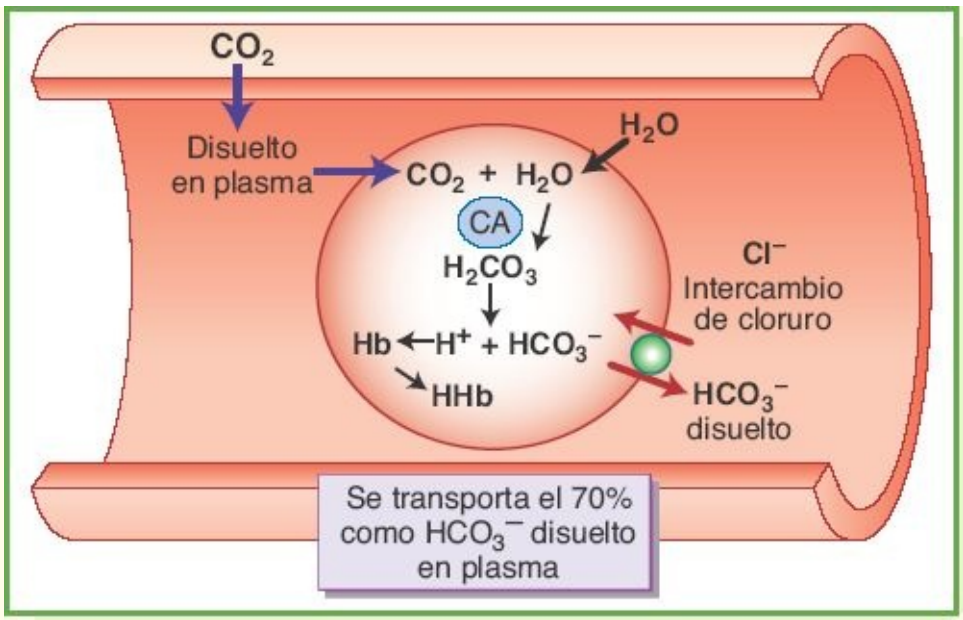
Plasma

Una pequeña porción (cerca del 10%) del CO_2 que las células corporales producen se transporta en estado disuelto a los pulmonares y luego se exhala. La cantidad de CO_2 disuelto que puede transportarse en el plasma está determinada por la presión parcial del gas (PCO_2) y su coeficiente de solubilidad (0,03 ml/100 ml de plasma por cada 1 mm Hg de PCO_2). Por lo tanto, cada 100 ml de sangre arterial con PCO_2 de 40 mm Hg contendrían 1,2 ml de CO_2 disuelto. El ácido carbónico (H_2CO_3) formado de la hidratación de CO_2 disuelto es el que contribuye al pH de la sangre.



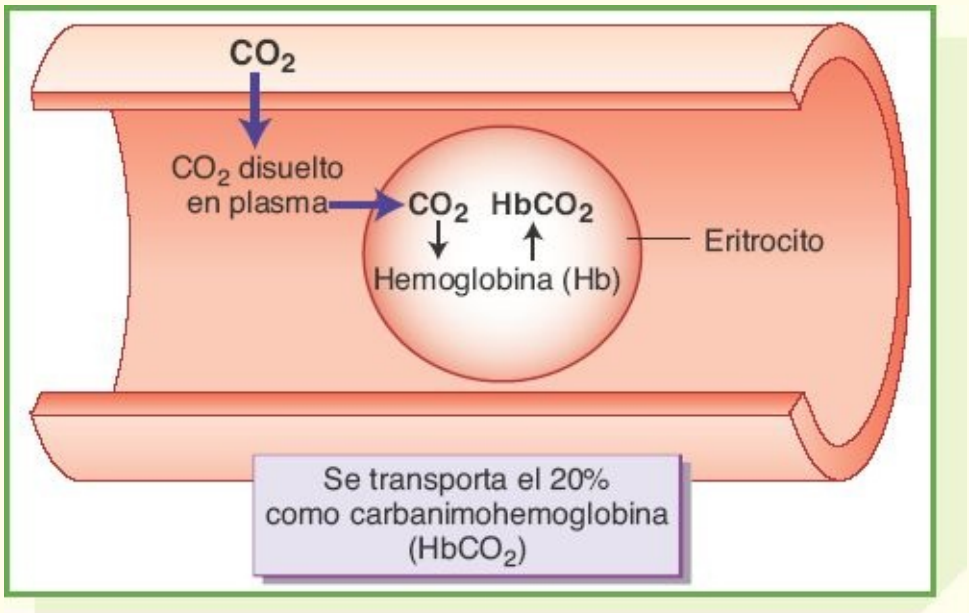
Bicarbonato

El dióxido de carbono que excede el que puede transportarse en el plasma se mueve hacia los eritrocitos, donde la enzima anhidrasa carbónica (AC) cataliza su conversión en ácido carbónico (H_2CO_3). El H_2CO_3, a su vez, se disocia en iones hidrógeno (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-). H^+ se combina con hemoglobina y HCO_3^- se difunde hacia el plasma, donde participa en la regulación acidobásica. El movimiento de HCO_3^- hacia el plasma es posible mediante un sistema de transporte especial en la membrana del eritrocito en la que los iones HCO_3^- se intercambian por iones cloruro (Cl^-).



Hemoglobina

El CO_2 remanente en los eritrocitos se combina con hemoglobina para formar carbaminohemoglobina ($HbCO_2$). La combinación de CO_2 con hemoglobina es una reacción reversible caracterizada por un enlace débil, de modo de CO_2 puede liberarse con facilidad en los capilares alveolares y exhalarse por el pulmón.



De modo colectivo, CO_2 disuelto y HCO_3^- dan cuenta de alrededor del 77% del CO_2 que se transporta en el LEC; el CO_2 restante viaja como carbaminohemoglobina (CO_2 unido a aminoácidos y hemoglobina)[1]. Aunque el CO_2 es un gas y no un ácido, un pequeño porcentaje del gas se combina con agua para formar H_2CO_3. La reacción que genera H_2CO_3 de CO_2 y agua es catalizada por una enzima llamada *anhidrasa carbónica*, que se presenta en grandes cantidades en eritrocitos, células tubulares renales y otros tejidos corporales. La presencia de anhidrasa carbónica incrementa aproximadamente 5000 veces la tasa de la reacción entre CO_2 y agua. Si no fuera por esta enzima, la reacción se realizaría con demasiada lentitud para tener alguna importancia en el mantenimiento del equilibrio acidobásico.

Ya que es casi imposible medir H_2CO_3, las mediciones de CO_2 por lo común se emplean cuando se calcula el pH. El contenido de H_2CO_3 de la sangre puede determinarse multiplicando la presión parcial de CO_2 (PCO_2) por su coeficiente de solubilidad, que es 0,03. Esto significa que la concentración de H_2CO_3 en la sangre arterial, que normalmente tiene una PCO_2 aproximada de 40 mm Hg, es 1,20 mEq/l (40 × 0,03 = 1,20), y la de la sangre venosa, que por lo general tiene una PCO_2 cercana a 45 mm Hg, es 1,35 mEq/l.

Producción de ácidos fijos o no volátiles y bases

El metabolismo de las proteínas dietéticas y otros nutrientes genera ácidos fijos o no volátiles y bases[2, 4, 5]. La oxidación de aminoácidos que contienen azufre (p. ej., metionina, cisteína) da como resultado la producción de ácido sulfúrico. La oxidación de arginina y lisina produce ácido clorhídrico y la oxidación de ácidos nucleicos que contienen fósforo produce ácido fosfórico. La oxidación incompleta de glucosa da lugar a la formación de ácido láctico y la oxidación incompleta de grasas, a la producción de cetoácidos. La fuente principal de base es el metabolismo de aminoácidos como aspartato y glutamato y de ciertos aniones orgánicos (p. ej., citrato, lactato, acetato). En condiciones normales, la producción de ácido excede la producción de bases durante la descomposición de los alimentos consumidos[2]. Una dieta normal produce 50 mEq a 100 mEq de H^+ cada día como ácido sulfúrico no volátil[4]. El resultado del consumo de una dieta vegetariana, que contiene grandes cantidades de aniones orgánicos, es la producción neta de base.

Cálculo del pH

El pH plasmático puede calcularse con una ecuación llamada la *ecuación de Henderson-Hasselbalch*[1, 2]. Esta ecuación utiliza el pK del sistema amortiguador de bicarbonato, que es 6,1, y $\log_{10}$ de la relación entre HCO_3^- y CO_2 disuelto (H_2CO_3):

$$pH = 6{,}1 + \log_{10} (HCO_3^-)/PCO_2 \times 0{,}03)$$

La designación de pH se creó para expresar el valor bajo de H+ con más facilidad[2]. Debe notarse que es la relación y no los valores absolutos de bicarbonato y CO_2 disuelto la que determina el pH (p. ej., cuando la relación es 20:1, pH = 7,4). El pH plasmático disminuye cuando la relación es menor que 20:1 y se incrementa cuando la relación es mayor que 20:1 (figura 40-2). Como la relación y no los valores absolutos de HCO_3^- o CO_2 es la que determina el pH, éste puede permanecer dentro de un intervalo hasta cierto punto normal siempre que los cambios en HCO_3^- se acompañen de cambios similares en CO_2, o viceversa. Por ejemplo, el pH permanecerá en 7,4 cuando el HCO_3^- plasmático se haya incrementado de 24 mEq/l a 48 mEq/l siempre que los niveles de CO_2 se hayan duplicado. Del mismo modo, el pH permanecerá en 7,4 cuando el HCO_3^- plasmático haya disminuido de 24 mEq/l a 12 mEq/l siempre que los niveles de CO_2 se hayan reducido a la mitad. El pH plasmático sólo indica el equilibrio o relación y no dónde se originan los problemas[6].

Regulación del pH

El pH de los líquidos corporales (o cambio en la concentración de H^+) está regulado por 3 mecanismos principales:

1. Los sistemas amortiguadores químicos de los líquidos corporales, que se combinan de inmediato con excesos de ácidos o bases para evitar cambios grandes de pH
2. Los pulmones, que controlan la eliminación de CO_2.
3. Los riñones, que eliminan H^+ y reabsorben y generan nuevo HCO_3^-.

Sistemas amortiguadores químicos

La regulación momento a momento del pH depende de sistemas amortiguadores químicos de los líquidos intracelular (LIC) y extracelular (LEC). Según el análisis anterior, un *sistema amortiguador* consta de una base débil y su par ácido conjugado o un ácido débil y su par base conjugada. En el proceso de impedir grandes cambios de pH, el sistema intercambia un ácido fuerte por un ácido débil o una base fuerte por una base débil.

Los 3 sistemas amortiguadores principales que protegen el pH de los líquidos corporales son

1. El sistema amortiguador de bicarbonato.
2. Proteínas.
3. El sistema de intercambio de H^+/K^+ transcelular[1, 3, 7, 8].

Estos sistemas amortiguadores actúan de inmediato para combinarse con ácidos o bases en exceso y evitar que ocurran grandes cambios de pH durante el tiempo que los mecanismos respiratorios y renales toman para volverse efectivos. Aun cuando estos sistemas amortiguadores actúen de inmediato, tienen un efecto limitado en el pH y no pueden corregir cambios grandes o de largo plazo[7].

El hueso representa una fuente adicional de amortiguación acidobásica[5]. Los iones H^+ en exceso pueden intercambiarse por Na^+ y K^+ en la superficie ósea, y la disolución de los minerales óseos con liberación de compuestos como bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y carbonato de calcio ($CaCO_3$) en el LEC puede emplearse para amortiguar el exceso de ácidos. Se estima que el 40% de la amortiguación de una carga aguda de ácido tiene lugar en el hueso. La función de las soluciones amortiguadoras óseas es aun mayor en presencia de acidosis crónica. Las consecuencias de la amortiguación ósea incluyen desmineralización del hueso y predisposición al desarrollo de cálculos renales por incremento de la excreción urinaria de calcio. Las personas con enfermedad renal crónica están en riesgo particular de pérdida de calcio óseo por retención de ácido.

Sistema amortiguador de bicarbonato. El sistema amortiguador de HCO_3^-, que es la solución amortiguadora de LEC más poderosa, utiliza H_2CO_3 como su ácido débil y una sal de bicarbonato como el bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) como su base débil[1, 2]. Sustituye el H_2CO_3 débil por un ácido fuerte como el ácido clorhídrico ($HCl + NaHCO_3 \times H_2CO_3 + NaCl$) o la base de

bicarbonato débil por una base fuerte como el hidróxido de sodio (NaOH + H_2CO_3 × $NaHCO_3$ + H_2O). El sistema amortiguador de bicarbonato es un sistema con eficiencia particular porque sus componentes pueden agregarse o eliminarse fácilmente del cuerpo[1 a 3]. El metabolismo proporciona un suministro amplio de CO_2 que puede reemplazar cualquier H_2CO_3 que se haya perdido cuando se agrega base en exceso y el CO_2 puede eliminarse con facilidad cuando se agrega ácido en exceso. Del mismo modo, el riñón es capaza de conservar o formar nuevo HCO_3^- cuando se agrega ácido en exceso y puede excretar HCO_3^- cuando se agrega base en exceso.

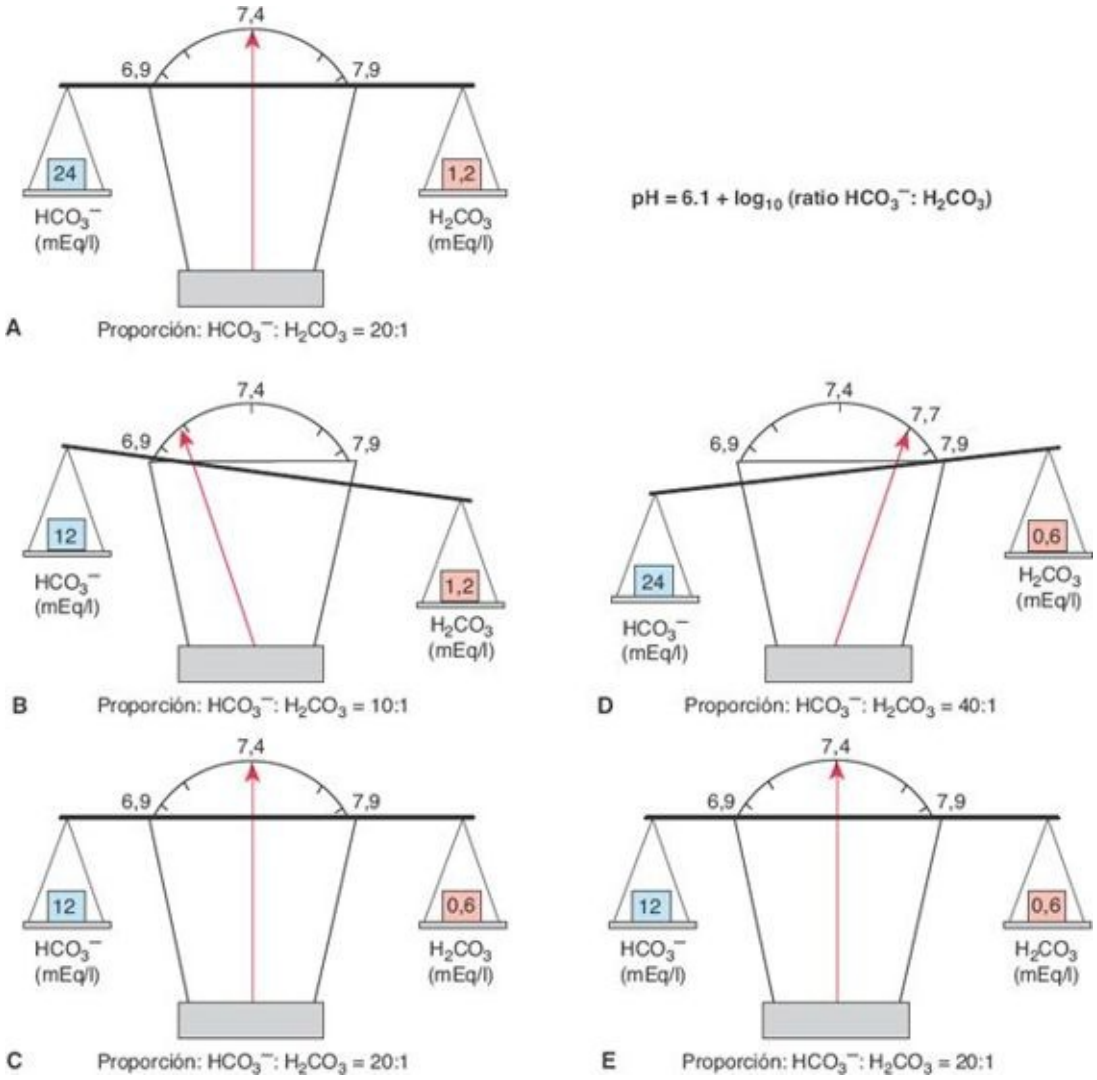


FIGURA 40-2 • Estados normales y compensados de pH y equilibrio acidobásico representados como una balanza. (**A**) Cuando la proporción entre bicarbonato (HCO_3^-) y ácido carbónico (H_2CO_3, CO_2

arterial × 0,03) = 20:1, el pH = 7,4 (**B**) Acidosis metabólica con una proporción HCO_3^-:H_2CO_3 de 10:1 y un pH de 7,1. (**C**) La compensación respiratoria disminuye el H_2CO_3 a 0,6 mEq/l y regresa la proporción HCO_3^-:H_2CO_3 20:1 y el pH a 7,4. (**D**) Alcalosis respiratoria con una proporción HCO_3^-:H_2CO_3 de 40:1 y un pH de 7,7. (**E**) La compensación renal elimina HCO_3^-, lo que reduce los niveles séricos a 12 mEq/l y regresa la proporción HCO_3^-:H_2CO_3 a 20:1 y el pH a 7,4. En condiciones normales, estos mecanismos compensatorios son capaces de amortiguar grandes cambios de pH pero no devuelven el pH por completo a lo normal como se ilustra aquí (de Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.) (2009). *Medical physiology*: *Principles for clinical medicine* (3ª ed., p. 445). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Sistemas amortiguadores de proteína. Las proteínas son los sistemas amortiguadores corporales más grandes[1, 2]. Las proteínas son **anfotéricas**, lo que significa que pueden funcionar como ácidos o bases. Contienen muchos grupos ionizables que pueden liberar o unirse a H^+. Las soluciones amortiguadoras de proteína se localizan en gran medida en las células y los iones H^+ y el CO_2 se difunden por las membranas celulares para ser amortiguados por proteínas intracelulares. La albúmina y las globulinas plasmáticas son las principales soluciones amortiguadoras en el compartimiento vascular.

Intercambio hidrógeno-potasio. El intercambio transcompartimental de H^+ y iones potasio (K^+) constituye otro importante sistema para regular el equilibrio acidobásico. Ambos iones tienen cargas positivas y ambos se mueven libremente entre los compartimientos de LIC y LEC. Cuando hay exceso de H^+ en el LEC, se mueve hacia el LIC en intercambio por K^+, y cuando hay exceso de K+ en el LEC, se mueve hacia el LIC en intercambio por H^+. Así, las alteraciones de los niveles de potasio pueden afectar el equilibrio acidobásico y es posible que los cambios en el equilibrio acidobásico afecten los niveles de potasio. Los cambios de potasio tienden a ser más pronunciados en la acidosis metabólica que en la acidosis respiratoria[3]. Además, la acidosis metabólica causada por acumulación de ácidos no orgánicos (p. ej., ácido clorhídrico en la diarrea, ácido fosfórico en la enfermedad renal crónica) produce un mayor incremento de los niveles extracelulares de K+ que la acidosis ocasionada por una acumulación de ácidos orgánicos (p. ej., ácido láctico, cetoacidosis).

Mecanismos de control respiratorios

La segunda línea de defensa contra las alteraciones acidobásicas es el control de CO_2 extracelular por los pulmones. La ventilación incrementada disminuye

la PCO_2, mientras que la ventilación reducida la incrementa. La PCO_2 sanguínea y el pH son reguladores importantes de la ventilación. Los quimiorreceptores en el tronco encefálico y los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeo y aórtico detectan cambios en la PCO_2 y el pH, y alteran la frecuencia ventilatoria.

Cuando la concentración de H^+ excede lo normal, el sistema respiratorio se estimula para incrementar la ventilación. Este control de pH es rápido, tiene lugar en minutos y es máximo en 12 h a 24 h. Aunque la respuesta respiratoria es rápida, no regresa por completo el pH a la normalidad. Su efectividad como sistema amortiguador es del 50% al 75%[1, 2]. Esto significa que si el pH cae de 7,4 a 7,0, el sistema respiratorio puede regresar el pH a un valor cercano a 7,2 a 7,3[1]. Sin embargo, al actuar con rapidez evita que se presenten grandes cambios de pH mientras se espera que los riñones, mucho más lentos en reaccionar, respondan.

Aunque el CO_2 cruza de modo fácil la barrera hematoencefálica, hay un retraso para el ingreso de HCO_3^-. Así, los niveles sanguíneos de HCO_3^- cambian más rápido que los niveles de líquido cefalorraquídeo. En la acidosis metabólica, por ejemplo, a menudo hay una disminución primaria de pH de los líquidos cerebrales y una reducción más lenta de HCO_3^-. Cuando los trastornos metabólicos acidobásicos se corrigen rápidamente, la respuesta respiratoria podría persistir como resultado de un retraso en el ajuste de los niveles de HCO_3^- del líquido cefalorraquídeo.

Mecanismos de control renales

Los riñones desempeñan 3 funciones principales en la regulación del equilibrio acidobásico[2, 4]. La primera es a través de la excreción de H^+ desde ácidos fijos resultantes del metabolismo de proteínas y lípidos. La segunda se realiza mediante la reabsorción del HCO_3^- que se filtra en el glomérulo, de modo que esta solución amortiguadora importante no se pierda en la orina. La tercera es la producción de HCO_3^- nuevo que se libera de nuevo hacia la sangre[1]. Los mecanismos renales para la regulación del equilibrio acidobásico no pueden ajustar el pH en minutos, como sí lo hacen los mecanismos respiratorios, sino que comienzan a ajustarlo en horas y continúan funcionando durante días hasta que el pH vuelve al intervalo normal o casi normal.

Eliminación de ion hidrógeno y conservación de bicarbonato. Los riñones

regulan el pH excretando el exceso de H^+, reabsorbiendo HCO_3^- y produciendo nuevo HCO_3^-. El bicarbonato se filtra libremente en el glomérulo (alrededor de 4300 mEq/día) y se reabsorbe en los túbulos[1]. La pérdida de incluso cantidades pequeñas de HCO_3^- afecta la capacidad del cuerpo para amortiguar su carga diaria de ácidos metabólicos. Ya que la cantidad de H^+ que puede filtrarse en los glomérulos es relativamente pequeña en comparación con HCO_3^-, su eliminación depende de la secreción de H^+ de la sangre hacia el filtrado urinario en los túbulos.

La mayor parte (85% al 90%) de la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- se lleva a cabo en el túbulo proximal[4]. El proceso comienza con un sistema de transporte Na^+/H^+ acoplado en el que H^+ se secreta en el líquido tubular y Na^+ se reabsorbe en la célula tubular (figura 40-3). El H^+ secretado se combina con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se descompone en CO_2 y H_2O, catalizado por una anhidrasa carbónica del borde en cepillo. CO_2 y H_2O se combinan para formar una nueva molécula de H_2CO_3 en una reacción mediada por la anhidrasa carbónica. El H_2CO_3 a su vez se disocia en HCO_3^- y H^+. HCO_3^- se reabsorbe después en la sangre junto con Na^+ y el H^+ recién generado se secreta hacia el líquido tubular para comenzar otro ciclo. Normalmente, sólo unos cuantos de los iones H^+ secretados permanecen en el líquido tubular porque la secreción de H^+ es casi equivalente al número de iones HCO_3^- filtrados en el glomérulo.

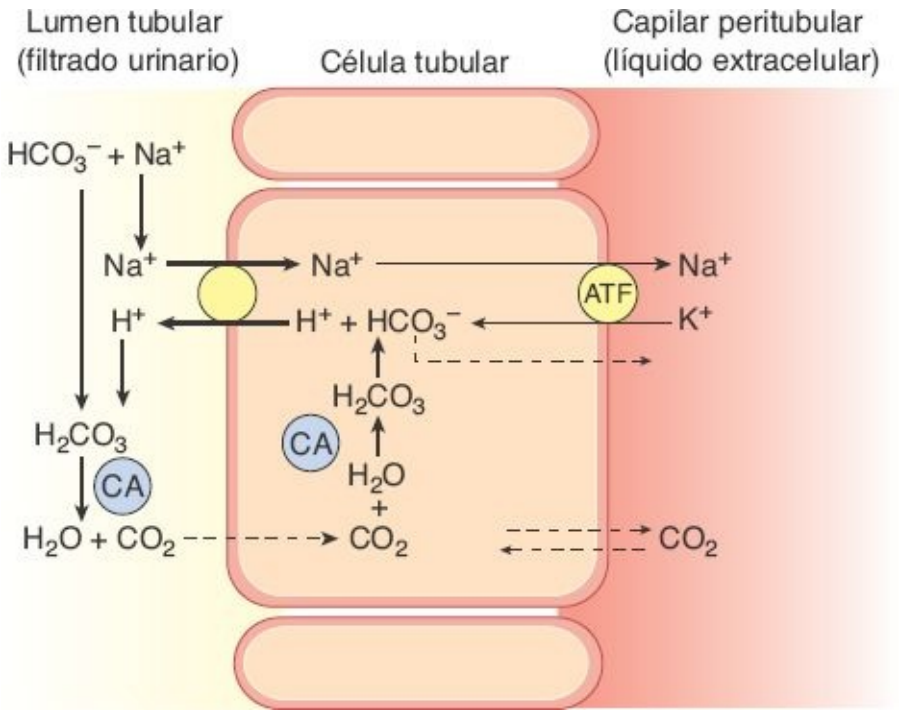


FIGURA 40-3 • Secreción de iones hidrógeno y bicarbonato (HCO_3^-) en una célula tubular renal. El dióxido de carbono (CO_2) se difunde desde el filtrado de la sangre o la orina hacia la célula tubular, donde se combina con agua en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (CA) que produce ácido carbónico (H_2CO_3). H_2CO_3 se disocia para formar H+ y HCO_3^-. H^+ se secreta en el líquido tubular en intercambio por Na^+. Na^+ y HCO_3^- entran al LEC (ATP, trifosfato de adenosina).

Sistemas amortiguadores tubulares. Puesto que un filtrado urinario en extremo ácido sería lesivo para las estructuras de las vías urinarias, el pH mínimo de la orina es cercano a 4,5[1, 2]. Una vez que el pH de la orina alcanza este nivel de acidez, la secreción de H^+ cesa. Esto limita la cantidad de H^+ no amortiguado que puede eliminarse por el riñón. Cuando la cantidad de H^+ libre secretado en el líquido tubular amenaza con ocasionar que el pH de la orina se vuelva demasiado ácido, debe transportarse de otra forma. Esto se efectúa combinando iones H^+ con soluciones amortiguadoras intratubulares antes que sean excretados en la orina. Hay 2 sistemas amortiguadores intratubulares importantes: los sistemas amortiguadores de fosfato y amoníaco[1, 9]. El HCO_3^- que se genera mediante estos 2 sistemas amortiguadores es bicarbonato nuevo, lo que demuestra una de las maneras en que el riñón es capaz de reabastecer los depósitos de HCO_3^- del LEC.

El *sistema amortiguador de fosfato* utiliza HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$ que están presentes en el filtrado tubular. Ambas formas de fosfato se vuelven

concentradas en el líquido tubular como resultado de su absorción relativamente insuficiente y de la reabsorción de agua del líquido tubular. Otro factor que hace el fosfato tan efectivo como solución amortiguadora urinaria es el hecho de que el pH de la orina es cercano al pK del sistema amortiguador de fosfato. El proceso de secreción de H^+ en los túbulos es el mismo que el empleado para la reabsorción de HCO_3^-. Siempre que hay un exceso de HCO_3^- en el líquido tubular, la mayor parte del H^+ secretado se combina con HCO_3^-. Sin embargo, una vez que todo el HCO_3^- se ha absorbido y ya no está disponible para combinarse con H^+, cualquier exceso de H^+ se combina con HPO_4^{2-} para formar $H_2PO_4^-$ (figura 40-4). Una vez que H^+ se combina con HPO_4^{2-}, puede excretarse como NaH_2PO_4, llevándose el exceso de H^+ con él.

Otro sistema amortiguador importante pero más complejo es el *sistema amortiguador de amoníaco*. La excreción de H^+ y la generación de HCO_3^- por el sistema amortiguador de amoníaco se producen en 3 pasos principales:

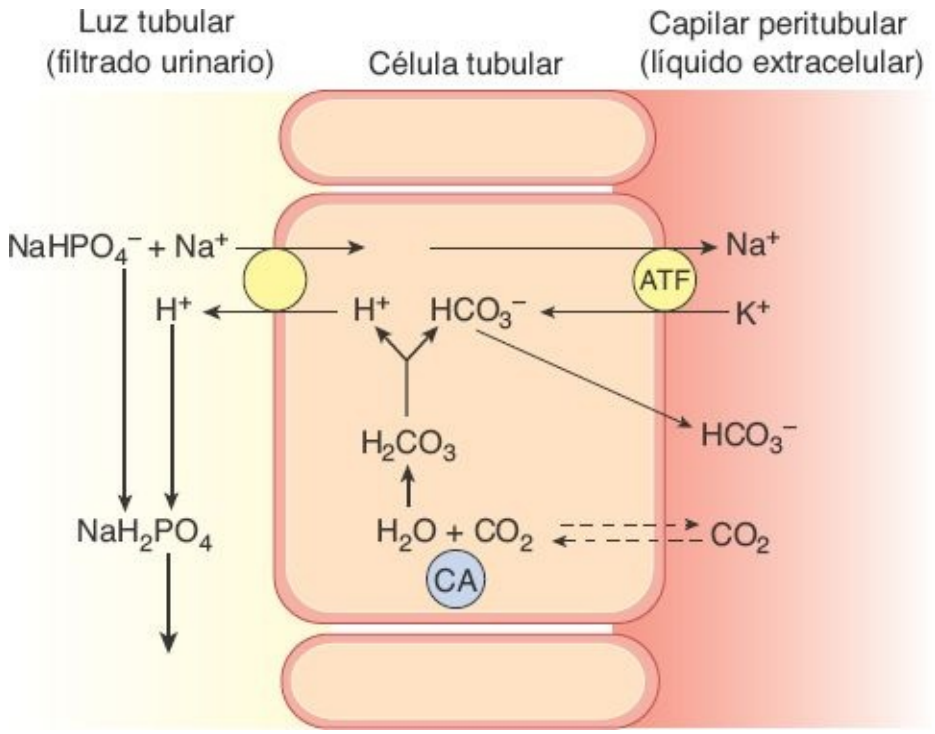


FIGURA 40-4 • Sistema amortiguador de fosfato renal. El ion fosfato monohidrógeno (HPO_4^{2-}) entra al líquido tubular renal en el glomérulo. Un H^+ se combina con HPO_4^{2-} para formar $H_2PO_4^{2-}$ y luego se excreta en la orina en combinación con Na^+. HCO_3^- se mueve hacia el LEC junto con el Na^+ que se intercambia durante la secreción de H^+ (ATP, trifosfato de adenosina; CA, anhidrasa carbónica).

1. Síntesis de amoníaco (NH_4^+) de la glutamina de aminoácido en el túbulo proximal.
2. Reabsorción y reciclado de NH_4^+ dentro de la porción medular del riñón.
3. Amortiguación de iones H^+ por NH_3 en los túbulos recolectores[1, 3].

El resultado del metabolismo del glutamato en el túbulo proximal es la formación de dos iones NH_4^+ y dos iones HCO_3^- [1, 3] (figura 40-5). Los 2 iones NH_4^+ son secretados en el líquido tubular por un mecanismo de contratransporte en intercambio por Na^+. Los 2 iones HCO_3^- salen de la célula tubular junto con el Na^+ reabsorbido para entrar al sistema capilar peritubular. Así, por cada molécula de glutamina que se metaboliza en el túbulo proximal, se secretan 2 iones NH_4^+ en el filtrado tubular y se reabsorben 2 iones HCO_3^- en la sangre. El HCO_3^- generado por este proceso constituye el nuevo HCO_3^-.

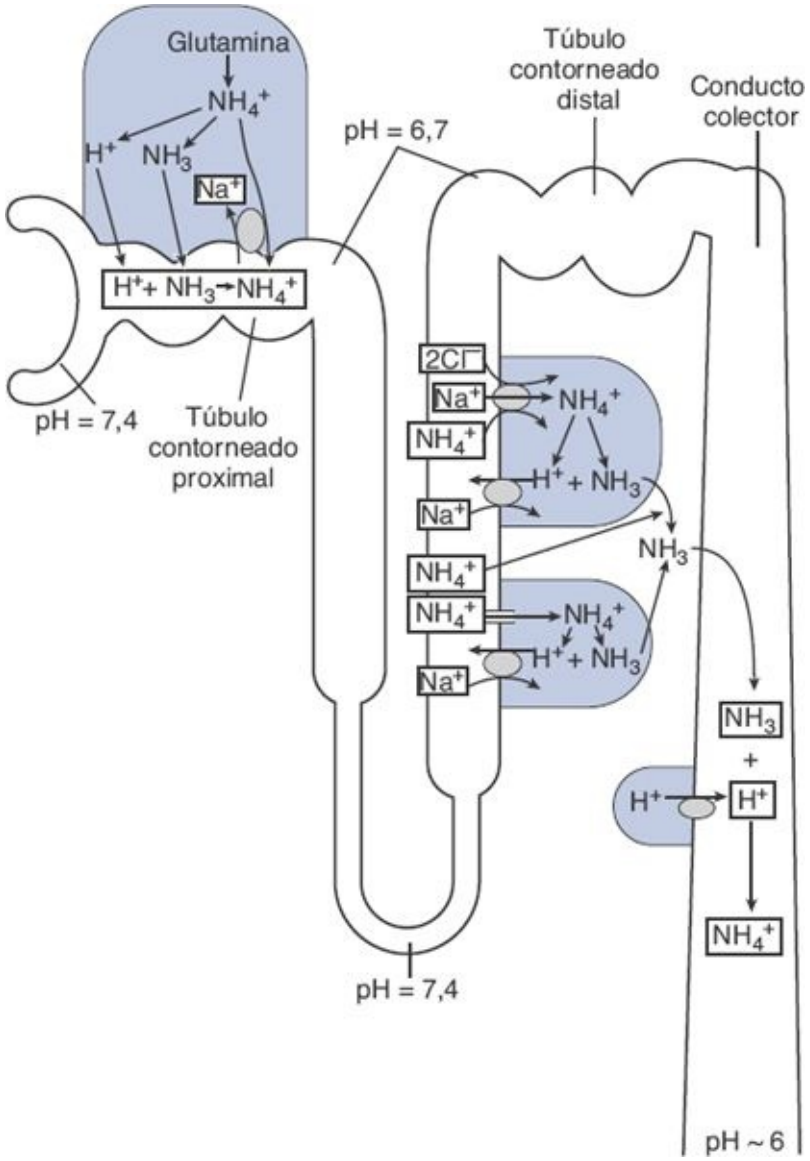


FIGURA 40-5 • Acidificación a lo largo de la nefrona. El pH de la orina tubular disminuye a lo largo del túbulo contorneado proximal, sube por el extremo descendente del asa de Henle, cae a lo largo del extremo ascendente y alcanza sus valores mínimos en los conductos colectores. El amoníaco (NH_3 + NH_4) se produce principalmente en las células del túbulo proximal y se secreta hacia la orina tubular. NH_4 se reabsorbe en el extremo ascendente grueso y se acumula en la médula del riñón. NH_3 se difunde hacia la orina ácida del conducto colector, donde es atrapado como NH_4 (de Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.) (2009). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (3ª ed., p. 450). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Una porción significativa del NH_4^+ secretado por las células tubulares proximales se reabsorbe en la asa de Henle ascendente gruesa, donde NH_4^+ sustituye a K^+ en el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ [9]. El NH_4^+ que es

reabsorbido por el asa de Henle ascendente gruesa se acumula en el intersticio medular del riñón, donde existe en equilibrio con NH_3 (figura 40-5). Aunque tanto NH_4^+ como NH_3 están presentes en el líquido intersticial medular, sólo NH_3 es liposoluble y puede difundirse por las células del conducto colector hacia el líquido tubular. Una vez en el líquido tubular, NH_3 se combina con el H^+ secretado para formar NH_4^+. NH_4^+ no es liposoluble y, por lo tanto, queda atrapado en el líquido tubular y se excreta en la orina. Nótese que la fuente del H^+ secretado por las células de los túbulos recolectores es CO_2 y H_2O. Así, por cada H^+ que se produce en las células y se secreta, un nuevo HCO_3^- adicional se genera y agrega a la sangre.

Una de las características más importantes del sistema amortiguador de amoníaco es que está sujeto a control fisiológico. En condiciones normales, la cantidad de H^+ eliminado por el sistema amortiguador de amoníaco es cerca del 50% del ácido acético excretado y el 50% del nuevo HCO_3^- regenerado[1]. Sin embargo, con la acidosis crónica, puede volverse el mecanismo dominante para la excreción de H^+ y la generación de nuevo HCO_3^-. El intervalo aniónico de la orina, que es un método indirecto para determinar los niveles de NH_4^+ de la orina, puede emplearse para valorar la función renal en términos de eliminación de H^+.

Intercambio potasio-hidrógeno. Los niveles de K^+ plasmático influyen en la eliminación renal de H^+ y viceversa. La hipopotasemia es un potente estímulo para la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^-. Cuando los niveles plasmáticos de K^+ bajan, hay movimiento de K^+ del LIC al compartimiento del LEC y un movimiento recíproco de H^+ del LEC hacia el compartimiento de LIC. Un proceso similar tiene lugar en los túbulos distales del riñón, donde la bomba de intercambio de H^+/K^+-adenosín trifosfato (ATPasa) reabsorbe de forma activa K^+ y secreta H^+ [1, 3]. Una elevación de los niveles plasmáticos de K^+ tiene el efecto opuesto. El equilibrio acidobásico altera de modo similar los niveles plasmáticos de K^+. Por lo tanto, la acidosis tiende a incrementar la eliminación de H^+ y a disminuir la eliminación de K^+, con un incremento resultante de los niveles plasmáticos de potasio, mientras que la alcalosis tiende a disminuir la eliminación de H+ y a incrementar la eliminación de K^+, con una disminución resultante de los niveles de K^+[5] plasmáticos.

La aldosterona también influye en la eliminación renal de H^+. Actúa en el

conducto colector para estimular la secreción de H^+ de manera indirecta, al tiempo que incrementa la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. Así, el hipertiroidismo tiende a conducir a una disminución de los niveles plasmáticos de K^+ y a un incremento del pH debido a la mayor secreción de H^+, en tanto que el hipoaldosteronismo tiene el efecto contrario.

Intercambio cloruro-bicarbonato. Otro mecanismo que los riñones utilizan para regular el HCO_3^- es el intercambio de aniones cloruro-bicarbonato que tiene lugar en asociación con la reabsorción de Na^+. En condiciones normales, el Cl^- se absorbe junto con Na^+ en los túbulos. En situaciones de agotamiento de volumen por vómito y agotamiento de cloruro, los riñones son forzados a sustituir HCO_3^- por el anión Cl^-, incrementando así su absorción de HCO_3^-. *Alcalosis hipoclorémica* se refiere a un incremento de pH inducido por la reabsorción excesiva de HCO_3^- debida a disminución de los niveles de Cl^- y *acidosis hiperclorémica* designa una disminución de pH como resultado de la reabsorción de HCO_3^- secundaria a incremento de los niveles de Cl^-.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio que se utilizan para valorar el equilibrio acidobásico incluyen gases sanguíneos arteriales y pH, contenido de CO_2 y niveles de HCO_3^-, exceso o déficit de base e intervalos aniónicos sanguíneos y urinarios. Aunque son útiles para determinar si hay acidosis o alcalosis, las mediciones del pH sanguíneo brindan poca información de la causa del trastorno acidobásico.

Niveles de dióxido de carbono y bicarbonato

El PCO_2 de la medición de gas sanguíneo arterial proporciona un medio para valorar el componente respiratorio del equilibrio acidobásico. Los gases sanguíneos arteriales se utilizan porque los gases sanguíneos venosos son muy variables, dependiendo de las demandas metabólicas de los distintos tejidos que confluyen en la vena de la que se extrae la muestra. Los niveles de H_2CO_3 puede determinarse a partir de las mediciones de gases sanguíneos arteriales por medio de la PCO_2 y el coeficiente de solubilidad de CO_2 (la PCO_2 arterial normal es 35 mm Hg a 45 mm Hg). Los gases sanguíneos arteriales proveen también una medida de los niveles de oxígeno sanguíneo (PO_2). Esta medida

puede ser importante para la valorar la función respiratoria.

El contenido de CO_2 se refiere al CO_2 total en la sangre, incluido el CO_2 disuelto, que está contenido en HCO_3^-, y que se une a hemoglobina (carbaminohemoglobina [CO_2HHb]). El intervalo normal de valores para la concentración venosa de HCO_3^- es 24 mEq/l a 31 mEq/l (24 mmol/l a 31 mmol/l) y para la arterial es 22 mEq/l a 26 mEq/l.

Exceso o déficit de base

El exceso o déficit total de base, llamado también *base amortiguador sanguínea total* mide el nivel de todos los sistemas amortiguadores de la sangre: hemoglobina, proteína, fosfato y HCO_3^-. El exceso o déficit de base describe la cantidad de ácido fijo o base que debe agregarse a una muestra de sangre para alcanzar un pH de 7,4 (normal: ±2 mEq/l)[10]. Para propósitos clínicos, el exceso o déficit de base puede considerarse una medida del exceso o déficit de bicarbonato e indica un cambio no respiratorio en el equilibrio acidobásico. Un exceso de base indica alcalosis metabólica y un déficit de base, acidosis metabólica.

Intervalo aniónico

Intervalo aniónico (IA), un concepto diagnóstico, describe la diferencia entre la concentración plasmática del catión principal medido (Na^+) y la suma de los aniones medidos (Cl^- y HCO_3^-)[1, 11]. Esta diferencia representa la concentración de aniones no medidos, como fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos y proteínas (figura 40-6). Normalmente, el IA medido por espectrometría de emisión atómica de llama varía entre 8 mEq/l y 16 mEq/l (un intervalo de 12 mEq/l a 20 mEq/l es normal cuando se incluye el potasio en el cálculo)[1, 12, 13]. Como la albúmina es un anión, a menudo se mide y emplea para determinar el IA en personas con niveles reducidos de albúmina. Por cada disminución de 1 g/dl en la concentración plasmática de albúmina, debe añadirse un factor de corrección al intervalo que se calcula con la fórmula: $IA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$[7, 14]. Por lo general, el intervalo aniónico se utiliza para diagnosticar las causas de acidosis metabólica[4, 15]. En afecciones como acidosis láctica y cetoacidosis secundarias a concentraciones altas de ácidos metabólicos se encuentra un nivel incrementado[1, 13]. Un IA bajo se observa en padecimientos que producen una disminución de los aniones no medidos (sobre todo albúmina) o un aumento de los cationes no medidos. Esto

último puede presentarse en hiperpotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia, intoxicación por litio o mieloma múltiple, en el que se produce una cantidad anómala de inmunoglobulina[10].

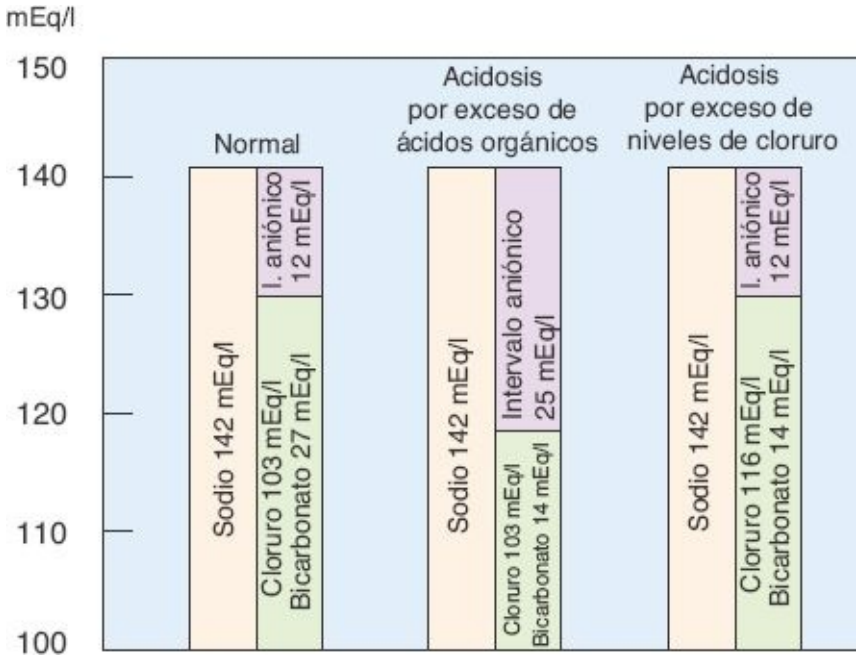


FIGURA 40-6 • Intervalo aniónico en la acidosis debida a exceso de ácidos metabólicos y exceso de niveles de cloruro plasmático. Los aniones no medidos como fosfatos, sulfatos y ácidos orgánicos incrementan el intervalo aniónico porque reemplazan bicarbonato. Esto asume que no hay ningún cambio en el contenido de sodio.

El intervalo aniónico de la orina es útil como herramienta diagnóstica[13]. Las determinaciones urinarias de electrolito no incluyen bicarbonato. En su lugar, el intervalo aniónico de la orina emplea la diferencia entre los cationes (Na^+ y K^+) y aniones (Cl^-) mensurables para proporcionar un estimado de la excreción de ion amonio (NH_4^-)[13]. Ya que el amonio es un catión, el valor del intervalo aniónico se vuelve más negativo cuando el nivel de ion amonio se incrementa. En personas normales que secretan 20 mmol a 40 mmol de amonio por litro, el intervalo aniónico de la orina es cercano a cero, lo que representa electroneutralidad. En la acidosis metabólica, la cantidad medida de NH_4^- debe aumentar si la excreción renal de H^+ está intacta; como resultado, el intervalo aniónico de la orina se vuelve más negativo.

EN

RESUMEN

La función corporal normal depende de la regulación precisa del equilibrio acidobásico. El pH del LEC normalmente se mantiene dentro del intervalo fisiológico estrecho de 7,35 a 7,45. Los procesos metabólicos producen ácidos metabólicos fijos o no volátiles que deben amortiguarse y eliminarse del organismo. El ácido no volátil, H_2CO_3, está en equilibrio con el CO_2 disuelto, que se elimina a través de los pulmones. Los ácidos metabólicos no volátiles, que se derivan sobre todo del metabolismo de proteínas y el metabolismo incompleto de carbohidratos y grasas, se excretan por los riñones. Es la relación de la concentración entre HCO_3^- y CO_2 disuelto (concentración de H_2CO_3) la que determina el pH de los LEC. Cuando esta relación es 20:1, el pH es 7,4.

La capacidad del cuerpo para mantener el

pH dentro del intervalo fisiológico normal depende de los mecanismos respiratorios y renales, y de las soluciones amortiguadoras químicas en el LIC y el LEC, de los que el más importante es el sistema amortiguador HCO_3^-. La regulación respiratoria del pH es rápida pero no regresa el pH por completo a su valor normal. Los riñones contribuyen a la regulación del pH al eliminar iones H^+, conservar iones HCO_3^- y producir nuevos iones HCO_3^-. En el proceso de eliminación de H^+, se utilizan los sistemas amortiguadores fosfato y amoníaco. La distribución de cationes intercambiables (K^+ y H^+) y aniones (Cl^- y HCO_3^-) también afecta el pH corporal.

Las pruebas de laboratorio que se emplean para valorar el equilibrio acidobásico incluyen mediciones de gas sanguíneo arterial, contenido de CO_2 y niveles de HCO_3^-, exceso o déficit de base y el intervalo

aniónico. El exceso o déficit de base describe la cantidad de un ácido fijo o base que debe agregarse a una muestra de sangre para alcanzar un pH de 7,4. El intervalo aniónico describe la diferencia entre la concentración plasmática del catión principal medido (Na^+) y la suma de los aniones (Cl^- y HCO_3^-). Esta diferencia representa la concentración de aniones no medidos, como fosfatos, sulfatos y ácidos orgánicos, que están presentes. El intervalo aniónico de la orina utiliza la diferencia entre los cationes (Na^+ y K^+) y los aniones (Cl^-) mensurables para proporcionar un estimado de la excreción de ion amonio (NH_4^-) y la capacidad renal para eliminar el exceso de H^+.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir *acidosis metabólica, alcalosis metabólica, acidosis respiratoria* y *alcalosis respiratoria*.
- Describir las causas frecuentes de acidosis metabólica y respiratoria, y alcalosis metabólica y respiratoria.

- Contrastar y comparar las manifestaciones clínicas y tratamientos de acidosis metabólica y respiratoria, y alcalosis metabólica y respiratoria.

Los términos *acidosis* y *alcalosis* describen los padecimientos clínicos que surgen como resultado de cambios en las concentraciones de CO_2 y HCO_3^- disueltos. Un álcali representa una combinación de uno o más metales alcalinos como sodio o potasio con un ion muy básico como un ion hidroxilo (OH^-). El bicarbonato de sodio es el álcali principal en el LEC. Aunque las definiciones difieren un poco, los términos *álcali* y *base* a menudo se emplean de modo intercambiable. Por consiguiente, el término *alcalosis* significa lo opuesto a *acidosis*. De ordinario, los desequilibrios acidobásicos producen acidosis. La alcalosis suele ser compensatoria[6].

TABLA 40-1 RESUMEN DE TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES Y SUS RESPUESTAS COMPENSATORIAS

DESEQUILIBRIO ACIDOBÁSICO	TRASTORNO PRIMARIO	COMPENSACIÓN RESPIRATORIA Y RESPUESTA PREDICHA*	COMPENSACIÓN RENAL Y RESPUESTA PREDICHA*†
Acidosis metabólica	↓ pH y HCO_3^- HCO_3^- <22 mEq/l	↑ ventilación y ↓ PCO_2 *1 mEq/l* ↓ HCO_3^- → *1 a 1,2 mm Hg* ↓ PCO_2	↑ excreción de H^+ ↑ reabsorción de HCO_3^- si no hay enfermedad renal
Alcalosis metabólica	↑ pH y HCO_3^- HCO_3^- >26 mEq/l	↓ ventilación y ↑ PCO_2 *1 mEq/l* ↑ HCO_3^- → *0,7 mm Hg* ↑ PCO_2	↓ excreción de H^+ y ↓ reabsorción de HCO_3^- si no hay enfermedad renal
Acidosis respiratoria	↓ pH y ↑ PCO_2 PCO_2 >45 mm Hg	Ninguna	↑ excreción de H^+ ↑ reabsorción de HCO_3^- si no hay enfermedad renal *Aguda: 1 mm Hg* ↑ PCO_2 → *0,1 mEq/l* ↑ HCO_3^- *Crónica: 1 mm Hg* ↑ PCO_2 → *0.3 mEq/l* ↑ HCO_3^-
Alcalosis respiratoria	↑ pH y ↓ PCO_2 PCO_2 <35 mm Hg	Ninguna	↓ excreción de H^+ y ↓ reabsorción de HCO_3^- *Aguda: 1 mm Hg* ↓ PCO_2 → *0,2 mEq/l* ↓ HCO_3^- *Crónica: 1 mm Hg* ↓ PCO_2 → *0,4 mEq/l* ↓ HCO_3^-

Nota: las respuestas compensatorias predichas están en *cursivas*.
*Si los valores sanguíneos son los mismos que los valores compensatorios predichos, está presente un trastorno acidobásico simple; si los valores son diferentes, está presente un trastorno mixto acidobásico[16].
†Compensación renal aguda se refiere a una duración de minutos a varias horas; compensación renal crónica designa una duración de varios días[16].

Trastornos acidobásicos metabólicos o respiratorios

Hay 2 tipos de trastornos acidobásicos: metabólico y respiratorio (tabla 40-1). Los *trastornos metabólicos* producen una alteración en la concentración plasmática de HCO_3^- y son resultado de la adición o pérdida de ácido o álcali no volátil del LEC. Una reducción de pH debida a una disminución de HCO_3^- se llama *acidosis metabólica* y una elevación del pH secundaria a niveles

incrementados de HCO_3^- se denomina *alcalosis metabólica*. Los *trastornos respiratorios* conllevan una alteración de la PCO_2, que refleja incremento o disminución de la ventilación alveolar. La *acidosis respiratoria* se caracteriza por un descenso del pH, que refleja una disminución de la ventilación y un incremento de PCO_2. La *alcalosis respiratoria* implica un incremento de pH que es consecuencia de un aumento de la ventilación alveolar y una disminución de PCO_2.

Mecanismos compensatorios

Por lo general, acidosis y alcalosis implican un *fenómeno primario* o *iniciador* y un *estado compensatorio* o *adaptativo* que se deriva de mecanismos homeostáticos que intentan corregir o evitar grandes cambios de pH. Por ejemplo, una persona podría tener acidosis metabólica primaria como resultado de sobreproducción de cetoácidos y alcalosis respiratoria debida a un incremento compensatorio de la ventilación (tabla 40-1).

Los mecanismos compensatorios constituyen un medio para controlar el pH cuando la corrección es imposible o no puede lograrse de inmediato. Con frecuencia, los mecanismos compensatorios son medidas temporales que permiten la supervivencia mientras el cuerpo intenta corregir el trastorno primario. La compensación requiere el empleo de mecanismos que son diferentes de los que causaron el trastorno primario. Por ejemplo, los pulmones no pueden compensar la acidosis respiratoria ocasionada por enfermedad pulmonar ni los riñones pueden compensar la acidosis metabólica resultante de enfermedad renal crónica. No obstante, el cuerpo puede emplear mecanismos renales para compensar cambios de pH inducidos por problemas respiratorios y puede emplear mecanismos respiratorios para compensar los cambios inducidos por el metabolismo en el equilibrio acidobásico. Como los mecanismos compensatorios se vuelven más efectivos con el tiempo, a menudo hay diferencias entre el nivel de cambio de pH que se presenta en los trastornos acidobásicos agudos y crónicos. Existe una distinción entre trastornos acidobásicos respiratorios crónicos, pero no para trastornos acidobásicos metabólicos[3]. Esta diferencia se debe al hecho de que la compensación renal para un trastorno respiratorio podría tomar días, pero la compensación respiratoria para un trastorno metabólico se da dentro de minutos a horas[3].

Trastornos acidobásicos simples o mixtos

Hasta aquí se han analizado los trastornos acidobásicos como si existieran como un solo trastorno primario como la acidosis metabólica, que se acompaña de una respuesta compensatoria predicha (es decir, hiperventilación y alcalosis respiratoria). Sin embargo, no es infrecuente que las personas experimenten más de un trastorno primario o un trastorno mixto[3, 16]. Por ejemplo, una persona podría presentarse con una baja concentración plasmática de HCO_3^- debida a acidosis metabólica y una PCO_2 alta secundaria a enfermedad pulmonar crónica. Los valores para las respuestas compensatorias renales o respiratorias predichas pueden emplearse en el diagnóstico de estos trastornos acidobásicos mixtos[3] (tabla 40-1). Si los valores para la respuesta compensatoria caen fuera de los valores plasmáticos predichos, puede concluirse que hay más de un trastorno (es decir, un trastorno mixto). Ya que la respuesta respiratoria a cambios de HCO_3^- tiene lugar casi de inmediato, hay sólo una respuesta compensatoria predicha para los trastornos acidobásicos metabólicos primarios. Esto contrasta con los trastornos respiratorios primarios, que tienen 2 intervalos de valores predichos, uno para la respuesta aguda y otro para la respuesta crónica. La compensación renal toma varios días para ser por completo efectiva. La respuesta compensatoria aguda representa los niveles de HCO_3^- antes que la compensación renal se presente y la respuesta crónica después de que ocurrió. Así, los va-lores para el pH plasmático tienden a ser más normales en la fase crónica.

PUNTOS CLAVE

DESEQUILIBRIO METABÓLICO ACIDOBÁSICO

- La acidosis metabólica puede definirse como una disminución plasmática de HCO_3^- y pH que es causada por exceso de producción o acumulación de ácidos fijos o pérdida de ion HCO_3^-. Las respuestas compensatorias incluyen incremento de la ventilación y eliminación de CO_2, y reabsorción y generación de bicarbonato por el riñón.
- La alcalosis metabólica puede definirse como un incremento plasmático de HCO_3^- y pH que es iniciado por pérdida excesiva de ion H^+ o ganancia de HCO_3^- y mantenido por padecimientos que deterioran la capacidad renal para excretar el exceso de ion HCO_3^-.

Las respuestas compensatorias incluyen reducción de la frecuencia respiratoria con retención de PCO_2 e incremento de la eliminación de HCO_3^- por el riñón.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica conlleva un descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- junto con una disminución de pH. En la acidosis metabólica, el cuerpo compensa la disminución de pH incrementando la frecuencia respiratoria en un esfuerzo por disminuir los niveles de PCO_2 y H_2CO_3. Puede esperarse que la PCO_2 disminuya 1 mm Hg a 1,5 mm Hg por cada disminución de 1 mEq/l de HCO_3^- [3, 17].

Etiología

La acidosis metabólica puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

1. Mayor producción de ácidos metabólicos fijos o ingestión de ácidos fijos como el ácido salicílico.
2. Incapacidad renal para excretar los ácidos fijos producidos por el metabolismo normal.
3. Pérdida excesiva de bicarbonato a través de los riñones o el tubo digestivo.
4. Incremento de la concentración plasmática del ion cloruro[5] (Cl^-).

El intervalo aniónico es útil para determinar la causa de la acidosis metabólica (recuadro 40-1). La presencia de ácidos metabólicos en exceso produce un incremento del intervalo aniónico cuando la sal sódica del ácido ofensor (p. ej., lactato de sodio) reemplaza el bicarbonato. La diarrea es la causa más frecuente de acidosis metabólica con IA normal[1]. Cuando la acidosis es resultado de incremento de las concentraciones plasmáticas de Cl^- (p. ej., acidosis hiperclorémica), el intervalo aniónico permanece también dentro de los niveles normales. La regla nemotécnica MUDPILES puede emplearse para recordar las causas más comunes de acidosis con IA alto (metanol, uremia, cetoacidosis diabética, paraldehído, isoniacida, ácido láctico, etanol [etilenglicol] y salicilatos [inanición])[18]. Las causas de la acidosis metabólica

se resumen en la tabla 40-2.

Acidosis láctica. La acidosis láctica aguda es el tipo más común de acidosi s metabólica en personas hospitalizadas y se desarrolla cuando hay producción excesiva o eliminación reducida de ácido láctico de la sangre[7]. El ácido láctico se produce mediante el metabolismo anaeróbico de la glucosa. La mayoría de casos de acidosis láctica se debe a aporte inadecuado de oxígeno, como en el *shock* o el paro cardíaco[7, 19]. Tales padecimientos no sólo incrementan la producción de ácido láctico, sino que tienden a deteriorar su eliminación como resultado de perfusión hepática y renal insuficiente. Las tasas de mortalidad son altas para personas con acidosis láctica debido a *shock* o hipoxia tisular[20]. A menudo, la septicemia grave también se relaciona con acidosis láctica[21]. La acidosis láctica puede presentarse durante períodos de ejercicio intenso en los que las necesidades metabólicas de los músculos exceden su capacidad aeróbica para producir ATF, lo que causa que reviertan el metabolismo anaeróbico y la producción de ácido láctico[19].

RECUADRO 40-1 EL INTERVALO ANIÓNICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ACIDOSIS METABÓLICA

Intervalo aniónico reducido (< 8 mEq/l)[13]

Hipoalbuminemia (disminución de aniones no medidos).
Mieloma múltiple (incrementos de aniones no medidos).
Incremento de cationes no medidos (hiperpotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia, intoxicación con litio).

Intervalo aniónico incrementado (< 16 mEq/l)[13]

Presencia de anión metabólico no medido.
Cetoacidosis diabética.
Acidosis láctica.
Inanición.
Insuficiencia renal.

Presencia de fármaco o anión químico.
Envenenamiento por salicilato.
Envenenamiento por metanol.
Envenenamiento por etilenglicol.

Intervalo aniónico normal (8 mEq/l-16 mEq/l)[13]
Pérdida de bicarbonato.
Diarrea.
Pérdida de líquido pancreático.
Ileostomía (no adaptada).
Retención de cloruro.
Acidosis tubular renal.
Vejiga ileal.
Nutrición parenteral (arginina, histidina y lisina).

TABLA 40-4 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ACIDOSIS METABÓLICA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Exceso de ácidos metabólicos (intervalo aniónico incrementado)	**pH sanguíneo, HCO_3^-, CO_2**
Producción excesiva de ácidos metabólicos	pH disminuido
Acidosis láctica (p. ej., ejercicio extenuante)	HCO_3^- (primario) disminuido
Cetoacidosis diabética	PCO_2 (compensatoria) disminuida
Cetoacidosis alcohólica	**Función gastrointestinal**
Ayuno e inanición	Anorexia
Envenenamiento (p. ej., isoniacida, salicilato, metanol, paraldehído, etilenglicol)	Náuseas y vómito
Eliminación deteriorada de ácidos metabólicos	Dolor abdominal
Insuficiencia renal o disfunción	**Función neural**
Acidosis urémica (p. ej., insuficiencia renal grave)	Debilidad
Pérdida excesiva de bicarbonato (intervalo aniónico normal)	Letargo
Pérdida de secreciones intestinales	Malestar general
Diarrea (grave)	Confusión
Succión intestinal	Estupor
Fístula intestinal o biliar	Coma
Pérdidas renales incrementadas	Depresión de las funciones vitales
Acidosis tubular renal	**Función cardiovascular**
Tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica	Vasodilatación periférica
Hipoaldosteronismo	Frecuencia cardíaca disminuida
Niveles incrementados de cloruro (intervalo aniónico normal)	Arritmias cardíacas
Reabsorción excesiva de cloruro por el riñón	**Piel**
Infusiones de cloruro de sodio	Caliente y ruborizada
Tratamiento con cloruro de amonio	**Sistema esquelético**
Hiperalimentación parenteral	Enfermedad ósea (p. ej., acidosis crónica)
	Signos de compensación
	Frecuencia incrementada y profundidad de respiración (es decir, respiración de Kussmaul)
	Hiperpotasemia
	Orina ácida
	Incremento de amoníaco en la orina

La acidosis láctica se relaciona con trastornos en los que la hipoxia tisular no parece estar presente. Se ha descrito en personas con leucemia, linfomas y otros cánceres; aquellas con diabetes mal controlada; y en quienes tienen insuficiencia hepática grave[7]. Los mecanismos que causan acidosis láctica en estas afecciones se entienden muy poco. Algunos padecimientos como las neoplasias pueden producir incrementos locales del metabolismo tisular y la producción de lactato, o interferir con el flujo sanguíneo a células no cancerosas.

Diversos fármacos producen acidosis láctica mortal al inhibir la función mitocondrial. Estos medicamentos incluyen los antidiabéticos biguanida (metformina)[19, 22] y los inhibidores nucleósidos antirretrovirales de la transcriptasa inversa (NRTI, por siglas en inglés) (p. ej., zidovudina [AZT])

que se emplean para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)[19].

Una forma relativamente rara de acidosis láctica, llamada acidosis láctica-D, puede presentarse en personas con trastornos intestinales que implican la generación y absorción de ácido láctico-d (el ácido láctico l es la causa usual de acidosis láctica)[23] Se observa más comúnmente en personas sometidas a intervención quirúrgica de derivación yeyunoileal para el tratamiento de la obesidad o quienes tienen síndrome de intestino corto, en el que la absorción de carbohidratos en el intestino delgado está afectada[23]. En estos casos, el carbohidrato no absorbido se libera al colon, donde se convierte en ácido láctico-d mediante un crecimiento excesivo de anaeróbicos grampositivos. Las personas con acidosis láctica-D experimentan períodos episódicos de acidosis metabólica que a menudo surgen al ingerir una comida con alto contenido de carbohidratos. Las manifestaciones neurológicas incluyen confusión, ataxia cerebelosa, habla inarticulada y pérdida de memoria. Es posible que se quejen de que se sienten (o parecen) intoxicados. El tratamiento incluye la administración de agentes antimicrobianos para disminuir el número de microorganismos productores de ácido láctico-d en el intestino junto con una dieta baja en carbohidratos.

Cetoacidosis. Los cetoácidos (es decir, ácido acetoacético y β-hidroxibutírico), que se producen en el hígado a partir de ácidos grasos, son la fuente de combustible para muchos tejidos corporales. Una sobreproducción de cetoácidos tiene lugar cuando las reservas de carbohidratos son inadecuadas o cuando el cuerpo no puede utilizar los carbohidratos disponibles como combustible. En estas condiciones, los ácidos grasos se movilizan del tejido adiposo y se liberan en el hígado, donde se convierten en cetonas. La cetoacidosis se desarrolla cuando la producción de cetona en el hígado excede el empleo tisular[4].

La causa más común de cetoacidosis es la diabetes mellitus no controlada, en la que una insuficiencia de insulina conduce a la liberación de ácidos grasos de células adiposas con producción subsecuente de exceso de cetoácidos[2, 7]. La cetoacidosis también puede desarrollarse como resultado de ayuno o privación de alimento, durante la cual la falta de carbohidratos produce un estado autolimitado de cetoacidosis[4, 12].

Las cetonas se forman durante la oxidación de alcohol, un proceso que se efectúa en el hígado. Una afección llamada *cetoacidosis alcohólica* puede desarrollarse en personas que consumen alcohol en exceso y puede ser

clínicamente mortal[4, 24]. Por lo general, sigue a la ingesta prolongada de alcohol, en particular si se acompaña de baja ingesta alimentaria y vómito, cuyo resultado es el empleo de ácidos grasos como fuente de energía. La hipoglucemia secundaria a inhibición de la síntesis de glucosa inducida por el alcohol (es decir, gluconeogénesis) y la eliminación deteriorada de cetonas por los riñones como resultado de la deshidratación pueden intensificar la formación de cetonas. Un déficit de volumen de LEC causado por vómito e ingesta reducida de líquidos a menudo contribuye a la acidosis. Muchos otros factores, como incrementos de las concentraciones de cortisol, hormona del crecimiento, glucagon y catecolaminas, median la liberación de ácidos grasos libres y, por lo tanto, contribuyen al desarrollo de cetoacidosis alcohólica.

Toxicidad por salicilatos. Los salicilatos son otra fuente potencial de ácidos metabólicos. El ácido acetilsalicílico (aspirina) se absorbe fácilmente en el estómago y el intestino delgado, y luego se convierte con rapidez en ácido salicílico en el cuerpo[4, 24]. Aunque el ácido acetilsalicílico es la causa más común de toxicidad por salicilatos, otras preparaciones de salicilatos como salicilato de metilo, salicilato de sodio y ácido salicílico podrían producir efectos similares. La sobredosis de salicilatos causa efectos tóxicos graves, incluso la muerte. La ingestión aguda, con base en el peso, de 150 mg/kg o 6,5 g de ácido acetilsalicílico requiere enviar al paciente a la sala de urgencias para evitar una fatalidad[25].

Diversas alteraciones acidobásicas se presentan con la toxicidad por salicilatos. Los salicilatos cruzan la barrera hematoencefálica y estimulan de modo directo el centro respiratorio, causando hiperventilación y alcalosis respiratoria. Los riñones compensan mediante la secreción de mayores cantidades de HCO_3^-, K^+ y Na^+, lo que contribuye al desarrollo de acidosis metabólica. Los salicilatos también interfieren con el metabolismo de carbohidratos, con producción de ácidos metabólicos resultante.

Uno de los tratamientos para la toxicidad por salicilatos es la *alcalinización* del plasma. El ácido salicílico, un ácido débil, existe en equilibrio con el anión salicilato alcalino. El ácido salicílico es tóxico debido a su capacidad para cruzar membranas celulares y entrar a las células del cerebro. El anión salicilato cruza las membranas de forma insuficiente y es menos tóxico. Con la alcalinización del LEC, la relación entre ácido salicílico y salicilato se reduce en gran medida. Esto permite que el ácido salicílico salga de las células hacia el LEC a lo largo de un gradiente de concentración. La eliminación renal de salicilatos sigue un patrón similar cuando la orina se

alcaliniza.

Toxicidad por metanol y etilenglicol. La ingestión de metanol y etilenglicol da lugar a la producción de ácidos metabólicos y causa acidosis metabólica. Ambos producen un intervalo osmolar debido a su tamaño pequeño y propiedades osmóticas. El metanol (alcohol de madera) es un componente de la goma laca, el barniz, las soluciones de descongelación y otros productos comerciales. Una persona adicta al alcohol a veces lo consume como sustituto del etanol[4]. El metanol puede absorberse por la piel o el tubo digestivo, o inhalarse a través de los pulmones. Una dosis tan pequeña como 10 ml es tóxica[18]. Además de acidosis metabólica, el metanol causa toxicidad grave al nervio óptico y el sistema nervioso central. El daño al sistema orgánico se presenta después de un período de 24 h en el que el metanol se convierte en formaldehído y ácido fórmico.

El *etilenglicol* es un disolvente que se encuentra en productos que van desde anticongelantes y soluciones descongelantes hasta limpiadores de alfombras y telas. Tiene un sabor dulce y es embriagador, factores que contribuyen a su abuso potencial. El etilenglicol es la causa principal de muerte por un agente químico en Estados Unidos[12]. Se absorbe con rapidez desde el intestino, lo que hace que el tratamiento con lavado gástrico y jarabe de ipecacuana sea ineficaz. La acidosis tiene lugar conforme el etilenglicol se convierte en ácido oxálico y láctico. Las manifestaciones de toxicidad por etilenglicol se presentan en 3 etapas:

1. Síntomas neurológicos que van desde borrachera hasta coma, los cuales aparecen durante las primeras 12 h.
2. Trastornos cardiorrespiratorios como taquicardia y edema pulmonar.
3. Dolor abdominal e insuficiencia renal aguda causada por taponamiento de túbulos con cristales de oxalato (del exceso de producción de ácido oxálico)[12].

La enzima *deshidrogenasa de alcohol* metaboliza metanol y etilenglicol hacia sus metabolitos tóxicos. Ésta es la misma enzima que se utiliza en el metabolismo del etanol. Debido a que la deshidrogenasa tiene una mayor afinidad por el etanol que por el metanol o el etilenglicol, el etanol intravenoso u oral se emplea como antídoto para la intoxicación por metanol y etilenglicol. También se emplean la expansión del volumen extracelular y la hemodiálisis. La U. S. Food and Drug Administration aprobó femepizol como antídoto para la intoxicación por metanol y etilenglicol[26]. De manera similar

al etanol, se cree que actúa como inhibidor de la deshidrogenasa de alcohol, con lo que previene la formación de metabolitos tóxicos de etilenglicol.

Función renal disminuida. La enfermedad renal crónica es la causa más común de acidosis metabólica crónica. En condiciones normales, los riñones conservan HCO_3^- y secretan iones H^+ hacia la orina como medio para regular el equilibrio acidobásico. En la enfermedad renal crónica, hay pérdida de la función glomerular y tubular, con retención de residuos de nitrógeno y ácidos metabólicos. El efecto más notable de estos cambios se observa en el sistema musculoesquelético. En un padecimiento llamado *acidosis tubular renal*, la función glomerular es normal, pero la secreción tubular de H^+ o la reabsorción de HCO_3^- son anómalas[27].

Pérdidas de bicarbonato incrementadas. Las pérdidas incrementadas de HCO_3^- tienen lugar con la pérdida de líquidos corporales ricos en bicarbonato o el deterioro de la conservación de HCO_3^- por el riñón. Las secreciones intestinales tienen una alta concentración de HCO_3^-. En consecuencia, la pérdida excesiva de HCO_3^- se presenta en la diarrea grave; drenaje de intestino delgado, pancreático o de fístula biliar; drenaje de ileostomía; y succión intestinal. En la diarrea de origen microbiano, HCO_3^- también se secreta en el intestino como una forma de neutralizar los ácidos metabólicos producidos por los microorganismos que causan la diarrea. La creación de una vejiga ileal, que se efectúa para afecciones como vejiga neurógena o extirpación quirúrgica de la vejiga por cáncer, implica la implantación de uréteres en un asa aislada y corta del íleo que sirve como un conducto para la acumulación de orina. Con este procedimiento, el tiempo de contacto entre la orina y la vejiga ileal suele ser demasiado corto para el intercambio significativo de aniones y HCO_3^- se pierde en la orina[28].

Acidosis hiperclorémica. La acidosis hiperclorémica se observa cuando los niveles de Cl^- se incrementan. Como Cl^- y HCO_3^- son aniones intercambiables, el HCO_3^- plasmático disminuye cuando hay un incremento de Cl^-. La acidosis hiperclorémica puede desarrollarse como resultado de tratamiento con fármacos que contienen cloruro (es decir, cloruro de sodio, soluciones de hiperalimentación de aminoácidos-cloruro y cloruro de amonio). El cloruro de amonio se descompone en NH_4^+ y Cl^-. El ion amonio

se convierte en urea en el hígado, dejando el Cl^- libre para reaccionar con H^+ y formar HCl. La administración de cloruro de sodio intravenoso o soluciones de hiperalimentación parenteral que contienen una combinación de aminoácidos-cloruro pueden causar acidosis de una manera similar[15]. En la acidosis hiperclorémica, el intervalo aniónico permanece dentro de la normalidad, mientras que los niveles plasmáticos de Cl^- se incrementan y los de HCO_3^- disminuyen.

Manifestaciones clínicas

La acidosis metabólica se caracteriza por la disminución del pH (< 7,35) y los niveles de HCO_3^- (<22 mEq/l) debida a ganancia de H^+ o pérdida de HCO_3^-. Por lo general, la acidosis produce un incremento compensatorio de la frecuencia respiratoria con una disminución de PCO_2.

Las manifestaciones clínicas de la acidosis metabólica caen en 3 categorías:

1. Signos y síntomas del trastorno que causan acidosis.
2. Cambios en la función corporal relacionados con el reclutamiento de mecanismos compensatorios.
3. Alteraciones de la función cardiovascular, neurológica y musculoesquelética resultantes de la disminución de pH (tabla 40-2).

Los signos y síntomas de la acidosis metabólica suelen comenzar a aparecer cuando la concentración plasmática de HCO_3^- cae a 20 mEq/l o menos. Una caída de pH a menos de 7,1 a 7,2 puede reducir el gasto cardíaco y predisponer a arritmias cardíacas potencialmente mortales[7].

La acidosis metabólica pocas veces es un trastorno primario. Casi siempre se desarrolla durante el curso de otra enfermedad[4]. Las manifestaciones de acidosis metabólica a menudo se superponen a los síntomas del problema de salud contribuyente. Con cetoacidosis diabética, que es una causa común de acidosis metabólica, hay un incremento de la glucosa en la sangre y la orina, y un olor característico de cetonas en el aliento. En la acidosis metabólica que acompaña a la enfermedad renal crónica, los niveles de nitrógeno ureico en sangre se elevan y otras pruebas de la función renal dan resultados anómalas.

Las manifestaciones clínicas relacionadas con los mecanismos respiratorio y renal compensatorios suelen verse en etapas tempranas de la acidosis metabólica. En situaciones de acidosis metabólica aguda, el sistema

respiratorio compensa la disminución de pH incrementando la ventilación para reducir la PCO_2. Esto se realiza por medio de respiraciones profundas y rápidas. En la cetoacidosis diabética, este patrón de respiración se denomina *respiración de Kussmaul*. Para fines descriptivos, puede decirse que la respiración de Kussamaul se asemeja a la hiperapnea del ejercicio: la persona respira como si hubiese estado corriendo. Podría haber quejas de dificultad para respirar o disnea con el esfuerzo. Con la acidosis grave, la disnea puede presentarse aun en reposo. La compensación respiratoria de la acidosis aguda tiende a ser un poco mayor que la de la acidosis crónica. Cuando la función renal es normal, la excreción de H^+ se incrementa de inmediato en respuesta a la acidosis y la orina se vuelve más ácida.

Los cambios de pH tienen un efecto directo en la función corporal que puede producir signos y síntomas comunes para la mayoría de los tipos de acidosis metabólica, sin importar la causa. Las personas con acidosis metabólica a menudo refieren debilidad, fatiga, malestar general y cefalea intensa. También pueden tener anorexia, náuseas, vómito y dolor abdominal. La turgencia tisular se afecta y la piel se seca cuando el déficit de líquido acompaña a la acidosis. En personas con diabetes mellitus no diagnosticada, náuseas, vómito y síntomas abdominales pueden malinterpretarse como secundarios a gripe gastrointestinal u otra enfermedad abdominal, como apendicitis. La acidosis deprime la excitabilidad neuronal y disminuye el enlace de calcio a proteínas plasmáticas, así que más calcio libre está disponible para disminuir la actividad neuronal. Conforme la acidosis avanza, el nivel de conciencia disminuye y se manifiestan estupor y coma. Con frecuencia, la piel se calienta y ruboriza porque los vasos sanguíneos en la piel se vuelven menos sensibles a la estimulación del sistema nervioso simpático y pierden su tono.

Cuando el pH cae a 7,1 a 7,2, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco disminuyen, el corazón se vuelve menos sensible a las catecolaminas (es decir, adrenalina y noradrenalina) y pueden presentarse arritmias, aun arritmias ventriculares mortales. La disminución de la función ventricular puede ser en particular importante para perpetuar la acidosis láctica inducida por *shock* y es posible que se requiera corrección parcial de la acidemia antes que la perfusión tisular pueda restablecerse[12].

La acidemia crónica, como en la insuficiencia renal crónica, puede causar diversos problemas musculoesqueléticos, algunos de los cuales son resultado de la liberación de calcio y fosfato durante el amortiguamiento óseo del exceso de iones H^+ [17]. De particular importancia es la alteración del desarrollo

de los niños. En lactantes y niños, la acidemia puede relacionarse con diversos síntomas inespecíficos como anorexia, pérdida de peso, debilidad muscular y apatía. Es posible que la debilidad muscular y la apatía sean consecuencia de alteraciones en el metabolismo muscular.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis metabólica se centra en corregir la afección que causó el trastorno y restablecer los líquidos y electrolitos que salieron del cuerpo. El consumo de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) complementario es el pilar del tratamiento para algunas formas de acidosis con intervalo aniónico normal[17]. Sin embargo, su administración para tratar la acidosis metabólica con intervalo aniónico incrementado es controversial[17]. En la mayoría de las personas con *shock* circulatorio, paro cardíaco o septicemia, la provisión de oxígeno deteriorada es la causa principal de acidosis láctica. En estas situaciones, la administración de grandes cantidades de $NaHCO_3$ no mejora el aporte de oxígeno. Con acidosis láctica, se requieren medidas terapéuticas para mejorar la perfusión tisular, y con acidosis relacionada con septicemia, el tratamiento de la infección es esencial[17].

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica es un trastorno sistémico causado por un incremento del pH plasmático debido a un exceso primario de HCO_3^- [1, 8, 15]. Se informa como el segundo trastorno acidobásico más frecuente en adultos hospitalizados, que explica cerca del 32% de los trastornos acidobásicos[7].

Etiología

La alcalosis metabólica puede deberse a factores que generan una pérdida de ácidos fijos o una ganancia de bicarbonato y a los que mantienen la alcalosis al interferir con la excreción del exceso de bicarbonato (tabla 40-3). Incluyen:

1. Ganancia de base por vía oral o intravenosa.
2. Pérdida de ácidos fijos desde el estómago.
3. Mantenimiento de los niveles incrementados de bicarbonato por contracción del volumen de LEC, hipopotasemia e hipocloremia.

Carga de exceso de base. Puesto que el riñón normal es en extremo eficiente para excretar bicarbonato, la ingesta de exceso de base rara vez causa alcalosis

metabólica crónica importante. Por otro lado, la alcalosis aguda transitoria es una ocurrencia bastante común durante o justo después de la ingesta oral excesiva de antiácidos que contienen bicarbonato (p. ej., Alka-Seltzer®) o de la infusión intravenosa de $NaHCO_3$ o equivalente de base (p. ej., acetato en soluciones de hiperalimentación, lactato en Ringer con lactato y citrato en transfusiones sanguíneas). Un padecimiento denominado *síndrome de leche y alcalinos* es una afección en la que la ingestión crónica de leche o antiácidos de carbonato de calcio produce hipercalcemia y alcalosis metabólica. En este caso, los antiácidos elevan la concentración plasmática de HCO_3^-, mientras que la hipercalcemia impide la excreción urinaria de HCO_3^-. La causa más común en el presente es la administración de carbonato de calcio como aglutinante de fosfato para personas con enfermedad renal crónica[29].

TABLA 40-3 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ALCALOSIS METABÓLICA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Ganancia excesiva de bicarbonato o álcali	**pH sanguíneo, HCO_3^-, CO_2**
Ingestión o administración de $NaHCO_3$	pH incrementado
Administración de soluciones de hiperalimentación que contienen acetato	HCO_3^- (primario) incrementado
Administración de soluciones parenterales que contienen lactato	PCO_2 (compensatoria) incrementada
Administración de transfusiones sanguíneas que contienen citrato	**Función neural**
Pérdida excesiva de iones hidrógeno	Confusión
Vómito	Reflejos hiperactivos
Succión gástrica	Tetania
Bulimia nerviosa	Convulsiones
Déficit de potasio (grave)	**Función cardiovascular**
Terapia diurética	Hipotensión
Hiperaldosteronismo	Arritmias
Síndrome de leche y alcalinos	**Función respiratoria**
Retención incrementada de bicarbonato	Acidosis respiratoria debido a frecuencia respiratoria reducida
Pérdida de cloruro con retención de bicarbonato	**Signos compensatorios**
Contracción de volumen	Frecuencia reducida y profundidad de respiración
Pérdida de líquidos corporales	pH de orina incrementado
Terapia diurética	

Pérdida de ácido fijo. La pérdida de ácidos fijos ocurre de modo principal a

través de la pérdida de ácido del estómago y de cloruro en la orina. El vómito y la eliminación de secreciones gástricas por succión nasogástrica son causas frecuentes de alcalosis metabólica en personas muy enfermas u hospitalizadas. Las secreciones gástricas contienen altas concentraciones de HCl y concentraciones más bajas de cloruro de potasio (KCl). Cuando Cl^- es tomado de la sangre y secretado hacia el estómago, es sustituido por HCO_3^-. Así, la pérdida de secreciones gástricas a través de vómito o succión gástrica es una causa frecuente de alcalosis metabólica. El agotamiento del volumen de LEC acompañante, la hipocloremia y la hipopotasemia sirven para mantener la alcalosis metabólica incrementando la absorción de HCO_3^- por los riñones (figura 40-7).

Los diuréticos de asa (p. ej., furosemida) y tiacídicos (p. ej., hidroclorotiacida) suelen relacionarse con alcalosis metabólica, cuya gravedad varía de forma directa con el grado de diuresis. La contracción de volumen y la pérdida de H^+ en la orina contribuyen al problema. Esta última se debe sobre todo a secreción incrementada de H^+ en el túbulo distal resultante de una interacción entre el incremento inducido por diuréticos del aporte de Na^+ al túbulo distal y el conducto colector, donde la excreción acelerada de H^+ y K^+ tiene lugar, y un aumento de la secreción de aldosterona que es consecuencia de la contracción de volumen. Aunque la aldosterona aminora la pérdida de Na^+, también acelera la secreción de K^+ y H^+. La pérdida resultante de K^+ también intensifica la pérdida de HCO_3^-.

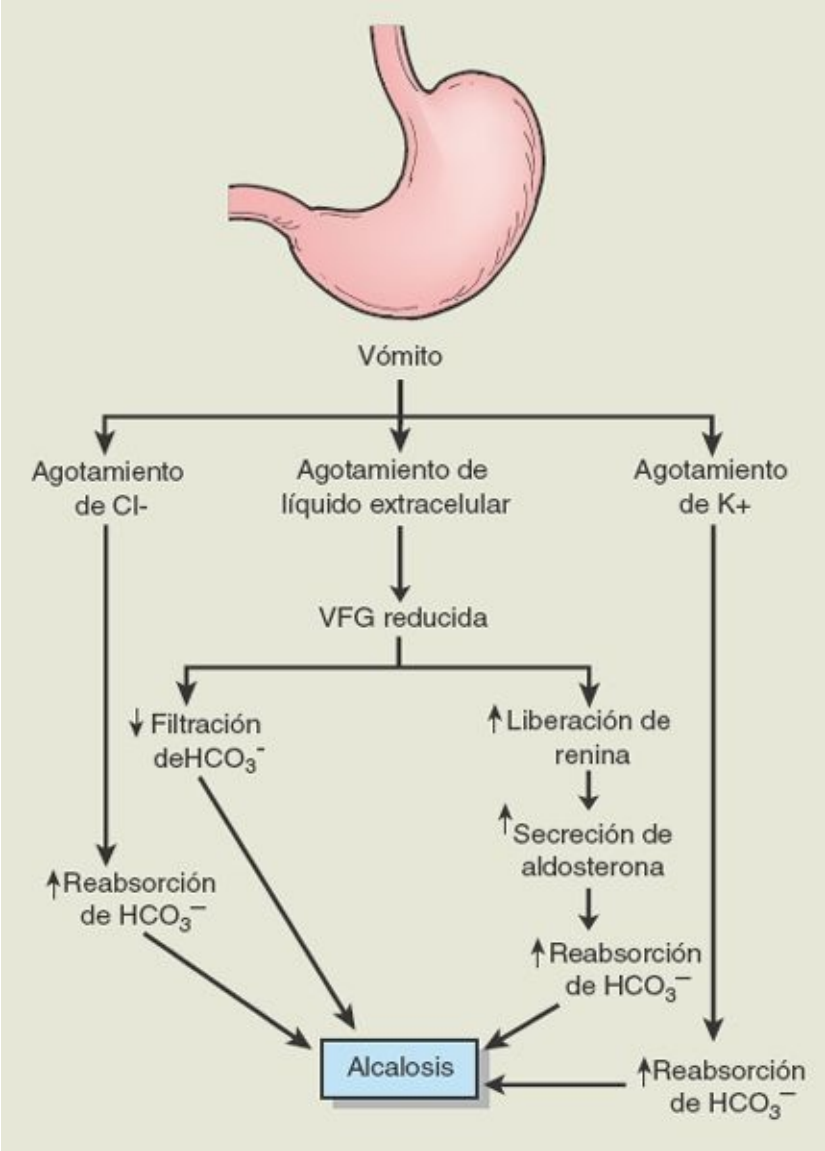


FIGURA 40-7 • Mecanismos renales para la reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-) y el mantenimiento de la alcalosis metabólica después del agotamiento de volumen de LEC, cloruro (Cl^-) y potasio (K^+) debido a vómito (VFG, velocidad de filtración glomerular).

Asimismo, la alcalosis metabólica puede presentarse con la corrección abrupta de la acidosis respiratoria en personas con acidosis respiratoria crónica. La acidosis respiratoria crónica se relaciona con una pérdida compensatoria de H^+ y Cl^- en la orina junto con retención de HCO_3^-. Cuando la acidosis respiratoria se corrige de modo abrupto, como con la ventilación mecánica, puede surgir alcalosis metabólica «poshipercápnica» porque, si bien la PCO_2 cae rápido, la concentración plasmática de HCO_3^-, que debe eliminarse a través del riñón, permanece elevada.

Mantenimiento de la alcalosis metabólica. El mantenimiento de la alcalosis metabólica reside dentro del riñón y su capacidad para eliminar el exceso de HCO_3^-. Muchos de los padecimientos que acompañan al desarrollo de alcalosis metabólica, como contracción del volumen de LEC, hipocloremia e hipopotasema, incrementan también la reabsorción de HCO_3^- por el riñón y contribuyen así a su mantenimiento.

El agotamiento del LEC causa una disminución de la velocidad de filtración glomerular con incremento subsecuente de Na^+ y reabsorción de H_2O. Cuando hay un agotamiento de Cl^- por pérdida de HCl, el anión disponible para la reabsorción con Na^+ es HCO_3^-. La hipopotasemia, que suele acompañar a la alcalosis metabólica, también contribuye a su mantenimiento. Esto se debe en parte al efecto directo de la alcalosis en la excreción de potasio por el riñón y en parte a la hiperaldosteronismo secundario resultante del agotamiento de volumen. En la hipopotasemia, la reabsorción tubular distal de K^+ se acompaña de un incremento de la secreción de H^{+30}. El hiperaldosteronismo secundario a su vez promueve la reabsorción extensa de Na^+ desde los túbulos distales y colectores, y al mismo tiempo estimula la secreción de H+ desde las células de los túbulos colectores. La hipopotasemia inducida de esta manera empeora además la alcalosis metabólica al incrementar la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal y la secreción de H^+ en el túbulo distal.

Manifestaciones clínicas

La alcalosis metabólica se caracteriza por pH superior a 7,45, HCO_3^- mayor de 26 mEq/l (26 mmol/l) y exceso de base por arriba de 2 mEq/l (2 mmol/l; tabla 40-3). Las personas con alcalosis metabólica a menudo están asintomáticas o tienen signos vinculados con agotamiento del volumen de LEC o hipopotasemia. Los signos y síntomas neurológicos (p. ej., hiperexcitabilidad) se observan con menos frecuencia en la alcalosis metabólica que en otros trastornos acidobásicos porque HCO_3^- entra al LEC más lentamente que CO_2. Cuando las manifestaciones neurológicas tienen lugar, como en la alcalosis aguda y grave, incluyen confusión mental, reflejos hiperactivos, tetania y espasmo carpopedal. La alcalosis metabólica también conduce a hipoventilación compensatoria con desarrollo de varios grados de hipoxemia y acidosis respiratoria. La alcalosis metabólica grave (pH >7,55) causa morbilidad significativa, la cual incluye insuficiencia respiratoria,

arritmias cardíacas, convulsiones y coma.

Tratamiento

El tratamiento de la alcalosis metabólica suele dirigirse a corregir la causa de la afección. El déficit de cloruro requiere corrección. El cloruro de potasio casi siempre es el tratamiento elegido cuando hay un déficit acompañante de K^+. Cuando el KCl se emplea como tratamiento, el anión Cl^- reemplaza al anión HCO_3^- y K^+ corrige el déficit de potasio, lo que permite que los riñones retengan H^+ mientras eliminan K^+. La restitución de líquido con solución salina normal o solución salina media normal a menudo se emplea en el tratamiento de la alcalosis por contracción de volumen.

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria se presenta en padecimientos que deterioran la ventilación alveolar y causan un incremento de la PCO_2 plasmática, lo que también se conoce como **hipercapnia**, junto con una disminución de pH. La acidosis respiratoria puede desarrollarse como un trastorno agudo o crónico, pero con más frecuencia es consecuencia de reducción de la ventilación[15]. La insuficiencia respiratoria aguda se relaciona con una elevación rápida de la PCO_2 arterial con incremento mínimo de HCO_3^- plasmático y disminución notable de pH. La acidosis respiratoria crónica se caracteriza por un incremento sostenido de la PCO_2 arterial, que ocasiona adaptación renal con aumento más marcado de HCO_3^- plasmático y menor descenso de pH.

Etiología

La acidosis respiratoria se ve en afecciones agudas o crónicas que deterioran la ventilación alveolar efectiva y producen acumulación de PCO_2 (tabla 40-4). La ventilación puede deteriorarse como resultado de impulso respiratorio reducido, enfermedad pulmonar o trastornos de la pared torácica y los músculos respiratorios. Menos a menudo es consecuencia de sobreproducción de CO_2.

Trastornos agudos de la ventilación La acidosis respiratoria aguda puede deberse al deterioro de la función del centro respiratorio en la médula (como en la sobredosis de narcóticos), enfermedad pulmonar, lesión torácica, debilidad de los músculos respiratorios u obstrucción de las vías respiratorias.

Casi todas las personas con acidosis respiratoria aguda son hipoxémicas si están respirando aire del ambiente. En muchos casos, los signos de hipoxemia se desarrollan antes que los de la acidosis respiratoria porque el CO_2 se difunde a través de la membrana capilar alveolar 20 veces más rápido que el oxígeno[1].

Trastornos crónicos de la ventilación. La acidosis respiratoria crónica es una alteración relativamente común en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En ellas, la elevación persistente de la PCO_2 estimula la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- renales. A menudo, la efectividad de estos mecanismos compensatorios puede regresar el pH a valores casi normales siempre que los niveles de oxígeno se mantengan dentro de un rango que no supriman de modo exagerado el control quimiorreceptor de las respiraciones.

TABLA 40-4 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ACIDOSIS RESPIRATORIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Depresión del centro respiratorio	**pH sanguíneo, CO_2, HCO_3^-**
Sobredosis de fármacos	pH reducido
Lesión cefálicas	PCO_2 (primaria) incrementada
Enfermedad pulmonar	HCO_3^- (compensatorio) incrementado
Asma bronquial	**Función neural**
Enfisema	Dilatación de vasos cerebrales y depresión de la función neural
Bronquitis crónica	Cefalea
Neumonía	Debilidad
Edema pulmonar	Cambios de conducta
Síndrome de dificultad respiratoria	Confusión
Obstrucción de vías respiratorias, trastornos de pared torácica y músculos respiratorios	Depresión
Parálisis de músculos respiratorios	Paranoia
Lesiones torácicas	Alucinaciones
Cifoescoliosis	Temblores
Obesidad extrema	Parálisis
Tratamiento con fármacos paralíticos	Estupor y coma
Respirar aire con alto contenido de CO_2	**Piel**
	Piel cálida y ruborizada
	Signos compensatorios
	Orina ácida

Las personas con enfermedad pulmonar crónica que reciben

oxigenoterapia a un flujo que es suficiente para elevar su PO_2 a un nivel que produce un descenso de la ventilación pueden desarrollar un episodio agudo de acidosis respiratoria. En estas personas, el centro respiratorio medular se adaptó ya a los niveles altos de CO_2 y no responde a incrementos de PCO_2. En su lugar, una disminución de la PO_2 se vuelve el estímulo principal de la respiración. Si se administra oxígeno a un flujo que es suficiente para suprimir este estímulo, la frecuencia y la profundidad de la respiración disminuyen, y la PCO_2 aumenta. Cualquier individuo que necesite oxígeno adicional debe recibirlo, aunque a un flujo que no deprima el impulso respiratorio.

Producción incrementada de dióxido de carbono. El dióxido de carbono es un producto de los procesos metabólicos corporales y genera una cantidad sustancial de ácido que los pulmones y riñones deben excretar para evitar la acidosis. La producción de CO_2 puede incrementarse como resultado de numerosos procesos, incluidos ejercicio, fiebre, septicemia y quemaduras. La nutrición también afecta la producción de dióxido de carbono. Una dieta rica en carbohidratos produce cantidades más grandes de CO_2 que una que contiene cantidades razonables de proteína y grasa. Aunque la sobreproducción de CO_2 puede causar un incremento de la PCO_2, pocas veces sucede. En personas sanas, un incremento de CO_2 suele corresponder a un aumento de la eliminación de CO_2 por los pulmones. En contraste, las personas con enfermedades respiratorias podrían ser incapaces de eliminar el exceso de CO_2.

Manifestaciones clínicas

La acidosis respiratoria se relaciona con un pH menor de 7,35 y una PCO_2 superior a 45 mm Hg (tabla 40-4). Las manifestaciones clínicas de la acidosis respiratoria dependen de la rapidez del inicio y de si la afección es aguda o crónica. Como la acidosis respiratoria a menudo se acompaña de hipoxemia, las manifestaciones de la acidosis respiratoria con frecuencia se mezclan con las del déficit de oxígeno. El dióxido de carbono cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y ejerce sus efectos al cambiar el pH de los líquidos cerebrales. Los niveles elevados de CO_2 producen vasodilatación de los vasos sanguíneos cerebrales, la cual causa cefalea, visión borrosa, irritabilidad, espasmo muscular y alteraciones psicológicas. Si la afección es grave y prolongada, puede ocasionar incremento de la presión del LCR y papiledema. El deterioro de la conciencia, que va desde letargo hasta coma, se presenta

cuando la PCO_2 sube a niveles extremos. La parálisis de las extremidades es posible, lo mismo que la depresión respiratoria. Las formas más graves de acidosis a menudo se acompañan de piel caliente y rubor, debilidad y taquicardia.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis respiratoria aguda y crónica se dirige a mejorar la ventilación. En casos graves podría requerirse ventilación mecánica.

PUNTOS CLAVE

DESEQUILIBRIO ACIDOBÁSICO RESPIRATORIO

- La acidosis respiratoria, o hipercapnia, representa un incremento de PCO_2 y una disminución de pH plasmático, resultantes de reducción de la ventilación alveolar efectiva. Los mecanismos compensatorios incluyen conservación y generación incrementadas de HCO_3^- y eliminación de H^+ por el riñón.
- La alcalosis respiratoria, o hipocapnia, constituye un descenso de PCO_2 y un aumento de pH plasmático, secundarios a mayor ventilación alveolar. Los mecanismos compensatorios comprenden eliminación incrementada de HCO_3^- y conservación de H^+ por el riñón.

Alcalosis respiratoria

La alcalosis respiratoria es un trastorno sistémico caracterizado por disminución primaria de la PCO_2 plasmática, denominada también **hipocapnia**, que produce una elevación de pH y una disminución subsecuente de HCO_3^-. Como la alcalosis respiratoria puede iniciar de modo repentino, es posible que la disminución compensatoria del nivel de bicarbonato no se presente antes que la corrección respiratoria ocurra.

Etiología

La alcalosis respiratoria es causada por hipoventilación o frecuencia

respiratoria mayor de la necesaria para mantener niveles plasmáticos normales de PCO_2 (tabla 40-5). Puede deberse a estimulación central del centro respiratorio medular o de las vías periféricas (p. ej., quimiorreceptor carotídeo) del centro respiratorio medular, pero rara vez es resultado de una afección patológica física[1].

Es posible que la ventilación mecánica produzca alcalosis respiratoria si se establecen la frecuencia y el volumen corriente, de modo que la eliminación de CO_2 excede la producción de CO_2. El dióxido de carbono cruza la membrana alveolar 20 veces más rápido que el oxígeno. Por lo tanto, puede ser necesario un incremento de la ventilación por minuto para mantener niveles adecuados de oxígeno mientras se produce una disminución concurrente de los niveles de CO_2. La alcalosis respiratoria se ve como un tratamiento con el ventilador para personas intubadas que experimentan presión intracraneal (PIC) alta con el fin de intentar bajarla.

La estimulación central del centro respiratorio medular se presenta con ansiedad, dolor, embarazo, estados febriles, septicemia, encefalitis y toxicidad por salicilatos. La alcalosis respiratoria se reconoce desde hace mucho como un trastorno acidobásico en personas críticamente enfermas y es un hallazgo consistente en el embolismo pulmonar y la insuficiencia cardíaca congestiva[8]. Las mujeres pueden manifestar hipocapnia sustancial durante el embarazo, de modo más notable durante el último trimestre[31].

TABLA 40-5 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ALCALOSIS RESPIRATORIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Ventilación excesiva	**pH sanguíneo, CO_2, HCO_3^-**
Ansiedad e hiperventilación psicógena	pH incrementado
Hipoxia y estimulación refleja de la ventilación	PCO_2 (primaria) reducida
Enfermedad pulmonar que causa estimulación refleja de la ventilación	HCO_3^- (compensatorio) reducido
Estimulación del centro respiratorio	**Función neural**
Concentración alta de amoníaco en sangre	Constricción de vasos cerebrales y excitabilidad neuronal incrementada
Toxicidad por salicilato	Desvanecimiento, pánico, mareo
Encefalitis	Tetania
Fiebre	Entumecimiento y hormigueo de los dedos de manos y pies
Ventilación mecánica	Signos de Chvostek y Trousseau positivos
	Convulsiones
	Función cardiovascular
	Arritmias cardíacas

Una de las causas más comunes de la alcalosis respiratoria es la hiperventilación, que se caracteriza por episodios recurrentes de respiración excesiva a menudo relacionados con la ansiedad[8]. Las personas que experimentan ataques de pánico con frecuencia se presentan en la sala de urgencias con manifestaciones de alcalosis respiratoria aguda.

Un tipo fisiológico de alcalosis respiratoria puede observarse cuando una persona escala grandes altitudes[1]. El menor contenido de oxígeno en el aire estimula la frecuencia respiratoria. Esta mayor frecuencia causa pérdida de CO_2 y da como resultado una forma leve de alcalosis respiratoria. Por lo general, el cuerpo compensará lo anterior por medio de los riñones incrementando la excreción de HCO_3^- [1].

La hipoxemia desempeña su efecto en el pH mediante los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos. La estimulación de los quimiorreceptores periféricos tiene lugar en padecimientos que causan hipoxemia con transporte de CO_2 relativamente deteriorado, como la exposición a grandes alturas.

Manifestaciones clínicas

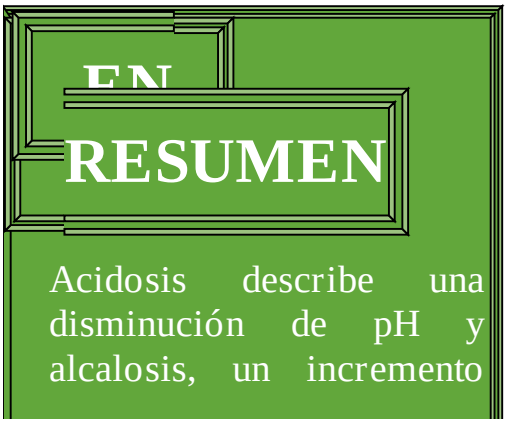
La alcalosis respiratoria se manifiesta con un descenso de PCO_2 y un déficit de H_2CO_3 (tabla 40-5). En la alcalosis respiratoria, el pH excede 7,45, la PCO_2 es

menor de 35 mm Hg y los niveles de HCO_3^- suelen estar debajo de 22 mEq/l (22 mmol/l).

Los signos y síntomas de la alcalosis respiratoria se relacionan con hiperexcitabilidad del sistema nervioso y disminución del flujo sanguíneo cerebral. La alcalosis incrementa el enlace de proteína del calcio extracelular. Eso reduce los niveles de calcio ionizado, lo que ocasiona un incremento de la excitabilidad neuromuscular. La reducción del contenido de CO_2 de la sangre causa constricción de los vasos sanguíneos cerebrales. Ya que el CO_2 cruza la barrera hematoencefálica muy rápido, las manifestaciones de alcalosis respiratoria aguda suelen ser de inicio repentino. A menudo la persona experimenta mareo, hormigueo y adormecimiento de los dedos de manos y pies. Transpiración, palpitaciones, pánico, falta de aire y disnea pueden acompañar estas manifestaciones. Los signos de Chvostek y Trousseau tal vez sean positivos, y la tetania y las convulsiones son posibles. Como el CO_2 proporciona el estímulo para la regulación de corto plazo de la respiración, personas con episodios agudos de hiperventilación pueden presentar períodos cortos de apnea.

Tratamiento

Puesto que la alcalosis respiratoria casi siempre es un estado compensatorio, no debe tratarse de modo directo[6]. Así, el tratamiento de la alcalosis respiratoria se centra en medidas para corregir la causa subyacente. La hipoxia puede corregirse con la administración de oxígeno complementario. Podría recurrirse a ajustes cambiantes del ventilador para evitar o tratar la alcalosis respiratoria en quienes reciben ventilación mecánica. Las personas con hiperventilación podrían beneficiarse si se les tranquiliza, respiran de una bolsa de papel durante ataques sintomáticos y se presta atención al estrés psicológico.



del mismo. Los trastornos acidobásicos pueden ser ocasionados por alteraciones en los ácidos volátiles corporales (es decir, acidosis respiratoria o alcalosis respiratoria) o ácidos no volátiles o fijos (es decir, acidosis metabólica o alcalosis metabólica). La acidosis y la alcalosis por lo general incluyen un fenómeno primario, o iniciador, y un estado compensatorio, o adaptativo, resultante de mecanismos homeostáticos que intentan prevenir o corregir grandes cambios de pH. Un trastorno acidobásico mixto es en el que hay un cambio primario y uno compensatorio en el equilibrio acidobásico.

La acidosis metabólica se define como una disminución de pH por descenso del nivel de HCO_3^-, y la alcalosis metabólica como un incremento del nivel de HCO_3^-. Esto es causado por sobreproducción de ácidos metabólicos no volátiles como ácido láctico o cetoácidos, reducción de excreción de

ácidos por el riñón, pérdida excesiva de HCO_3^- como en la diarrea o incremento de Cl^-. La acidosis metabólica puede presentarse con un intervalo aniónico incrementado en el que el bicarbonato de sodio es reemplazado por la sal de sodio del anión problemático o con un intervalo aniónico normal cuando HCO_3^- es sustituido por Cl^-. La alcalosis metabólica implica generación de niveles incrementados de pH y HCO_3^- por pérdida de H^+ o ganancia de HCO_3^-, y mantenimiento del estado de alcalosis por insuficiencia renal para eliminar el exceso de HCO_3^- debido a contracción del volumen de LEC acompañante, niveles aumentados de aldosterona y niveles reducidos de Cl^- y K^+.

La acidosis respiratoria refleja un incremento de los niveles de PCO_2 y es causada por afecciones que deterioran la ventilación alveolar. Se presenta como un trastorno

agudo en el que hay un aumento rápido de PCO_2, un incremento mínimo del HCO_3^- plasmático y una gran disminución de pH. La alcalosis respiratoria es ocasionada por padecimientos que causan hiperventilación y reducción de los niveles de PCO_2. Ya que la alcalosis respiratoria con frecuencia inicia de modo repentino, es posible que no ocurra una disminución compensatoria de los niveles de HCO_3^- antes de que las correcciones se realicen.

Los signos y síntomas de acidosis y alcalosis reflejan alteraciones de la función corporal relacionadas con el trastorno que causa la alteración acidobásica, el efecto del cambio de pH en la función corporal y el intento del organismo para corregir y mantener el pH dentro de un intervalo fisiológico normal. En general, la excitabilidad neuromuscular se reduce en la acidosis y se incrementa en la alcalosis.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 34 años de edad con diabetes es admitida a la sala de urgencias en un estado de estupor. Su piel está ruborizada y cálida, su respiración tiene un olor dulce, su pulso es rápido y débil, y sus respiraciones son rápidas y profundas. Sus pruebas de laboratorio iniciales indican concentración de azúcar de 320 mg/dl, HCO_3^- sérico de 12 mEq/l (normal, 22 mEq/l a 26 mEq/l) y pH de 7,1 (normal, 7,35 a 7,45).
   A. ¿Cuál es la causa más probable de sus niveles bajos de pH y bicarbonato?
   B. ¿Cómo explicaría sus respiraciones rápidas y profundas?
   C. Con base en la ecuación de Henderson-Hassel-bach y el coeficiente de solubilidad para CO_2
   presentados en este capítulo, ¿cuál se esperaría que fuese su PCO_2?
   D. ¿Cómo explicaría su piel cálida y ruborizada y el estado mental de estupor?
2. Explique el empleo del intervalo aniónico de la orina para determinar la capacidad del riñón para compensar los trastornos acidobásicos mediante la secreción y eliminación de iones H^+.
3. Una muchacha de 16 años de edad es vista por su médico de atención primaria debido al interés de sus padres por su bulimia y su reciente descubrimiento de que se induce el vómito. Se establece un diagnóstico tentativo de bulimia nerviosa. Las pruebas iniciales de laboratorio revelan una concentración plasmática de K^+ de 3 mEq/l (normal: 3,5 mEq/l a 5,0 mEq/l) y una concentración de Cl^- de 93 mEq/l (normal, 98 mEq/l a 106 mEq/l).
   A. Explique sus concentraciones bajas de K^+ y $Cl-$.
   B. ¿Qué tipo de anomalía acidobásica se esperaría que tuviera?
4. Un varón de 65 años de edad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ha estado bajo oxigenoterapia con flujo bajo debido a la dificultad para mantener la oxigenación sanguínea adecuada. Hace poco tiempo padeció una infección grave del tracto respiratorio y dificultad para respirar. Fue admitido a la sala de urgencias porque cada vez está más letárgico y su esposa tiene problemas para despertarlo. Sus respiraciones son 12 por minuto. Ella informa que él «ha aumentado su consumo de oxígeno» debido a su dificultad

para respirar.

A. ¿Cuál es la causa más probable del problema de este hombre?

B. ¿Cómo explicaría el letargo y la dificultad para despertar?

C. Los gases sanguíneos arteriales, extraídos en la admisión a la sala de urgencias, indicaron una PO_2 de 85 mm Hg (normal, 90 mm Hg a 95 mm Hg) y una PCO_2 de 90 mm Hg (normal, 40 mm Hg). Su HCO_3^- sérico fue de 34 mEq/l (normal, 22 mEq/l a 26 mEq/l). ¿Cuál es su pH?

D. ¿Cuál sería el objetivo principal del tratamiento para este hombre en términos de equilibrio acidobásico?

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 361–362, 379–504). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
2. Sherwood L. (2010). *Human physiology: From cells to systems* (7th ed., pp. 569–587). Belmont, CA: Brooks/Cole.
3. Tanner G. A. (2009). Acid-base balance. In Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.), *Medical physiology principles for clinical medicine* (3rd ed., pp. 442–462). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Liamis G., Milionis H. J., Elisaf M. (2010). Pharmacologically-induced metabolic acidosis: A review. *Drug Safety* 33, 371–391.
5. Pizzorno J., Frassetto L. A., Katzinger J. (2010). Diet-induced acidosis: Is it real and clinically relevant? *British Journal of Nutrition* 103, 1185–1194. doi:10.1017/S0007114509993047.
6. Woodrow P. (2010). Essential principles: Blood gas analysis. *Nursing in Critical Care* 15, 152–156.
7. Lawes R. (2009). Understanding metabolic acidosis and alkalosis. *Nursing 2009* 11(11), 50–54.
8. Rhoda K. M., Porter M. J. (2011). Developing a plan of care for fluid and electrolyte management. *Support Line* 33(3), 7–14.
9. Wagner C. A., Devuyst O., Belge H., et al. (2011). The rhesus protein RhCG: A new perspective in ammonium transport and distal urinary acidification. *Kidney International* 79, 154–161. doi:10.1038/ki.2010.386.
10. Kee J. L. (2010). *Laboratory and diagnostic tests with nursing implications* (8th ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson.
11. Fischbach F., Dunning M. B. (2008). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
12. Oh U. K. (2010). Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Pressure* 8, 66–71. doi:10.5049/EBP.2010.2.66.
13. Reddy P., Mooradian A. D. (2009). Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders. *International Journal of Clinical Practice* 63, 1516–1525. doi:10.1111/j.1742–1241.2009.02000.x.
14. Feldman M., Soni N., Kickson B. (2005). Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 146, 318–320. doi:10.1016/j.lab.2005.07.008.
15. Brantley S. L., Langdon J. R. (2011). The ABCs of ABGs. *Support Line* 33(3), 12–18.
16. Androgue H. J., Gennari F. J., Galla J. H., et al. (2009). Assessing acid-base disorders. *Kidney International* 76, 1239–1247. doi:10.1038/ki.2009.359.

17. Kraut J. A., Madias M. E. (2010). Metabolic acidosis: Pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology* 6, 274–285. doi:10.1038/nrneph.2010.33.
18. Crane E., Clark J. (2009). Integrative basic sciences: Change in mental status. *Clinical Pediatrics* 48, 284–290. doi:10.1177/0009922808324953.
19. Vernon C., LeTourneau J. L. (2010). Lactic acidosis: Recognition, kinetics, and associated prognosis. *Critical Care Clinics* 26, 255–283. doi:10.1016/j.ccc.2009.12.007.
20. Gunnerson K. J., Saul M., He S., et al. (2006). Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: A retrospective outcome evaluation of critically patients. *Critical Care* 10, R22–R32. doi:10.1186/cc3987.
21. Jansen T. C., van Bommel J., Bakker J. (2009). Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. *Critical Care Medicine* 37, 2827–2839.
22. Seidowsky A., Nseir S., Houdret N., et al. (2009). Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study. *Critical Care Medicine* 37, 2191–2196. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a02490.
23. Petersen C. (2005). D-lactic acidosis. *Nutrition in Clinical Practice* 20, 634–645.
24. Yanagawa Y., Sakamoto T., Okada, Y. (2008). Six cases of sudden cardiac arrest in alcoholic ketoacidosis. *Internal Medicine* 47, 113–117. doi:10.2169/internalmedicine.47.0264.
25. Chyka P.A., Erdman A. R., Christianson G., et al. (2007). Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 47, 95–131. doi:10.1080/15563650600907140.
26. Velez L. I., Shepherd G., Lee Y. Ch., et al. (2007). Ethylene glycol ingestion treated only with fomepizole. *Journal of Medical toxicology* 3, 125–128.
27. Sharma A. P., Singh R. N., Yang C., et al. (2009). Bicarbonate therapy improves growth in children with incomplete distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* 24, 1509–1516. doi:10.1007/s00467–009–1169y.
28. Van der Aa F., Joniau S., Ban Den Braden M., et al. (2011). Metabolic changes after urinary diversion. *Advances in Urology* 2011, 764325 (5 pages). doi:10.1155/2011/764325.
29. Medarov B. I. (2009). Milk-alkali syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 84, 261–267.
30. Harvey S., Jordan S. (2010). Diuretic therapy: Implications for nursing practice. *Nursing Standard* 24, 40–49.
31. Considine R. V. (2009). Fertilization, pregnancy, and fetal development. In Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.), *Medical physiology principles for clinical medicine* (3rd ed., pp. 442–462). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función renal

41

Sheila Grossman

TRASTORNOS CONGÉNITOS Y HEREDADOS DE LOS RIÑONES
- Trastornos congénitos de los riñones
  - *Agénesis e hipoplasia*
  - *Displasia renal*
  - *Alteraciones en la posición y forma del riñón*
- Enfermedades renales quísticas heredadas
  - *Enfermedad renal poliquística dominante autosómica*
  - *Enfermedad renal poliquística recesiva autosómica*
  - *Complejo de nefronoptisis enfermedad quística medular*
- Quistes renales simples y adquiridos

TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS
- Mecanismos de daño renal
  - *Hidronefrosis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
- Cálculos renales
  - *Causas y patogénesis*
  - *Tipos de cálculos*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Causas y patogénesis
Interacciones huésped-agente
Obstrucción y reflujo
Infección inducida por catéter
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Infecciones en poblaciones especiales
Infecciones de vías urinar ias en mujeres embarazadas
Infecciones de vías urinarias en niños
Infecciones de vías urinarias en adultos mayores
TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN GLOMERULAR
Causas y patogénesis de la lesión glomerular
Tipos de enfermedad glomerular
Síndrome nefrítico agudo
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Síndrome nefrótico
Hematuria asintomática o proteinuria
Síndrome de Alport
Glomerulonefritis crónica
Lesiones glomerulares relacionadas con enfermedad sistémica
Glomerulonefritis por lupus eritematoso sistémico
Glomeruloesclerosis diabética
Enfermedad glomerular hipertensiva
TRASTORNOS TUBULOINTERSTICIALES
Acidosis tubular renal
Acidosis tubular renal proximal
Acidosis tubular renal distal
Pielonefritis
Pielonefritis aguda
Pielonefritis crónica
Nefropatías relacionadas con fármacos
TUMORES MALIGNOS DEL RIÑÓN
Tumor de Wilms
Carcinoma celular renal
Causas y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

La enfermedad renal continúa siendo la causa principal de pérdida del trabajo, visitas al médico y hospitalización entre varones y mujeres. En América, los cálculos renales explican medio millón de visitas a la sala de urgencias cada año[1]. Aproximadamente, 1 de cada 10 estadounidenses tienen un cálculo renal en el algún momento de su vida[1]. Las infecciones de vías urinarias (IVU) producen casi 10 millones de visitas cada año[1]. Los riñones filtran sangre de todas las partes del cuerpo. Aunque muchas formas de enfermedad renal se originan en los riñones, otras se desarrollan secundarias a trastornos tales como hipertensión, diabetes mellitus y lupus eritematoso sistémico (LES). El contenido de este capítulo se centra en los trastornos congénitos de los riñones, trastornos obstructivos, IVU, trastornos de la función glomerular, trastornos tubulointersticiales y neoplasmas de los riñones.



TRASTORNOS CONGÉNITOS Y HEREDADOS DE LOS RIÑONES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos agénesis, hipoplasia y disgénesis, y analizarlos en lo que respecta al desarrollo del riñón.
- Describir la herencia, patología y manifestaciones de los diferentes tipos de enfermedad renal poliquística.

Trastornos congénitos de los riñones

El riñón comienza a desarrollarse al inicio en la quinta semana de gestación y comienza a funcionar en las semanas 9 a 12 de gestación. En la semana 32, la producción fetal de orina alcanza 28 ml/h, aproximadamente[2]. La orina que se produce se excreta en la cavidad amniótica y es el constituyente principal del líquido amniótico. Así, la cantidad relativa de líquido amniótico puede proporcionar información acerca del estado de la función renal fetal. En embarazos que afectan a lactantes con riñones no funcionales u obstrucción de flujo de orina desde los riñones, la cantidad de líquido amniótico es pequeña. Esta afección se llama *oligohidramnios*. Causa compresión del feto en desarrollo y se relaciona con frecuencia con el desarrollo afectado de los pulmones y otras estructuras fetales[3].

Las anomalías de forma y posición son los problemas renales congénitos más comunes. Menos comunes son los trastornos relacionados con una disminución de la masa renal (p. ej., agénesis e hipogénesis) o un cambio de la estructura renal (p. ej., displasia renal). Los riñones pueden verse tan pronto como a las 12 semanas de gestación mediante ultrasonografía, permitiendo que muchas anomalías urinarias fetales se detecten antes del nacimiento[3].

Agénesis e hipoplasia

El término **disgénesis** se refiere al fallo de un órgano para desarrollarse normalmente. *Agénesis* se refiere al fallo de un órgano para desarrollarse en absoluto. La agénesis renal lateral es relativamente común. Ocurre en cerca de 1 de 1 000 a 2 000 lactantes recién nacidos. Los niños son afectados con mayor frecuencia que las niñas[2]. La agénesis unilateral normalmente no causa síntomas En muchos casos no se descubre durante la infancia porque el otro riñón experimenta normalmente hipertrofia compensatoria y realiza la función del riñón faltante.

La agénesis total de ambos riñones es incompatible con la vida extrauterina. Los lactantes son mortinatos o mueren poco después del nacimiento por hipoplasia pulmonar. Los recién nacidos con agénesis renal, con frecuencia, tienen rasgos faciales característicos, algunas veces llamados *síndrome de Potter*, que resultan de los efectos de oligohidramios[3]. Los ojos están ampliamente separados y tienen pliegues epicánticos, los oídos están abajo de su lugar, la nariz es ancha y plana, la barbilla es plana y los defectos de las extremidades con frecuencia están presentes[2].

En la *hiperplasia renal*, los riñones no se desarrollan al tamaño normal. Al igual que la agénesis, la hipoplasia afecta con más frecuencia sólo un riñón. Cuando ambos riñones son afectados, hay desarrollo progresivo de insuficiencia renal. Se ha sugerido que la hipoplasia verdadera es en extremo rara. La mayoría de los casos representan probablemente nefroesclerosis adquirida debido a enfermedades vasculares, infecciosas u otras enfermedades renales en vez de una insuficiencia del desarrollo subyacente[2, 4].

Displasia renal

La displasia renal es causada por una anomalía en la diferenciación de las estructuras del riñón durante el desarrollo embrionario. Se caracteriza por estructuras tubulares no diferenciadas rodeadas por tejido embriónico primitivo[3, 5]. El trastorno podría dar como resultado riñones aplásticos pequeños o quistes que se forman de los túbulos anómalos. Si los quistes están

presentes, la afección se denomina *displasia quística*[5, 6]. Uno o ambos riñones podrían estar afectados y el riñón afectado podría ser irregularmente grande o pequeño. Muchas formas de displasia van acompañadas de anomalías de las vías urinarias, en particular los trastornos que causan obstrucción al flujo de orina (p. ej., agénesia uretral o atresis, obstrucción de la unión ureteropélvica).

Un riñón multiquístico es aquél en el que el riñón se reemplaza por quistes y no funciona. El riñón no tiene la forma usual, sino que es, además, una masa de quistes. La displasia renal multiquística unilateral es la causa más común de una masa abdominal en recién nacidos[5]. La función del riñón opuesto es, por lo común, normal y estos niños tienen un excelente pronóstico después de la remoción quirúrgica del riñón afectado. La displasia renal bilateral causa oligohidramnios y los rasgos faciales de Potter resultantes, hipoplasia pulmonar e insuficiencia renal.

Alteraciones en la posición y forma del riñón

El desarrollo de los riñones a lo largo de la vida embrionaria puede dar como resultado *riñones ectópicos* que yacen fuere de su posición normal. Uno o ambos riñones podrían estar en posición anómala. La mayoría de riñones ectópicos se localizan justo arriba del borde pélvico o dentro de la pelvis, pero algunos yacen en la parte inferior del abdomen[3]. Debido a la posición anómala, podría ocurrir retorcimiento de los uréteres y obstrucción del flujo urinario.

Una de las alteraciones más comunes en la forma del riñón es una anomalía llamada *riñón en forma de herradura*. Esta anomalía ocurre en, aproximadamente, 1 de cada 500 a 1 000 personas[7]. En este trastorno, los polos superior e inferior de los riñones se fusionan, produciendo una estructura en forma de herradura que es continua a lo largo de la línea media del cuerpo anterior a los grandes vasos (figura 41-1). La afección normalmente no causa problemas, a menos que haya un defecto relacionado en la pelvis renal u otras estructuras urinarias que obstruya el flujo urinario.

Enfermedades renales quísticas heredadas

Las enfermedades renales quísticas heredadas, que son trastornos de un solo gen y son heredadas como rasgos mendelianos, incluyen la enfermedad renal dominante autosómica y poliquística recesiva, y la enfermedad quística de nefronoptisis-medular. Las enfermedades renales poliquísticas son un grupo de trastornos del riñón caracterizados por sacos llenos de líquido o segmentos

que tienen su origen en las estructuras tubulares del riñón. Los quistes podrían ser uno solo o varios y pueden variar de tamaño desde microscópicos hasta varios centímetros de diámetro. Aunque podrían surgir como una anomalía del desarrollo o ser adquiridos después en la vida, la mayoría de las formas son hereditarias. En la forma dominante autosómica de la enfermedad renal poliquística (ERPQ), miles de quistes grandes se derivan de cada segmento de la nefrona (figura 41-2). La pared tubular, que está revestida por una sola capa de células tubulares, expande y luego se cierra rápidamente el quiste desde el túbulo de origen. En la forma recesiva autosómica de la enfermedad renal poliquística (ERPQ), pequeños quistes alargados se forman en los conductos recolectores y mantienen contacto con la nefrona de origen (figura 41-2). En la nefronoptisis, enfermedad renal quística medular, los quistes están restringidos al borde corticomedular[3]. Los quistes simples son quistes adquiridos que se desarrollan en el riñón como una consecuencia del envejecimiento, diálisis u otras afecciones que afectan la función tubular.

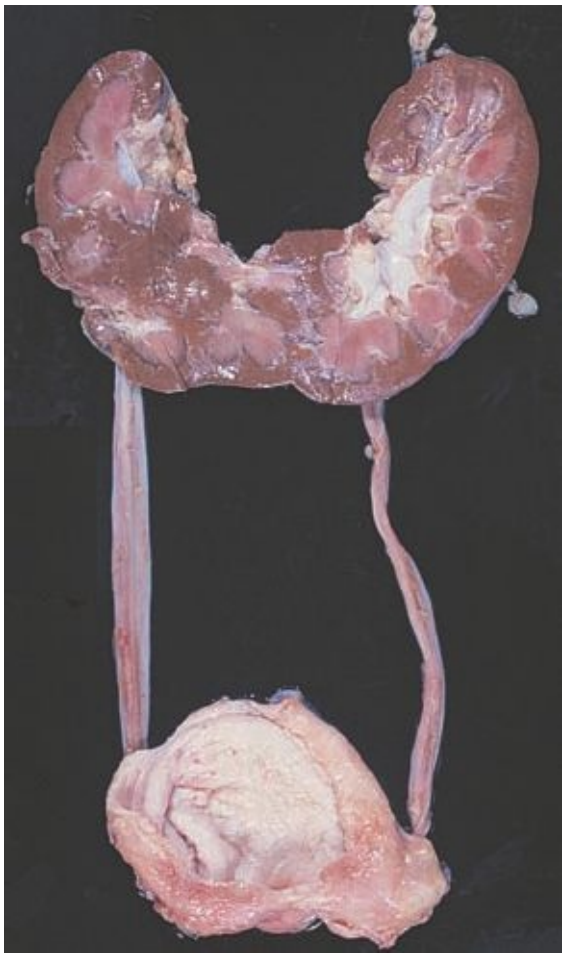


FIGURA 41-1 • Riñón de herradura. Los riñones se fusionan en los polos inferiores (de Rubin R., Strayer

D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., pp. 757). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

¿Recuerda el caso del Sr. Reterez, el varón con enfermedad renal poliquística que se presentó en el capítulo 30. Es muy probable que el tenga la ERPQ puesto que su madre, tíos maternos y abuelo materno murieron de esta enfermedad. Cuando tantas personas en una familia mueren de un problema similar o de múltiples problemas relacionados a una parte específica del cuerpo humano, esa persona, o sus hijos, deben buscar asesoría y detección genética.

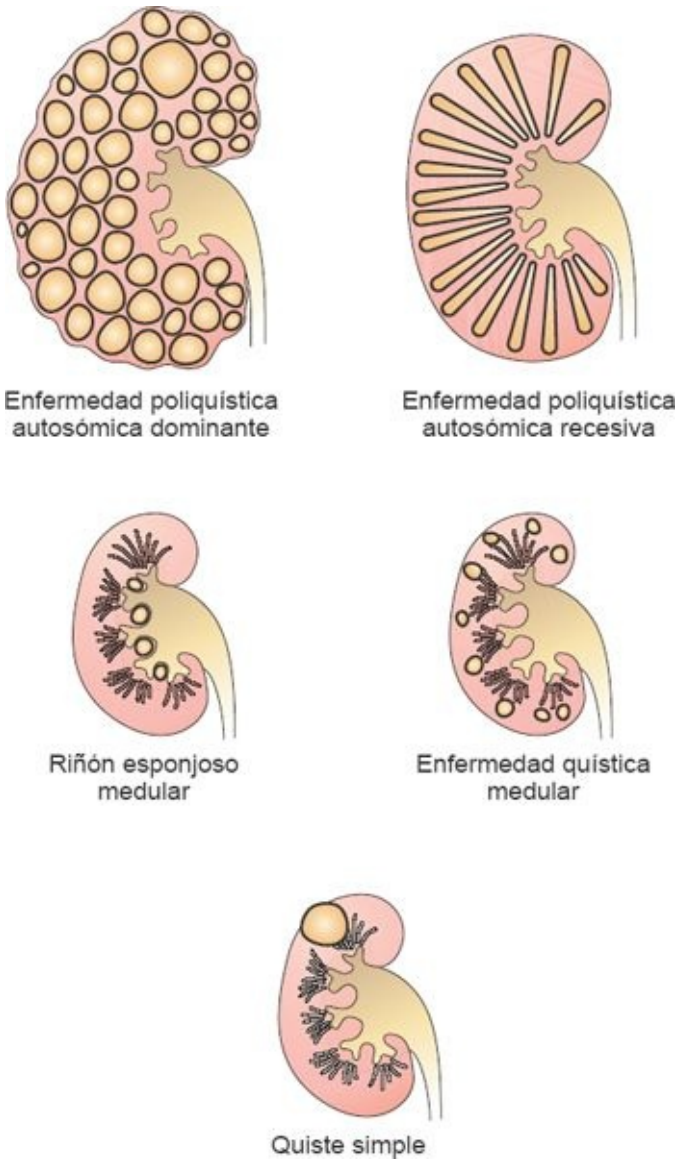


FIGURA 41-2 • Enfermedades renales poliquísticas. Las enfermedades renales poliquísticas incluyen 5 trastornos del riñón con segmentos llenos de líquido que se originan en las estructuras tubulares del riñón (de Rubin R., Strayer D.S. (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 759, figura 16-9). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Enfermedad renal poliquística dominante autosómica

La enfermedad renal poliquística dominante autosómica, conocida también como *enfermedad poliquística del adulto*, es la forma más común de enfermedad quística renal. El trastorno, que es heredado como un rasgo autosómico, da como resultado la formación de quistes destructivos llenos de líquido en el riñón y otros órganos. La ERPQ afecta a más de 1:4 00 a 1:1 000 personas en Estados Unidos. La mitad de estas personas desarrollan finalmente la enfermedad renal de etapa terminal (ERET)[3]. La enfermedad explica el 5% de todos los casos de enfermedad renal crónica que requieren diálisis o trasplante[3].

Hay 2 tipos de ERPQ:

1. Tipo I, causada por mutaciones en el gen *PKD1*, y explica el 85% de los casos.
2. Tipo II, causada por mutaciones en el gen *PKD2*, y explica la mayor parte del 15% restante de los casos[3].

Los productos de estos genes, policistina-1 y policistina-2, se encuentran en los cilios primarios que revisten la superficie apical del epitelio tubular. Se cree que estos cilios primarios actúan como sensores del flujo urinario y como transductores de señal para la proliferación celular tubular, diferenciación y apoptosis.

Causas y patogénesis. Aunque la patogénesis de la ERPQ no es clara, se cree que los quistes surgen en segmentos de los túbulos renales de unas cuantas células epiteliales[3]. Las células epiteliales que revisten los quistes de la ERPQ tienen una alta tasa de proliferación y son relativamente no diferenciados. De modo concurrente, una membrana basal defectuosa inmediatamente subyacente al epitelio anómalo permite la dilatación y formación del quiste. Los quistes se desprenden frecuentemente de las células del revestimiento epitelial. Históricamente, se pensaba que la enfermedad renal crónica resultaba de la presión ejercida por los quistes en expansión sobre el tejido renal circundante normal. Sin embargo, se reconoce ahora que los quistes surgen en menos de 2% de las nefronas y que factores distintos a la compresión de los quistes en expansión explican la pérdida de tejido renal funcional[3]. En la actualidad, se

piensa que la pérdida apoptótica de las células tubulares renales y la acumulación de mediadores inflamatorios contribuyen a la destrucción del tejido renal normal[3]. Adicionalmente, los factores de crecimiento angiogénicos se relacionan con la gravedad de la enfermedad, en particular en personas jóvenes que tienen ERPQ[8]. Las mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2* producen enfermedad renal y extrarrenal idéntica, pero el avance de la enfermedad es, por lo general, más rápido en personas con enfermedad tipo I[3].

Manifestaciones clínicas. Normalmente, el avance de la enfermedad renal es lento y la ERET es poco común para adultos antes de los 40 años de edad. Inicialmente, los quistes son, por lo general, asintomáticos y la función (renal y) hepática es normal.

Conforme avanza la enfermedad del riñón, las manifestaciones de la ERPQ incluyen dolor por agrandamiento de los quistes que podrían alcanzar niveles debilitantes, episodios de hematuria macroscópica de hemorragia hacia un quiste, quistes infectados de ITU ascendente e hipertensión que resulta de la compresión de vasos sanguíneos intrarrenales con activación del mecanismo renina-angiotensina.

Por lo general, los riñones están agrandados en personas con ERPQ y pueden alcanzar tamaños enormes (figura 41-3). Los contornos externos de los riñones son distorsionados por numerosos quistes, algunos tan grandes como 5 cm de diámetro, que están llenos de líquido color paja[3]. Los quistes podrían hallarse en el hígado y, con menor frecuencia, en el páncreas y el bazo.

A medida que la enfermedad continúa avanzando, las manifestaciones extrarrenales tales como aneurismas son frecuentes, enfatizando la naturaleza sistémica de la enfermedad. Aproximadamente 20% de las personas con enfermedad renal poliquística tienen un aneurisma relacionado, y la hemorragia subaracnoidea es una causa frecuente de muerte[9].



El Sr. Reterez está experimentando malestar abdominal y lumbar, que podría ser causado por agrandamiento o quistes hemorrágicos o por una infección de las vías urinarias. Su perímetro abdominal es desproporcionadamente grande, reflejando la presencia de múltiples quistes llenos de líquido. Él tiene evidencia también de disfunción renal significativa (ERET inminente), que incluye edema pedal 1+, náuseas, anorexia, fatiga e hipertensión (tensión sanguínea, 140/92 mm HG).

La muerte de las nefronas del Sr. Reterez reduce la producción de

eritropoyetina (EPO) por los riñones. La EPO promueve la producción de eritrocitos por la médula ósea, así que la insuficiencia de EPO causa anemia. Por lo tanto, el Sr. Reterez podría sufrir de anemia crónica por insuficiencia renal, que se caracteriza por eritrocitos normocíticos y normocrómicos, y una concentración de hemoglobina menor que 12 g/dl.

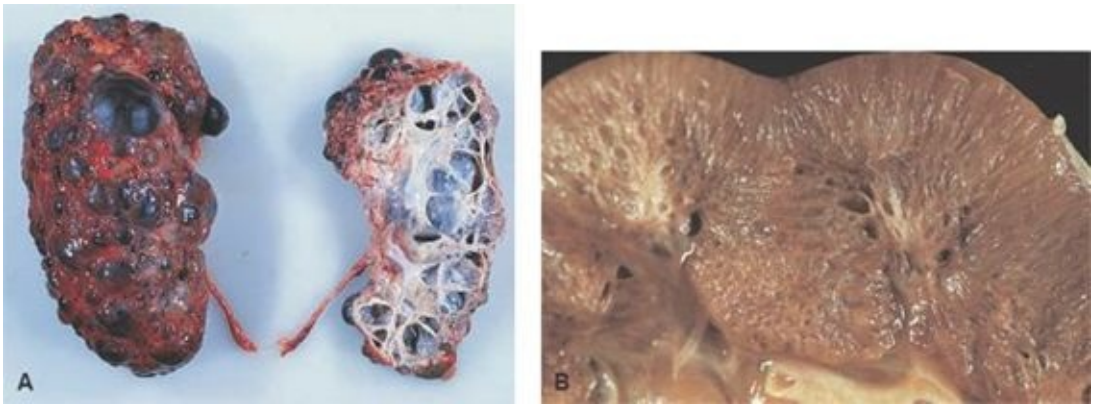


FIGURA 41-3 • (**A**) Enfermedad poliquística de adulto. Los riñones están agrandados, y el parénquima está casi reemplazado por completo por quistes de diversos tamaños. (**B**). Enfermedad poliquística infantil. Los conductos recolectores corticales y medulares dilatados están dispuestos radialmente y la superficie externa es lisa (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., pp. 759–760). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento. No se ha hallado aún que los niveles de creatinina sérica sean un marcador efectivo del empeoramiento de la ERPQ, pero se ha determinado que la excreción de albúmina en la orina (EAO) es un factor predisponente confiable, así como el incremento de electrolitos y la hematuria.[10] La ultrasonografía es el técnica preferida para diagnóstico de ERPQ en personas sintomáticas y para detección de miembros de la familia asintomáticos. La tomografía computarizada (TC) podría utilizarse para la detección de quistes pequeños. Los estudios de ligamiento genético se utilizan para el diagnóstico de ERPQ, pero, por lo general, se reservan para casos en los que la imagen radiográfica es negativa y es esencial la necesidad de un diagnóstico definitivo, tal como cuando se selecciona a los miembros de la familia para posible donación de riñón.

Las pruebas de orina y sangre proporcionan evidencia de la destrucción del tejido renal del Sr. Reterez. Él tiene altas concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (NUS) y sodio, y albúmina y eritrocitos están presentes en su orina. Estos indicadores de la función del

riñón empeorarán probablemente a medida que se mueve a lo largo del continuo hacia la insuficiencia renal completa. El hallazgo de hematuria (sangre en la orina) requerirá un estudio diagnóstico completo, debido a que puede indicar también problemas no relacionados con su enfermedad renal.

El tratamiento de la ERPQ es, en gran medida, de apoyo y va dirigido a retardar el avance de la enfermedad. El fármaco, Tolvaptan, que es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V_2, ha sido estudiado y se halló que inhibe el desarrollo quístico y conserva la función del riñón[11]. El control de la hipertensión y prevención de las IVU son importantes. El dolor es una queja común de las personas con ERPQ. Por lo tanto, se necesita un enfoque sistémico para diferenciar la causa del dolor y Definir un método para el control[12]. La diálisis y trasplante de riñón se reservan para quienes avanzan hacia la insuficiencia renal. Sin embargo, es importante observar que la diálisis prolongada incrementará la formación de quistes incluso en personas con ERPQ[3].

Enfermedad renal poliquística recesiva autosómica

La enfermedad renal poliquística recesiva autosómica se caracteriza por dilatación quística de los túbulos recolectores corticales y medulares[3] (figura 41-2). Es rara en comparación con la ERPQ. La ERPQ es causada por mutaciones en el gen *PKHD1*. El producto del gen, fibrocistina, se encuentra en el riñón, hígado y páncreas, y al parecer participa en la regulación de la proliferación y adhesión celular[3].

Manifestaciones clínicas. El lactante típico con ERPQ se presenta con masas bilaterales en el flanco, acompañado por insuficiencia renal grave, signos de desarrollo pulmonar deteriorado y grados variables de fibrosis hepática e hipertensión portal[3, 13]. Las facies de Potter y otros defectos relacionados con oligohidramnios podrían estar presentes. La hipertensión se observa normalmente dentro de las primeras semanas de vida y, con frecuencia, es grave. Muchos lactantes mueren durante el período perinatal, a menudo de hipoplasia pulmonar[14]. Los casos excepcionales de ERPQ se manifiestan en niños y adultos.

Tratamiento. El tratamiento de la ERPQ es, en gran medida, de apoyo. El soporte ventilatorio dinámico es, a menudo, necesario en el período neonatal

debido a la hipoplasia e hipoventilación pulmonar. Las modernas técnicas respiratorias neonatales y el tratamiento de reemplazo renal han incrementado la tasa de supervivencia de 10 años que sobreviven más allá del primer año de vida. La morbididad y mortalidad en niños mayores se relaciona con complicaciones de insuficiencia renal crónica y enfermedad hepática.

Complejo nefronoptisis-enfermedad quística medular

El complejo de nefronoptisis-enfermedad quística medular es un grupo de trastornos renales que tienen su inicio en la infancia. Las características comunes son riñones pequeños y encogidos y la presencia de un número variable de quistes concentrados, por lo general, en la unión corticomedular[6]. El ataque inicial es en los túbulos distales, con perturbación de la membrana basal tubular seguida de atrofia tubular crónica y progresiva que afecta la médula y la corteza. Aunque la presencia de quistes medulares es importante, el daño cortical y tubular es la causa eventual de enfermedad e insuficiencia renal crónica[6].

Como un complejo, los trastornos explican, del 19% al 25% de la insuficiencia renal en la infancia[6]. Los niños afectados presentan primero poliuria, polidipsia y enuresis (incontinencia nocturna), lo cual refleja la capacidad afectada de los riñones para concentrar orina. Otras manifestaciones de los trastornos incluyen pérdida de sal, retardo del crecimiento, anemia e insuficiencia renal progresiva. Algunas formas juveniles de nefronoptisis tienen complicaciones extrarrenales, incluso anomalías motoras oculares, retinitis pigmentosa, fibrosis hepática y anomalías cerebelares. La azoemia progresiva y la insuficiencia renal siguen, por lo general, en 5 a 10 años[6].

Quistes renales simples y adquiridos

Los quistes simples son un trastorno común del riñón. Éstos podrían ser simples o múltiples, unilaterales o bilaterales y, por lo general, son menores que 1 cm de diámetro, aunque podrían crecer más grandes. La mayoría de quistes simples no producen signos o síntomas, o comprometen la función renal. Cuando son asintomáticos, los quistes podrían causar dolor lumbar, hematuria, infección e hipertensión relacionados con la estimulación producida por isquemia del sistema renina-angiotensina. Son los más comunes en adultos mayores. Aunque los quistes son benignos, podrían confundirse con carcinoma celular renal.

Una forma adquirida de enfermedad quística renal ocurre en personas con

insuficiencia renal de etapa terminal (IRET) que han experimentado tratamiento prolongado con diálisis[3]. Aunque la afección es en gran medida asintomática, los quistes podrían sangrar, causando hematuria. Los tumores, por lo general adenomas pero ocasionalmente adenosarcomas, podrían desarrollarse en las paredes de estos quistes.

EN RESUMEN

Aproximadamente, el 10% de los lactantes nacen con malformaciones potencialmente significativas del sistema urinario. Estas anomalías pueden variar desde agénesis renal bilateral, que es compatible con la vida, hasta hipogénesis de un riñón que, por lo general, no causa problemas a menos que se deteriore el funcionamiento del riñón restante. La displasia renal es provocada por una anomalía en la diferenciación de las estructuras del riñón durante el desarrollo embriónico. Un riñón multiquístico displásico es aquél en el que los quistes reemplazan al riñón y no funciona. El riñón en forma de herradura, es un

trastorno del desarrollo en el que se funden los polos superior e inferior de los 2 riñones, produciendo una estructura en forma de herradura.

La enfermedad quística renal es una afección en la que hay dilatación de las estructuras tubulares con formación de quistes. Los quistes podrían ser uno solo o varios. La enfermedad renal poliquística es una forma heredada de la enfermedad quística renal; puede ser heredada como un rasgo autosómico dominante o recesivo. La forma dominante autosómica de la enfermedad (ERPQ) da como resultado la formación de numerosos quistes llenos de líquido en las estructuras tubulares de ambos riñones con el riesgo de avance a insuficiencia renal crónica. Otras manifestaciones de la enfermedad son: hipertensión, anomalías cardiovasculares, aneurismas cerebrales y quistes en otros órganos, tales como el hígado y el páncreas. La ERPQ se caracteriza por la transformación quística de

los conductos recolectores. Es rara comparada con la ERPQ y, por lo general, se presenta como una disfunción renal grave durante la infancia. El complejo nefronoptisis-enfermedad quística medular es un grupo de trastornos heredados que. normalmente, tienen su inicio durante la infancia y se caracterizan por la presencia de quistes en la porción medular del riñón, atrofia renal y, finalmente, insuficiencia renal. Los quistes renales simples solos o múltiples ocurren con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años.

TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Hacer una lista de las causas comunes de la obstrucción de las vías urinarias.
- Definir el término hidronefrosis y relacionarlo con los efectos destructivos de la obstrucción de las vías urinarias.
- Describir el rol de la supersaturación de orina, nucleación e inhibidores de la formación de cálculos en el desarrollo de cálculos renales.

La obstrucción urinaria puede ocurrir en personas de cualquier edad y puede afectar cualquier nivel de las vías urinarias, desde la uretra hasta la pelvis renal

(figura 41-4). La obstrucción puede ser repentina o insidiosa, parcial o completa, y unilateral o bilateral. Las afecciones que causan obstrucción de las vías urinarias incluyen anomalías congénitas, cálculos urinarios (es decir, piedras), embarazo, hiperplasia prostática benigna, tejido cicatrizante que resulta de infección e inflamación, tumores y trastornos neurológicos tales como lesión de la médula espinal. Las causas de las obstrucciones de vías urinarias se resumen en la tabla 41-1.

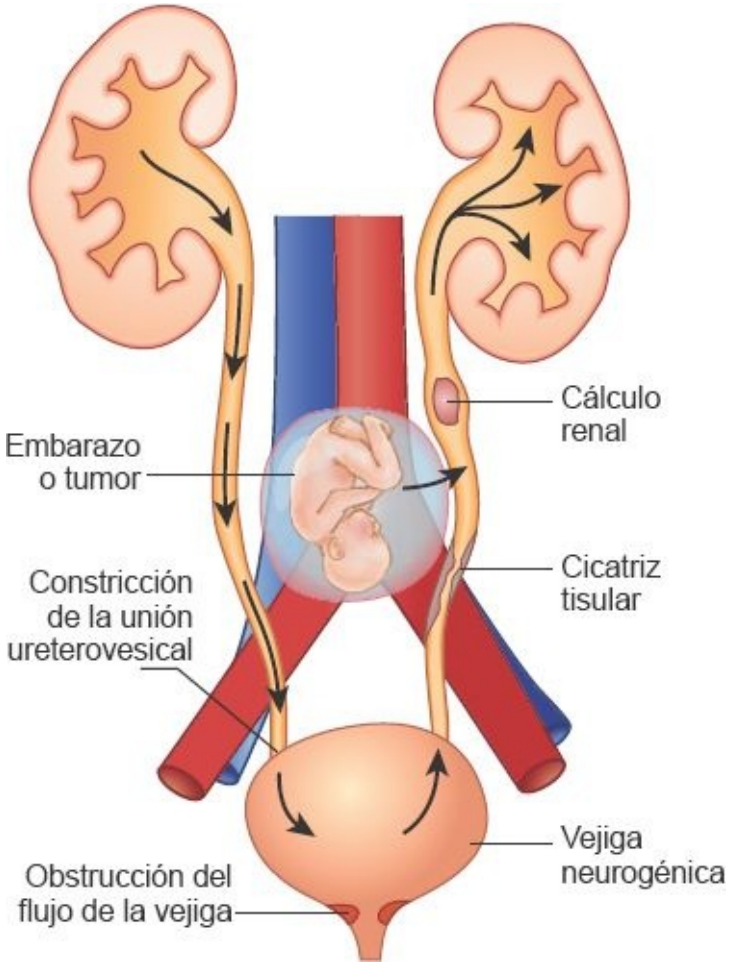


FIGURA 41-4 • Ubicaciones y causas de obstrucción de vías urinarias.

TABLA 41-1 CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DE VÍAS URINARIAS

NIVEL DE OBSTRUCCIÓN	CAUSA
Pelvis renal	Cálculos renales
	Necrosis papilar
Uréter	Cálculos renales
	Embarazo
	Tumores que comprimen el uréter
	Constricción ureteral
	Trastornos congénitos de la unión ureterovesical y constricciones de la unión uteropélvica
Vejiga y uretra	Cáncer de vejiga
	Vejiga neurogénica
	Cálculos renales
	Hiperplasia prostática o cáncer
	Constricciones uretrales
	Defectos uretrales congénitos

La uropatía obstructiva se clasifica, por lo general, de acuerdo con el sitio, grado y duración de la obstrucción. Las obstrucciones de vías urinarias inferiores se localizan debajo de la unión ureterovesical y son de naturaleza bilateral. Las obstrucciones de las vías urinarias superiores se localizan arriba de la unión ureterovesical y son normalmente unilaterales. La afección que causa la obstrucción puede causar oclusión completa o parcial del flujo de orina. Cuando la obstrucción es de corta duración (es decir, menor que unos cuantos días), se dice que es aguda y se debe, por lo general, a afecciones tales como cálculos renales. Una obstrucción que se desarrolla de manera lenta y dura largo tiempo, se dice que es crónica y se debe, normalmente, a afecciones tales como anomalías ureterovesicales congénitas. La obstrucción bilateral aguda de vías urinarias causa insuficiencia renal aguda. Debido a que muchas causas de la obstrucción aguda son reversibles, es importante el reconocimiento inmediato. Cuando se dejan sin tratamiento, un riñón obstruido experimenta atrofia y, en el caso de la obstrucción bilateral, se produce insuficiencia renal crónica.

Mecanismos del daño renal

Los efectos destructivos de la obstrucción urinaria en las estructuras del riñón se determinan por el grado y duración de la obstrucción. Los 2 efectos más dañinos de la obstrucción urinaria son:

1. Estasis de la orina, que predispone a infección y formación de cálculos.
2. Dilatación progresiva de los conductos recolectores renales y estructuras tubulares renales, lo cual causa destrucción y atrofia del tejido renal.

Una complicación común de la obstrucción de las vías urinarias es la infección. El estancamiento de orina predispone a infección, la cual podría diseminarse por las vías urinarias. Una vez establecida, la infección es difícil de tratar. Los organismos separadores de urea (p. ej., *Proteus*, estafilococos) que incrementan la producción de amoníaco y causa que la orina se vuelva alcalina con frecuencia causan infección[3]. Cuando están presentes, los cálculos urinarios sirven como cuerpos extraños y contribuyen a la infección. Las sales de calcio precipitan más fácilmente en orina alcalina estancada; por consiguiente, las obstrucciones de las vías urinarias predisponen también a la formación de cálculos.

En situaciones de obstrucción grave parcial o completa, el impedimento del flujo de orina causa dilatación de la pelvis renal y cálices relacionados con la atrofia progresiva del riñón. Incluso con obstrucción completa, la filtración glomerular continúa durante algún tiempo. Como resultado de la filtración continua, los cálices y la pelvis del riñón afectado se dilatan, con frecuencia de manera muy marcada. La presión alta en la pelvis renal se retransmite por los conductos recolectores del riñón, comprimiendo los vasos sanguíneos y causando atrofia renal. Inicialmente, las alteraciones funcionales son en gran medida tubulares, manifestadas principalmente por la capacidad deteriorada de concentrar orina. Sólo después la tasa de filtración glomerular (TFG) comienza a disminuir.

Hidronefrosis

Hidronefrosis se refiere a la dilatación llena de orina de la pelvis renal y los cálices relacionados con la atrofia progresiva del riñón debido a obstrucción del flujo de orina. El grado de hidronefrosis depende de la duración, grado y nivel de obstrucción. En casos bastante avanzados, el riñón podría transformarse en una estructura quística de pared delgada con atrofia

perenquimotasa, obliteración total de las pirámides y adelgazamiento de la corteza (figura 41-5). La afección es normalmente unilateral. La hidronefrosis bilateral ocurre sólo cuando la obstrucción está por debajo del nivel de la unión ureterovesical. Cuando la obstrucción afecta el flujo de orina desde el uréter distal, la presión incrementada dilata el uréter, una afección llamada *hidrouréter* (figura 41-6). El hidrouréter bilateral podría desarrollarse como una complicación de la obstrucción de flujo de la vejiga debido a hiperplasia prostática.



FIGURA 41-5 • Hidronefrosis. La obstrucción de las vías urinarias bilaterales ha conducido a dilatación obvia de los uréteres, pelvis y cálices. El riñón de la derecha muestra atrofia cortical grave (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 801). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la obstrucción urinaria dependen del sitio de obstrucción, la causa y la rapidez con la que se desarrolla la afección. El proceso patológico subyacente produce la mayoría de los primeros síntomas. La obstrucción de las vías urinarias alienta el crecimiento de microorganismos y debe sospecharse en personas con IVU recurrente.

La hidronefrosis unilateral completa o parcial podría permanecer en silencio durante períodos largos debido a que el riñón no afectado puede mantener la función renal adecuada. La obstrucción podría provocar dolor debido a la distensión del sistema recolector y la cápsula renal. La obstrucción supravesical aguda, tal como la que se debe un cálculo renal alojado en el

uréter, se relaciona con dolor agudísimamente grave. En contraste, las causas más insidiosas de obstrucción, tales como el estrechamiento de la unión ureteropélvica, producen por lo general poco dolor pero destruyen totalmente el riñón.

La obstrucción bilateral completa produce oliguria y anuria, e insuficiencia renal. La obstrucción bilateral aguda podría imitar el fallo prerrenal. Con obstrucción bilateral parcial, la manifestación más temprana es una incapacidad para concentrar orina, reflejada por poliuria y nicturia. La hipertensión es una complicación ocasional de la obstrucción del tracto urinario. Es más común en casos de obstrucción unilateral en los que se incrementa la secreción de renina, probablemente secundaria al flujo sanguíneo renal afectado. En estas circunstancias, la eliminación de la obstrucción conduce, con frecuencia, a reducción de la TS. Cuando la hipertensión acompaña a la obstrucción bilateral, se relaciona con el volumen. El alivio de la obstrucción bilateral lleva a pérdida de volumen y disminución de la TS. En ciertos casos, aliviar la obstrucción no corrige la hipertensión.

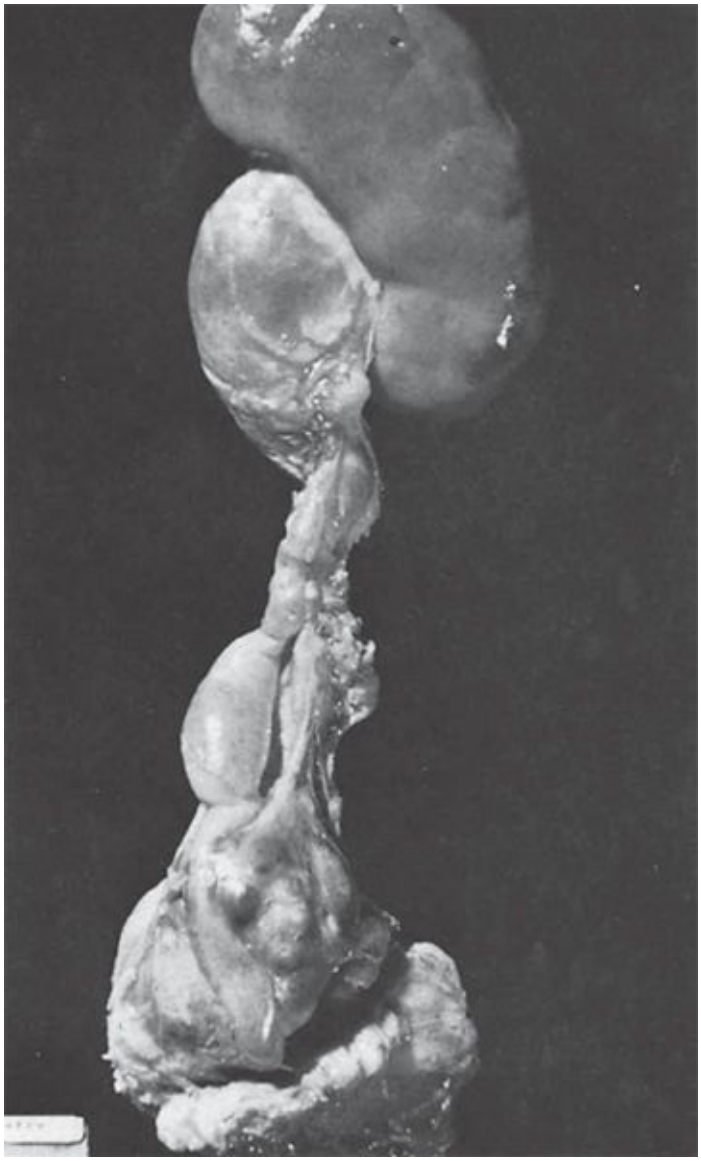


FIGURA 41-6 • Hidrouréter causado por obstrucción ureteral en una mujer con cáncer del útero.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico oportuno de la obstrucción de las vías urinarias es importante porque la afección normalmente es tratable y un retraso en el tratatmiento podría ocasionar daño permanente a los riñones. Los métodos de diagnóstico varían con los síntomas. La ultrasonografía ha demostrado ser la modalidad de diagnóstico simple no invasivo más útil para la obstrucción urinaria. Los métodos radiológicos, exploraciones por TC y urografía intravenosa podrían utilizarse también[12]. Otros métodos de diagnóstico, tales como el análisis de orina, se utilizan para determinar el grado de afectación renal y la presencia de infección.

El tratamiento de la obstrucción de las vías urinarias depende de la causa. La remoción de cálculos urinarios podría ser necesaria o el tratamiento quirúrgico de defectos estructurales podría ser indicado. El tratamiento de una IVU complicada debido a estasis urinaria es también importante.

Cálculos renales

La casusa más común de obstrucción de las vías urinarias superiores son los cálculos urinarios. Aunque los cálculos pueden formarse en cualquier parte de las vías urinarias, la mayoría se forman en los riñones. Los cálculos renales o piedras del riñón son un diagnóstico común que ocurre en las vías urinarias, superado sólo por las IVU y trastornos de próstata. Las piedras del riñón son agregados policristalinos compuestos de materiales que los riñones excretan normalmente en la orina.

Causas y patogénesis

Las causas de la formación de cálculos urinarios son complejas. Se cree que abarca varios factores, que incluyen incrementos en las concentraciones sanguíneas y urinarias de los componentes de los cálculos e interacciones entre los componentes, cambios anatómicos en las estructuras de las vías urinarias, influencias metabólicas y endocrinas, factores dietéticos de absorción intestinales e IVU[3]. Varios factores se emplean para explicar la formación de cálculos, entre otros una orina supersaturada, presencia de un núcleo en la formación del cristal y insuficiencia de inhibidores de formación de cálculos[3].

La formación de cálculos en el riñón requiere una orina supersaturada y un ambiente que permite el crecimiento del cálculo. El riesgo de la formación de cálculos se incrementa cuando la orina se supersatura con componentes de las cálculos (p. ej., sales de calcio, ácido úrico, fosfato de magnesio, amonio y cistina). La supersaturación depende del pH de la orina, concentración del soluto, fuerza iónica y complejidad. Mientras mayor sea la concentración de 2 iones, mayores son las probabilidades de que precipiten. La complejidad influye en la disponibilidad de iones específicos. Por ejemplo, el oxalato forma un complejo con el sodio y disminuye la disponibilidad de su forma iónica libre que participa en la formación de cálculos[15].

Además de la orina supersaturada, la formación de cálculos renales requiere un nido o núcleo que facilite la agregación de cristales. En la orina supersaturada, la formación de cálculos comienza con pequeños grupos de

cristales, tales como el oxalato de calcio. La mayor parte de los grupos tiende a dispersarse porque las fuerzas internas que los mantienen juntos son demasiado débiles para vencer la tendencia aleatoria de los iones a apartarse. Los grupos de iones más grandes forman núcleos y permanecen estables debido a que las fuerzas de atracción equilibran las pérdidas superficiales. Una vez que están estables, los núcleos pueden crecer a niveles de supersaturación abajo de los necesarios para su creación[15, 16].

El hecho de que muchas personas experimenten supersaturación de su orina sin desarrollo de cálculos renales se cree que es un resultado de la presencia de inhibidores naturales, entre otros el citrato y el magnesio. El citrato de la orina reduce la supersaturación al unirse al calcio e inhibir la nucleación y crecimiento de cristales de calcio. El citrato es un subproducto normal del ciclo del ácido cítrico en las células renales. Los estímulos metabólicos que consumen este producto (como con la acidosis metabólica por ayuno o hipopotasemia) reducen la concentración urinaria del citrato. La complementación con citrato (citrato de potasio) podría utilizarse en el tratamiento de algunas formas de cálculos renales hipocitratúricos[12].

PUNTOS CLAVE

CÁLCULOS RENALES

- Los cálculos requieren un nido para formarse y un ambiente urinario que soporte la cristalización continua de los componentes del cálculo.
- El desarrollo de cálculos renales es influenciado por la concentración de los componentes del cálculo en la orina, la capacidad de los componentes para aumentar su complejidad y formar cálculos, y la presencia de sustancias que inhiben su formación.

Tipos de cálculos

Hay 4 tipos básicos de cálculos renales: cálculos de calcio (es decir, oxalato o fosfato); fosfato de magnesio y amonio; ácido úrico y cistina[15, 16]. Las causas y medidas de tratamiento para cada uno de estos tipos de cálculos renales se describen en la tabla 41-2. La mayoría de los cálculos renales (del 75% al 80%) son cálculos de calcio: oxalato de calcio, fosfato de calcio o una combinación de los 2 materiales[15]. Los cálculos de calcio se relacionan normalmente con concentraciones incrementadas de calcio en la sangre y la

orina. La resorción ósea excesiva causada por inmovilidad, enfermedad ósea, hiperaldosteronismo y acidosis tubular renal (ATR) son todas afecciones contribuyentes. Las concentraciones altas de oxalato en la sangre y la orina predisponen a la formación de cálculos de oxalato de calcio.

Los cálculos de fosfato de magnesio y amonio, llamados también, *cálculos de estruvita*, se forman sólo en orina alcalina (pH >7,0) y en presencia de bacterias que poseen una enzima llamada *ureasa*, que separa la urea en la orina en amoníaco y dióxido de carbono[15]. El amoníaco que se forma capta un ion hidrógeno para convertirse en ion amonio, incrementando el pH de la orina para que se vuelva más alcalina. Debido a que los niveles de fosfato se incrementan en orina alcalina y a que el magnesio siempre está presente en la orina, se forman los cálculos de estruvita. Estos cálculos se agrandan cuando crece el recuento de bacterias y pueden aumentar de tamaño hasta que llenan una pelvis renal completa (figura 41-7). Debido a su forma, se denominan, con frecuencia, *cálculos en asta de venado*[15]. Casi siempre se relacionan con IVU y representan cerca del 15% de todos los cálculos renales[15]. Debido a que estos cálculos actúan como un cuerpo extraño, el tratamiento de la infección es con frecuencia difícil. Los cálculos de estruvita son, por lo general, muy grandes para pasar y requieren litotripsia o remoción quirúrgica.

Los cálculos de ácido úrico se desarrollan en condiciones de gota y concentraciones altas de ácido úrico en la orina, y explican cerca del 7% de los cálculos[15]. La hiperuricosuria también podría contribuir a la formación de cálculos de calcio, actuando como un núcleo para la formación de cálculos de oxalato de calcio. A diferencia de los cálculos de calcio radiopacos, los cálculos de ácido úrico no son visibles en películas de rayos X. Los cálculos de ácido úrico se forman más fácilmente en la orina ácida[15]. Por lo tanto, estos cálculos pueden tratarse aumentando el pH urinario a 6 a 6,5 con sales alcalinas de potasio.

Los cálculos de cistina explican menos de 1% a 3% de los cálculos renales en general, pero representan una proporción significativa de los cálculos en la infancia[15]. Se observan en la cistinuria, que resulta de un defecto genético recesivo autosómico en el transporte renal de cistina de modo que hay una disminución en la absorción tubular de cistina. Estos cálculos se asemejan a los de estruvita excepto que es improbable que esté presente la infección.

Manifestaciones clínicas

Una de las manifestaciones principales de los cálculos renales es el dolor. Dependiendo de la ubicación, hay 2 tipos de dolor relacionados con los cálculos renales: dolor de cólico renal y dolor renal no espasmódico[15]. El *cólico renal* es el término utilizado para describir el dolor espasmódico que acompaña al alargamiento del sistema recolector o uréter. Los síntomas de cólico renal son causados por cálculos de 1 mm a 5 mm de diámetro que pueden moverse hacia el uréter y obstruir el flujo. El cólico ureteral clásico se manifiesta por dolor agudo, intermitente e intolerable en la parte lumbar y el cuadrante externo superior del abdomen en el lado afectado. El dolor podría irradiarse al cuadrante abdominal inferior, área de la vejiga, perineo o escroto en el varón. La piel podría estar fría y húmeda, y las náuseas y vómito son comunes. El dolor no espasmódico es causado por cálculos que producen distensión de los cálices renales o pelvis renal. El dolor es, por lo general, sordo y profundo en la parte lumbar que puede variar de intensidad de leve a grave. El dolor es, con frecuencia, exagerado al tomar grandes cantidades de líquido.

TABLA 41-2 COMPOSICIÓN, FACTORES CONTRIBUYENTES Y TRATAMIENTO DE CÁLCULOS RENALES

TIPO DE CÁLCULO	FACTORES CONTRIBUYENTES	TRATAMIENTO
Calcio (oxalato y fosfato)	Hipercalcemia e hipercalciuria	Tratamiento de las afecciones subyacentes
	Inmovilización	Ingesta incrementada de líquidos
		Diuréticos tiacídicos
	Hiperparatiroidismo	
	Intoxicación por vitamina D	
	Enfermedad ósea difusa	
	Síndrome de leche-álcali	
	Acidosis tubular renal	
	Hiperoxaluria	Restricción dietética de alimentos con alto contenido de oxalato
	Operación de derivación intestinal	
Fosfato de magnesio y amonio (estruvita)	IVU por división de urea	Tratamiento de la IVU
		Acidificación de la orina
		Aumento de la ingesta de líquidos
Ácido úrico (urato)	Formado en orina ácida con pH de aproximadamente 5,5	Aumento de la ingesta de líquidos
	Gota	Alopurinol para hiperuricosuria
	Dieta alta en purina	Alcalinización de la orina
Cistina	Cistinuria (trastorno heredado de metabolismo de aminoácidos)	Aumento de la ingesta de líquidos
		Alcalinización de la orina



FIGURA 41-7 • Cálculos en asta de venado. El riñón muestra hidronefrosis y cálculos que son cilindros de los cálices dilatados (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 800). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento

Las personas con cálculos renales presentan, con frecuencia, cólico renal agudo y el diagnóstico se basa en la sintomatología y pruebas diagnósticas, que incluyen análisis de orina, radiografía de película simple, pielografía intravenosa (PIV) y ultrasonografía abdominal[17]. El análisis de orina proporciona información relacionada con la hematuria, infección, la presencia de cristales formadores de cálculos y el pH de la orina. La mayoría de los cálculos son radiopacos y fácilmente visibles en una radiografía simple del abdomen. La TC en espiral, sin contraste, es la modalidad de imagen de elección en personas con cólico renal agudo[17]. La PIV utiliza un medio de

contraste inyectado intravenosamente que se filtra en los glomérulos para ver el sistema recolector de los riñones y uréteres. La ultrasonografía abdominal es altamente sensible a hidronefrosis, la cual podría ser una manifestación de obstrucción ureteral. Una nueva técnica de imagen llamada *gammagrafía nuclear* utiliza marcadores de bisfosfonato como medio para obtener imágenes de los cálculos[17]. El método ha sido acreditado con identificar cálculos que son demasiado pequeños para ser detectados por otros métodos.

El tratamiento del cólico renal agudo es de apoyo. El alivio del dolor podría requerirse durante las fases agudas de la obstrucción y la terapia con antibióticos podría ser necesaria para tratar las IVU. La mayoría de cálculos que son menores que 5 mm de diámetro pasan espontáneamente. Toda la orina debe colarse durante un ataque con la esperanza de recuperar el cálculo para análisis químico y determinación del tipo. Esta información, junto con una historia cuidadosa y pruebas de laboratorio, proporciona la base para las medidas preventivas de largo plazo.

Un objetivo principal del tratamiento, en personas que han pasado cálculos renales o les han sido removidas, es evitar su recurrencia. La prevención requiere investigación de la causa de la formación del cálculo por medio de exámenes de orina, químicas sanguíneas y análisis de cálculos. Se tratan las afecciones subyacentes de la enfermedad, tales como hiperparatiroidismo. La ingesta de líquidos adecuada reduce la concentración de cristales formadores de cálculos en la orina y necesita ser alentada. Dependiendo del tipo de cálculo que se forma, los cambios dietéticos, medicaciones o ambos, podrían utilizarse para alterar la concentración de los elementos formadores de cálculos en la orina. Por ejemplo, las personas que forman cálculos de oxalato de calcio podrían requerir disminuir su ingesta de alimentos con alto contenido de oxalato (p. ej., espinacas, acelgas, cacao, chocolate, nueces y maní). Muchos niños que tienen una dieta vegetariana y dependen de las fuentes vegetales para la mayoría de sus proteínas, se les diagnostican cálculos renales. Por lo tanto, podría ser necesario utilizar otras fuentes de proteína para complementar la dieta[18]. También, es importante entender que los cálculos biliares y renales han sido correlacionados con resistencia a la insulina. Sin embargo, se ha identificado que sólo los cálculos biliares son un posible factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2[19].

La complementación de calcio con sales de calcio tales como carbonato y fosfato de calcio podrían utilizarse para unir el oxalato en el intestino y disminuir su absorción. Los diuréticos tiacídicos disminuyen el calcio urinario

incrementando la reabsorción tubular de modo que permanece menos en la orina. Los fármacos que se unen al calcio en el intestino (p. ej., fosfato de celulosa) podrían emplearse para inhibir la absorción de calcio y la excreción urinaria.

Las medidas para cambiar el pH de la orina influyen también en la formación de cálculos renales. En personas que pierden la capacidad de disminuir el pH (o acidez) de su orina, hay un incremento en las formas divalentes y trivalentes del fosfato de la orina que se combinan con el calcio para formar cálculos de fosfato de calcio. La formación de cálculos de ácido úrico se incrementa en la orina ácida; la formación de cálculos puede reducirse elevando el pH de la orina a 6,0 a 6,5 con sales alcalinas de potasio (p. ej., citrato de potasio). En la tabla 41-2 se resumen las medidas para evitar la recurrencia de diferentes tipos de cálculos renales.

En algunos casos, la remoción de cálculos podría ser necesaria. Varios métodos están disponibles para remover cálculos renales: remoción ureteroscópica, remoción percutánea y litotripsia extracorpórea[12]. Todos estos procedimientos eliminan la necesidad de un procedimiento quirúrgico abierto, que es otra forma de tratamiento. La cirugía abierta de cálculos podría requerirse para remover cálculos grandes o los que sean resistentes a otras formas de remoción.

La remoción ureteroscópica conlleva el paso de un instrumento por la uretra hacia la vejiga y luego hacia el uréter. El desarrollo de óptica de alta calidad ha mejorado la facilidad con la que se realiza este procedimiento y su resultado. El procedimiento, que se realiza bajo guía fluoroscópica, incluye el empleo de varios instrumentos para dilatar el uréter y para agarrar, fragmentar y eliminar el cálculo. Los estudios radiológicos previos al procedimiento con un medio de contraste (es decir, urografía excretora) se hacen para determinar la posición del cálculo y dirigir la colocación del ureteroscopio[17].

La nefrolitotomía percutánea es el tratamiento de elección para remover cálculos ureterales renales o proximales[17]. Incluye la inserción por el costado de una aguja de calibre pequeño en el sistema recolector del riñón. Se dilata entonces el conducto de la aguja y se inserta un instrumento llamado *nefroscopio* en la pelvis renal. El procedimiento se realiza bajo guía fluoroscópica. Los exámenes radiológicos y ultrasonográficos del riñón y el uréter, previos al procedimiento, se utilizan para determinar la colocación del nefroscopio. Cálculos de hasta 1 cm de diámetro pueden removerse por este método. Los cálculos más grandes deben romperse con un litotriptor ultrasónico (es decir, rompedor de cálculos).

Un tratamiento no quirúrgico, llamado *litotripsia de onda de choque extracorpórea*, utiliza ondas de choque acústicas para fragmentar los cálculos en partículas parecidas a la arena que se pasan a la orina en los días siguientes. Como resultado de la gran cantidad de partículas que se generan durante el procedimiento, podría insertarse una endoprótesis (es decir, un dispositivo parecido a un tubo empleado para mantener abierto el uréter) para asegurar el drenaje adecuado de orina.

RESUMEN

La obstrucción del flujo de orina puede ocurrir en cualquier nivel de las vías urinarias. Entre las causas de la obstrucción de las vías urinarias están los defectos del desarrollo, embarazo, infección e inflamación, cálculos renales, defectos neurológicos e hipertrofia prostática. Los trastornos obstructivos producen estasis de la orina, incremento del riesgo de infección y formación de cálculos, y producen dilatación progresiva de los conductos recolectores renales y estructuras tubulares, lo cual causa atrofia renal.

Hidronefrosis se refiere a la dilatación llena de orina de la pelvis renal

y cálices relacionada con la atrofia progresiva del riñón debido a la obstrucción del flujo de orina. La hidronefrosis unilateral podría permanecer en silencio durante largos períodos debido a que el riñón no afectado puede mantener la función renal adecuada. Con la obstrucción bilateral parcial, la manifestación más temprana es una incapacidad para concentrar orina, reflejada por poliuria y nicturia. La obstrucción bilateral completa produce oliguria y anuria e insuficiencia renal.

Los cálculos renales son una causa principal de la obstrucción de las vías urinarias superiores. Estos 4 tipos de cálculos renales: cálculos de calcio (es decir, oxalato y fosfato), que se relacionan con el incremento de los niveles de calcio sérico; cálculos de fosfato de magnesio y amonio (es decir, estruvita), que se relacionan con IVU; los cálculos de ácido úrico, que se relacionan con concentraciones altas de

ácido úrico; y cálculos de cistina, que se observan en la cistinuria. Un objetivo principal del tratamiento para personas que han pasado cálculos renales o les han sido removidos es identificar la composición del cálculo y evitar su recurrencia. Las medidas de tratamiento dependen del tipo de cálculo e incluyen ingesta adecuada de líquidos para evitar la saturación de la orina, modificación en la dieta para disminuir la ingesta de constituyentes formadores de cálculos, tratamiento de la IVU, medidas para cambiar el pH de la orina y la utilización de diuréticos que disminuyen la concentración de calcio de la orina.



INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Hacer una lista de 3 mecanismos fisiológicos que protegen contra las IVU.
- Describir factores que predisponen a IVU en niños, mujeres sexualmente activas, mujeres embarazadas y adultos mayores.
- Citar medidas utilizadas en el diagnóstico y tratamiento de las IVU.

Las IVU son un tipo frecuente de infección bacteriana vista por los médicos. Las IVU incluyen varias identidades distintas, que incluyen bacteriuria asintomática, infecciones sintomáticas, IVU inferiores tales como cistitis e IVU, superiores tales como pielonefritis. Como resultado de su capacidad para causar daño renal, las IVU superiores son consideradas más graves que las IVU inferiores. La pielonefritis aguda representa una infección del parénquima renal y la pelvis renal. Cuando se trata de modo inadecuado, puede conducir a septicemia, abscesos renales, pielonefritis crónica e insuficiencia renal crónica. Cada año se hacen alrededor de 7 millones de visitas a un médico de atención primaria para tratamiento de IVU inferiores[15].

PUNTOS CLAVE

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

- La infección se facilita por afecciones del huésped que interrumpen el lavado del agente desde la vía urinaria a través del flujo de orina, cambio de las propiedades protectores del revestimiento de mucina de la VU, perturbación de la función protectoras de la flora bacteriana normal o deterioro de la función del sistema inmune.
- La virulencia del agente se deriva de su capacidad para tener acceso a y prosperar en el medio de la VU, adherirse a los tejidos de las VU inferiores o superiores, evadir los efectos destructivos del sistema inmune del huésped y desarrollar resistencia a fármacos antimicrobianos.

Causas y patogénesis

La mayoría de IVU inferiores no complicadas son causadas por *Escherichia coli*. Otros patógenos uropáticos incluyen *Staphylococcus saprophyticus* en IVU no complicadas y bacilos gramnegativos distintos a *E. coli* (*Proteus mirabilis*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*) y cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus*) en IVU complicadas[3, 15, 20]. La mayoría de IVU son causadas por bacterias que entran por la uretra. Las bacterias también pueden entrar por el torrente sanguíneo normalmente en personas inmunocomprometidas y neonatos. Aunque la porción distal de la uretra contiene con frecuencia patógenos, la orina formada

en los riñones y hallada en la vejiga normalmente es estéril o libre de bacterias. Ésto es como resultado del *fenómeno de deslave*, en el que la orina de la vejiga remueve normalmente las bacterias de la uretra. Cuando ocurre una IVU, es por lo general de bacterias que han colonizado la uretra, vagina o área perianal.

Hay un riesgo incrementado de IVU en personas con obstrucción urinaria y reflujo, en personas con trastornos neurológicos que deterioran el vaciado de la vejiga, en mujeres que son sexualmente activas, en mujeres posmenopáusicas, en varones con enfermedades de la próstata[21] y en adultos mayores[20]. La instrumentación y cateterización urinaria son los factores predisponentes más comunes para las IVU intrahospitalarias. Las IVU ocurren más comúnmente en mujeres con diabetes que en mujeres sin la enfermedad (debido a su orina alcalina)[12]. Las personas con diabetes están también en mayor riesgo de complicaciones relacionadas con las IVU, que incluyen pielonefritis, y son más susceptibles a infecciones fúngicas (en particular, especies de *Candida*) e infecciones con patógenos gramnegativos distintos a *E. coli*[22].

Interacciones huésped-agente

Debido a que ciertas personas tienden a estar predispuestas al desarrollo de IVU, se ha puesto considerable interés en las interacciones huésped-patógeno y factores que incrementan el riesgo de IVU[22]. Las IVU son más comunes en mujeres que en varones, específicamente mujeres entre las edades de 16 y 35 años, tiempo en el que las probabilidades de presentar una IVU es mayor de 40 veces en comparación con varones de la misma edad[22]. En los varones, la longitud más grande de la uretra y las propiedades antibacterianas del líquido prostático proporcionan cierta protección de las IVU ascendentes hasta, aproximadamente, los 50 años de edad[22]. Después de esta edad, al hipertrofia prostática se vuelve más común y, con ello, podría venir la obstrucción y riesgo incrementado de IVU. Para adultos mayores con catéteres urinarios, se forma una biopelícula y promueve más crecimiento bacteriano. Por lo tanto, estos adultos mayores con función inmunitaria reducida necesitan vigilancia meticulosa de signos de infección[23].

Defensas del huésped. En el desarrollo de una IVU, las defensas del huésped coinciden con la virulencia del patógeno. Las defensas del huésped de la vejiga incluyen:

- El fenómeno de lavado, en donde las bacterias se eliminan de la vejiga y

la uretra durante la micción.

- El revestimiento de la vejiga, que ayuda a proporcionar una barrera para proteger contra la invasión bacteriana.
- La respuesta inmune del cuerpo.

En los uréteres, los movimientos peristálticos facilitan el movimiento de la orina desde la pelvis renal a través de los uréteres y hacia la vejiga. Los mecanismos inmunes, en particular la inmunoglobulina secretoria (Ig) A, al parecer proporcionan una defensa antibacterial importante. Las células sanguíneas fagocíticas ayudan además en la remoción de bacterias desde las vías urinarias.

Otros factores importantes del huésped incluyen la flora normal del área periuretral en las mujeres y secreciones de la próstata en los varones[3]. En las mujeres, la flora normal del área periuretral, que consiste en organismos tales como *Lactobacillus*, proporciona defensa contra la colonización de bacterias uropáticas. Las alteraciones en el ambiente periuretral, tales como las que ocurren con una disminución en los niveles de estrógeno durante la menopausia o la utilización de antibióticos, pueden alterar la flora periuretral protectora, permitiendo que los uropatógenos colonicen y entren a las vías urinarias. En los varones, el líquido prostático tiene propiedades antimicrobianas que protegen a la uretra de colonización.

Virulencia patógena. No todas las bacterias son capaces de adherirse y afectar las vías urinarias. De las muchas cepas de *E. coli*, sólo las que tienen mayor capacidad de adherirse a las células epiteliales de las vías urinarias pueden producir IVU. Estas bacterias tienen finos filamentos de proteína, llamados vellosidades o *fimbria*, que les ayudan a adherirse a receptores en el revestimiento de las estructuras de las vías urinarias[24]. Los 2 tipos principales de vellosidades (tipos 1 y P) hallados en *E. coli* que causan IVU son morfológicamente similares, pero difieren en su capacidad para mediar la hemaglutinación en presencia de manosa. Las vellosidades tipo I son resistentes a manosa y se denominaron así debido a su alta incidencia en *E. coli* que causan pielonefritis y como resultado de su asociación con el sistema del grupo sanguíneo P, por ejmplo[25]. Las vellosidades P han sido observadas en más del 90% de las cepas de *E. coli* que causan pielonefritis pero en menos del 20% de las cepas que causan IVU inferiores[24, 25]. La evidencia sugiere que los tratamientos probióticos podrían ser útiles en lugar de administrar antibióticos empíricamente para toda IVU inferiores[26], con esta información respecto a las vellosidades P.

Obstrucción y reflujo

La obstrucción y el reflujo son otros factores contribuyentes en el desarrollo de IVU. Cualquier microorganismo que entra la vejiga es arrastrado durante la micción. Cuando se obstruye el flujo, la orina permanece en la vejiga y actúa como un medio para el crecimiento bacteriano. Los microorganismos en la orina contaminada pueden ascender a lo largo de los uréteres para infectar los riñones. La presencia de orina residual se correlaciona estrechamente con la bacteriuria y con su recurrencia después del tratamiento. Otro aspecto de la obstrucción del flujo de la vejiga y distensión es la presión intravesical incrementada, que comprime los vasos sanguíneos en la pared de la vejiga, ocasionando una disminución en las defensas de la mucosa de la vejiga.

En las IVU relacionadas con estasis del flujo de orina, la obstrucción podría ser anatómica o funcional. Las obstrucciones anatómicas incluyen cálculos de vías urinarias, hiperplasia prostática, embarazo y malformaciones de la unión ureterovesical. Las obstrucciones funcionales incluyen vejiga neurogénica, micción poco frecuente, inestabilidad del músculo detrusor (vejiga) y estreñimiento.

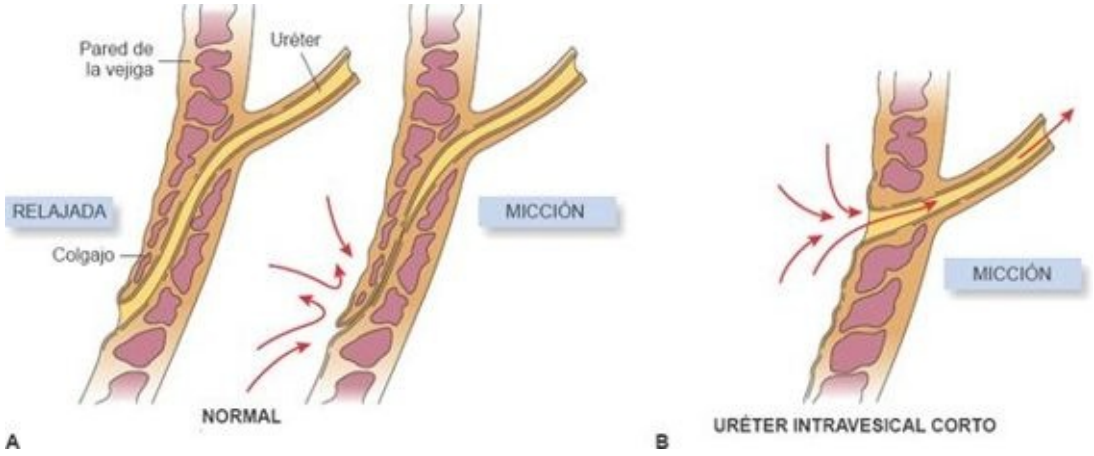


FIGURA 41-8 • Características anatómicas del uréter y la vejiga y su relación con el reflujo vesicoureteral. (**A**). En la vejiga normal, la porción distal del uréter intravesical pasa entre la mucosa y la capa muscular de la vejiga. Se forma, por consiguiente, un colgajo mucoso. En la micción, la presión intravesicular elevada comprime el colgajo contra la pared de la vejiga, obstruyendo así el lumen. (**B**) Las personas con un uréter intravesical corto congénito no tienen colgajo mucoso porque la entrada del uréter hacia la vejiga se aproxima en ángulo recto. Así, la micción fuerza la orina hacia el uréter (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 795). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El reflujo ocurre cuando la orina de la uretra se mueve hacia la vejiga (es decir, reflujo uretrovesical)[3]. En las mujeres, el *reflujo uretrovesical* puede ocurrir durante actividades tales como toser o ponerse en cuclillas, en las que

un incremento en la presión intraabdominal causa que la orina pase a la uretra y luego se regrese a la vejiga cuando disminuye la presión. Esto puede suceder también cuando la micción se interrumpo de manera abrupta. Debido a que el orificio uretral se contamina frecuentemente con bacterias, el mecanismo de reflujo podría causar que las bacterias sean llevadas hacia la vejiga.

Un segundo tipo de mecanismo de reflujo, *reflujo vesicoureteral*, ocurre en el nivel de la vejiga y el uréter. Normalmente, la porción distal del uréter se encuentra entre la capa de músculo y la superficie mucosa de la pared de la vejiga, formando un colgajo (figura 41-8). El colgajo se comprime contra la pared de la vejiga durante la micción, evitando que la orina sea forzada hacia el uréter. En personas con reflujo vesicoureteral, el uréter entra a la vejiga en un ángulo recto aproximado tal que la orina es forzada hacia el uréter durante la micción[3]. Se ve con mucha frecuencia en niños con IVU y se cree que resulta de defectos congénitos en la longitud, diámetro, estructura muscular o innervación del segmento submucoso del uréter. El reflujo vesicoureteral se ve también en adultos con obstrucción del flujo de la vejiga, principalmente debido al incremento en el volumen y presión de la vejiga.

Infección inducida por catéter

Los catéteres urinarios son tubos hechos de látex o plástico. Se insertan por la uretra hacia la vejiga con el propósito de drenar la orina. Son una fuente de irritación ureteral y proporcionan un medio para la entrada de microorganismos hacia las vías urinarias[23].

La bacteriuria relacionada con el catéter es la causa más frecuente de septicemia por bacterias gramnegativas en pacientes hospitalizados. Los estudios han mostrado que las bacterias se adhieren a la superficie del catéter e inicia el desarrollo de una biopelícula que cubre la superficie del catéter[23]. La biopelícula tiende a proteger las bacterias de la acción de antibióticos y dificulta el tratamiento. Un sistema de drenaje cerrado (es decir, cerrado al aire y otras fuentes de contaminación) y la atención cuidadosa de la higiene perineal (es decir, limpiar el área alrededor del meato uretral) ayuda a evitar infecciones en personas que requieren un catéter permanente. El lavado cuidadoso de las manos y la detección, y tratamiento oportuno de la IVU son también esenciales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la IVU depende de si la infección afecta las vías

urinarias inferiores (vejiga) o superiores (riñón) y si la infección es aguda o crónica. La mayoría de las IVU son infecciones agudas no complicadas de la vejiga que ocurren en las mujeres. La IVU superiores afectan al parénquima y la pelvis del riñón (pielonefritis)[15]. Son menos comunes y ocurren con mayor frecuencia en niños y adultos con obstrucciones de las vías urinarias u otras afecciones predisponentes tales como la diabetes.

Un episodio agudo de cistitis (infección de la vejiga) se caracteriza por micción frecuente, malestar abdominal o en la parte baja de la espalda, y ardor y dolor al orinar (es decir, disuria)[12, 15]. Ocasionalmente, la orina es turbia y maloliente. En adultos, la fiebre y otros signos de infección están, por lo general, ausentes. Si no hay complicaciones, los síntomas desaparecen en 48 h de tratamiento. Los síntomas de cistitis podría representar también uretritis causada por *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* o virus de herpes simple, o vaginitis atribuible a *Trichomonas vaginalis* especies de *Candida*[3].

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la IVU se basa normalmente en síntomas y en el examen de la orina para la presencia de microorganismos. Cuando es necesario, se emplean radiografías, ultrasonografía y TC y exploraciones renales para identificar factores contribuyentes, tales como obstrucción.

Las pruebas de orina se utilizan para establecer la presencia de bacterias en la orina y para un diagnóstico de IVU. Un criterio comúnmente aceptado para el diagnóstico de una IVU es la presencia de 100 000 unidades formadoras de colonias (UFC) o más bacterias por mililitro (ml) de orina[17]. La colonización se define, por lo general, como la multiplicación de microorganismos en un huésped sin evidencia aparente de invasividad o lesión tisular[17]. La piurina (presencia de menos de 5 a 8 leucocitos por campo de gran aumento) indica una respuesta del huésped a la infección en lugar de una colonización bacteriana asintomática[17]. Podría realizarse una tinción de Gram para determinar el tipo (grampositivo o gramnegativo) de organismo que está presente. Podría hacerse un cultivo de orina para confirmar la presencia de bacterias patógenas en muestras de orina, permitir su identificación y la determinación de su sensibilidad a antibióticos específicos.

La detección química (tira reactiva de orina) para marcadores de infección podría proporcionar información útil pero es menos sensible que el análisis microscópico[12, 15]. Estas pruebas son relativamente baratas, fáciles de realizar y pueden hacerse en el entorno clínico o en el hogar. Las bacterias

reducen los nitratos en la orina a nitritos, proporcionando un medio para el análisis químico. De modo similar, los leucocitos activados secretan estearasa leucocitaria, que puede detectarse químicamente. La estearasa leucocitaria es específica (del 94% al 98%) y sensible fiablemente (del 75% al 96%) para detectar uropatógenos equivalentes a 100 000 UFC/ml de orina[17]. Las pruebas de nitrito podrían ser negativas si el organismo causante no es productor de nitrato (p. ej., enterococos, *S. saprophyticus*). La prueba de nitrito puede ser también negativa si la muestra de orina es demasiado diluida.

El tratamiento de la IVU se basa en el patógeno que causa la infección y la presencia de factores contribuyentes huéspedagente. Otras consideraciones incluyen si la infección es aguda, recurrente o crónica. Las IVU inferiores más agudas, que ocurren principalmente en las mujeres y son causadas generalmente por *E. coli*, se tratan de modo exitoso con un tratamiento antimicrobiano de corta duración. Forzar líquidos podría aliviar los signos y síntomas, y este método se utilza como adyuvante para el tratamiento antimicrobiano.

Las IVU inferiores son las que recurren después del tratamiento. Se deben ya sea a persistencia o reinfección bacteriana. La persistencia bacteriana es, por lo general, curable mediante remoción de la fuente infecciosa (p. ej., catéter urinario o cálculos de la vejiga infectados). La reinfección se controla principalmente a través de educación en relación con medidas de prevención de transmisión de patógenos. El jugo de arándano se ha sugerido como una medida preventiva para mujeres con IVU recurrente. Según las pruebas, el jugo de arándano reduce la adherencia bacteriana al revestimiento epitelial de las vías urinarias[27]. Como resultado de su mecanismo de acción, el jugo está siendo estudiado también con la enfermedad períodontal y gastritis relacionada con *Helicobacter pylori* y ha sido documentado como un antioxidante y posible tratamiento reductor de colesterol[27].

Las IVU crónicas son más difíciles de tratar. Debido a que se relacionan con uropatía obstructiva o flujo de reflujo de orina, las pruebas diagnósticas se realizan normalmente para detectar tales anomalías[12]. Cuando es posible, se corrige la afección causante del flujo de reflujo. Los varones, en particular, deben ser investigados para trastornos obstructivos o un foco de infección prostática.

Infecciones en poblaciones especiales

Las IVU afectan a personas de todas las edades. En lactantes, ocurren con más

frecuencia en niños que en niñas. Después del primer año de vida, las IVU ocurren más a menudo en niñas. Esto se debe a la longitud más corta de la uretra femenina y porque el vestíbulo vaginal puede contaminarse fácilmente con flora fecal. Aproximadamente, la mitad de todas las mujeres adultas tienen, por lo menos, una IVU durante su vida[15]. Los factores de riesgo principales para mujeres de 16 a 35 años de edad se relacionan con las relaciones sexuales y la utilización de fármacos espermaticidas[15]. La uretra anterior se coloniza, por lo general, con bacterias; el masaje uretral o relación sexual puede forzar estas bacterias a regresar hacia la vejiga.

Infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas

Las mujeres embarazadas están en mayor riesgo de IVU. Los cambios normales en el funcionamiento de las vías urinarias que ocurren durante el embarazo predisponen a IVU[28]. Estos cambios afectan al sistema recolector de los riñones e incluyen dilatación de los cálices renales, pelvis y uréteres que comienzan durante el primer trimestre y se vuelven más pronunciados durante el tercer trimestre. Esta dilatación del sistema de vías urinarias superiores va acompañada de una reducción en la actividad peristáltica de los uréteres que se cree resulta de los efectos de relajación muscular de las hormonas parecidas a progesterona y obstrucción mecánica del útero que se alarga. Además de los cambios en los riñones y uréteres, la vejiga se desplaza de su posición pélvica a una posición más abdominal, produciendo más cambios en la posición ureteral.

Las IVU asintomáticas son comunes, con una prevalencia del 2% a 14% en mujeres embarazadas[28]. Las complicaciones de IVU durante el embarazo incluyen bacteriuria persistente, pielonefritis aguda y crónica, y parto pretérmino de lactantes con bajo peso al nacer. Las pruebas indican que pocas mujeres se vuelven bacteriúricas durante el embarazo. En cambio, parece ser que las IVU sintomáticas durante el embarazo reflejan bacteriuria asintomática preexistente y que los cambios que ocurren durante el embarazo simplemente permiten que la colonización urinaria previa avance a infección sintomática e invasión de los riñones.

Infecciones de vías urinarias en niños

Las IVU ocurren con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses de vida. Después de eso, la ocurrencia disminuye en gran medida, especialmente en niños[29]. Los niños que están en mayor riesgo de bacteriuria o IVU sintomáticas son infantes prematuros dados de alta de la unidad de cuidados

intensivos, niños con enfermedad sistémica o inmunitaria o anomalías de las vías urinarias tales como vejiga neurogénica o reflujo vesicoureteral, aquellos con historial familiar de IVU o anomalías de las vías urinarias con reflujo, y niñas mayores de 5 años con un historial de IVU[29].

Las IVU en niños frecuentemente afectan las vías urinarias superiores (pielonefritis). En niños en quienes el desarrollo renal no es completo, la pielonefritis puede ocasionar hipertensión, nefroesclerosis y daño renal permanente[29]. La incidencia de nefroesclerosis es mayor en niños con reflujo u obstrucción vesicoureteral, en niños con IVU recurrentes, en aquellos con retraso en el tratamiento.

Manifestaciones clínicas. A diferencia de los adultos, los niños no presentan con frecuencia los signos representativos de una IVU[29]. Muchos neonatos con IVU tienen bacteremia y podrían mostrar signos y síntomas de septicemia, incluso fiebre, hipotermia, ataques de apnea, mala perfusión cutánea, distensión abdominal, diarrea, vómito, letargo e irritabilidad. Lactantes mayores podrían presentar problemas de alimentación, déficit de crecimiento, diarrea, vómito, fiebre y orina maloliente. Los niños que empiezan a andar presentan, con frecuencia, dolor abdominal, vómito, diarrea, patrones de micción anómalos, orina fétida, fiebre y crecimiento deficiente. En niños mayores con IVU inferiores, las características clásicas; enuresis, frecuencia, disuria e incomodidad suprapúbica, son más comunes. La fiebre es un signo común de IVU en niños y la posibilidad de IVU debe considerarse en cualquier niño con fiebre inexplicada.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se basa en un historial cuidadoso de patrones de micción y sintomatología; el examen físico para determinar fiebre, hipertensión, hipersensibilidad abdominal o suprapúbica, y otras manifestaciones de IVU; y análisis de orina para determinar bacteriuria, piuria, proteinuria y hematuria. Un cultivo de orina positivo que se obtiene correctamente es esencial para el diagnóstico[29]. Podrían requerirse métodos de diagnóstico adicionales para determinar la causa del trastorno. El reflujo vesicoureteral es la anomalía relacionada más comúnmente en la IVU y la nefropatía de reflujo es una causa importante de enfermedad de etapa terminal en niños y adolescentes. Los niños con una primera IVU relativamente no complicada podría resultar que tienen reflujo significativo. Por lo tanto, incluso una sola IVU documentada en un niño requiere diagnóstico cuidadoso. Los síntomas urinarios en ausencia de bacteriuria sugieren vaginitis, uretritis, asedio sexual, la utilización de baños de burbujas irritantes, oxiuro o cistitis

viral. En niñas adolescentes, un historial de disuria y descargas vaginales hace a la vaginitis o vulvitis una consideración.

El método de tratamiento se basa en la gravedad clínica de la infección, el sitio de la infección (es decir, vías urinarias inferiores frente a superiores), el riesgo de septicemia y la presencia anomalías estructurales[29]. El tratamiento inmediato de lactantes y niños jóvenes es esencial. La mayoría de lactantes con IVU sintomáticas y muchos niños con evidencia clínica de IVU superiores requieren hospitalización, rehidratación y tratamiento antibiótico intravenoso. El seguimiento es esencial para niños con IVU febriles para asegurar la resolución de la infección. Los cultivos de orina para seguimiento se hacen con frecuencia al final del tratamiento para asegurar que el antibiótico fue efectivo. Los estudios de imágenes se recomiendan a menudo para todos los niños después de su primera IVU para detectar nefroesclerosis, reflujo vesicoureteral u otras anomalías.

Infecciones de vías urinarias en adultos mayores

Las IVU son relativamente comunes en los adultos mayores[30]. Son la segunda forma más común de infección, después de las infecciones de las vías respiratorias, entre adultos mayores sanos residentes en la comunidad.

La mayoría de estas infecciones siguen a la invasión de las vías urinarias por la ruta ascendente. Varios factores predisponen a los adultos mayores a IVU, incluso la inmovilidad que da como resultado evacuación deficiente de la vejiga, obstrucción del flujo vesical causado por hiperplasia prostática o cálculos renales, isquemia vesical causada por retención de orina, estreñimiento, vaginitis senil y actividad bacteriana reducida de la orina y secreciones prostáticas. Además de estos riesgos están otros problemas de salud que necesitan instrumentación de las vías urinarias.

Los adultos mayores con bacteriuria tienen diversos síntomas, que van desde la ausencia de síntomas hasta la presencia de síntomas característicos de IVU. Incluso cuando los síntomas de IVU inferiores están presentes, podría ser difícil interpretar porque los adultos mayores sin IVU experimentan comúnmente urgencia, frecuencia e incontinencia. De otro modo, los adultos mayores podrían tener síntomas vagos tales como anorexia, fatiga, debilidad o cambio de estado mental. Aun con IVU superiores más graves (p. ej., pielonefritis), los signos clásicos de infección tales como fiebre, escalofríos, dolor lumbar e hipersensibilidad podrían alterarse o estar ausentes en los adultos mayores[30]. Algunas veces, no ocurren síntomas hasta que la infección está bastante avanzada.

RESUMEN

La IVU es el segundo tipo más común de infección bacteriana vista por los profesionales del cuidado de la salud. Las infecciones pueden varias de bacteriuria asintomática a infecciones renales graves que causan daño renal irreversible. La predisposición a infección se determina por las defensas del huésped y virulencia patógena. Las defensas del huésped incluyen el fenómeno de lavado relacionado con la micción, el revestimiento protector de mucina de la vejiga y las defensas inmunes locales. La virulencia patógena se incrementa por la presencia de vellosidades que facilitan la adherencia a estructuras en las vías urinarias,
lipopolisacáridos que se unen a las células huésped y provocan una reacción inflamatoria, y enzimas que descomponen a los eritrocitos y hacen que el

hierro esté disponible para metabolismo bacteriano y multiplicación.

La mayoría de IVU ascienden desde la uretra y la vejiga. Varios factores interactúan para determinar la predisposición al desarrollo de IVU, incluso la obstrucción de las vías urinarias, estasis y reflujo de orina, cambios inducidos por el embarazo en la función de las vías urinarias, cambios relacionados con la edad en las vías urinarias, cambios en los mecanismos protectores de la vejiga y uréteres, función inmune deteriorada y virulencia del patógeno. Los catéteres de las vías urinarias e instrumentación contribuyen a la incidencia de IVU. El diagnóstico y tratamiento oportunos de las IVU son esenciales para evitar daño renal permanente.



TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN GLOMERULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los 2 tipos de mecanismos inmunes relacionados con los

trastornos glomerulares.

- Utilizar los términos proliferación, esclerosis, membranoso, difuso, focal, segmentario y mesangial para explicar los cambios en la estructura glomerular que ocurren con la glomerulonefritis.
- Describir brevemente la diferencia entre el síndrome nefrítico, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico, trastornos glomerulares asintomáticos y glomerulonefritis crónica.

Los glomérulos son ovillos de capilares que yacen entre las arteriolas aferentes y eferentes. Los capilares de los glomérulos están dispuestos en lóbulos y apoyados por un tallo que consiste en células mesangiales y una matriz basal parecida a una membrana (figura 41-9). La membrana capilar glomerular está compuesta de 3 capas estructurales: una capa de células endoteliales que reviste la superficie interna del capilar, una membrana basal constituida de una red de proteínas matriciales y una capa de células epiteliales que rodea a la superficie externa del capilar y reviste la superficie interna de la cápsula de Bowman. Las células endoteliales están unidas a la membrana basal por largos procesos parecidos a pies (*podocitos*) que encierran la membrana externa de los capilares. La membrana capilar glomerular es selectivamente permeable, permitiendo que el agua y partículas pequeñas (p. ej., electrolitos y partículas disueltas, tales como glucosa y aminoácidos) salgan de la sangre y entren al espacio de Bowman y evitando que partículas más grandes (p. ej., proteínas plasmáticas y células sanguíneas) salgan de la sangre[6].

La glomerulonefritis, un proceso inflamatorio que afecta a estructuras glomerulares, es la segunda causa principal de insuficiencia renal a nivel mundial y se clasifica en tercer lugar, después de la diabetes y la hipertensión, como causa de enfermedad renal crónica en Estados Unidos[3]. Hay muchos casos de enfermedad glomerular. La enfermedad podría ocurrir como una afección primaria en la que la anomalía glomerular es la única enfermedad presente o podría ocurrir como una afección secundaria en la que la anomalía glomerular resulta de otra enfermedad, tal como diabetes mellitus. Véase en la figura 40-10 un algoritmo respecto a la glomerulonefritis primaria frente a secundaria.

Causas y patogénesis de la lesión glomerular

Los agentes causantes o eventos activadores que producen lesión glomerular

incluyen mecanismos inmunitarios, no inmunitarios y hereditarios. La mayoría de casos primarios y muchos casos de enfermedad glomerular secundaria tienen probablemente un origen inmune[3]. Aunque muchas enfermedades glomerulares son impulsadas por eventos inmunitarios, diversas tensiones metabólicas no inmunitarios (p. ej., diabetes), hemodinámicas (p. ej., hipertensión) y tóxicos (p. ej., fármacos y productos químicos) pueden inducir lesión glomerular, ya sea solos o junto con mecanismos inmunitarios. Enfermedades glomerulares hereditarias tales como el síndrome de Alport, aunque relativamente raro, son una categoría importante de enfermedad glomerular como resultado de su asociación con la pérdida progresiva de función y transmisión renal a futuras generaciones.

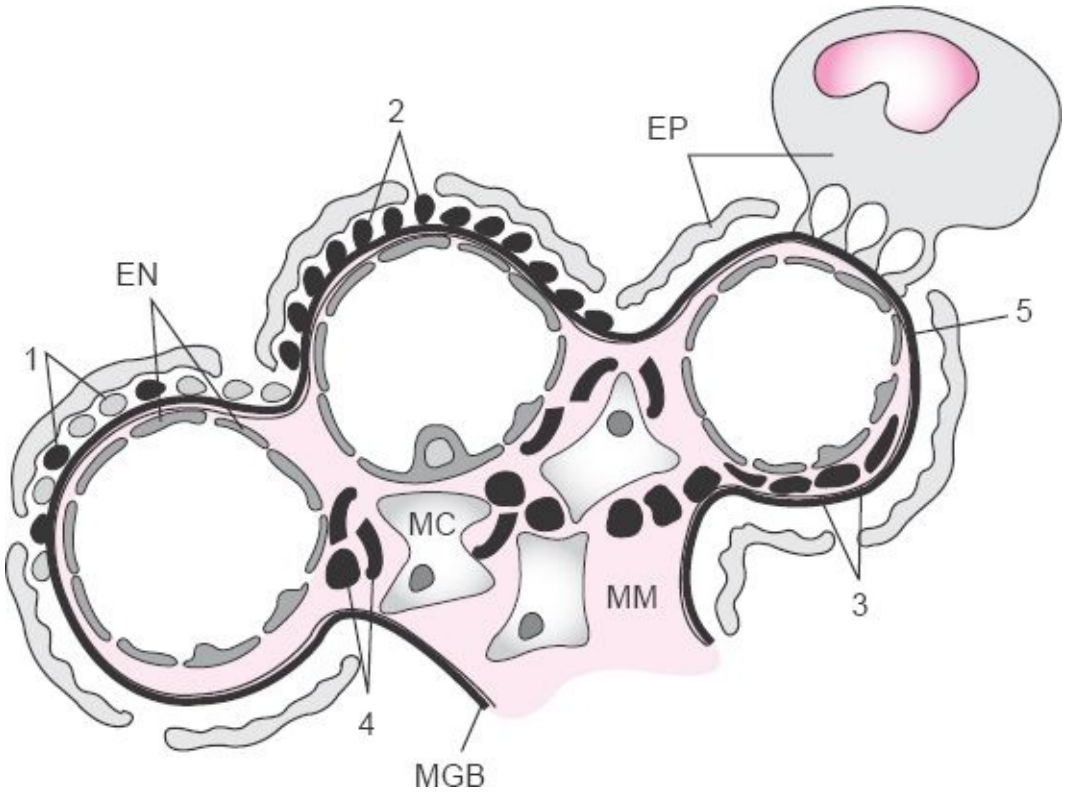


FIGURA 41-9 • Esquema de 3 capilares glomerulares que ilustran los sitios de formación de complejo inmune. Los depósitos subepiteliales se observan en la glomerulonefritis postinfecciosa (*1*) y nefropatía membranosa, (*2*) y es probable que se ensamblen localmente mediante un mecanismo *in situ*. Los depósitos subendoteliales (*3*) y los depósitos mesangiales (*4*) podrían formarse también localmente pero son con más frecuencia resultado de la captación pasiva de complejos inmunes circulantes preformados. Los anticuerpos anti-MBG se unen en un patrón lineal a la MBG (*5*) y, puesto que el antígeno específico es parte de la membrana basal muy entrecruzada, faltan depósitos densos en electrones en el nivel ultraestructura. EN, célula endotelial; EP, célula epitelial visceral o podocito; MC, célula mesangial; MM, matriz mesangial (de Rennke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3ª ed., p. 244). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

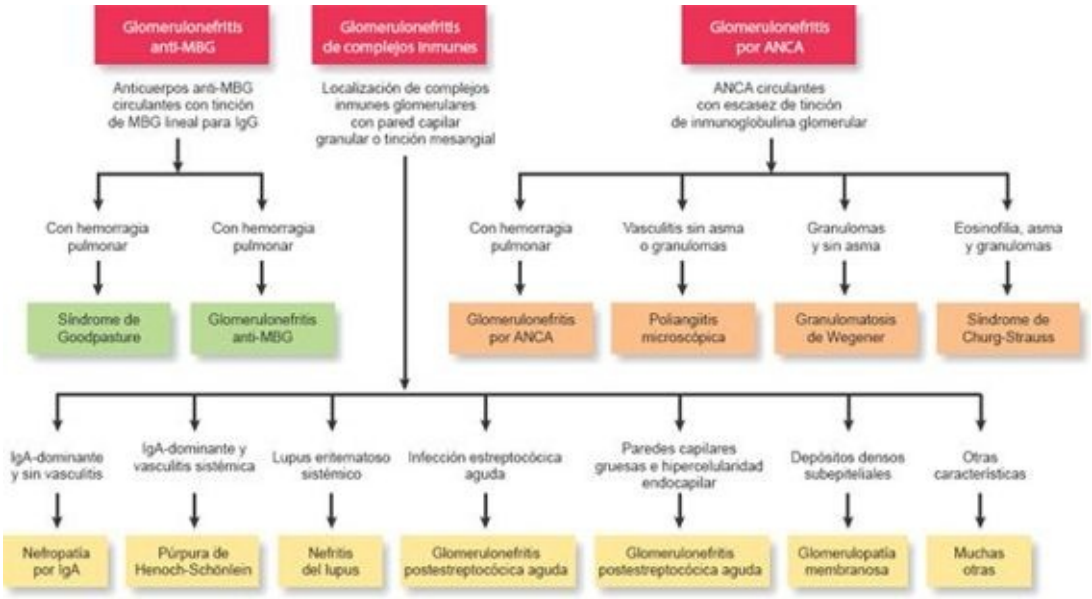


FIGURA 41-10 • Algoritmo que demuestra la integración de hallazgos patológicos con datos clínicos para hacer un diagnóstico de una forma específica de glomerulonefritis primaria o secundaria. Una clasificación inicial importante es una glomerulonefritis anti-MBG de complejos inmunes o autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilo (ANCA). Una vez hecha la determinación, los diagnósticos más específicos dependen de las observaciones clínicas o patológicas adicionales (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 765). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Dos tipos de mecanismos inmunes han sido implicados en el desarrollo de enfermedad glomerular:

1. Lesión que resulta de anticuerpos que reaccionan con antígenos glomerulares fijos o antígenos plantados dentro del glomérulo.
2. La lesión que resulta de complejos circulantes antígenoanticuerpo que quedan atrapados en la membrana glomerular (figura 41-11).

Los antígenos responsables del desarrollo de la respuesta inmune podrían ser de origen endógeno, tales como los anticuerpos para el ácido desoxirribonucleico (ADN) en el LES o podrían ser de origen exógeno, tales como los antígenos de la membrana estreptocócica en la glomerulonefritis postestreptocócica. Frecuentemente, se desconoce la fuente del antígeno.

Los cambios celulares que ocurren con la enfermedad glomerular incluyen incrementos en el número de células glomerulares o inflamatorias (proliferativas o hipercelulares), engrosamiento de la membrana basal (membranoso) y cambios en los componentes glomerulares no celulares (esclerosis y fibrosis)[3, 6]. Un incremento en los números de células se caracteriza por uno o más de los hechos siguientes: proliferación de células

endoteliales y mesangiales, infiltración leucocitaria (neutrófilos, monocitos y, en algunos casos, linfocitos) y formación de medias lunas (colecciones en forma de media luna de células epiteliales proliferantes y leucocitos infiltrantes) en el espacio de Bowman[3, 6]. El *engrosamiento de la membrana basal* conlleva depósito de material no celular denso en los lados endotelial y epitelial de la membrana basal o dentro de la membrana misma. Esclerosis se refiere a un incremento en la cantidad de material extracelular en el tejido mesangial, subendotelial o subepitelial del glomérulo, y fibrosis se refiere al depósito de fibras de colágeno. Los cambios glomerulares pueden ser *difusos*, afectando los glomérulos y las partes del glomérulo; focales, en los que sólo algunos glomérulos son afectados y otros son esencialmente normales; *segmentarios*, afectando sólo un cierto segmento de cada glomérulo; o *mesangiales*, afectando sólo células mesangiales[3, 6]. En la figura 41-9B se ilustra la ubicación de las lesiones relacionadas con varios tipos de enfermedad glomerular.

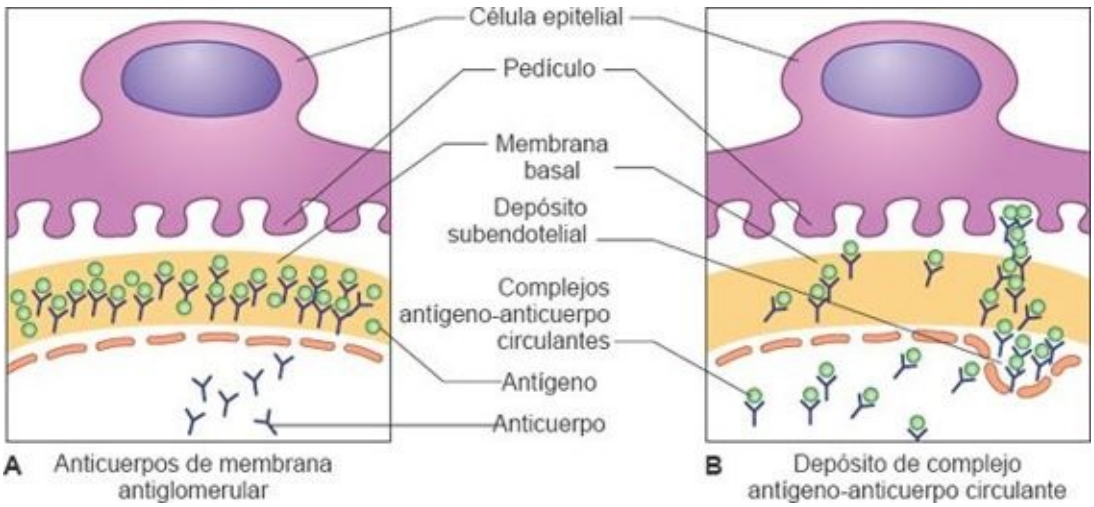


FIGURA 41-11 • Mecanismos inmunes de enfermedad glomerular. (**A**) Los anticuerpos de la membrana antiglomerular salen de la circulación e interactúan con antígenos que están presentes en la membrana basal del glomérulo. (**B**) Los complejos antígeno-anticuerpo que circulan en la sangre son atrapados cuando se filtran en el glomérulo.

Tipos de enfermedad glomerular

Las manifestaciones clínicas de los trastornos glomerulares caen, por lo general, en una de 5 categorías:

1. Síndromes nefríticos.

2. Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
3. Síndrome nefrótico.
4. Trastornos asintomáticos del sedimento urinario (es decir, hematuria y proteinuria).
5. Glomerulonefritis crónica[3].

Los síndromes nefríticos producen una respuesta inflamatoria proliferativa, mientras que el síndrome nefrótico produce permeabilidad incrementada del glomérulo. Debido a que la mayoría de trastornos glomerulares pueden producir síndromes nefríticos y nefróticos mixtos, un diagnóstico definitivo requiere con frecuencia biopsia renal.

Síndrome nefrítico agudo

El síndrome nefrítico agudo es la correlación clínica de la inflamación glomerular. En su forma más drástica, el síndrome nefrítico agudo se caracteriza por inicio repentino de hematuria (ya sea microscópica o extremadamente visible, con cilindros de glóbulos rojos), grados variables de proteinuria, TFG disminuida, oliguria y signos de función renal deteriorada. Lo causan los procesos inflamatorios que ocluyen el lumen capilar glomerular y el daño a la pared capilar. Este cambio a la pared capilar permite que los eritrocitos escapen hacia la orina y produzcan cambios hemodinámicos que disminuyen la TFG. La acumulación de líquido extracelular, hipertensión y edema se desarrollan como resultado de la TFG reducida e incrementan la reabsorción tubular de sal y agua.

El síndrome nefrítico agudo podría ocurrir en tales enfermedades sistémicas como LES. No obstante, se relaciona comúnmente con glomerulonefritis proliferativa aguda tal como la glo merulonefritis postinfecciosa.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS GLOMERULARES

- Los trastornos glomerulares afectan las propiedades semipermeables de la membrana capilar glomerular que permite que el agua y pequeñas partículas pasen de la sangre al filtrado de orina, mientras evita que las células sanguíneas y proteínas plasmáticas salgan de la circulación.

- Los síndromes nefríticos producen una disminución de la permeabilidad glomerular y manifestaciones relacionadas con una disminución de la TFG, retención de líquido y acumulación de residuos de nitrógeno.
- El síndrome nefrótico produce un incremento de la permeabilidad glomerular y manifestaciones de la función corporal alterada relacionadas con una pérdida masiva de proteínas plasmáticas en la orina.

Glomerulonefritis postinfecciosa aguda. La glomerulonefritis postinfecciosa aguda ocurre normalmente después de infección con ciertas cepas de estreptococos hemolíticos β del grupo A y es causada por el depósito de complejos inmunes de antígenos de anticuerpos y bacterianos[3]. Podría ocurrir también después de infecciones por otros organismos, que incluyen estafilococos, un agente viral, tal como la hepatitis y varios parásitos[3]. Aunque la enfermedad se observa principalmente en niños, personas de cualquier edad pueden ser afectadas.

La fase aguda de la glomerulonefritis postinfecciosa se caracteriza por agrandamiento glomerular difuso e hipercelularidad. La hipercelularidad es causada por infiltración de leucocitos, tanto neutrófilos como monocitos, y proliferación de células endoteliales y mesangiales[3]. Hay también hinchazón de células endoteliales. La combinación de proliferación, hinchazón e infiltración leucocitaria destruye los lúmenes capilares glomerulares. Podría haber edema intersticial e inflamación, y los túbulos contienen con frecuencia eritrocitos. En las primeras semanas de la enfermedad, la microscopia de inmunofluorescencia revela, por lo general, depósitos granulares de IgG y el componente complemento C3 en el mesangio y a lo largo de la membrana basal (figura 41-12).

El caso clásico de la glomerulonefritis postestreptocócica sigue a una infección estreptocócica por aproximadamente 7 a 12 días. Este es el tiempo necesario para el desarrollo de anticuerpos. La infección primaria afecta por lo general a la faringe, pero podría ser activada por la piel. La oliguria, que se desarrolla cuando disminuye la TFG, es uno de los primeros síntomas. La proteinuria y hematuria siguen debido a la permeabilidad de la pared capilar glomerular. Los materiales en la orina degradan a los eritrocitos y la orina color cola podría el primer signo del trastorno. La retención de sodio y agua da lugar a edema (particularmente en cara y manos) e hipertensión. Los hallazgos de laboratorio importantes incluyen un anticuerpo

antiestreptocócico elevado (AAE), una disminución de las concentraciones séricas de C3 y otros componentes de la cascada de complementos, y crioglobulinas (es decir, complejos inmunes grandes) en el suero.

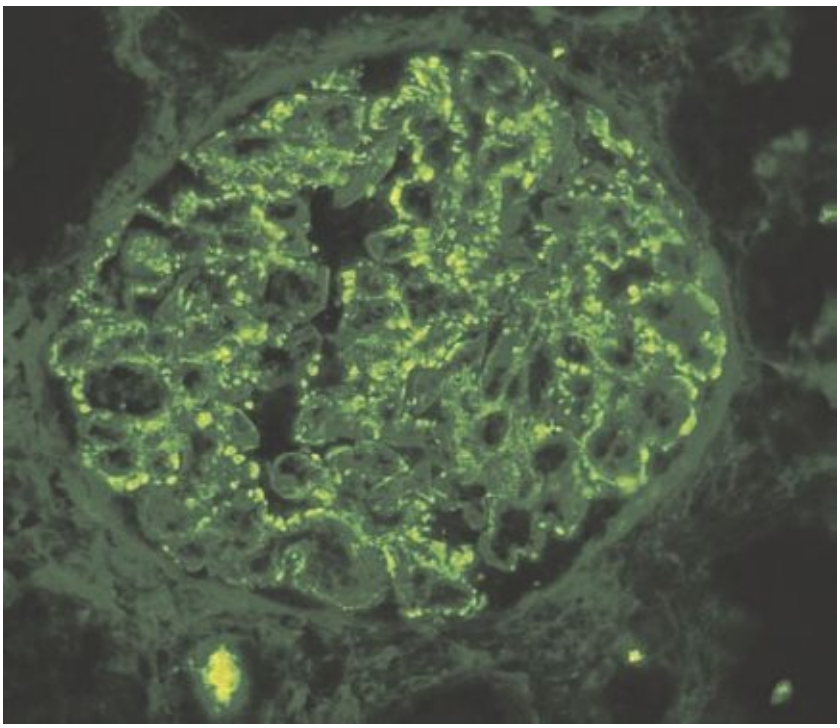


FIGURA 41-12 • Glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Una micrografía de inmunofluorescencia demuestra tinción granular para complemento C3en paredes capilares y el mesangio (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 776). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento de la glomerulonefritis postestreptocócica aguda incluye la eliminación de la infección estreptocócica con antibióticos y proporcionar atención de apoyo. El trastorno conlleva un pronóstico excelente y rara vez causa enfermedad renal crónica[3].

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome caracterizado por signos y síntomas de lesión glomerular grave, que no tienen una causa específica. Coma indica su nombre, este tipo de glomerulonefritis es rápidamente progresiva, con frecuencia en cuestión de meses. El trastorno incluye la proliferación focal y segmentaria de células glomerulares y el reclutamiento de monocitos y macrófagos con formación de estructuras en forma de media luna que obstruyen el espacio de Bowman[6]. La glomerulonefritis rápidamente progresiva podría ser causada por varios

trastornos inmuitarios, algunos sistémicos y otros restringidos al riñón. Entre las enfermedades relacionadas con esta forma de glomerulonefritis están los trastornos complejos inmunes tales como el LES, vasculitis de vasos pequeños (p. ej., poliangitis microscópica) y un trastorno inmune llamado *síndrome de Goodpasture*.

Síndrome de Goodpasture. El síndrome de Goodpasture es una forma poco común y agresiva de la glomerulonefritis que es causada por anticuerpos de la membrana basal alveolar y glomerular (MBG). Los anticuerpos anti-MBG reaccionan transversalmente con la membrana basal alveolar pulmonar para producir el síndrome de hemorragia pulmonar relacionado con la insuficiencia renal. El sello patológico de la glomerulonefritis anti-MBG es la tinción lineal difusa de las MBG para IgG (figura 41-13). Se desconoce la causa del trastorno, aunque la infección por influenza, exposición a disolventes de hidrocarburos (encontrados en pinturas y colorantes), varios fármacos y cáncer han sido relacionados en ciertas personas. Hay cierta tendencia a pensar que el síndrome de Goodpasture tiene una predisposición genética, pero no es concluyente.

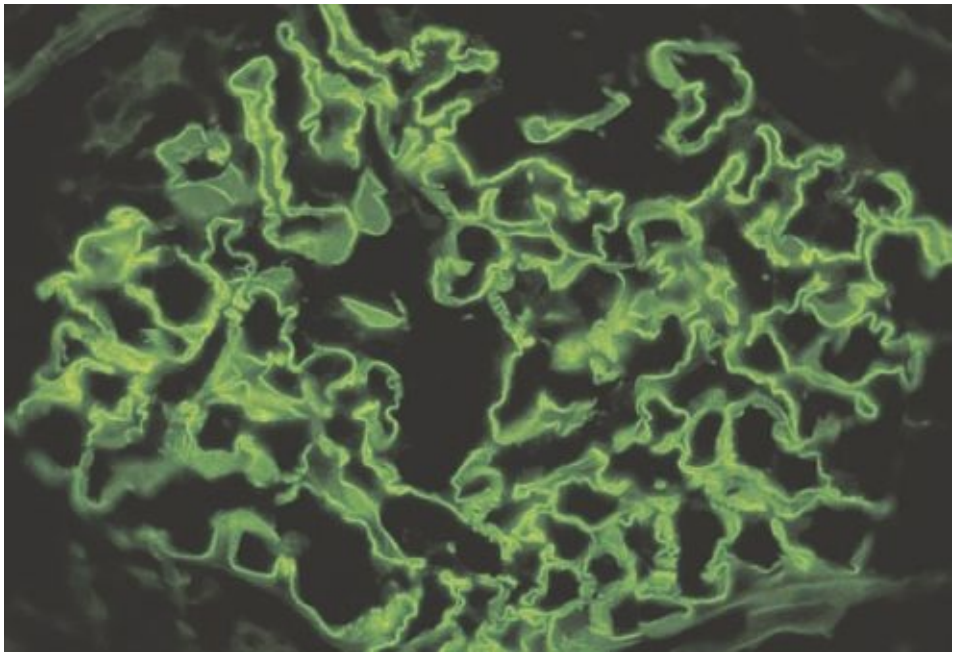


FIGURA 41-13 • Glomerulonefritis anti-MBG. La inmunofluorescencia para IgG se observa a lo largo de la MBG. Contrasta con el patrón granular de inmunofluorescencia típica de la mayoría de tipos de depósito de complejos inmunes dentro de la pared capilar (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 782). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento incluye plasmaféresis para eliminar los anticuerpos anti-MBG y tratamiento inmunosupresor (es decir, corticosteroides y ciclofosfamida) para inhibir la producción de anticuerpos[31].

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria masiva (>3,5 g/día) y lipiduria (p. ej., grasa libre, cuerpos ovalados y cilindros adiposos) junto con una hipoalbuminemia relacionada (<3 g/dl), edema generalizado e hiperlipidemia (colesterol >300 mg/dl).[3] El síndrome nefrótico no es una enfermedad glomerular específica, sino una constelación de hallazgos clínicos que resultan de un incremento en la permeabilidad glomerular y pérdida de proteínas plasmáticas en la orina[3] (figura 41.14).

Patogénesis. Cualquier incremento en la permeabilidad de la membrana glomerular permite que las proteínas escapen del plasma hacia el filtrado glomerular. Resulta proteinuria masiva. que conduce a hipoalbuminemia. El edema generalizado, que es un sello del síndrome nefrótico, resulta de la pérdida de presión osmótica coloidal de la sangre con acumulación posterior de líquido en los tejidos intersticiales[3]. Hay también retención de sal y agua, que agrave el edema. Esto, al parecer, se debe a varios factores, incluso un incremento compensatorio de aldosterona, estimulación del sistema nervioso simpático y una reducción de la secreción de factores natriuréticos. Al inicio, el edema se presente en partes dependientes del cuerpo tales como las extremidades inferiores, pero se vuelve generalizada cuando avanza la enfermedad. Disnea debido a edema pulmonar, efusiones pleurales y compromiso diafragmático debido a ascitis puede desarrollarse en personas con síndrome nefrítico.

La hiperlipidemia, que ocurre en personas con nefrosis, se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LBD). Las lipoproteínas de alta densidad (LAD) por lo común son normales. Debido a las concentraciones altas de LBD, las personas con síndrome nefrótico tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis.

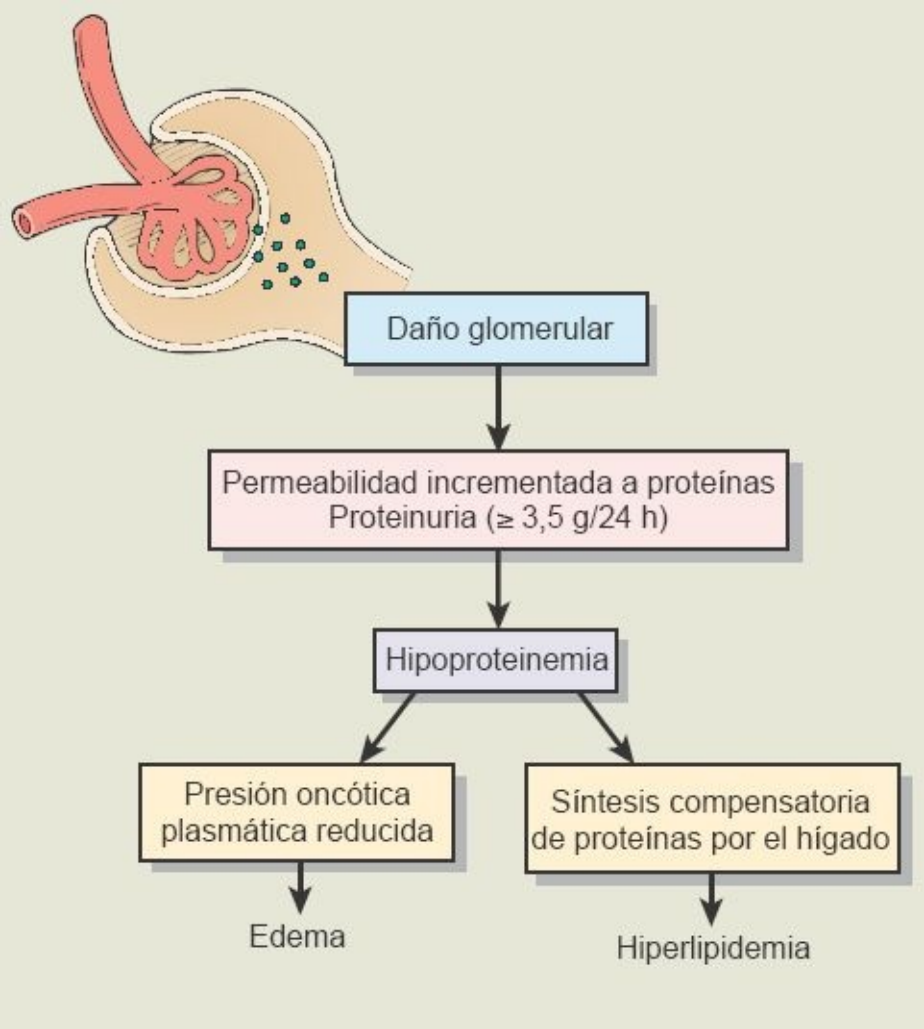


FIGURA 41-14 • Fisiopatología del síndrome nefrótico.

La proporción más grande de proteína perdida en la orina es albúmina, pero podrían perderse también globulinas. Como resultado, las personas con nefrosis podrían ser vulnerables a infecciones, en particular las causvadas por estafilococos y neumococos[3]. Esta resistencia reducida a infección se relaciona probablemente con pérdida de inmunoglobulinas y componentes complemento de bajo peso molecular en la orina. Muchas proteínas de enlace se pierden también en la orina. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de muchos iones (hierro, cobre y cinc) y hormonas (hormonas tiroideas y sexuales) podrían ser bajas como resultado de la disminución de proteínas de enlace. Muchos fármacos requieren enlace de proteínas para transporte. La hipoalbuminemia reduce el número de sitios disponibles de enlace a proteína, produciendo así un posible incremento en la cantidad de fármaco libre (activo) que está disponible.

Causas. Los trastornos glomerulares que ocurren con la nefrosis pueden desarrollarse como un trastorno primario o secundario a cambios causados por enfermedades sistémicas tales como la diabetes mellitus y el LES. Entras las lesiones glomerulares primarias que conducen a síndrome nefrótico están la enfermedad de cambios mínimos (nefrosis lipoide), glomeruloesclerosis segmentaria focal y glomerulonefritis membranosa[3]. La frecuencia relativa de estas causas varía con la edad. En niños mayores de 15 años de edad, el síndrome nefrótico casi siempre es causado por enfermedad glomerular idiopática primaria, mientras que en los adultos, es a menudo un trastorno secundario[3].

Enfermedad de cambios mínimos (nefrosis lipoide). La enfermedad de cambios mínimos se caracteriza por pérdida difusa (a través de fusión) de los pedículos de células en la capa epitelial de la membrana glomerular. Es vista muy comúnmente en niños, pero podría ocurrir ocasionalmente en adultos. Se desconoce la causa de nefrosis de cambio mínimo. Aunque la enfermedad de cambios mínimos no avanza a insuficiencia renal, puede causar complicaciones significativas, incluso predisposición a infección con organismo grampositivos, una tendencia hacia eventos tromboembólicos, hiperlipidemia y desnutrición por proteínas.

Glomerulonefritis membranosa. La glomerulonefritis membranosa es la causa más común de nefrosis primaria en adultos, con mucha frecuencia en aquellos en las décadas quinta y sexta de vida y, casi siempre, después de la edad de 30 años[3]. El trastorno es causado por engrosamiento difuso de la MBG debido a depósito de complejos inmunes. El trastorno podría ser idiopático o relacionado con varios trastornos, incluso enfermedades autoinmunes tales como el LES, infecciones tales como hepatitis B crónica y trastornos metabólicos tales como diabetes mellitus. La presencia de inmunoglobulinas y complemento en los depósitos subendoteliales sugiere que la enfermedad representa un trastorno crónico mediado por complejos inmunes.

El trastorno comienza, por lo general, con un inicio insidioso del síndrome nefrótico o, en un pequeño porcentaje de personas, con proteinuria no nefrótica. Hematuria e hipertensión leve podrían estar presentes. El avance de la enfermedad es variable. Algunas personas experimentan una remisión completa, otras tienen remisiones repetidas y recaídas, y todavía otras avanzan a insuficiencia renal completa e incluso la muerte. Las remisiones espontáneas y un resultado relativamente benigno ocurren más comúnmente en mujeres y aquellos con proteinuria en el rango no nefrótico. El tratamiento es

controversial.

Glomeruloesclerosis segmentaria focal. La glomerulonefritis segmentaria focal se caracteriza por esclerosis (es decir, depósito incrementado de colágeno) de algunos, pero no todos los glomérulos y en el glomérulo afectado, y sólo se ve afectada una porción del ovillo glomerular[3]. Es una causa particularmente común de síndrome nefrótico en hispanos y afroamericanos.

Aunque las esclerosis segmentaria focal es a menudo un síndrome idiopático, podría relacionarse con disminución de oxígeno en la sangre (p. ej., enfermedad de células falciformes y cardiopatía congénita cianótica), infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o abuso de drogas intravenosas, o podría ocurrir como un suceso secundario que refleja cicatrización glomerular debido a otras formas de glomerulonefritis[3].

La presencia de hipertensión y disminución de la función renal distingue a la esclerosis focal de la enfermedad de cambios mínimos. Además, la investigación indica que la excreción urinaria de CD80 (B7.1) es elevada con la enfermedad de cambios mínimos, pero no con la glomerulonefritis segmentaria focal[32]. El trastorno se trata normalmente con corticosteroides. La mayoría de las personas con el trastorno progresan a insuficiencia renal en 5 a 10 años.

Hematuria o proteinuria asintomática

Muchos casos de glomerulonefritis producen enfermedad asintomática leve que no es reconocida o presentada a un profesional del cuidado de la salud y, por lo tanto, permanece sin diagnóstico. Los estudios de detección basados en la población han mostrado que el daño renal evidenciado por proteinuria, hematuria, TFG baja o una combinación de estas características está presente en la población. Los trastornos, tales como el púrpura de Henoch-Schönlein, desaparecen a menudo sin daño renal permanente, mientras que otros, tales como la nefropatía por IgA y el síndrome de Alport, pueden avanzar a enfermedad renal crónica e insu ciencia renal.

Nefropatía por inmunoglobulina A. La nefropatía por inmunoglobulina A (es decir, enfermedad de Berger) es una glomerulonefritis primaria caracterizada por la presencia de depósitos glomerulares de complejos inmunes de IgA. Puede ocurrir a cualquier edad, pero más comúnmente, la edad pico de diagnóstico es entre los 15 y 30 años de edad[3]. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en varones que en mujeres y es la causa más común de

nefritis glomerular en asiáticos.

El trastorno se caracteriza por depósito de complejos inmunes que contienen IgA en el mesangio del glomérulo. Una vez depositados en el riñón, los complejos inmunes se relacionan con inflamación glomerular. La causa del trastorno se desconoce y hay necesidad de clasificaciones más específicas de las etapas de nefropatía por IgA para poder interpretar más información. Por lo tanto, la Red Internacional de Nefropatía por IgA está desarrollando clasificaciones IgAN para ayudar a los proveedores a diagnosticar esta enfermedad[33]. Algunas personas con el trastorno tienen concentraciones séricas altas de IgA.

Al principio de la enfermedad, muchas personas con el trastorno no tienen síntomas obvios y no están conscientes del problema. En estas personas, la nefropatía por IgA se sospecha durante la detección o examen rutinario de otra afección. En otras personas, el trastorno se presenta con hematuria macroscópica que va precedida de infección de vía respiratoria superior, síntomas del tubo digestivo o enfermedad parecida a la influenza. La hematuria dura por lo general 2 a 6 días. Aproximadamente la mitad de las personas con hematuria macroscópica tienen un solo episodio, mientras que el resto experimenta un avance gradual de la enfermedad con episodios recurrentes de hematuria y proteinuria leve. El avance es por lo general lento, extendiéndose durante varias décadas.

La microscopia de inmunofluorescencia es esencial para el diagnóstico de nefropatía por IgA[3]. El hallazgo diagnóstico es tinción mesangial para IgA más intensa que la tinción para IgG o IgM (figura 41-15). En el presente, no hay medias de tratamiento satisfactorias para la nefropatía por IgA. El rol de los fármacos inmunodepresivos tales como los esteroides y fármacos citotóxicos no está claro. Ha habido interés reciente en el empleo de ácidos grasos omega 3 para retardar el avance de la enfermedad.

Nefritis púrpura de Henoch-Schönlein. El púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis de vasos pequeños que causa un exantema purpúrico en gran medida de las extremidades inferiores, artritis o artralgia, dolor abdominal y afectación renal idéntica a la de la nefropatía por IgA. La enfermedad se ve muy comúnmente en niños pero puede ocurrir también en adultos. La afectación renal no siempre está presenta al inicio, pero su incidencia se incrementa con el tiempo y es más común en niños mayores, quienes tienen dolor abdominal relacionado y exantema persistente. Aunque la hematuria y proteinuria son la presentación más común, algunas personas presentan manifestaciones de nefritis aguda y otras podrían presentar nefritis combinada

con manifestaciones nefróticas. La mayoría de las personas se recuperan por completo durante un período de varias semanas. Los corticosteroides son el tratamiento más efectivo y se ha hallado que disminuyen la duración e intensidad del dolor abdominal y de articulaciones[34].

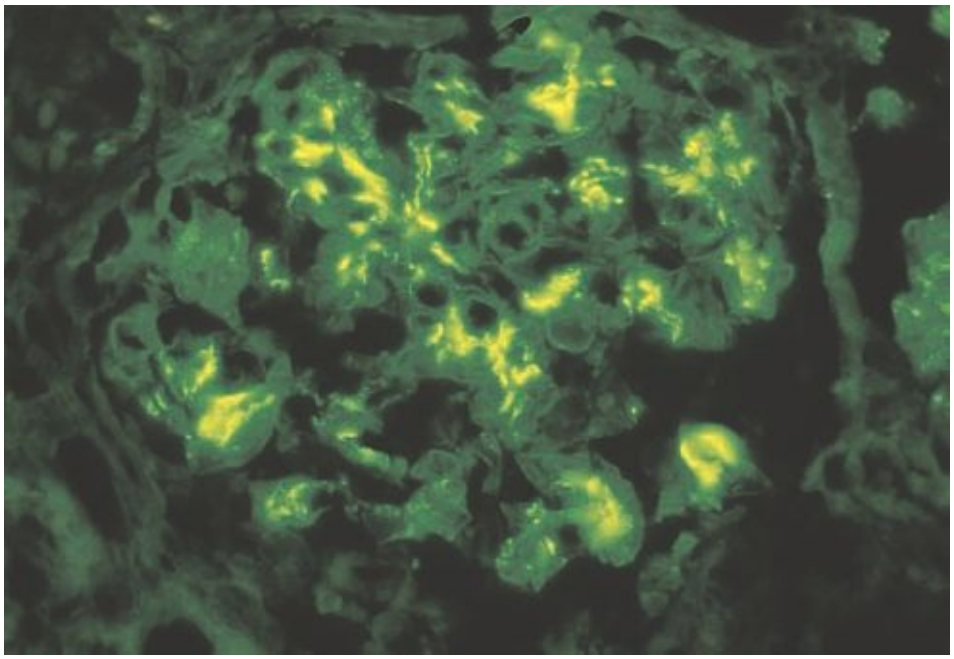


FIGURA 41-15 • Nefropatía de IgA. Una micrografía de inmunofluorescencia muestra depósitos de IgA en las áreas mesangiales (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 781, Figura 16.47). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport representa un efecto hereditario de la MBG que da como resultado hematuria y podría avanzar a insuficiencia renal crónica. Tiende a relacionarse con defectos en los oídos u ojos[3]. El síndrome es causado por mutaciones de colágeno tipo IV[3]. Aproximadamente 85% de los casos son heredados como un rasgo dominante autosómico ligada al X, mientras que otros tienen patrones dominantes y recesivos autosómicos de la herencia[3]. En las genealogías ligadas al X, la afectación es normalmente más grave en los niños que en las niñas. Los niños afectados avanzan por lo general a insuficiencia renal como los adultos. pero el avance podría ocurrir durante la adolescencia. Aunque muchas niñas nunca tienen más que hematuria leve con o sin proteinuria leve, algunas tienen enfermedad más significativa y podrían avanzar a insuficiencia renal.

El diagnóstico del síndrome de Alport se hace con frecuencia después del

examen de la orina de un niño de una familia con casos múltiples de nefritis hereditaria. Los niños podrían presentar inicialmente hematuria microscópica intensa, seguida del desarrollo de proteinuria. Muchas, pero no todas, personas con síndrome de Alport tienen sordera sensorineural y varios trastornos oculares, incluso dislocación del cristalino, cataratas posteriores y distrofia corneal. La pérdida del oído es bilateral y con frecuencia se detecta primero durante la adolescencia.

Glomerulonefritis crónica

La glomerulonefritis crónica representa la fase crónica de varios tipos específicos de glomerulonefritis[3]. Algunas formas de glomerulonefritis aguda (p. ej., glomerulonefritis postestreptocócica) experimentan resolución completa, mientras que otras avanzan a tasas variables de glomerulonefritis crónica. Algunas personas que presentan glomerulonefritis crónica no tienen historial de enfermedad glomerular. Estos casos podrían representar el resultado final de formas relativamente asintomáticas de glomerulonefritis. Histológicamente, la afección se caracteriza por riñones pequeños con glomérulos esclerosados. En muchos casos, la glomerulonefritis crónica se desarrolla de modo insidioso y avanza lentamente a enfermedad renal crónica en un período de años.

Lesiones glomerulares relacionadas con enfermedad sistémica

Muchos trastornos inmunitarios, metabólicos o hereditarios sistémicos se relacionan con lesión glomerular. En algunas enfermedades, tales como LES, diabetes mellitus e hipertensión, la afectación glomerular podría ser una manifestación clínica mayor.

Glomerulonefritis por lupus eritematoso sistémico

La afectación renal es clínicamente evidente en un 40% a un 85% de personas con LES y se observa más comúnmente en mujeres negras[3]. La patogénesis del LES es incierta, pero parece estar relacionada con inmunidad desregulada de células B con producción de autoanticuerpos para diversos componentes nucleares, citoplásmicos, de la matriz extracelular y de la membrana celular[3]. La mayor parte de la lesión glomerular es activada por la formación de complejos inmunes dentro de la pared capilar glomerular.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso dependen del sitio de la lesión mediada por complejos inmunes. Los complejos inmunes confinados al mesangio causan menos inflamación que los complejos inmunes subendoteliales, los cuales tienen mayor exposición a células inflamatorias y mediadores en la sangre y, por lo tanto, tienen más probabilidades de producir inflamación[3]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las lesiones glomerulares renales del LES como clase I, normal; clase II, proliferación mesangial; clase III, proliferación focal y segmentaria; clase IV, proliferación difusa; y clase I, proliferación membranosa[35].

Diagnóstico y tratamiento. Debido al alto riesgo de enfermedad renal, las personas con LES debe experimentar el análisis de orina rutinario para monitorear la apariencia de hematuria o proteinuria. Si se observan anomalías, se realiza a menudo biopsia renal. El tratamiento depende del grado de afectación glomerular. Las personas con glomerulonefritis clase I o II, por lo general, no requieren tratamiento. El avance a clases superiores va acompañado normalmente por un incremento en la actividad serológica del lupus y evidencia del deterioro de la función renal (es decir, aumento de creatinina sérica y una disminución de la TFG calculada). Los corticosteroides orales y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son los pilares del tratamiento. Las personas con enfermedad más avanzada podrían requerir tratamiento con fármacos inmunodepresores (p. ej., ciclofosfamida intravenosa o mofetil micofenolato oral). Los estudios clínicos con otros fármacos inmunosupresores están en curso.

Glomeruloesclerosis diabética

La nefropatía diabética es una causa principal de enfermedad renal crónica y la causa más común de insuficiencia renal tratada mediante tratamiento de reemplazo renal en Estados Unidos[3]. Ocurre en ambos tipos 1 y 2 de diabetes mellitus. Es más prevalente entre afroamericanos, asiáticos y americanos nativos que entre blancos.

Fisiopatología. Las lesiones de nefropatía diabética afectan con mucha frecuencia a los glomérulos. El engrosamiento extendido de la membrana basal capilar glomerular ocurre en casi todas las personas con diabetes y puede ocurrir sin evidencia de proteinuria. Esto va seguido de un incremento difuso de la matriz mesangial, con proliferación leve de células mesangiales. A medida que avanza la enfermedad, las células mesangiales chocan con el

lumen capilar, reduciendo al área superficial para filtración glomerular. En la glomeruloesclerosis nodular, conocida también como *síndrome de Kimmelstiel-Wilson*, hay depósito nodular de hialina en la porción mesangial del glomérulo[3]. A medida que el proceso esclerótico avanza en las formas difusa y nodular de la glomeruloesclerosis, hay obliteración completa del glomérulo, con deterioro de la función renal.

Aunque los mecanismos del cambio glomerular en la diabetes son inciertos, se cree que representan la síntesis mejorada o defectuosa de la MBG y la matriz mesangial con incorporación inapropiada de glucosa en los componentes no celulares de estas estructuras glomerulares[3]. Alternativamente, los cambios hemodinámicos que ocurren secundarios a los niveles altos de glucosa sanguínea podrían contribuir al inicio y avance de la glomeruloesclerosis diabética[3]. Se ha establecido la hipótesis de que los aumentos de glucosa sanguínea producen un incremento en la TFG y la presión glomerular que conduce a un agrandamiento de los poros capilares glomerulares mediante un mecanismo que es, por lo menos en parte, mediado por angiotensina II. Este agrandamiento da como resultado un incremento en el contenido proteínico del filtrado glomerular, el cual a su vez requiere endocitosis incrementada de las proteínas filtradas mediante las células endoteliales tubulares, un proceso que en última instancia da lugar a destrucción de nefronas y deterioro progresivo de la función renal.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Las manifestaciones clínicas de la glomeruloesclerosis diabética se relacionan estrechamente con las de la diabetes. La TFG incrementada ocurre en personas con alteraciones tempranas en la función renal se relaciona con *microalbuminuria*, que se define como una excreción de albúmina urinaria de 30 mg a 300 mg en 24 h[17]. La microalbuminuria es un factor predisponente importante de nefropatías diabéticas futuras. En muchos casos, los primeros cambios de la función glomerular pueden revertirse mediante el control cuidadoso de los niveles de glucosa sanguínea. Se ha demostrado que la inhibición de angiotensina por los inhibidores de la ECA o bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) tiene un efecto benéfico, posiblemente revirtiendo la presión glomerular incrementada[36]. La hipertensión y el tabaquismo ha sido relacionados con el avance de la nefropatía diabética.

Enfermedad glomerular hipertensiva

La hipertensión leve a moderada causa cambios escleróticos en las arteriolas

renales y arterias pequeñas, denominada *nefroesclerosis benigna*[3]. Es muy frecuente y agresiva entre negros. Entre los afroamericanos, la hipertensión es la causa principal de enfermedad renal de etapa terminal.

La nefropatía hipertensiva se relaciona con varios cambios en la estructura y función renal. Los riñones son más pequeños de lo normal y son afectados por lo general bilateralmente. En el examen histológico, hay estrechamiento de las arteriolas y arterias pequeñas, causado por el engrosamiento y cicatrización de las paredes vasculares. A medida que se engrosan las estructuras vasculares y disminuye la perfusión, el flujo sanguíneo hacia la nefrona disminuye, causando atrofia tubular irregular, fibrosis intersticial y diversos cambios en la estructura y función glomerular.

Aunque la nefroesclerosis hipertensiva no complicada no se relaciona normalmente con anomalías significativas de la función renal, pocas personas podrían avanzar a enfermedad renal de etapa terminal. En riesgo particular de desarrollo de insuficiencia renal están tres tipos de personas: afroamericanos, personas con elevaciones de la TS más graves y personas con una segunda enfermedad subyacente, tales como la diabetes.

EN RESUMEN

La glomerulonefritis, un proceso inflamatorio que afecta las estructuras glomerulares, es la segunda causa principal de insuficiencia renal a nivel mundial y se clasifica como tercera, después de la diabetes y la hipertensión, como una causa de enfermedad renal crónica en Estados Unidos. La enfermedad podría ocurrir como una afección primaria en la que la

anomalía glomerular es la única enfermedad presente o podría ocurrir como una afección secundaria en la que la anomalía glomerular resulta de otra enfermedad, tales como diabetes mellitus o LES. La mayoría de los casos de enfermedad glomerular primaria y muchos casos de enfermedad glomerular secundaria tienen probablemente un origen inmune.

Las manifestaciones clínicas de los trastornos glomerulares caen, por lo general, en una de 5 categorías: los síndromes nefróticos, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico, trastornos asintomáticos (es decir, hematuria y proteinuria) y glomerulonefritis crónica. El síndrome nefrótico evoca una respuesta inflamatoria en los glomérulos y se caracteriza por hematuria con cilindros de eritrocitos en la orina, una TFG disminuida, azoemia, oliguria e hipertensión. El síndrome nefrótico afecta la integridad de la

membrana capilar glomerular y se caracteriza por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema generalizado, lipiduria e hiperlipidemia. La hematuria y proteinuria asintomáticas representan trastornos glomerulares que no se reconocen o se hacen ver por un profesional del cuidado de la salud y, por lo tanto, permanecen sin ser diagnosticados. La glomerulonefritis crónica representa la fase crónica de varios tipos específicos de glomerulonefritis. Las causas secundarias de enfermedad renal glomerular incluyen LES, diabetes mellitus e hipertensión.

TRASTORNOS TUBULOINTERSTICIALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre los defectos de la función tubu lar que ocurren en la acidosis tubular proximal y distal.
- Explicar la patogénesis del daño renal en la pielonefritis aguda y crónica.

Varios trastornos afectan las estructuras tubulares renales, incluso los túbulos proximales y distales. La mayoría de estos trastornos afectan también al tejido

intersticial que rodea a los túbulos. Estos trastornos, denominados algunas veces *trastornos tubulointersticiales*, incluyen necrosis tubular aguda, acidosis tubular renal, pielonefritis aguda y crónica, y los efectos de fármacos y toxinas.

Las enfermedades renales tubulointersticiales pueden dividirse en trastornos agudos y crónicos. Los trastornos crónicos se caracterizan por su inicio repentino y por signos y síntomas de edema intersticial. Incluyen pielonefritis aguda y reacción de hipersensibilidad aguda a fármacos. Los trastornos crónicos producen fibrosis intersticial, atrofia e infiltrados mononucleares. La mayoría de las personas con trastornos crónicos son asintomáticas hasta tarde en el curso de la enfermedad. En las primeras etapas, las enfermedades tubulointersticiales se manifiestan comúnmente por desequilibrios de líquido y electrolitos que reflejan cambios sutiles en la función tubular. Estas manifestaciones clínicas pueden incluir incapacidad para concentrar orina, evidenciada por poliuria y nicturia, produciendo acidosis metabólica; y reabsorción tubular disminuida[3].

Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal (ATR) se refiere a un grupo de defectos tubulares en la reabsorción de iones bicarbonato (HCO_3^-) o excreción de iones hidrógeno (H^+) que da como resultado acidosis metabólica y sus complicaciones posteriores, incluso enfermedad ósea metabólica, cálculos renales y fallo en el desarrollo de niños. Los trastornos tubulares proximales que afectan la secreción de ácidos metabólicos fijos son los 2 tipos principales de ATR. Un tercer tipo de ATR resulta de la insuficiencia de aldosterona o resistencia a su acción que da lugar a reabsorción deteriorada de iones sodio (Na^+) con eliminación disminuida de H^+ y iones potasio (K^+). La acidosis renal ocurre también en la insuficiencia renal.

Acidosis tubular renal proximal

La ATR proximal conlleva un defecto en la reabsorción tubular proximal, el sitio de la nefrona en donde se reabsorbe el 85% del HCO_3^- filtrado. Con el inicio de la reabsorción tubular deteriorada de HCO_3^-, hay una pérdida de HCO_3^- en la orina que reduce las concentraciones plasmáticas de HCO_3^-. La pérdida concurrente de Na^+ en la orina conduce a contracci ón del volumen de líquido extracelular con secreción incrementada de aldosterona y una

disminución resultante en los niveles séricos de K^+. Con los defectos tubulares proximales en la regulación ácidobásica, los sitios tubulares distales para secreción de los ácidos fijos en la orina continúan funcionando, y la reabsorción de HCO_3^- finalmente comienza de nuevo, aunque a una concentración menor de HCO_3^- sérico. Siempre que los niveles séricos pasen de este nivel disminuido, HCO_3^- se pierde en la orina. Las personas con ATR proximal tienen, por lo general, concentraciones plasmáticas de HCO_3^- mayores que 15 mEq/l y pocas veces presentan acidosis grave.

La ATR puede ocurrir como un trastorno hereditario o adquirido y podría incluir un defecto aislado de reabsorción de HCO_3^- o acompañar otros defectos en la función tubular proximal (síndrome de Fanconi). Los defectos aislados de reabsorción de HCO_3^- son relativamente raros. El término *síndrome de Fanconi* se utiliza para describir una disfunción tubular proximal generalizada en la que la ATR va acompañada de reabsorción deteriorada de glucosa, aminoácidos, fosfato y ácido úrico. Los niños con síndrome de Fanconi tienen probabilidades de tener retardo del crecimiento, raquitismo, osteomalacia y metabolismo anómalo de vitamina D además de acidosis leve relacionada con la ATR proximal.

Los niños y lactantes con ATR proximal requieren tratamiento alcalino debido a la alta resistencia del retardo del crecimiento debido a acidemia. Los suplementos de potasio se requieren, también, debido a la pérdida incrementada de potasio que ocurre con el tratamiento alcalino. Los adultos podrían requerir también tratamiento alcalino. La vitamina D y el fosfato son tratamientos apropiados para el raquitismo y la hipofosfatemia.

Acidosis tubular renal distal

La ATR distal tiene su origen en el túbulo contorneado distal y el conducto recolector, en donde se reabsorbe cerca de 15% del bicarbonato filtrado. El síndrome clínico de la ATR distal incluye hipopotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica, incapacidad para acidificar la orina, nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Las características adicionales incluyen osteomalacia o raquitismo.

La ATR dista resulta de un defecto tubular distal en la secreción de H^+ con fallo para acidificar la orina. Debido a que la secreción de H^+ en los túbulos distales está ligada a la reabsorción de sodio, la incapacidad para secretar H^+ ocasiona una pérdida neta de líquidos en el compartimiento de líquido extracelular, un incremento compensatorio en los niveles de aldosterona y

desarrollo de hipopotasemia. La acidosis persistente, que requiere amortiguación del sistema esquelético, causa que se libera calcio del hueso. Las pérdidas incrementadas de calcio en la orina producen niveles mayores de hormona paratiroidea, osteomalacia, dolor óseo, crecimiento deteriorado en niños y desarrollo de cálculos renales y nefrocalcinosis.

El tratamiento de largo plazo de la ATR distal requiere complementación alcalina. Se requieren mayores cantidades para niños debido a la necesidad de depósito base en el crecimiento óseo y porque el desgaste de bicarbonato es mayor en niños que en adultos. La tratamiento alcalino permite, por lo general, la corrección de pérdida de potasio e hipopotasemia.

Pielonefritis

Pielonefritis se refiere a la infección del parénquima del riñón y la pelvis renal. Hay 2 formas de pielonefritis: crónica y aguda.

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda representa una IVU superiores, específicamente el parénquima renal y la pelvis renal. Los factores de riesgo para pielonefritis aguda complicada son los que incrementan la susceptibilidad del huésped o reducen la respuesta del huésped a infección. Las personas con diabetes mellitus tienen mayor riesgo. Un tipo menos frecuente y más grave de pielonefritis aguda, llamada *pielonefritis necrotizante*, se caracteriza por necrosis de las papilas renales. Es particularmente común en personas con diabetes y podría ser también una complicación de la pielonefritis aguda cuando hay obstrucción significativa de las vías urinarias.

Causas. Bacterias gramnegativas, incluso *E. coli* y *Proteus, Klebsiella, Enterobacter* y especies de *Pseudomonas*, son los agentes causantes más comunes. La infección asciende por lo general desde las vías urinarias inferiores, con excepción de *S. aureus*, que, por lo general, se disemina por el torrente sanguíneo. Factores que contribuyen al desarrollo de pielonefritis aguda son la cateterización y la instrumentación urinaria, reflujo vesicoureteral, embarazo y vejiga neurogénica.

La pielonefritis aguda hematógena ocurre con frecuencia en personas debilitadas, crónicamente enfermas y aquellas que reciben tratamiento inmunopresivo. La inmunosupresión favorece el desarrollo de pielonefritis subclínica (silenciosa) e infección causada por bacilos gramnegativos no entéricos, y *Candida*.

Manifestaciones clínicas. La pielonefritis aguda tiende a presentarse con un inicio abrupto de escalofríos, fiebre alta y un dolor o hipersensibilidad en el ángulo costovertebral (área del costado de la espalda) que es unilateral o bilateral[15]. Los síntomas de las vías urinarias inferiores, que incluyen disuria, frecuencia y urgencia, son también comunes. Náuseas y vómito podrían ocurrir junto con dolor abdominal. La palpación o percusión sobre el ángulo costovertebral en el lado afectado, por lo general, causa dolor. Ocurre piuria pero no es diagnóstica porque ocurre también en las IVU inferiores. El desarrollo de papilitis necrotizante se relaciona con un pronóstico mucho más pobre.

Tratamiento. La pielonefritis aguda se trata con fármacos antimicrobianos apropiados y podría requerir también hidratación intravenosa. A menos que ocurra obstrucción u otras complicaciones, los síntomas desaparecen por lo común en varios días. El tratamiento con un agente antimicrobiano apropiado se continúa normalmente durante 10 a 14 días. Las personas con pielonefritis aguda complicada y las que no responden a tratamiento como paciente externo podrían requerir hospitalización.

Pielonefritis crónica

La pielonefritis crónica representa un proceso progresivo. Hay cicatrización y deformación de los cálices renales y la pelvis[3] (figura 41-16). El trastorno al parecer incluye una infección bacteriana superpuesta a anomalías obstructivas o reflujo vesicoureteral. La pielonefritis obstructiva crónica se relaciona con episodios recurrentes de inflamacín y cicatrización, que finalmente dan lugar a pielonefritis crónica. El reflujo, que es la causa más común de pielonefritis crónica, resulta de la superposición de infección en el reflujo vesicoureteral congénito de un solo riñón o bilateral, originando cicatrización o atrofia de ambos riñones con el desarrollo final de insuficiencia renal crónica.

Manifestaciones clínicas. La pielonefritis crónica podría causar muchos de los mismos síntomas de la pielonefritis aguda o su inicio podría ser insidioso. A menudo, hay un historial de episodios recurrentes de IVU o pielonefritis aguda. La pérdida de función tubular y la capacidad de concentrar orina dan lugar a poliuria, nicturia y proteinuria leve. La hipertensión grave es con frecuencia un factor contribuyente al avance de la enfermedad. La pielonefritis crónica es una causa significativa de insuficiencia renal.

Nefropatías relacionadas con fármacos

Las nefropatías relacionadas con fármacos conllevan cambios funcionales o estructurales en los riñones que ocurren después de la exposición al fármaco. Como resultado de su gran flujo sanguíneo y alta presión de filtración, los riñones están expuestos a cualquier sustancia que esté en la sangre. Los riñones son también activos en la transformación metabólica de fármacos y, por lo tanto, están expuestos a varios metabolitos tóxicos. La tolerancia a fármacos varía con la edad y depende de la función renal, estado de hidratación, TS y el pH de la orina. Los adultos mayores son particularmente susceptibles a daño renal causado por fármacos y toxinas. Los peligros de la nefrotoxicidad se incrementan cuando 2 o más fármacos pueden producir daño renal y se administran al mismo tiempo.

Los fármacos y sustancias tóxicas pueden dañar los riñones causando una disminución del flujo renal, obstruyendo el flujo de orina, dañando directamente las estructuras tubulointersticiales o produciendo reacciones de hipersensibilidad[3]. Algunos fármacos, tales como los diuréticos, medios de contraste de alto peso molecular, los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus, y los fármacos antiinflamatorios no esteroides (FAINE), pueden causar insuficiencia prerrenal aguda disminuyendo el flujo sanguíneo renal. Las personas en riesgo particular son las que ya tienen comprometido el flujo sanguíneo renal. Otros fármacos tales como las sulfonamidas y la vitamina C (debido a los cristales de oxalato) pueden formar cristales que causan daño renal obstruyendo el flujo urinario en los túbulos.

Las reacciones de hipersensibilidad aguda relacionadas con fármacos producen nefritis tubulointersticial, con daño a los túbulos y el intersticio. Esta afección se observó inicialmente en personas quienes fueron sensibles a los fármacos de sulfonamida; en la actualidad, se observa con más frecuencia con el consumo de meticilina y otros antibióticos sintéticos, y con el empleo de furosemida y los diuréticos tiacídicos en personas sensibles a estos fármacos. Al inicio, hay fiebre, eosinofilia, hematuria, proteinuria leve y, en aproximadamente un cuarto de los casos, exantema. En promedio el 50% de los casos, se presentan signos y síntomas de insuficiencia renal aguda. La abstinencia del fármaco va seguida comúnmente por recuperación completa, pero podría haber daño permanente en algunas personas, por lo general en adultos mayores. La nefritis por fármaco podría no reconocerse en su etapa temprana porque es relativamente poco común.

Los FAINE tienen también el potencial para dañar las estructuras renales, incluso células intersticiales medulares. Las prostaglandinas (en particular

PGI_2 y PGE_2) contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo tubular. Los efectos dañinos de los FAINE en el riñón se cree que resultan de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Las personas particularmente en riesgo son los adultos mayores como resultado de los cambios relacionados con la edad en la función renal, personas que están deshidratadas o tienen una disminución del volumen sanguíneo y aquellas con hipertensión preexistente y nefropatía o insuficiencia renal.

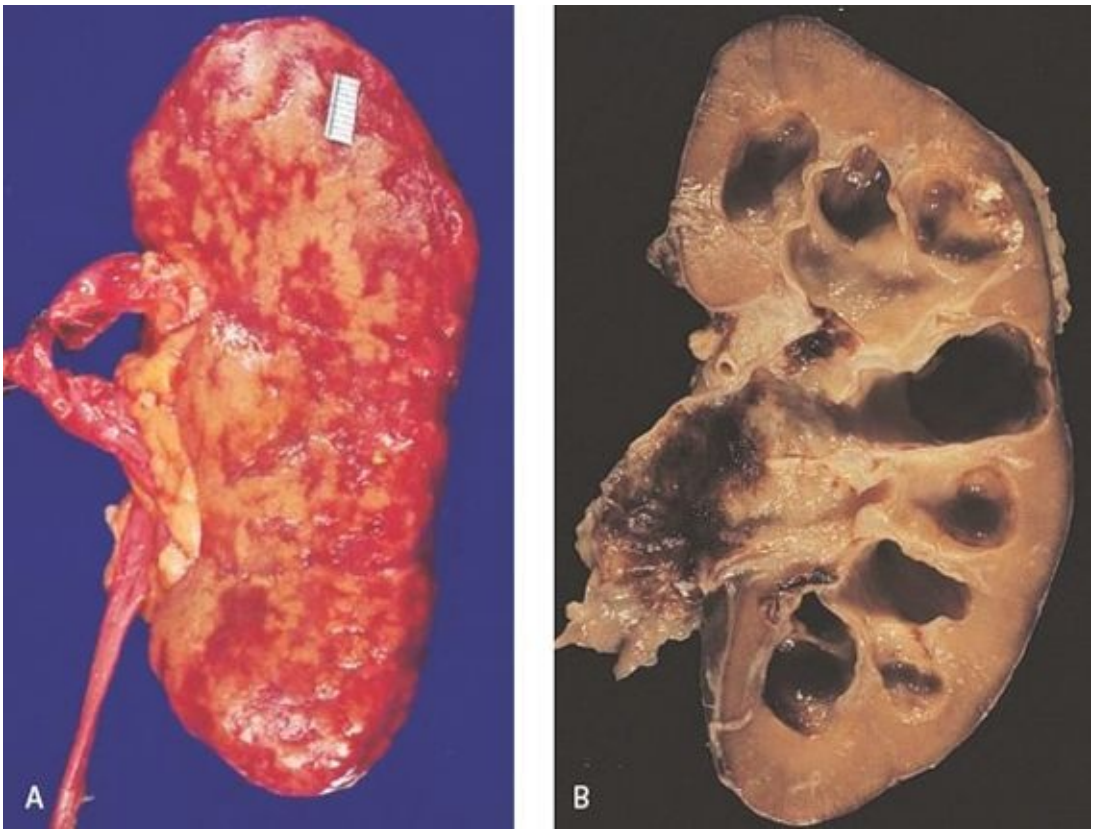


FIGURA 41-16 • Pielonefritis crónica. (**A**) La superficie cortical contiene muchas cicatrices irregulares, deprimidas (áreas *rojizas*), (**B**) Hay una dilatación marcada de los cálices causada por destrucción inflamatoria de papilas, con atrofia y cicatrización de la corteza superpuesta (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 797). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

RESUMEN

Las enfermedades

tubulointersticiales afectan los túbulos y el intersticio circundante de los riñones. Estos trastornos incluyen ATR, pielonefritis aguda o crónica y los efectos de fármacos y toxinas. La ATR describe una forma de acidosis sistémica que resulta de defectos tubulares en la reabsorción de bicarbonato o secreción de iones hidrógeno. La pielonefritis, o infección del riñón y la pelvis renal, pueden ocurrir como una afección aguda o crónica. La pielonefritis aguda es causada normalmente por infecciones ascendentes de la vejiga o infecciones que vienen del torrente sanguíneo; se trata de modo exitoso con fármacos antimicrobianos apropiados. La pielonefritis crónica es una enfermedad progresiva que produce cicatrización y deformación de los cálices renales y la pelvis. El deterioro inducido por fármacos de la estructura y función tubulointersticial es, por lo general, el resultado de lesión tóxica directa, flujo sanguíneo disminuido o reacciones de hipersensibilidad.

TUMORES MALIGNOS DEL RIÑÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar el tumor de Wilms en términos de la edad de inicio, origen oncogénico posible, manifestaciones y tratamiento.
- Citar los factores de riesgo para carcinoma celular renal, describir sus manifestaciones y explicar por qué ha sido tan baja la tasa de supervivencia de 5 años.

Hay 2 grupos principales de tumores malignos del riñón: tumores renales embriónicos (es decir, tumor de Wilms), que ocurre durante la infancia, y carcinoma celular renal, que ocurre en adultos.

Tumor de Wilms

El tumor de Wims (nefroblastoma) es uno de los neoplasmas primarios más comunes de niños jóvenes. Se presenta, por lo general, entre los 3 y 5 años de edad y es el tumor abdominal maligno más común en niños[3]. Puede ocurrir en uno o ambos riñones. La incidencia del tumor de Wilms bilateral es del 5% en casos esporádicos y hasta el 20% en casos familiares[3].

Histológicamente, el tumor está compuesto de elementos que se asemejan al tejido fetal normal: blastémico, estromal y epitelial. Una característica importante del tumor de Wilms es su relación con otras anomalías congénitas, incluso aniridia (ausencia del iris), hemihipertrofia (agrandamiento de un lado de la cara o el cuerpo) y otras anomalías congénitas, normalmente del sistema genitourinario. Varias anomalías cromosómicas han sido relacionadas con el tumor de Wilms. Un gen del tumor de Wilms, *WT1*, que se localiza en el cromosoma 11, codifica un factor de transcripción que es crítico para el desarrollo renal normal[3].

El tumor de Wilms es por lo común una masa solitaria que ocurre en cualquier parte del riñón. Normalmente, está muy delimitado y variablemente encapsulado (figura 41-17). Los tumores crecen hasta un gran tamaño, distorsionando la estructura del riñón. Los tumores se asignan por medio de la clasificación nacional del Grupo de Estudio de Tumores de Wilms[37]:

- Los tumores de etapa I están limitados por el riñón y pueden ser escindidos con la superficie capsular intacta.
- Los tumores de etapa II se extienden hacia la cápsula renal, pero pueden ser removidos por escisión.
- Los tumores de etapa III se extienden hacia el abdomen, pero no más allá.
- Los tumores de etapa IV han experimentado metástasis hematógena, muy comúnmente afectando el pulmón.

Los signos más comunes son una gran masa abdominal asintomática e hipertensión[37]. El tumor se descubre a menudo de modo inadvertido y es común que la madre lo descubra mientras baña al niño. Algunos niños podrían presentar dolor abdominal, vómito o ambos.



FIGURA 41-17 • Tumor de Wilms. Una sección transversal de un neoplasma color café claro unido a una porción residual del riñón (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology:*

Clinicopathologic foundations of medicine (6ª ed., p. 805). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento incluye operación, quimioterapia y a veces tratamiento de radiación. Las tasas de supervivencia de largo plazo se han incrementado al 90% para etapas I a III[37].

Carcinoma celular renal

La incidencia de cáncer de riñón es máxima en personas que rondan los 60 y 70 años de edad. El empleo incrementado de procedimientos por imágenes tales como la ultrasonografía, TC e imagen de resonancia magnética (IRM) ha contribuido de modo significativo al diagnóstico oportuno y asignación de etapa más exacta de cánceres de riñón. El carcinoma celular renal explica aproximadamente del 80% al 90% de los tumores renales.[3] El tumor podría surgir de cualquier porción del riñón, pero afecta con frecuencia los polos, especialmente el polo superior.

Causas y patogénesis

La causa del carcinoma celular renal permanece sin aclarar. La evidencia epidemiológica sugiere una correlación entre fumar demasiado y el cáncer de riñón. La obesidad es también un factor de riesgo, en particular en mujeres. El riesgo de carcinoma celular renal se incrementa también en personas que enfermedad renal quística adquirida relacionada con la insuficiencia renal crónica.

Hay variantes patológicas del carcinoma celular renal que reflejan diferencias en la patología celular, perfil genético y características clínicas que van de benignas a muy malignas. Las categorías incluyen carcinoma de células claras (del 70% al 80% de los casos) (figura 41-18), tumores papilares o cromófilos (del 10% al 15%) y tumores cromófobos (del 5% al 10%)[38]. Los tumores de células claras tienen un citoplasma transparente, muestran por lo general eliminaciones del cromosoma 3 y surgen de células epiteliales tubulares proximales. Los tumores de células renales papilares tienden a ser bilaterales y multifocales, muestran trisomía 7 o 17 y surgen de células tubulares proximales. Los tumores cromosómicos se caracterizan por pérdidas cromosómicas múltiples pero no exhiben eliminaciones 3 o trisomía 7 o 17, y tiene un curso clínico indolente[38]. Los tumores de los conductos recolectores surgen de los conductos recolectores dentro de la médula renal, son muy raros, afectan a personas jóvenes y son muy agresivos. Los oncocitomas no

exhiben cambios cromosómicos y son considerados benignos.

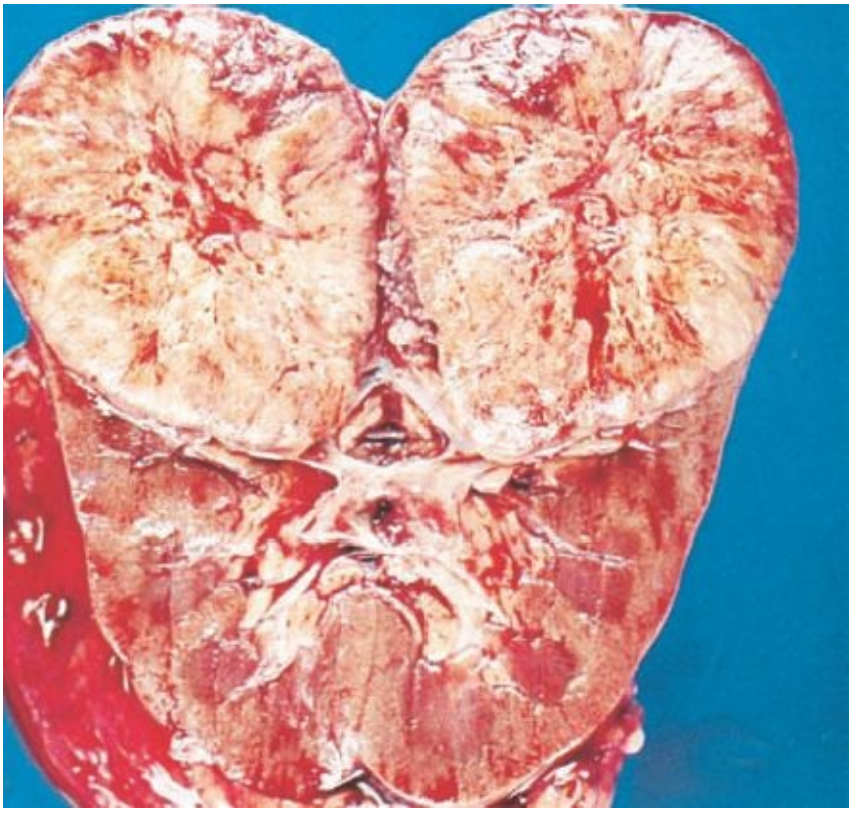


FIGURA 41-18 • Carcinoma de células claras y células renales. El riñón contiene un gran neoplasma irregular con una superficie de corte abigarrada. Las áreas *amarillas* corresponden a las células que contienen lípidos (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 806, Figura 16.88). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

El cáncer de riñón es en gran medida un trastorno silencioso durante sus primeras etapas y los síntomas denotan por lo común enfermedad avanzada. Las características de presentación incluyen hematuria, dolor lumbar y presencia de una masa palpable en el costado. La hematuria macroscópica o microscópica, que ocurre en la mayoría de casos, es una pista clínica importante. Sin embargo, es intermitente y podría ser microscópica. Como resultado, el tumor podría alcanzar tamaño considerable antes de ser detectado. Como resultado de la utilización extendido de la ultrasonografía y la TC para diversas indicaciones, los tumores renales están siendo detectados de un modo incidental en personas sin ningún síntoma neurológico.

Diagnóstico y tratamiento

El cáncer de riñón se sospecha cuando hay hallazgos de hematuria y una masa renal. La ultrasonografía y la TC se utilzan para confirmar el diagnóstico. La IRM podría emplearse cuando se sospecha la afectación de la vena cava inferior. El cáncer renal se clasifica comúnmente por medio del sistema de asignación de etapa del American Joint Committee on Cancer (sistema de Tumor, Nodo, Metástasis).

La intervención quirúrgica (nefrectomía radical con disección de nodo linfático) es el tratamiento de elección para tumores resecables. La operación de limitación de nefrona podría realizarse cuando ambos riñones son afectados o cuando una enfermedad relacionada tal como la hipertensión o diabetes mellitus amenaza el riñón contralateral. La quimioterapia de un solo agente y de combinación ha sido utilzada con éxito limitado.

EN RESUMEN

Hay 2 grupos principales de neoplasmas renales: tumores renales embriónicos (es decir, tumor de Wilms) que ocurren durante la infancia y carcinomas de células renales en adultos. El tumor de Wilms es uno de los tumores malignos más comunes de niños. Los signos de presentación más comunes son una gran masa abdominal e hipertensión. El tratamiento es mediante operación, quimioterapia y algunas veces tratamiento de radiación. La tasa de supervivencia de largo

plazo para niños con tumor de Wilms es aproximadamente del 90%, con un plan de tratamiento agresivo.

El cáncer renal explicar cerca del 3% de los cánceres, con una incidencia pico en personas que rondan los 60 y 70 años de edad. El carcinoma de células renales explicar del 80% al 90% de los tumores de riñón. Estos tumores se caracterizan por una falta de signos de advertencia tempranos, diversas ma nifestaciones clínicas y resistencia a quimioterapia y radioterapia. Como resultado del empleo extendido de la ultrasonografía y la TC para diversas indicaciones, los tumores renales están siendo detectados de un modo incidental en personas sin síntomas urológicos. Los métodos de diagnóstico incluyen ultrasonografía y barridos de TC. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. El pronóstico depende de la eta pa del cáncer. La tasa de supervivencia de 5 años es del 90% si el tumor no se

ha extendido más allá de la cápsula renal, pero baja de modo considerable si ha ocurrido metástasis.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 36 años es admitido a la sala de urgencias con un inicio repentino de dolor espasmódico, intermitente, grave, que le hace sentir náuseas. Él describe el dolor originándose en la ingle izquierda e irradiándose hacia el costado. El examen microscópico de la orina revela la presencia de eritrocitos. Su temperatura es normal y no exhibe signos de septicemia.
   A. ¿Cuál es la causa probable del dolor de este varón?
   B. ¿Qué medida diagnóstica podría usarse para confirmar la causa de su dolor?
   C. Una radiografía releva un cálculo renal de 4 mm a 5 mm en el uréter izquierdo. ¿Cuáles son las probabilidades de que este paciente pase el cálculo de modo espontáneo?
   D. ¿Qué tipo de medicaciones y otros tratamientos debe recibir esta persona?
   E. Una vez que ha pasado el cálculo, ¿qué tipo de medidas pueden usarse para evitar la recurrencia del cálculo?
2. Un niño de 6 años de edad recibe un diagnóstico de glomerulonefritis aguda que se desarrolla después de una infección estreptocócica de garganta. En este momento, se observan las siguientes manifestaciones: una disminución en el gasto de orina, letargo creciente, hiperventilación y edema generalizado. Se detectan cantidades traza de proteína en su orina. El análisis de sangre revela lo siguiente: pH = 7-35, HCO_3 = 18 mEq/l, hematocrito = 29%, Na = 132 mEq/l, K = 5,6 mEq/l, NUS = 62 mg/dl, creatinina = 4,1 mg/dl y albúmina = 2 g/dl.
   A. ¿Cuál es la causa probable de la enfermedad glomerular de este niño?
   B. Utilizar los valores de laboratorio del apéndice para interpretar sus resultados de prueba de laboratorio. ¿Cuáles valores son

significativos y por qué?

C. ¿Está avanzando a uremia? ¿Cómo puede decirlo?

3. Una mujer de 26 años hace una cita con su médico, quejándose de frecuencia urinaria, urgencia y ardor. Informa que su orina es turbia y de olor anómalo. Se realiza un cultivo de orina y recibe una prescripción de antibióticos.

A. ¿Qué tipo de causa es la más probable de los síntomas de la mujer?

B. ¿Qué microorganismo es el responsable más probable de la infección?

C. ¿Qué factores podrían haberla predispuesto a este trastorno?

D. ¿Qué podría hacer esta mujer para evitar una infección en el futuro?

Referencias

1. National Kidney Foundation. (2011). Fact sheets: The problem of kidney and urologic diseases. [Online]. Available: www.kidney.org. Accessed June 12, 2011.
2. Minnesota Department of Health Fact Sheet. (2005). Renal agenesis/hypoplasia. [Online]. Available: http://www.health.state.mn.us/divs/fh/mcshn/bd/renal.pdf. Accessed June 13, 2011.
3. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Neild G. (2009). What do we do about chronic renal failure in young adults? II. Adult outcomes of pediatric renal disease. *Pediatric Nephrology* 24(10), 1921–1928.
5. Mansoor O., Chandar J., Rodriguez M. M., et al. (2011). Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatric Nephrology* 26(4), 597–603.
6. Rennke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Irshad A., Ackerman S., Ravenel J. (2011). Horseshoe kidney imaging. *Medscape: Drugs, diseases, & procedures*. [Online]. Available: http://emedicine.medscape.com/article/378396-overview#showall. Accessed June 13, 2011.
8. Reed B. Y., Masourni A., Elhasson E., et al. (2011). Angiogenic growth factors correlate with disease severity in young patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International* 79(1), 128–134.
9. Xu H. W., Yu S. Q., Mei C. L., et al. (2011). Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 42(1), 204–206.
10. Meijer E., Boertien W. E., Nauta F. L., et al. (2010). Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A cross sectional analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 56(5), 883–895.
11. Torres V. E., Meijer E., Bae K. T., et al. (2011). Rationale and design of the TEMPO (tolvaptan efficacy & safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease & its outcomes) 3–4 study. *American Journal of Kidney Diseases* 57(5), 692–699.
12. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Guay-Woodford L., Desmond R. A. (2011). Autosomal recessive polycystic kidney disease: The

clinical experience in North America. *Pediatrics* 111(5), 1072–1080.
14. McConnell T. H., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Dunphy L. M., Winland–Brown J. E., Porter B., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
16. Worcester E. M., Coe F. I. (2010). Calcium kidney stones. *New England Journal of Medicine* 363(10), 954–963.
17. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Sas D. J., Hulsey T. C, Shatat I. F., et al. (2010). Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *Journal of Pediatrics* 157(1), 132–137.
19. Weikert C., Weikert S., Schulze M. B., et al. (2010). Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *American Journal of Epidemiology* 171(4), 447–454.
20. Perry M. (2011). Treating symptomatic UTIs in older people. *Practice Nursing* 22(1), 21–23.
21. Raynor M. C., Carson C. C. (2011). Urinary infections in men. *Medical Clinics of North America* 95(1), 43–54.
22. Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., et al. (2010). *Brunnner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Gray M. (2010). Reducing catheter associated urinary tract infections in the critical care unit. *AACN Advanced Critical Care* 21(3), 247–257.
24. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
25. Nguyen H. T. (2008). Bacterial infections of the genitourinary tract. In Tanagho E. A., McAninch J. W. (Eds.), *Smith's general urology* (16th ed.). New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
26. Rudick C. N., Billips B. K., Pavlov V. I., et al. (2010). Host-pathogen interactions mediating pain of UTI. *Journal of Infectious Diseases* 201(8), 1240–1249.
27. Nowak R., Schmidt W. (2008). Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections—conclusions from clinical experience and research. *Phytomedicine* 15(9), 653–667.
28. Johnson E. K., Wolf J. S. (2011). Medscape/references: Drugs, diseases, & procedures. *Urinary tract infections in pregnancy.* [Online.] Available: http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview#aw2aab6b6. Accessed June 13, 2011.
29. Zorc J. J., Kidoo D. A., Shaw K. N. (2005). Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical Microbiology Reviews* 18(2), 417–422.
30. Fain J. A. (2009). Understanding diabetes mellitus and kidney disease. *Nephrology Nursing Journal* 36(5), 465–470.
31. Walsh M., Catapano F., Szpirt W., et al. (2011). Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: A meta analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 57(4), 566–574.
32. Garin E. H., Mu W., Arthur J. M., et al. (2010). Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmented glomerulonephrosis. *Kidney International* 78(3), 296–302.
33. Roufosse C. A., Cook H. T. (2009). Pathologic predictors of prognosis in immunological IgA nephropathy: A review. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 18(3), 212–219.
34. Saulsbury F. T. (2010). Henoch-Schonlein purpura. *Current Opinion in Rheumatology* 22(5), 598–602.
35. Weening J. J., D'Agati V. D., Schwartz M. M. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Journal of the American Society of Nephrology* 15, 241–250.
36. Lehne R. A. (2009). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
37. Ross J. H. (2006). Wilm's tumor: Update strategies for evaluation and management. *Contemporary Urology* 18(11), 18–22, 25.
38. Kell S. D. (2011). Renal cell carcinoma: Treatment options. *British Journal of Nursing* 20(9), 536–

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Insuficiencia renal aguda y nefropatía crónica

42

Sheila Grossman

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
Tipos de insuficiencia renal aguda
Insuficiencia prerrenal
Insuficiencia posrenal
Insuficiencia renal intrarrenal o lesión renal aguda
Diagnóstico y tratamiento
NEFROPATÍA CRÓNICA
Definición y clasificación
Evaluación de la velocidad de filtración glomerular y otros indicadores de la función renal
Manifestaciones clínicas
Acumulación de residuos nitrogenados
Trastornos de líquidos, electrolitos y ácidobásico
Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo, y osteopatía
Trastornos hematológicos
Trastornos cardiovasculares
Trastornos gastrointestinales
Trastornos neuromusculares
Función inmunitaria alterada

Trastornos de la integridad de la piel
Disfunción sexual
Eliminación de fármacos
Tratamiento
Medidas para retardar la progresión del trastorno
Diálisis y trasplante
Manejo dietético
NEFROPATÍA CRÓNICA EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES
Nefropatía crónica en niños
Etiología
Manifestaciones clínicas
Tratamiento
Nefropatía crónica en adultos mayores
Etiología y diagnóstico
Manifestaciones clínicas
Tratamiento

La insuficiencia renal es un padecimiento en el cual los riñones no eliminan los productos de desecho metabólico de la sangre ni regulan el balance de líquidos, electrolitos y el pH de los líquidos extracelulares. Es posible que la causa subyacente sea una nefropatía, enfermedad sistémica o defectos urológicos de origen no renal. La insuficiencia renal ocurre como un trastorno agudo o crónico. La lesión renal aguda es de inicio repentino y, a menudo, es reversible si se reconoce en forma temprana y se da tratamiento adecuado. En contraste, la nefropatía crónica es el resultado final de daño irreparable a los riñones. Se desarrolla con lentitud, por lo general a lo largo de varios años. De hecho, es necesario que el 80% de las nefronas dejen de funcionar antes de que se manifiesten los síntomas de nefropatía crónica. Aproximadamente 26 millones de estadounidenses adultos, o 1 de cada 9 adultos, tiene alguna forma de nefropatía[1].

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la insuficiencia renal aguda en términos de sus causas,

tratamiento y desenlaces clínicos.

- Diferenciar las formas prerrenal, intrarrenal (lesión renal aguda) y posrenal de la insuficiencia renal aguda en términos de los mecanismos de desarrollo y manifestaciones.

La lesión renal aguda, también denominada insuficiencia renal aguda (IRA), representa un deterioro rápido en la función renal, suficiente como para aumentar las concentraciones sanguíneas de desechos nitrogenados, y deteriorar el balance de líquidos y electrolitos[1]. A diferencia de la nefropatía crónica (NFC) y la insuficiencia renal, la insuficiencia renal aguda es potencialmente reversible si los factores precipitantes se corrigen o eliminan antes de que haya ocurrido lesión renal permanente.

La insuficiencia renal aguda es una amenaza frecuente para las personas graves en las unidades de cuidados intensivos, con una tasa de mortalidad que va desde el 40% hasta el 90%[2, 3]. Aunque los métodos de tratamiento como la diálisis y los tratamientos de reemplazo renal son efectivas en la corrección de los trastornos potencialmente mortales de líquidos y electrolitos, la tasa de mortalidad por insuficiencia renal aguda no ha mejorado de manera sustancial en las últimas décadas[4]. Es probable que esto se deba a la insuficiencia renal aguda que se observa más a menudo que antes en los adultos mayores, y porque con frecuencia está superpuesta sobre otros padecimientos potencialmente mortales, como traumatismo, *shock* y septicemia y enfermedades concurrentes como enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad respiratoria[4].

El indicador más frecuente de IRA es la *uremia*, una acumulación en la sangre de desechos nitrogenados (nitrógeno ureico, ácido úrico y creatinina) y una disminución en la velocidad de filtración glomerular (FG). Se analizan nuevos biomarcadores par diagnosticar con más precisión la insuficiencia renal aguda. Como resultado, la excreción de desechos nitrogenados se reduce y el balance de líquidos y electrolitos no se puede mantener.

PUNTOS CLAVE

INSUFICIENCIA/LESIÓN RENAL AGUDA

- La insuficiencia/lesión renal aguda es causada por padecimientos que producen una supresión en la función renal.

- En ocasiones es el resultado de una disminución en la irrigación del riñón (insuficiencia prerrenal), trastornos que alteran las estructuras dentro de los riñones (insuficiencia intrarrenal) o trastornos que interfieren con la eliminación de la orina desde el riñón (insuficiencia posrenal).
- La insuficiencia renal aguda, aunque causa una acumulación de productos que lo normal es que se eliminen a través del riñón, es un proceso potencialmente reversible si se corrigen los factores que causaron el problema.

Tipos de insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda es causada por varios tipos de padecimientos, que incluyen la disminución en el flujo sanguíneo sin lesión isquémica; lesión isquémica, tóxica o de obstrucción tubular; y obstrucción del flujo de salida de las vías urinarias. Las causas de la insuficiencia renal aguda con frecuencia se clasifican en prerrenal, intrarrenal y posrenal[2] (figura 42-1). De manera colectiva, las causas prerrenales y las intrarrenales provocan del 80% al 95% de los casos de insuficiencia renal aguda[3]. En el recuadro 42-1 se resumen las causas de insuficiencia renal dentro de estas categorías.

Insuficiencia prerrenal

La insuficiencia prerrenal, la forma más frecuente de insuficiencia renal aguda, se caracteriza por una disminución importante en el flujo sanguíneo renal. Es reversible si la causa de la disminución del flujo sanguíneo renal se identifica y corrige antes de que ocurra daño renal. Las causas de la insuficiencia prerrenal incluyen la reducción profunda del volumen vascular (p. ej., hemorragia, pérdida de volumen del líquido extracelular), perfusión deteriorada debido a insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico y disminución del llenado vascular debido a un aumento en la capacidad vascular (p. ej. anafilaxia y septicemia). Los adultos mayores presentan riesgo particular debido a su predisposición a hipovolemia y su elevada prevalencia de trastornos vasculares renales.

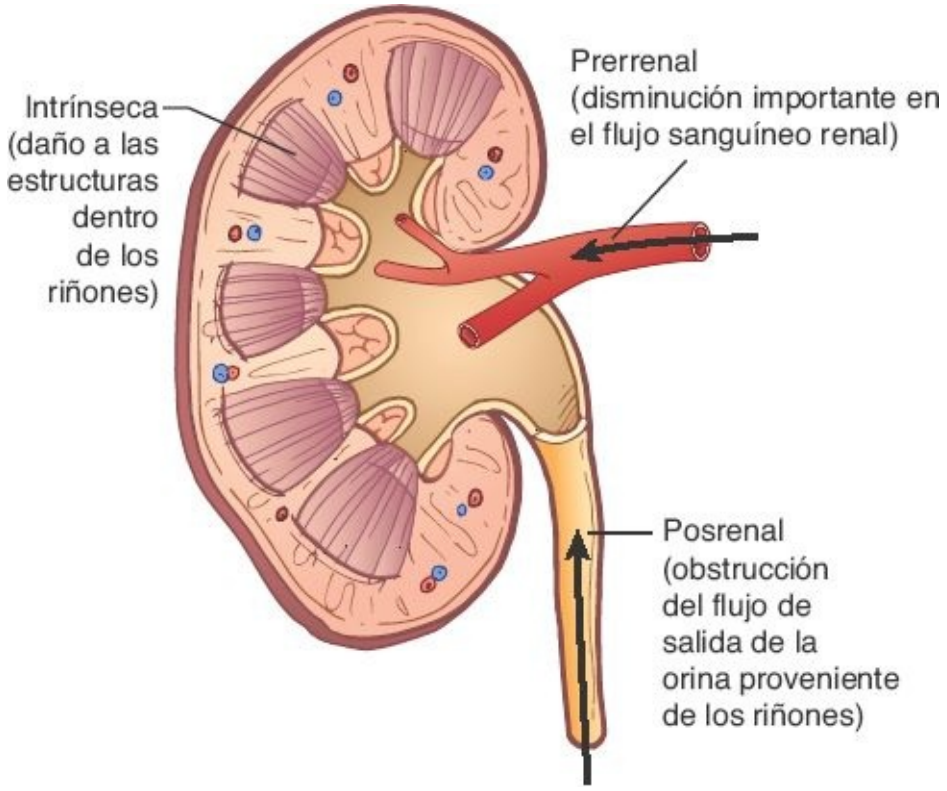


FIGURA 42-1 • Tipos de Insuficiencia renal aguda.

RECUADRO 42-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Prerrenal

Hipovolemia
- Hemorragia.
- Deshidratación.
- Pérdida excesiva de líquidos del tubo digestivo.
- Pérdida excesiva de líquidos debido a quemaduras.

Disminución del llenado vascular
- *Shock* anafiláctico.
- *Shock* séptico.

Insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico.

Disminución de la perfusión renal debida a septicemia, mediadores vasoactivos, fármacos, agentes diagnósticos.

Intrarrenal

Necrosis tubular aguda/Insuficiencia renal aguda

Isquemia renal prolongada.

Exposición a fármacos nefrotóxicos, metales pesados y disolvente orgánicos.

Obstrucción intratubular provocada por hemoglobinuria, mioglobinuria, mieloma de cadenas ligeras o cilindros de ácido úrico.

Nefropatía aguda (glomerulonefritis aguda, pielonefritis).

Posrenal

Obstrucción ureteral bilateral.

Obstrucción de la salida vesical.

Algunos mediadores vasoactivos, fármacos y agentes diagnósticos estimulan una vasoconstricción intrarrenal intensa e inducen hipoperfusión glomerular e insuficiencia prerrenal. Entre los ejemplos se incluyen endotoxinas, agentes de radiocontraste como los que se utilizan para la cateterización cardíaca, ciclosporina (un fármaco inmunosupresor que se utiliza para evitar el rechazo al trasplante) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)[2]. Muchos de estos fármacos causan también necrosis tubular aguda (NTA, analizada más adelante). Además, varias clases de fármacos de empleo frecuente en ocasiones deterioran los mecanismos de adaptación renal y convierten una hipoperfusión renal compensada en una insuficiencia prerrenal. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) reducen los efectos de la renina sobre el flujo sanguíneo renal; cuando se combinan con diuréticos, en ocasiones causan insuficiencia prerrenal en personas con disminución del flujo sanguíneo debido a nefropatía de grandes vasos o de pequeños vasos. Las prostaglandinas tienen un efecto vasodilatador sobre los vasos renales. Los AINE reducen el flujo sanguíneo renal a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En algunas personas con disminución de la perfusión renal, los AINE llegan a precipitar insuficiencia prerrenal.

Por lo general, los riñones reciben del 20% al 25% del gasto cardíaco[5]. Se requiere de este gran suministro de sangre para que los glomérulos eliminen los desechos metabólicos y regulen los líquidos y electrolitos corporales. Por fortuna, los riñones normales toleran reducciones de flujo sanguíneo relativamente grandes antes de que ocurra daño renal. Conforme se reduce el flujo sanguíneo renal, disminuye la FG, se reduce la cantidad de sodio y otras sustancias que se filtran a través de los glomérulos y también la

necesidad de mecanismos dependientes de energía para reabsorber estas sustancias[5]. Conforme la FG y la diuresis se acercan a cero, el consumo de oxígeno de los riñones se aproxima a lo que se requiere para mantener vivas a las células tubulares. Cuando el flujo sanguíneo disminuye por debajo de este nivel, el cual está cerca del 20% al 25% de lo normal, ocurren cambios isquémicos[5]. Debido a su elevada tasa metabólica, las células epiteliales tubulares son muy vulnerables a la lesión isquémica. Si no se da un tratamiento adecuado, la hipoperfusión renal prolongada conduce a necrosis tubular isquémica con importante morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la mayoría de las personas que presentan la hipoperfusión renal prolongada no tiene necrosis epitelial tubular, de manera que el término NTA se utiliza con menos frecuencia y la IRA se refiere a esta patología intrarrenal[6].

La insuficiencia prerrenal se manifiesta por una disminución aguda en la diuresis y una elevación desproporcionada del nitrógeno ureico en sangre (NUS) en relación con las concentraciones de creatinina sérica. El riñón normalmente responde a una disminución en la FG con una disminución de la diuresis. De ahí, que un signo temprano de insuficiencia renal es una disminución aguda de la diuresis. Una excreción de sodio fraccionada baja (<1%) indica que la oliguria se debe a disminución de la perfusión renal y que las nefronas responden en forma adecuada al disminuir la excreción del sodio filtrado en un intento por conservar el volumen vascular[2]. Las concentraciones de NUS dependen también de la FG. Una FG baja permite más tiempo para que las partículas pequeñas como la urea se reabsorban hacia la sangre. La creatinina, la cual es de mayor tamaño y no difundible, permanece en el líquido tubular y la cantidad total de creatinina filtrada, aunque sea pequeña, se excreta en la orina. Como consecuencia, existe también una elevación desproporcionada en la proporción NUS a creatinina sérica, desde un valor normal de 10:1 a una proporción mayor de 15:1 a 20:1[2].

Insuficiencia posrenal

La insuficiencia posrenal es el resultado de la obstrucción del flujo de salida de la orina proveniente de los riñones. Es posible que la obstrucción ocurra en los uréteres (es decir, cálculos o estenosis), vejiga (es decir, tumores o vejiga neurogénica) o uretra (es decir, hiperplasia prostática). Debido al aumento de orina que no se excreta debido a la obstrucción, ocurre presión retrógrada a lo largo de los túbulos y nefronas, lo cual al final daña las nefronas[2]. La hiperplasia prostática es el problema subyacente más frecuente. Debido a que ambos uréteres deben estar ocluidos para producir insuficiencia renal, la

obstrucción de la vejiga rara vez causa insuficiencia renal aguda a menos que uno de los riñones ya esté dañado o la persona tenga sólo un riñón. El tratamiento de la insuficiencia posrenal aguda consiste en tratar la causa subyacente de obstrucción de manera que se restablezca el flujo de orina antes de que ocurra un daño permanente en las nefronas.

Insuficiencia renal intrarrenal o lesión renal aguda

La insuficiencia renal intrarrenal o lesión renal aguda, como se conoce ahora con más frecuencia, es provocada por padecimientos que causan daño a las estructuras dentro de los riñones. La etiología más recuente de la insuficiencia renal aguda intrarrenal causa daño al parénquima en los glomérulos, vasos, túbulos o intersticio[6]. Las principales causas de insuficiencia intrarrenal son isquemia relacionada con insuficiencia prerrenal, lesión de las estructuras tubulares de las nefronas y obstrucción intratubular. La glomerulonefritis aguda y la pielonefritis aguda son también causas intrarrenales de la insuficiencia renal aguda. La disminución de la filtración glomerular y la lesión epitelial se deben a muchas causas como vasoconstricción intrarrenal, disminución de la presión hidrostática en los glomérulos, cambios en el tono arterial por retroalimentación glomerulotubular, disminución de la permeabilidad capilar en los glomérulos, aumento de la presión hidrostática tubular secundaria a obstrucción y flujo retrógrado del filtrado glomerular hacia el intersticio[6]. La lesión de las estructuras tubulares de la nefrona es la causa más frecuente y a menudo es de origen isquémico o tóxico.

Lesión o necrosis tubular aguda. La lesión o necrosis tubular aguda se caracteriza por la destrucción de las células epiteliales tubulares con supresión aguda de la función renal (figura 42-2). Esta lesión aguda la causan una variedad de padecimientos que incluyen daño tubular agudo debido a isquemia, septicemia, efectos nefrotóxicos de fármacos, obstrucción tubular y toxinas por una infección masiva[2]. Las células epiteliales tubulares son particularmente sensibles a la isquemia y también son vulnerables a las toxinas. La lesión tubular que ocurre con frecuencia es reversible.

La NTA isquémica o lesión tubular aguda ocurre con más frecuencia en personas que se someten a una cirugía mayor, hipovolemia grave o septicemia incontenible, traumatismo o quemaduras[4]. La septicemia produce isquemia al provocar una combinación de vasodilatación sistémica e hipoperfusión intrarrenal. Además, la septicemia provoca la generación de toxinas que sensibilizan las células de los túbulos renales a los efectos dañinos de la isquemia. La NTA, como complicación de traumatismos y quemaduras es con

frecuencia de origen multifactorial, resultado de efectos combinados de hipovolemia, mioglobinuria y otras toxinas liberadas desde el tejido dañado. Otra etiología de la lesión tubular aguda es aquella que presentan las personas con hemólisis debida a cardiopatía valvular y que tienen una prótesis valvular[7]. Esta etiología es cada vez más frecuente. En contraste con la insuficiencia prerrenal, la FG no mejora con el restablecimiento del flujo sanguíneo renal en la insuficiencia renal aguda causada por NTA isquémica o lesión tubular aguda.

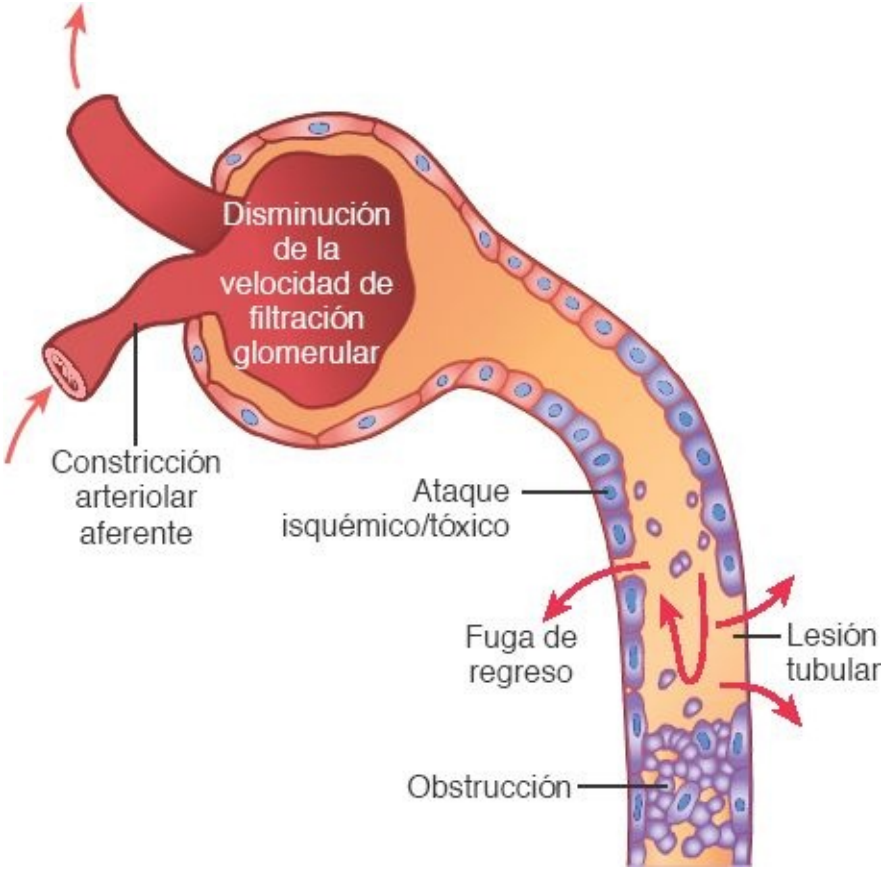


FIGURA 42-2 • Patogénesis de la IRA causada por necrosis tubular aguda (NTA). La esfacelación y necrosis de las células epiteliales tubulares conducen a obstrucción y aumento de la presión intraluminal, lo cual reduce la filtración glomerular. La vasoconstricción arteriolar aferente causada en parte por mecanismos de retroalimentación glomerulotubular provoca una disminución en la presión de filtración de los capilares glomerulares. La lesión tubular y el aumento de la presión intraluminal causan que el líquido se mueva desde el lúmen del túbulo hacia el intersticio (fuga de regreso) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 792). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins).

La NTA neurotóxica o lesión tubular aguda complica la administración de o la exposición a muchos fármacos de estructura diversa y otros nefrotóxicos.

Estos fármacos causan lesión tubular al inducir combinaciones variables de vasoconstricción renal, daño tubular directo u obstrucción intratubular. El riñón es particularmente vulnerable a la lesión neurotóxica debido a su rica irrigación sanguínea y la capacidad de acumular las toxinas hasta concentraciones altas en la porción medular del riñón. Los efectos tóxicos, los cuales causan cierta necrosis menor, por lo general están limitados al túbulo proximal. Asimismo, el riñón es un sitio importante para los procesos metabólicos que transforman fármacos relativamente inocuos en metabolitos tóxicos. Los agentes farmacológicos que son directamente tóxicos para el túbulo renal incluyen antimicrobianos como aminoglucósidos (p. ej., vancomicina, gentamicina), agentes quimioterapéuticos como cisplatino y agentes de radiocontraste[2]. Varios factores contribuyen a la neurotoxicidad de los aminoglucósidos, que incluyen una disminución de la FG, enfermedad renal preexistente, hipovolemia y administración concurrente de otros fármacos que tienen un efecto nefrotóxico. El cisplatino causa que en un tercio de los pacientes que toman incluso una sola dosis desarrollen nefropatía, se acumula en las células del túbulo proximal, induce lesión mitocondrial e inhibición de la actividad de la trifosfatasa de adenosina (ATPasa), así como el transporte de solutos[8]. La neurotoxicidad inducida por los medios de radiocontraste se cree que es el resultado de toxicidad tubular directa e isquemia renal. El riesgo de daño renal causado por los medios de radiocontraste es más importante en los adultos mayores y en quienes tienen nefropatía preexistente, disminución de volumen, diabetes mellitus y exposición reciente a otros fármacos nefrotóxicos[9].

La presencia de mioglobina, hemoglobina, ácido úrico, cadenas ligeras de mieloma o aumento del ácido úrico en la orina es la causa más frecuente de NTA debida a obstrucción intratubular[2, 4]. La hemoglobinuria es provocada por reacciones a transfusión sanguínea y otras crisis hemolíticas[7]. Los músculos cardíaco y esquelético contienen mioglobina, cuya función corresponde a la de la hemoglobina, ya que sirve como un reservorio de oxígeno en las fibras musculares. La mioglobina se encuentra normalmente en el suero o en la orina. La mioglobinuria con más frecuencia es el resultado de traumatismo muscular, aunque es posible que se deba a un esfuerzo extremo, hipertermia, septicemia, convulsiones prolongadas, disminución de potasio o fosfato y alcoholismo o abuso de drogas. Tanto la mioglobina como la hemoglobina cambian el color de la orina, la cual varía desde el color del té hasta rojo, pardo o negro. Los cilindros granulares de color «pardo sucio» y las células epiteliales en la orina se correlacionan con lesión tubular aguda, los

cilindros de eritrocitos y la proteína en orina refleja glomerulonefritis, y los cilindros de leucocitos y piuria se relacionan con nefritis tubulointersticial aguda[6, 9].

La evolución clínica de la NTA se divide en tres fases:

1. Inicio o fase inicial.
2. Fase de mantenimiento.
3. Fase de recuperación o convalecencia.

El *inicio* o *fase inicial*, la cual tiene una duración de horas o días, es el tiempo desde el inicio del suceso precipitante (p. ej., fase isquémica de la insuficiencia prerrenal o exposición a la toxina) hasta que ocurre la lesión tubular[10].

La *fase de mantenimiento* de la NTA se caracteriza por una disminución importante en la FG, que causa una retención repentina de metabolitos endógenos, como urea, potasio, sulfato y creatinina que normalmente se eliminan por los riñones. En este punto la diuresis es más baja. La retención de líquidos provoca edema, intoxicación por agua y congestión pulmonar. Si el período de oliguria se prolonga, con frecuencia se desarrolla hipertensión y con ella signos de uremia. Cuando se deja sin tratamiento, las manifestaciones neurológicas de la uremia progresan desde irritabilidad neuromuscular hasta convulsiones, somnolencia, coma y muerte. La hiperpotasemia suele ser asintomática hasta que las concentraciones del potasio en suero superan los 6 mEq/l a 6,5 mEq/l, punto en el cual se observan cambios electrocardiográficos característicos y síntomas de debilidad muscular.

Antiguamente, la mayoría de las personas con NTA presentaba oliguria. Durante las últimas décadas, ha aumentado la prevalencia de una forma de NTA sin oliguria[2, 6]. Las personas con insuficiencia sin oliguria tienen niveles de filtración glomerular más altos y excretan más desechos nitrogenados, agua y electrolitos en la orina en comparación con las personas con insuficiencia renal aguda oligúrica. Las anomalías en las concentraciones de la química sanguínea suelen ser más leves y causar menos complicaciones. Es probable que la disminución en la NTA oligúrica refleje las nuevas estrategias de tratamiento del mal desempeño cardíaco e insuficiencia circulatoria que se enfocan en una expansión vigorosa del volumen plasmático.

La *fase de recuperación* es el período durante el cual se lleva a cabo la reparación del tejido renal, su inicio suele anunciarse mediante un aumento gradual en la diuresis y una disminución en las creatinina sérica, lo que indica que las nefronas se han recuperado hasta el punto en que es posible la excreción urinaria. La diuresis a menudo ocurre antes de que la función renal

retorne por completo a lo normal. Como consecuencia, es posible que permanezcan elevados el NUS y las concentraciones de creatinina, potasio y de fosfato séricos, o continúen elevándose aunque aumente la diuresis. En algunos casos, la diuresis es provocada por una función deteriorada de la nefrona y causa una pérdida excesiva de agua y electrolitos. Con el tiempo, se restablece la función tubular renal con una mejoría en la capacidad de concentración. Más o menos al mismo tiempo, el NUS y la creatinina empiezan a normalizarse. En algunos casos, persiste un daño renal leve a moderado.

Diagnóstico y tratamiento

Dadas las altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la insuficiencia renal aguda, debe enfocarse la atención en la prevención y el diagnóstico temprano. Esto incluye medidas de evaluación para identificar a las personas en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, que incluyen aquellas con insuficiencia renal preexistente y diabetes. Estas personas están en riesgo particular de desarrollar insuficiencia renal aguda debido a fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos y agentes de radiocontraste) o fármacos como AINE que alteran la hermodinámica intrarrenal. Los adultos mayores son susceptibles a todas las formas de insuficiencia renal aguda debido a los efectos del envejecimiento sobre la reserva renal[9].

La observación cuidadosa de la diuresis es esencial para las personas en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda. Las pruebas de orina que miden la osmolaridad de la orina, la concentración urinaria de sodio y la excreción fraccionada de sodio ayudan a diferenciar la uremia prerrenal, en donde se mantiene la capacidad de reabsorción de las células tubulares, de la necrosis tubular, en donde se pierden estas funciones, una de las primeras manifestaciones del daño tubular es la incapacidad de concentrar la orina.

Se obtiene información diagnóstica adicional con el examen general de orina que incluye evidencia de proteinuria, hemoglobinuria, y cilindros o cristales en la orina. Las pruebas de sangre en busca de NUS y creatinina dan información con respecto a la capacidad de eliminar los desechos nitrogenados de la sangre. Es también importante descartar obstrucción urinaria. Sin embargo, estos marcadores convencionales de creatinina sérica y nitrógeno ureico, secreción fraccionada de sodio para evaluar la FG y la diuresis no se manifiestan hasta después de 1 o 2 días de que se inició la insuficiencia renal aguda. Por ejemplo, cuando se evalúa la creatinina sérica en

las personas enfermas, no se debe asumir que la persona se encuentra en un estado hemodinámico estable. Por lo tanto, un aumento en la concentración de creatinina tiene un retraso en cuanto a la lesión renal. La edad de la persona, su sexo, masa muscular y medicamentos también influencian las concentraciones de creatinina. La urea tampoco se produce de manera constante y la cantidad de urea aumenta por la dieta, medicamentos e infección, y también la afecta la hepatopatía. Con la hepatopatía, la urea de la persona disminuirá y no relejará la disfunción renal[11]. Por último, la excreción fraccionada de sodio se ve impactada por los diuréticos, enfermedades específicas e infección, y no es un factor pronóstico exacto de disminución de la FG[12].

Algunos biomarcadores nuevos se encuentran en estudio para evaluar la IRA antes de los parámetros convencionales. La interleucina-18 (IL-18) se produce en el túbulo proximal después de la IRA y es una citocina inflamatoria[4]. Este marcador aumenta con la IRA isquémica y es fácil de medir en la orina[13]. La lipocalina relacionada con la gelatinina del neutrófilo (NGAL, por sus siglas en inglés) está presente normalmente en varios órganos entre los que se incluyen los riñones[13]. La NGAL se mide en la sangre y en la orina, y las concentraciones aumentadas son factor pronóstico de disfunción del injerto en los trasplantes renales[13]. La molécula-1 de lesión renal está aumentada con la lesión renal aguda en las células del túbulo proximal[13].

Una preocupación importante en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda es la identificación y corrección de la causa (p. ej., mejorar la perfusión renal, suspender los fármacos nefrotóxicos). Los líquidos deben regularse con cuidado en un esfuerzo por mantener el volumen de líquidos y las concentraciones de electrolitos normales. Debido a que las infecciones secundarias son la principal causa de muerte en las personas con insuficiencia renal aguda, se necesita un esfuerzo constante para prevenir y tratar tales infecciones.

La hemodiálisis está indicada cuando no es posible mantener controlados, por otros medios, los desechos nitrogenados y el balance de agua y electrolitos[2]. La hemodiálisis ha surgido como un método de tratamiento para la insuficiencia renal aguda en personas con demasiada inestabilidad hemodinámica como para tolerar la hemodiálisis. Una ventaja relacionada con las hemodiálisis es la capacidad de administrar soporte nutricional. Las desventajas son la necesidad de anticoagulación prolongada y vigilancia sofisticada continua.

RESUMEN

La IRA es una supresión aguda, potencialmente reversible, de la función renal. Es una amenaza frecuente en las personas graves en las unidades de cuidados intensivos, con una tasa elevada de mortalidad. La IRA se caracteriza por una disminución en la FG, acumulación de desechos nitrogenados en la sangre (es decir, uremia), y alteraciones en los líquidos y electrolitos corporales. La insuficiencia renal aguda se clasifica, según su origen, como prerrenal, intrínseca o intrarrenal, o posrenal. La insuficiencia prerrenal la causa una disminución del flujo sanguíneo a los riñones, la insuficiencia posrenal por una obstrucción al flujo de salida de la orina y la insuficiencia intrarrenal por trastornos en los riñones mismos. La NTA o IRA, debida a isquemia, septicemia o fármacos nefrotóxicos, es una causa

frecuente de insuficiencia intrarrenal aguda. La NTA es típico que progrese a través de 3 fases: la fase de iniciación, durante la cual se induce la lesión tubular; la fase de mantenimiento, durante la cual disminuye la FG, se acumulan los desechos nitrogenados y disminuye la diuresis; y la fase de recuperación o reparación, durante la cual la FG, diuresis y las concentraciones de desechos nitrogenados vuelven a lo normal.

Debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la insuficiencia renal aguda, es importante la identificación de las personas en riesgo para la toma de decisiones clínicas. Los nuevos biomarcadores como IL-18, NGAL y la molécula-1 de lesión renal se encuentran en diferentes etapas de investigación, los cuales, en el futuro, deberán ser útiles en la evaluación más temprana de la IRA. La insuficiencia renal aguda a menudo es reversible, lo que hace que sea importante la identificación temprana y

corrección de la causa subyacente (p. ej., mejorar la perfusión renal, suspender los fármacos nefrotóxicos). El tratamiento incluye la administración sensata de líquidos y hemodiálisis.

NEFROPATÍA CRÓNICA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enumerar las causas más frecuentes de nefropatía crónica.
- Explicar los mecanismos fisiológicos que subyacen los problemas frecuentes relacionados con la nefropatía crónica, que incluyen alteraciones en el balance de líquidos y electrolitos, y trastornos esqueléticos, hematológicos, cardiovasculares, del sistema inmunitario, neurológicos, de la piel y de la función sexual.
- Especificar las bases para las reacciones adversas por fármacos en las personas con nefropatía crónica.
- Mencionar las posibles complicaciones del trasplante renal.

La nefropatía crónica (NPC) es un problema mundial que afecta a personas de todas las edades, etnias y grupos socioeconómicos. La prevalencia e incidencia de la enfermedad, las cuales reflejan la de padecimientos como la diabetes, hipertensión y obesidad, van en aumento. Sólo en Estados Unidos, más de 20 millones de personas o 1 de cada 9 adultos padece de NPC. Otros 20 millones de personas tienen un riesgo en aumento de desarrollar el trastorno[1].

Definición y clasificación

En 2002, la Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) de la National Kidney Foundation (NKF) publicó las directrices de la práctica clínica para NPC[14]. Los objetivos del Grupo de Trabajo que desarrolló las directrices fueron Definir la NPC y clasificar las etapas, para evaluar las

medidas de laboratorio utilizadas para valorar la nefropatía, así como asociar el nivel de función renal con las complicaciones de la NPC. Las directrices utilizan la FG para clasificar la NPC en 5 etapas, empezando con daño renal con FG normal o elevada, progresando a NPC y potencialmente hasta insuficiencia renal. Se anticipa que la detección temprana del daño renal, junto con la implementación de medidas agresivas para disminuir su progresión, retarden o prevengan el inicio de la insuficiencia renal[2].

Según las directrices de la NKF, las personas con FG de 60 ml/min/1,73m2 a 89 ml/min/1,73m^2 (corregida para el área de superficie corporal) sin daño renal se clasifican como «FG disminuida»[14]. La FG disminuida son marcadores de daño renal reconocidos ocurre en lactantes y adultos mayores, y suele considerarse «normal para la edad». Otras causas de disminución crónica de FG sin daño renal en adultos incluye la extirpación de un riñón, disminución del volumen del líquido extracelular y enfermedades sistémicas relacionadas con una reducción de la perfusión renal, como insuficiencia cardíaca y cirrosis[14]. Incluso en esta etapa, existe a menudo una pérdida de la reserva renal característica.

La NPC se define como lesión renal o una FG menor de 60 ml/min/1,73m^2 durante 3 meses o más[14]. La NPC es el resultado de varios padecimientos que causan una pérdida permanente de nefronas, que incluyen diabetes, hipertensión, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico y poliquistosis renal.



¿Recuerda al Sr. Reterez presentado en el capítulo 38? Fue diagnosticado con enfermedad renal poliquística. Con este trastorno genético una persona manifiesta síntomas durante su cuarta década de vida. El Sr. Reterez tiene 45 años de edad. Su NPC probablemente es menor a 60 ml/min, esto indica que está reteniendo deshechos nitrogenados. Además su NUS está en aumento, así como su creatinina (NUS=4, creatinina=2,0 a su ingreso a la sala de emergencias). Sus síntomas son debido a la NPC.

La hipertensión y la nefropatía diabética son las 2 principales causas de NPC en Estados Unidos[2].

Las directrices de la práctica de la NKF definen insuficiencia renal «como:

1. Una FG menor de 15 ml/min/1,73m^2, por lo general acompañada de la mayoría de los signos y síntomas de uremia, o

2. La necesidad de iniciar el tratamiento de reemplazo renal (diálisis o trasplante)»[14].

Estas directrices señalan que la insuficiencia renal no es sinónimo de nefropatía terminal (NPT).

Sin importar la causa, la NPC representa una pérdida de las nefronas funcionales con un deterioro progresivo de la filtración glomerular, capacidad de reabsorción tubular y funciones endocrinas de los riñones (figura 42-3). Todas las formas de NPC se caracterizan por una reducción en la FG, lo que refleja una reducción correspondiente en el número de nefronas funcionales. La velocidad de destrucción de las nefronas difiere de un caso a otro y va desde varios meses hasta muchos años. Lo típico es que los signos y síntomas de la NPC ocurran en forma gradual y no se hagan evidentes hasta que la enfermedad esté muy avanzada. Esto se debe a la asombrosa capacidad de compensación de los riñones. Conforme se destruyen las estructuras renales, las nefronas restantes sufren hipertrofia estructural y funcional, cada una aumentando su función como un medio de compensar las que se han perdido. En el proceso, cada nefrona restante debe filtrar más partículas de solutos desde la sangre. Es sólo cuando las pocas nefronas restantes se destruyen que se hacen evidentes las manifestaciones de la insuficiencia renal[2].

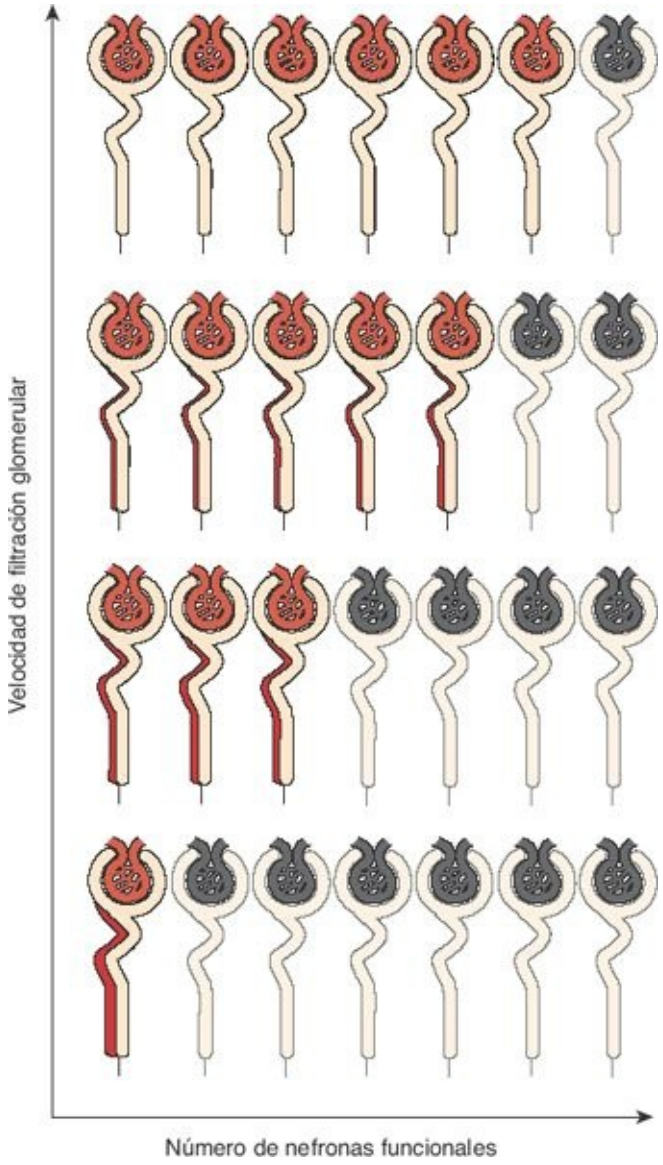


FIGURA 42-3 • Relación de la función renal y la masa de nefronas. Cada riñón contiene cerca de un millón de pequeñas nefronas. Existe una relación proporcional entre el número de nefronas afectadas por el proceso patológico y la FG resultante.

PUNTOS CLAVE

NEFROPATÍA CRÓNICA

- La NPC representa la disminución progresiva de la función renal debida a pérdida permanente de nefronas.
- La NPC es el resultado de varios padecimientos que incluyen diabetes, hipertensión, glomerulonefritis y otras nefropatías.

- La FG se considera la mejor medida de la función renal.

Evaluación de la velocidad de filtración glomerular y otros indicadores de la función renal

La FG se considera como la mejor medida de la función general de los riñones. La FG normal, la cual varía con la edad, sexo y tamaño corporal, es aproximadamente de 120 ml/min/1,73m^2 a 130 ml/min/1,73m^2 para los adultos jóvenes sanos normales[14]. En la práctica clínica, la FG suele calcularse empleando la concentración de creatinina sérica. Aunque la FG se obtiene de mediciones de la depuración de creatinina utilizando métodos de recogida de orina con tiempo (p. ej., 24 h), las concentraciones obtenidas se dice que no son más confiables que las concentraciones calculadas que se obtienen mediante las concentraciones de creatinina sérica[14]. Debido a que la FG varía con la edad, sexo, etnia y tamaño corporal, para calcular la FG basándose en las concentraciones de creatinina sérica[14 a 16] se utilizan las ecuaciones de Cockroft y Gault o la Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) que toman en cuenta estos factores (cuadro 42-1).

La albuminuria sirve como parámetro clave para medir la lesión y reparación de las nefronas[17]. La orina normalmente contiene pequeñas cantidades de proteína. Sin embargo, un aumento persistente en la excreción de proteínas suele ser un signo de daño renal. El tipo de proteína (p. ej., globulinas de bajo peso molecular o albúmina) depende del tipo de nefropatía. El aumento en la excreción de globulinas de bajo peso molecular es un marcador de enfermedad túbulo-intersticial y la excreción de albúmina es un marcador de NPC, provocada por hipertensión o diabetes mellitus[18]. Para el diagnóstico de NPC en adultos y niños pospúberes con diabetes, se prefiere la medición de albúmina urinaria.[18] En la mayoría de los casos, la prueba con tira reactiva en orina es aceptable para la detección de albuminuria. Si la prueba con tira reactiva es positiva (1+ o más), suele confirmarse la albuminuria mediante la medición cuantitativa de la proporción albúmina a creatinina en una muestra de orina aleatoria (sin horario)[18, 19]. La microalbuminuria, la cual es un signo temprano de nefropatía diabética, se refiere a la excreción de albúmina superior al rango normal, pero inferior al rango que normalmente se detecta en pruebas de excreción de proteína total en la orina[19]. La población en riesgo de NPC (es decir, quienes padecen diabetes

mellitus, hipertensión o antecedentes familiares de nefropatía) deben hacerse pruebas de detección de microalbuminuria, por lo menos una vez al año, como parte de su revisión de salud[18].

CUADRO 42-1 PREDICCIÓN DE DEPURACIÓN DE CREATININA MEDIANTE EL EMPLEO DE LA CREATININA SÉRICA

- La ecuación de Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) se utiliza para calcular la depuración de creatinina en adultos. Utilice el siguiente sitio en la Web: http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm.
- La ecuación de Cockroft y Gault se utiliza para calcular la depuración de creatinina en los adultos mayores. Utilice el siguiente sitio en la Web: http://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroftgault-equation. El resultado de la ecuación debe multiplicarse por un factor de 0,85 para las mujeres.

Otros marcadores de daño renal incluyen anomalías en el sedimento de la orina (eritrocitos y leucocitos) y hallazgos anómalos en los estudios de imagenología[19]. Asimismo, el biomarcador aminoácido, cistatina C, también conocida como cistatina 3, el cual se ha utilizado para pronosticar la enfermedad cardiovascular de reciente inicio se ha encontrado que también pronostica nefropatía[20]. La ecografía es particularmente útil para detectar varios trastornos renales, que incluyen obstrucciones, infecciones, cálculos de vías urinarias y poliquistosis renal.



El Sr. Reterez tiene una prueba positiva con tira reactiva para albúmina/proteína y sangre en orina. Si se hubiera realizado las pruebas de detección unos años antes, es muy probable que su microalbuminuria fuera positiva. Habría sido muy útil si sus familiares le hubieran dado más información acerca del trastorno genético en su familia,

el cual parece que se ha transmitido a través de generaciones. Es esencial saber si se porta o no el gen de poliquistosis renal por 2 razones. Primero, una persona puede hacerse pruebas de detección en busca de algún signo de nefropatía y segundo, es posible poner a una persona en una lista para trasplante renal en forma temprana antes de que se manifiesten los síntomas sistémicos y enfermedad de múltiples sistemas. Ambos riñones del Sr. Reterez tienen poliquistosis. Por tanto él requiere con urgencia diálisis o un trasplante renal bilateral.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la NPC incluyen la acumulación de desechos nitrogenados; alteraciones en el balance de agua, electrolitos y acidobásicos; trastornos de minerales y esqueléticos; anemia y trastornos de coagulación; hipertensión y alteraciones en la función cardiovascular; trastornos gastrointestinales; complicaciones neurológicas; trastornos de la integridad de la piel y trastornos de la función inmunitaria[17, 21] (figura 42-4). El punto en el cual estos trastornos hacen su aparición y la gravedad de las manifestaciones están determinados en gran medida por el grado de función renal que esté presente y las enfermedades coexistentes. Muchos de ellos hacen su aparición antes de que la FG llegue a la etapa de insuficiencia renal.

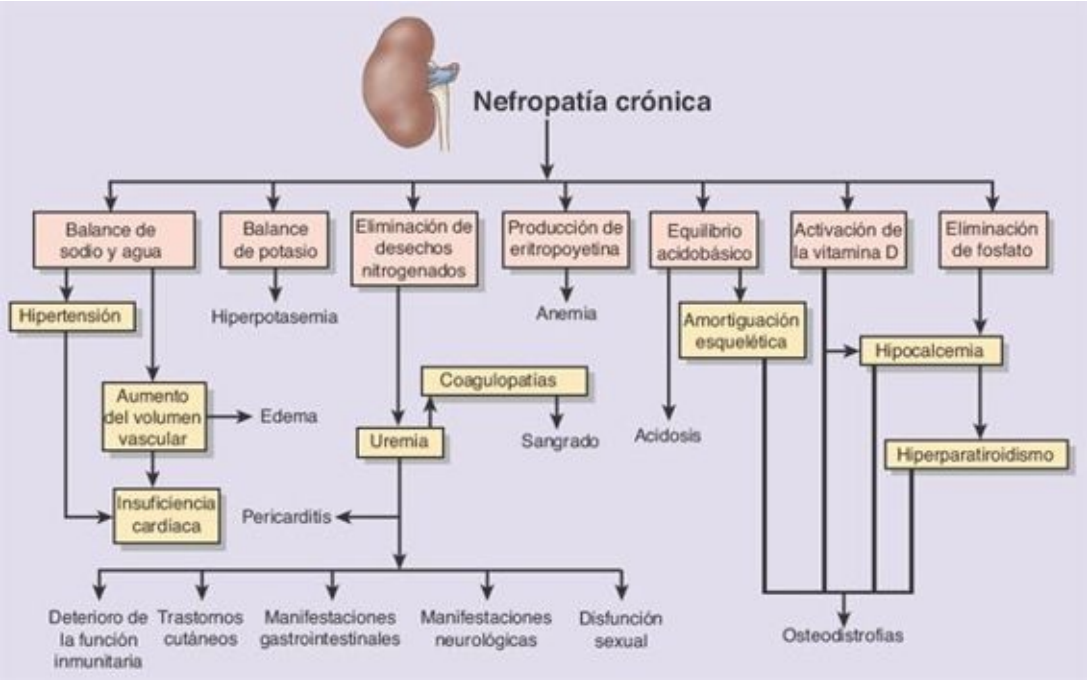


FIGURA 42-4 • Mecanismos y manifestaciones de la NPC.

Acumulación de desechos nitrogenados

La acumulación en la sangre de desechos nitrogenados o uremia, es un signo temprano de insuficiencia renal, la que suele ocurrir antes de que otros síntomas se hagan evidentes. La urea es uno de los primeros desechos nitrogenados que se acumula en la sangre y la concentración del NUS es cada vez más elevada conforme progresa la NPC. La concentración normal de urea en el plasma es de alrededor de 20 mg/dl. En la insuficiencia renal, esta concentración llega a elevarse hasta 800 mg/dl[17]. La creatinina un subproducto del metabolismo muscular, se filtra libremente en el glomérulo y no se reabsorbe en los túbulos renales. Se produce a una velocidad relativamente constante y casi la totalidad de la creatinina que se filtra en el glomérulo se elimina en la orina en vez de que se reabsorba hacia la sangre. Por ello, la creatinina sérica se utiliza como un método indirecto para valorar la FG y el grado de daño renal que ha ocurrido en la NPC[17].

La *uremia*, que literalmente significa «orina en la sangre», es el término que se utiliza para describir las manifestaciones de la insuficiencia renal. Hasta que se han destruido por lo menos 2 terceras partes de las nefrona se presentan pocos síntomas de uremia. La uremia difiere de la hiperazoemia, la cual sólo indica la acumulación de desechos nitrogenados en la sangre y en ocasiones es asintomática. El estado urémico incluye signos y síntomas de alteración del balance de líquidos, electrolitos y ácidobasico; alteraciones en las funciones reguladoras (p. ej., control de la presión arterial, producción de eritrocitos y deterioro de la síntesis de vitamina D); y los efectos de la uremia sobre la función corporal (p. ej., encefalopatía urémica, neuropatía periférica, prurito). En esta etapa, casi todo órgano y estructura corporal está afectado. Los síntomas en el inicio de la uremia (p. ej., debilidad, fatiga, náuseas, apatía) a menudo son sutiles. Los síntomas más graves incluyen debilidad extrema, vómito frecuente, letargo y confusión. Sin tratamiento de diálisis o un trasplante renal, siguen el coma y la muerte.

Trastornos de líquidos, electrolitos y acidobásico

La función de los riñones es la regulación del volumen del líquido extracelular. Esto lo hacen mediante la eliminación o conservación de sodio y agua. La insuficiencia renal crónica produce deshidratación o sobrecarga de líquidos, dependiendo del proceso patológico de la nefropatía. Además de la regulación del volumen, está disminuida la capacidad de los riñones de concentrar la orina. Uno de los primeros síntomas de daño renal es la poliuria

con orina casi isotónica con el plasma (es decir, con una densidad de 1,008 a 1,012) y con poca variación de una micción a la otra.

Conforme disminuye la función renal, se reduce la capacidad de regular la excreción del sodio. Los riñones por lo general toleran grandes variaciones en la ingesta de sodio al tiempo que mantienen concentraciones de sodio sérico normales. En la insuficiencia renal crónica se pierde la capacidad de regular la excreción del sodio. Existe un deterioro de la capacidad de ajustarse a una reducción repentina en la ingesta de sodio y poca tolerancia a una sobrecarga aguda de sodio. Con una ingesta restringida de sodio o un exceso en las pérdidas de sodio causadas por diarrea o vómito ocurre disminución de volumen con una disminución concurrente en la FG. La pérdida de sal es un problema frecuente en la insuficiencia renal avanzada debido al deterioro de la reabsorción tubular de sodio[22]. El aumento en la ingesta de sodio en personas con insuficiencia renal a menudo mejora la FG y la poca de función renal presente. En los pacientes con hipertensión relacionada, la posibilidad de aumentar la presión arterial o producir una insuficiencia cardíaca congestiva a menudo impide la ingesta complementaria de sodio.

Aproximadamente, 90% de la excreción de potasio se hace a través de los riñones[5]. En la insuficiencia renal, la excreción de potasio en cada nefrona aumenta conforme los riñones se adaptan a la disminución en la FG. Asimismo, la excreción en el tubo digestivo se aumenta. Como resultado, la hiperpotasemia no suele desarrollarse hasta que la función renal está muy comprometida. Debido a este mecanismo de adaptación, no suele ser necesario restringir la ingesta de potasio en pacientes con NPC[5] hasta que la FG ha disminuido a menos de 5 ml/min/1,73m^2 a 10 ml/min/1,73m^2. En personas con insuficiencia renal, la hiperpotasemia a menudo es el resultado de no seguir las restricciones de potasio en la dieta; estreñimiento; acidosis aguda que causa la liberación del potasio intracelular hacia el líquido extracelular; traumatismo o infección que causa la liberación del potasio desde los tejidos corporales; o la exposición a medicamentos que contienen potasio, que evitan su entrada hacia las células o bloquean su secreción en las nefronas distales.

Lo normal es que los riñones regulen el pH sanguíneo mediante la eliminación de iones hidrógeno producidos en los procesos metabólicos y la regeneración de bicarbonato. Esto se logra a través de la secreción de iones hidrógeno, reabsorción de sodio y bicarbonato, y la producción de amoníaco, el cual actúa como amortiguador para los ácidos titulables. Con una disminución en la función renal, estos mecanismos se deterioran y es posible que ocurra acidosis metabólica cuando una persona se pone a prueba con una

carga excesiva de ácido o pierde demasiado álcali, como en la diarrea. La acidosis que ocurre en personas con insuficiencia renal parece estabilizarse conforme la enfermedad progresa, lo que es probable que sea el resultado de la enorme capacidad de amortiguación del hueso. Sin embargo, se cree que la acción amortiguadora aumenta la resorción ósea y contribuye a los trastornos esqueléticos que ocurren en las personas con NPC.

Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo, y osteopatía

Las anomalías del metabolismo del calcio y fósforo ocurren al principio de la NPC[17]. La regulación de las concentraciones de fosfato sérico requiere de la excreción urinaria diaria de una cantidad igual a la ingerida en la dieta. Con el deterioro de la función renal se afecta la excreción del fosfato y como resultado se elevan las concentraciones de fosfato. Al mismo tiempo disminuyen las concentraciones del calcio sérico ya que están reguladas inversamente en relación con las concentraciones del fosfato sérico. El decremento en el calcio sérico, a su vez, estimula la liberación de la hormona paratiroidea (HPT), con un aumento resultante en la resorción de calcio del hueso. Aunque las concentraciones séricas de calcio se mantienen a través del aumento de la función de la HPT, este ajuste se logra a expensas del sistema esquelético y otros órganos corporales.

En la NPC también se deteriora la síntesis de vitamina D. Los riñones regulan la actividad de la vitamina D al convertir la forma inactiva de vitamina D (25[OH] vitamina D_3) a calcitriol (1,25[OH] vitamina D_3), la forma activa de la vitamina D[23]. Se sabe que el calcitriol tiene un efecto supresor directo sobre la producción de HPT; por lo tanto, las concentraciones reducidas de calcitriol causan concentraciones elevadas de HPT. Asimismo, la reducción de las concentraciones de calcitriol conduce a un deterioro en la absorción de calcio desde el tubo digestivo. La vitamina D regula también la diferenciación del osteoblasto, con lo que se afecta el reemplazo óseo.

La mayoría de las personas con NPC desarrolla un hiperparatiroidismo secundario, que es resultado de la estimulación crónica de las glándulas paratiroides[24, 25]. Durante las últimas 2 a 3 décadas, el principal marcador bioquímico para el diagnóstico de NPC ha sido la medición de la función de la HPT utilizando una técnica inmunorreactiva denominada *HPT intacta*.

Trastornos esqueléticos. El término *osteodistrofia renal* o *trastorno mineral y óseo de la NPC* se utiliza para describir las complicaciones esqueléticas de la NPC[17]. Los cambios esqueléticos que ocurren con la NPC se han dividido en 2

principales tipos de trastornos: osteodistrofia de recambio óseo alto y osteodistrofia de recambio óseo bajo. Algunas personas tienen predominio de un tipo de trastorno óseo, mientras que otras tienen un tipo de osteopatía mixta. Inherente a ambos estados se encuentra la reabsorción anómala y la remodelación defectuosa del hueso. En las etapas tempranas de la NPC (etapa 2) en ocasiones se observan formas leves de metabolismo óseo defectuoso, y se hacen más graves conforme se deteriora la función renal como en la etapa 5.

La osteodistrofia de recambio óseo alto, en ocasiones denominada *osteítis fibrosa*, se caracteriza por un aumento en la resorción y formación ósea, con predominio de la resorción ósea. El trastorno está relacionado con hiperparatiroidismo secundario; alteración del metabolismo de la vitamina D, junto con una resistencia a la acción de la vitamina D; y deterioro de la regulación de los factores de crecimiento e inhibidores producidos localmente. Existe un aumento en el número y actividad tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos. Aunque los osteoblastos producen grandes cantidades de matriz ósea, la mineralización no puede mantener el paso, y existe una disminución en la densidad ósea y la formación de hueso poroso y de fibras gruesas. El hueso cortical se afecta más que el hueso esponjoso[6]. La fibrosis de la médula ósea es otro componente de la osteítis fibrosa; ocurre en áreas de aumento de actividad de las células óseas. En las etapas avanzadas del trastorno se desarrollan quistes en el hueso, un padecimiento denominado *osteítis fibrosa quística.*

La osteodistrofia de recambio óseo bajo se caracteriza por una disminución en el número de osteoblastos y un número bajo o reducido de osteoclastos, una tasa de recambio óseo baja y una acumulación de matriz ósea no mineralizada. Existen 2 formas de osteodistrofia de recambio óseo bajo: osteomalacia y osteodistrofia adinámica. La *osteomalacia* se caracteriza por una formación lenta de hueso y defectos en la mineralización ósea, lo cual tal vez lo causa la insuficiencia de vitamina D, exceso de depósitos de aluminio y acidosis metabólica. Se cree que esta última tiene un efecto directo en la actividad tanto osteoblástica como osteoclástica, así como en el proceso de mineralización, al disminuir la disponibilidad del fosfato trivalente. Hasta la década de los 80, la osteomalacia observada en la NPC era producto principalmente de intoxicación por aluminio. Ésta causa disminución y mineralización defectuosa del hueso por lo osteoblastos existentes y la inhibición más prolongada de la diferenciación de los osteoblastos[6]. Durante las décadas de los 70 y 80, se descubrió que la acumulación del aluminio

proveniente del agua utilizada en la diálisis y las sales de aluminio utilizadas como fijadores de fosfato causaron osteomalacia y enfermedad ósea adinámica. Este descubrimiento condujo a un cambio en la composición de las soluciones para diálisis y la sustitución de las sales de aluminio por carbonato de calcio como fijadores de fosfato. Como resultado, ha disminuido la prevalencia de osteomalacia en las personas con NPC.

El segundo tipo de osteodistrofia de recambio ósea bajo, la *osteodistrofia adinámica,* se caracteriza por un bajo número de osteoblastos, con una cantidad normal o disminuida de osteoclastos. Ahora se reconoce que es tan frecuente como la osteodistrofia de recambio óseo alto y es especialmente frecuente en las personas con diabetes. La osteopatía adinámica se caracteriza por un volumen y mineralización óseos reducidos que son el resultado, en parte, de una supresión excesiva de la producción de HPT con calcitriol[26].

Sin importar la causa de las anomalías esqueléticas en la NPC la osteopatía conduce a dolor a la palpación de los huesos y debilidad muscular. Las fracturas óseas complican los tipos de osteopatía de recambio tanto alto como bajo. Sin embargo, ahora se reconoce que las personas con osteopatía adinámica tienen una mayor predisposición a fracturas que quienes tienen osteítis fibrosa quística. Sin embargo, en esta última, a menudo coexiste la debilidad de músculos proximales relacionada con la HPT en las extremidades inferiores, lo que da origen a anomalías en la deambulación y dificulta levantarse de una silla o subir escaleras.

Es importante el tratamiento temprano de la hiperfosfatemia y la hipocalcemia para prevenir o hacer más lento el desarrollo de complicaciones esqueléticas. Los productos lácteos y otros alimentos con alto contenido de fósforo están restringidos en la dieta. Los antiácidos fijadores de fosfato (sales de aluminio, carbonato de calcio o acetato de calcio) se prescriben para disminuir la absorción de fosfato desde el tubo digestivo. Los fijadores de fosfato que contienen calcio en ocasiones conducen a hipercalcemia, con lo que se empeora la calcificación de tejidos blandos, en especial en las personas que reciben tratamiento con vitamina D. Los antiácidos que contienen aluminio contribuyen al desarrollo de la osteodistrofia o el trastorno mineral y óseo de la NPC.

A menudo se utilizan formas farmacológicas activadas de la vitamina D (p. ej., calcitriol) para aumentar las concentraciones de calcio sérico y, por lo menos en parte, revertir el hiperparatiroidismo secundario y la osteítis fibrosa que ocurren con la NPC. Aunque el calcitriol es efectivo para controlar la sobreproducción de HPT, sus efectos estimuladores de la absorción intestinal del calcio y el fósforo, junto con sus efectos supresores del recambio óseo,

predispone a la hipercalcemia e hiperfosfatemia así como a un aumento en el producto calcio-fosfato (Ca x P). La hipercalcemia y un producto Ca x P elevado aumentan el riesgo de calcificación metastásica, una complicación relacionada con disfunción cardíaca y muerte[27]. La osteodistrofia y nefropatía renal son más que una disfunción ósea esquelética, ya que las personas con este padecimiento tienen también un mayor riesgo cardiovascular y se ha encontrado que tienen hipertrofia ventricular izquierda y rigidez arterial secundaria a la calcificación vascular[27].

El hiperparatiroidismo secundario en la NPC se trata también mediante la activación del receptor que percibe el calcio en la glándula paratiroides con medicamentos como el fármaco calciomimético cinacalcet[28]. Sin embargo, debido a que la osteopatía adinámica a menudo es una consecuencia de un tratamiento demasiado meticuloso del hiperparatiroidismo secundario, estos fármacos requieren una utilización cuidadosa.

Trastornos hematológicos

Anemia. La anemia crónica (concentraciones de hemoglobina <13,5 g/dl en varones adultos y <12 g/dl en mujeres adultas) es la alteración más profunda que acompaña a la NPC. Los afroamericanos y las personas con diabetes tienen tasas aún más altas de anemia para cada etapa avanzada de NPC. Las directrices de la NKF recomiendan que las personas con FG menor de 60 ml/min/1,73m^2 deben evaluarse en busca de anemia. La valoración de la anemia y sus causas incluye mediciones de hemoglobina, hematocrito y reservas de hierro.

La anemia de la NPC se debe a varios factores, que incluyen la pérdida crónica de sangre, hemólisis, supresión de médula ósea debida a la retención de factores urémicos y disminución de la producción de eritrocitos debida al deterioro de la producción de eritropoyetina e insuficiencia de hierro. Los riñones son el sitio primario de la producción de la hormona *eritropoyetina*, la cual controla la producción de eritrocitos[21]. En la insuficiencia renal, la producción de eritropoyetina suele ser insuficiente para estimular la producción adecuada de eritrocitos en la médula ósea. Entre las causas de insuficiencia de hierro en personas con NPC están la anorexia y restricciones dietéticas que limitan la ingesta, así como la pérdida de sangre que ocurre durante la diálisis[21].

Cundo no se da tratamiento, la anemia causa o contribuye a la debilidad, fatiga, depresión, insomnio y disminución de la función cognitiva. Existe también una creciente inquietud acerca de los efectos fisiológicos de la anemia sobre la función cardiovascular. La anemia de la insuficiencia renal produce

una disminución de la viscosidad sanguínea y un aumento compensador en la frecuencia cardíaca. La disminución de la viscosidad sanguínea también exacerba la vasodilatación periférica y contribuye a una disminución de la resistencia vascular. El gasto cardíaco aumenta en una manera compensadora para mantener la perfusión tisular. La anemia limita también el suministro de oxígeno del miocardio, en particular en las personas con cardiopatía coronaria, lo que conduce a angina de pecho y otros sucesos isquémicos[29].



El Sr. Reterez tiene fatiga intensa que es probable que se deba a un hematocrito y hemoglobina bajos secundarios a su NPC, la cual ocurrió debido a su poliquistosis renal. Ésta es anemia de enfermedad crónica. Es muy probable que al Sr. Reterez se le prescriba un complemento con eritropoyetina para ayudar en la estimulación de la médula ósea para que produzca más eritrocitos. Su médico de atención primaria lo revisará con cuidado en busca de signos de enfermedad cardiovascular y manejará también su hipertensión debido a que supresión arterial es de 145/92 y su pulso es de 92.

Se realizó un avance significativo en el manejo farmacológico de la NPC cuando se dispuso de la eritropoyetina humana recombinante (EPOhr) en 1989 para ayudar a mantener los niveles de hematocrito en las personas con insuficiencia renal[2]. Hace 3 años se introdujo una proteína estimulante de la eritropoyesis con una vida media prolongada para el tratamiento de la anemia en la NPC. Es la darbepoetina α, un análogo hiperglucosilado de la EPOhr[30]. Sin embargo, la evidencia indica que no es más efectiva y es más cara para las personas con NPC en diálisis que la epoetina α[31]. Los beneficios secundarios de dar tratamiento para la anemia con EPOhr, que antes se atribuían a la corrección de la uremia, incluyen una mejoría en el apetito, nivel de energía, función sexual, color de la piel, y crecimiento del cabello y las uñas, así como una reducción de la intolerancia al frío. Debido a que ha ocurrido un empeoramiento de la hipertensión y convulsiones cuando el hematocrito se eleva demasiado rápido, son necesarias mediciones frecuentes del hematocrito. Además, los investigadores en la actualidad se cuestionan si los agentes estimulantes de la eritropoyetina son tan efectivos como se pensaba o si en realidad son tóxicos[32]. Se necesita más evidencia para validar si deben o no utilizarse los agentes estimulantes de la eritropoyetina[32].

Coagulopatías. Los trastornos de sangrado se manifiestan como epistaxis,

hemorragia, sangrado gastrointestinal y formación de equimosis en la piel y tejidos subcutáneos. Aunque la producción de plaquetas es normal en la NPC, la función de las plaquetas está deteriorada[6, 17]. La función de coagulación mejora con la diálisis mas no se normaliza por completo, lo que indica que la uremia contribuye al problema. Las personas con NPC tienen también una mayor susceptibilidad a trastornos trombóticos.

Trastornos cardiovasculares

La tasa general de mortalidad por enfermedad cardiovascular en las personas con NPC es muchas veces mayor que la de la población general[29]. Incluso después de estratificar por edad, la incidencia de enfermedades cardiovasculares sigue siendo 10 a 20 veces mayor en personas con NPC que en la población general[29].

Hipertensión. La hipertensión es una manifestación temprana de la NPC. Los mecanismos que producen hipertensión en la NPC son multifactoriales. Incluyen un aumento en el volumen vascular, elevación de la resistencia vascular periférica, disminución de las concentraciones de los vasodilatadores renales, las prostaglandinas, y aumento en la actividad del sistema reninaangiotensina.

La identificación temprana y el tratamiento agresivo de la hipertensión ha mostrado retardar la progresión a disfunción renal en muchos tipos de nefropatía[2, 32]. El tratamiento incluye restricción de sal y agua, y el consumo de antihipertensivos para controlar la presión arterial. Muchas personas con NPC necesitan tomar varios medicamentos antihipertensivos para controlar la presión arterial. Existe una nueva clase de fármacos para la hipertensión denominados bloqueadores de endotelina. Estos fármacos están en estudio en personas con hipertensión difícil de manejar[33].

Cardiopatía. El espectro de la enfermedad cardiovascular debida a NPC incluye hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatía isquémica. Las personas con NPC tienden a tener un aumento en la prevalencia de disfunción ventricular izquierda, tanto con depresión de la fracción de eyección ventricular izquierda como en la disfunción sistólica, como el llenado ventricular insuficiente, como en la insuficiencia diastólica[2]. Múltiples factores conducen al desarrollo de la disfunción ventricular izquierda, que incluyen sobrecarga de líquido extracelular, derivación de la sangre a través de una fístula arteriovenosa para la diálisis y anemia. Esta última, en particular se ha correlacionado con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda[21]. Estas

anomalías, aunadas con la hipertensión que está presente, a menudo causan un aumento del trabajo del miocardio y la demanda de oxígeno, con el final desarrollo de insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca congestiva y el edema pulmonar tienden a ocurrir en las etapas tardías de la insuficiencia renal. Las enfermedades coexistentes que se ha identificado que contribuyen a la carga de enfermedad cardiovascular incluyen hipertensión, anemia, diabetes mellitus, dislipidemia y coagulopatías. La HPT también desempeña un papel en la patogénesis de la miocardiopatía en la insuficiencia renal[27].

Pericarditis. La pericarditis ocurre en muchas personas con NPC en etapa 5 debido a la uremia y la diálisis prolongada. Las manifestaciones de la pericarditis urémica se asemejan a la pericarditis viral, con todas sus posibles complicaciones, que incluyen taponamiento cardíaco. Los signos que se representan incluyen dolor precordial leve a intenso con acentuación respiratoria y un frote pericárdico. La fiebre es variable en ausencia de infección y es más frecuente en la pericarditis por diálisis que la urémica[2].

Trastornos gastrointestinales

La anorexia, náuseas y vómito son frecuentes en personas con uremia, junto con sabor metálico en la boca que deprime aún más el apetito. Son frecuentes las náuseas por la mañana. Es posible que se presente ulceración y sangrado de la mucosa gastrointestinal y el hipo es frecuente. Una posible causa de náuseas y vómito es la descomposición de la urea por la flora intestinal lo que provoca una elevada concentración de amoníaco. La HPT aumenta la secreción gástrica y contribuye a problemas gastrointestinales. Las náuseas y vómito a menudo mejoran con la restricción de la proteína en la dieta y después del inicio de la diálisis, y desaparecen con el trasplante renal.

Trastornos neuromusculares

Muchas personas con NPC tienen alteraciones en el sistema nervioso central y periférico[2]. La neuropatía periférica o compromiso de los nervios periféricos, afecta las extremidades inferiores con más frecuencia que las superiores. Es simétrica y afecta tanto la función sensitiva como la motora. Es posible que las toxinas urémicas causen atrofia y desmielinización de las fibras nerviosas lo que provoca la neuropatía. El síndrome de piernas inquietas es una manifestación de compromiso de los nervios periféricos y se observa hasta en 2 tercios de los pacientes en diálisis. Este síndrome se caracteriza por sensaciones de hormigueo, punzadas y cosquilleo, que lo típico es que sean

más intensas en reposo. Se obtiene alivio temporal al mover las piernas. Una sensación de ardor en los pies, que va seguida de debilidad muscular y atrofia, es una manifestación de uremia.

Los trastornos del sistema nervioso central en la uremia son similares a los causados por otros trastornos metabólicos y tóxicos. En ocasiones denominada *encefalopatía urémica,* esta patología no se comprende del todo y es el resultado, por lo menos en parte, de un aumento de los ácidos orgánicos tóxicos que alteran la función neural. Contribuyen también las anomalías electrolíticas, como cambios en el sodio. Las manifestaciones se relacionan más con el progreso del trastorno urémico que con la concentración de productos metabólicos. Las reducciones en el estado de alerta y vigilia son las indicaciones más tempranas y significativas de la encefalopatía urémica. Éstas a menudo van seguidas de una incapacidad de fijar la atención, pérdida de memoria reciente y errores de percepción en la identificación de personas y objetos. Ocurren delirios y coma en forma tardía en el curso de la enfermedad. Las convulsiones son el acontecimiento preterminal.

Los trastornos en la función motora acompañan con frecuencia a las manifestaciones neurológicas de la encefalopatía urémica. Durante las etapas tempranas, a menudo existe dificultad para realizar movimientos finos de las extremidades. La marcha se vuelve inestable y torpe, con temblor en los movimientos. Conforme progresa la enfermedad ocurre la asterixis (movimientos de dorsiflexión de manos y pies). Ésta se provoca al pedir a la persona que coloque los brazos en hiperextensión de codos y muñecas con los dedos abiertos. Si está presente asterixis, esta posición causa aleteo de los dedos de un lado al otro.

Función inmunitaria alterada

La infección es una complicación frecuente y causa de hospitalización y muerte en las personas con insuficiencia renal[2]. Las anomalías inmunitarias disminuyen la eficiencia de la respuesta inmunitaria a la infección[2]. Todos los aspectos de la inflamación y función inmunitaria se ven afectados en forma adversa por las altas concentraciones de urea y desechos metabólicos, que incluyen una disminución del recuento de granulocitos, deterioro de la inmunidad humoral y celular, y una función defectuosa de los fagocitos. La respuesta inflamatoria aguda y la hipersensibilidad de tipo tardío están deterioradas. Aunque las personas con NPC tienen respuestas humorales normales a las vacunas, es posible que se requiera de un programa de inmunización más agresivo. Es posible que también estén afectadas las

barreras de piel y mucosas contra la infección. En las personas que se mantienen con diálisis, los dispositivos de acceso vascular son puertas de entrada frecuentes para los patógenos. Muchas personas con NPC no tienen una reacción febril con la infección, lo que dificulta más el diagnóstico.

Trastornos de la integridad de la piel

Las manifestaciones de la piel son frecuentes en las personas con NPC[2]. La piel a menudo está pálida debido a la anemia y en ocasiones tiene un tinte cetrino, amarillo parduzco. La piel y membranas mucosas están a menudo secas y es frecuente las equimosis subcutáneas. La sequedad de la piel o xerosis la causa una reducción de la sudoración debida a la disminución del tamaño de las glándulas sudoríparas y la disminución de la actividad de las glándulas sebáceas. Es frecuente el prurito; provocado por las concentraciones elevadas de fosfato sérico y el desarrollo de cristales de fosfato que se presentan con el hiperparatiroidismo. El rascado intenso y las repetidas punciones con agujas, en especial con la hemodiálisis, ocasiona la pérdida de la integridad de la piel y aumenta el riesgo de infección. En las etapas avanzadas de la insuficiencia renal no tratada, se precipitan cristales de urea en la piel como resultado de su elevada concentración en los líquidos corporales. Las uñas también se vuelven delgadas y frágiles.

Disfunción sexual

No está del todo clara la causa de la disfunción sexual en varones y mujeres con NPC. Es probable que la causa sea multifactorial y la consecuencia de las altas concentraciones de toxinas urémicas, neuropatía, función endocrina alterada, factores psicológicos y medicamentos (p. ej., medicamentos antihipertensivos). Las alteraciones en las respuestas sexuales fisiológicas, capacidad reproductora y la libido son frecuentes.

En muchos varones en diálisis ocurre impotencia[34]. Son frecuentes los desarreglos de las hormonas hipofisarias y gonadales, como disminución en las concentraciones de testosterona y aumentos en la concentración de prolactina y hormona luteinizante, y causan disfunción eréctil y disminución del recuento de espermatocitos. Es posible que la pérdida de la libido se deba a la anemia crónica y a la disminución de las concentraciones de testosterona. Se han utilizado varios fármacos, como testosterona exógena y bromocriptina, en un intento de normalizar las concentraciones de las hormonas. En pequeños estudios el citrato de sildenafil ha mostrado ser efectivo y seguro en las personas en hemodiálisis a largo plazo[34].

La función sexual deteriorada en las mujeres se manifiesta por concentraciones anómalas de progesterona, hormona luteinizante y prolactina. Se han descrito hipofertilidad, anomalías menstruales, disminución de la lubricación vaginal y diversos problemas orgásmicos.

Eliminación de fármacos

Los riñones son los responsables de la eliminación de muchos fármacos y sus metabolitos. La NPC y su tratamiento interfiere con la absorción, distribución y eliminación de los fármacos[2]. La administración de grandes cantidades de antiácidos fijadores de fosfato para controlar la hiperfosfatemia y la hipocalcemia en los pacientes con insuficiencia renal avanzada interfiere con la absorción de algunos fármacos.[2] Muchos fármacos se fijan a proteínas plasmáticas, como la albúmina, para su transporte dentro del cuerpo; la porción no fijada del fármaco está disponible para actuar en los diversos sitios receptores y está libre para ser metabolizada. Una disminución en las proteínas plasmáticas, la albúmina en particular, que ocurre en muchas personas con NPC da como resultado una menor cantidad de fármaco unido a proteína y una mayor cantidad del fármaco libre.

En el proceso de metabolismo, algunos medicamentos forman metabolitos intermedios que son tóxicos si no se eliminan. Algunas vías de metabolismo de fármaco como la hidrólisis, se hacen más lentas con la uremia. En las personas con diabetes, por ejemplo, los requerimientos de insulina se reducen cuando se deteriora la función renal. La disminución de la eliminación por los riñones permite que los fármacos o sus metabolitos se acumulen en el cuerpo y se requiere ajustar las dosis de los fármacos. Algunos medicamentos contienen nitrógeno, sodio, potasio y magnesio no deseados y deben evitarse en los pacientes con NPC. La penicilina, por ejemplo, contiene potasio. La nitrofurantoína y el cloruro de amonio se suman a las reservas de nitrógeno. Muchos antiácidos contienen magnesio. Debido a los problemas con la dosificación de los fármacos y su eliminación, debe advertirse a las personas con NPC sobre el peligro de utilizar remedios de venta libre.

Tratamiento

El NPC se trata mediante manejo conservador para prevenir o retardar la destrucción de las nefronas y, cuando es necesario, mediante el tratamiento de reemplazo renal con diálisis o trasplante.

Medidas para retardar la progresión del trastorno

El tratamiento conservador a menudo retarda la progresión de la NPC[17]. Esto incluye medidas para retardar el deterioro de la función renal y ayudar al cuerpo a manejar los efectos del deterioro de la función, deben tratarse con rapidez las infecciones de vías urinarias y evitarse los medicamentos con potencial de dañar al riñón. Es importante observar que estas estrategias son complementarias al tratamiento de la causa original del trastorno renal, el cual es de suma importancia y necesita abordarse continuamente.

Es importante el control de la presión arterial, al igual que el control del azúcar en sangre en las personas con diabetes mellitus. El control glucémico intensivo en personas con diabetes ayuda a prevenir el desarrollo de la microalbuminemia y retarda la progresión de la nefropatía diabética. Además de la reducción en el riesgo cardiovascular, el tratamiento antihipertensivo en personas con NPC se enfoca en hacer más lenta la progresión de la pérdida de nefronas mediante la disminución de la hipertensión intraglomerular y la hipertrofia[32]. La presión arterial elevada aumenta también la proteinuria debido a la transmisión de la presión elevada a los glomérulos. Los inhibidores de la ECA y los ARA, los cuales tienen un efecto singular en la microcirculación glomerular (es decir, la dilatación de la arteriola eferente), se utilizan cada vez más en el tratamiento de la hipertensión y la proteinuria, en particular en las personas con diabetes[34].

Se ha vuelto aparente que el tabaquismo tiene un impacto negativo en la función renal, es uno de los factores de riesgo más modificables para NPC[35, 36]. Los mecanismos del daño renal inducido por el tabaquismo parecen incluir tanto efectos hemodinámicos agudos (es decir aumento en la presión arterial, en la presión intraglomerular y en la excreción urinaria de albúmina) y efectos crónicos (disfunción en las células endoteliales) y efectos crónicos (disfunción en las células endoteliales)[35]. El tabaquismo es particularmente nefrotóxico en los adultos mayores con hipertensión y quienes padecen diabetes. Es importante mencionar que parece que los efectos adversos del tabaquismo son independientes de la nefropatía subyacente.

Diálisis y trasplante

La diálisis o tratamiento de reemplazo renal está indicada cuando están presentes uremia avanzada o desequilibrios electrolíticos graves. Hace sólo 50 años, muchas personas con NPC progresaban a las etapas terminales de la insuficiencia renal y luego fallecían. La elevada tasa de mortalidad estaba relacionada con las limitaciones en el tratamiento de la nefropatía y con el

tremendo costo del tratamiento constante. En 1972 se inició el apoyo federal para la diálisis y el trasplante a través de un programa de subsidio de Medicare en Estados Unidos. Durante las últimas décadas, un creciente número de personas han requerido de tratamiento de reemplazo renal con diálisis o trasplante. El número de personas que inicia diálisis ha crecido de manera sustancial. En 2008, más de medio millón de personas en Estados Unidos iniciaron diálisis o recibieron un trasplante renal[38]. En 2008 se realizaron 16 520 trasplantes renales en Estados Unidos, pero 4 573 personas murieron debido a la falta de un trasplante. En 2009 existían cerca de 82 364 personas esperando un trasplante renal[38].

La decisión entre diálisis y trasplante se basa en la edad, problemas de salud relacionados, disponibilidad de donador y preferencia personal. Aunque el trasplante a menudo es el tratamiento preferido, la diálisis desempeña un papel crucial como método de tratamiento para la insuficiencia renal. Es un método de soporte vital para personas que no son candidatos para trasplante o quienes esperan uno. Existen 2 categorías amplias de la diálisis: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

Hemodiálisis. Los principios básicos de la hemodiálisis han permanecido sin cambio a lo largo de los años, aunque la tecnología nueva ha mejorado la eficiencia y la velocidad de la diálisis. Un sistema de hemodiálisis o riñón artificial, consiste de 3 partes: un sistema de entrega de la sangre, un dializador y un sistema de entrega de líquido de diálisis. El dializador suele ser un cilindro hueco compuesto de haces de tubos capilares a través de los cuales circula la sangre, mientras el dializado viaja por fuera de los tubos[2]. Las paredes de los tubos capilares en la cámara de diálisis están hechos de un material de membrana semipermeable que permite que todas las moléculas excepto las células sanguíneas y las proteínas plasmáticas se muevan libremente en ambas direcciones, desde la sangre hacia la solución dializante y de ésta hacia la sangre. La dirección del flujo está determinada por la concentración de las sustancias contenidas en las dos soluciones. Los productos de desecho y el exceso de electrolitos en la sangre difunden normalmente hacia la solución dializante. Si existe la necesidad de reemplazar o agregar sustancias, como bicarbonato a la sangre, éstas se agregan a la solución dializante (figura 42-5).

Durante la diálisis, la sangre se mueve desde una arteria a través de tubos y la cámara de sangre en la máquina de diálisis y después de regreso al cuerpo a través de una vena. El acceso al sistema vascular se logra a través de una derivación arteriovenosa externa (es decir, catéteres implantados dentro de una

arteria y una vena) o con más frecuencia, a través de una fístula arteriovenosa interna (es decir, anastomosis de una vena a una arteria, por lo general, en el antebrazo). Se utiliza heparina para evitar la formación de coágulos durante el tratamiento de diálisis; se administra de manera continua o intermitente. Los problemas que pueden ocurrir durante la diálisis, dependiendo de la velocidad del flujo sanguíneo y la extracción de solutos, incluyen hipotensión, náuseas, vómito, calambres musculares, cefalea, dolor precordial y síndrome de desequilibrio.

La mayoría de las personas se somete a diálisis 3 veces por semana durante 3 h a 4 h. El tratamiento se determina mediante perfiles cinéticos denominados como valores *Kt/V*, los cuales consideran el tamaño del dializador, el dializado, la velocidad de flujo, el tiempo de diálisis y el tamaño corporal. Muchos centros de diálisis proporcionan la opción para los pacientes de aprender a realizar la hemodiálisis en su domicilio.

Diálisis peritoneal. La diálisis peritoneal se introdujo a mediados de la década de los 70. La mejoría en la tecnología y la capacidad de administrar una diálisis adecuada dio como resultado mejores resultados clínicos y la aceptación de la diálisis peritoneal como un tratamiento de reemplazo renal.

Los mismos principios de difusión, ósmosis y ultrafiltración que se aplican a la hemodiálisis, aplican para la diálisis peritoneal[2]. La delgada membrana serosa de la cavidad peritoneal sirve como membrana dializante. Se implanta quirúrgicamente un catéter de Silastic en la cavidad peritoneal por debajo del ombligo para proporcionar acceso. El catéter se pasa a través del tejido subcutáneo y sale en el costado del abdomen (figura 42-6). El proceso de diálisis implica la instilación de una solución dializante estéril (por lo general 1 l a 3 l) a través del catéter durante un período de aproximadamente de 10 min. La solución se deja reposar o *permanecer* en la cavidad peritoneal durante un tiempo prescrito, durante el cual los productos metabólicos y el líquido extracelular difunden hacia la solución de diálisis. Al final del tiempo de permanencia, el líquido de diálisis se saca de la cavidad peritoneal por gravedad hacia una bolsa estéril. La glucosa en la solución de diálisis causa la extracción de agua. La solución comercial de diálisis está disponible en concentraciones de dextrosa del 1,5%, 2,5% y 4,25%. Las soluciones con concentraciones más altas de dextrosa aumentan la ósmosis, lo que causa que se elimine una mayor cantidad de líquido. Al igual que con la hemodiálisis, los valores *Kt/V* se utilizan para evaluar si la diálisis peritoneal es adecuada.

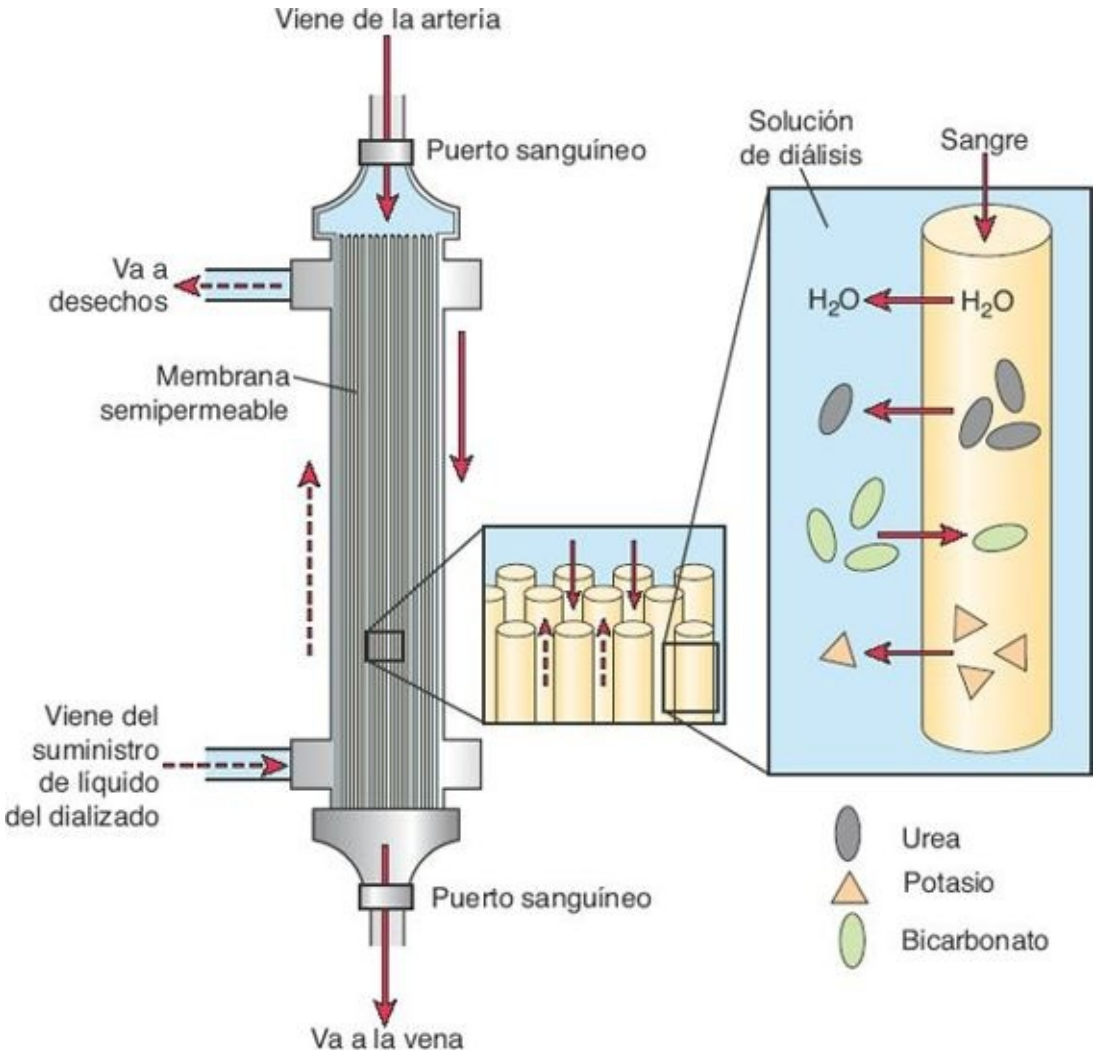


FIGURA 42-5 • Diagrama esquemático de un sistema de hemodiálisis. El compartimiento sanguíneo y el compartimiento de la solución de diálisis están separados por una membrana semipermeable. Esta membrana es suficientemente porosa para permitir que todos los constituyentes, excepto las proteínas plasmáticas y las células sanguíneas, difundan entre los dos compartimientos.

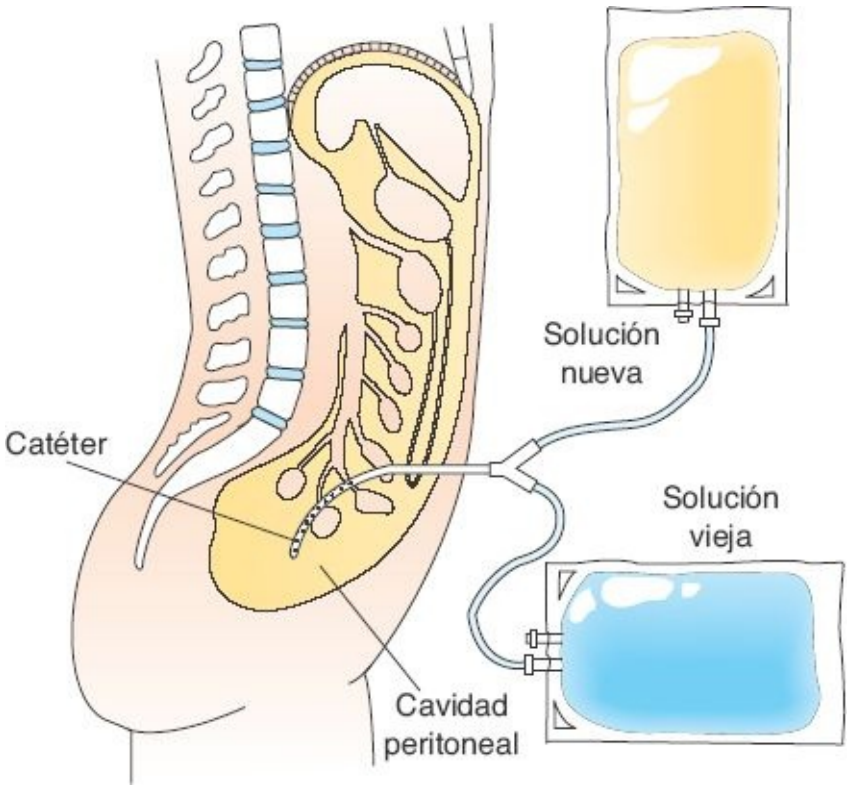


FIGURA 42-6 • Diálisis peritoneal. Una membrana semipermeable, con una gran cantidad de vasos sanguíneos pequeños, reviste la cavidad peritoneal. Con el dializado que permanece en la cavidad peritoneal, los productos de desecho difunden desde la red de vasos sanguíneos hacia el dializado.

Es posible realizar la diálisis peritoneal en casa o en un centro de diálisis, y se lleva a cabo mediante diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal cíclica continua o diálisis peritoneales intermitentes nocturnas todas ellas con variaciones en el número de intercambios y tiempos de permanencia. Para determinar el tipo de diálisis que se utiliza se toma en cuenta la preferencia individual, la habilidad manual, el estilo de vida, el conocimiento del procedimiento y la respuesta fisiológica al tratamiento. El método que se utiliza con más frecuencia es la diálisis peritoneal ambulatoria continua, un procedimiento de autocuidado en el cual la persona maneja el procedimiento de diálisis en su casa. La diálisis peritoneal ambulatoria continua implica instilar el dializado dentro de la cavidad peritoneal y enrollar la bolsa y las mangueras, y asegurarlas bajo la ropa durante la permanencia. Después de terminado el tiempo de permanencia (por lo general de 4 h a 6 h durante el día), se desenrolla la bolsa y se baja, lo que permite que la solución de diálisis que contiene los desechos drena desde la cavidad peritoneal hasta la bolsa. Cada intercambio que comprende drenar la solución e infundir una solución nueva, requiere entre 30 min y 45 min. Suelen realizarse 4 intercambios cada

día. En la diálisis peritoneal cíclica continua, los intercambios se realizan de manera automática, por lo general durante la noche, con la persona conectada a un ciclador automático, el cual realiza de 4 a 5 ciclos, mientras la persona duerme. En la mañana la persona, con el último intercambio dentro del abdomen se desconecta del ciclador y se va a realizar sus actividades usuales. En la diálisis peritoneal intermitente nocturna, la persona recibe aproximadamente 10 h de ciclado automático cada noche y se deja con el abdomen seco durante el día.

Los posibles problemas con la diálisis peritoneal incluyen infección, mal funcionamiento de la sonda, deshidratación causada por extracción excesiva de líquido, hiperglucemia y hernia. La complicación más grave es la infección, la cual ocurre en el sitio de salida de la sonda, en el túnel subcutáneo o en la cavidad peritoneal (es decir peritonitis).

Trasplante. El gran aumento de las tasas de éxito ha hecho que el trasplante renal sea el tratamiento de elección para muchos pacientes con NPC. La disponibilidad de órganos de donador continúa limitando el número de trasplantes realizados cada año. Los órganos de donador se obtienen de cadáveres y de familiares donadores vivos (p. ej., progenitores, hermanos). Los trasplantes de donadores vivos que no son familiares (p. ej., cónyuges) han sido utilizados en casos de tipo sanguíneo ABO adecuado y compatibilidad de tejido.

El éxito del trasplante depende de múltiples variables como la salud general de la persona, el grado de histocompatibilidad con el donador, el grado de enfermedad en el órgano final que tenga la persona y que tan bien se maneja la respuesta inmunitaria. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento consiste de prednisona, azatioprina y ciclosporina (o tacrolimus). La IL-2, una citocina, desempeña un papel esencial en la activación de las células T y B. La ciclosporina y tacrolimus, inhibidores de calineurina, inhiben la síntesis de IL-2. Los antagonistas del receptor IL-2 como basiliximab y daclizumab se consumen con más frecuencia[38]. Los anticuerpos monoclonales como alemtuzumab empiezan a utilizarse[39]. OKT-3 (dirigida contra el receptor de la célula T CD3, y ATGAM, el cual es un anticuerpo policlonal, se utilizan rara vez como cuando la persona presenta resistencia a esteroides y rechazo al aloinjerto. Los inhibidores de la Janus cinasa (JAK, por sus diglas en inglés) 3 inhibidores son una nueva clasificación del tratamiento inmunosupresor que también empiezan a utilizarse y tienen resultados efectivos[39]. Dos ejemplos de esta categoría de fármacos incluyen AEB-071, el cual inhibe la proteína cinasa y LEA29Y o

belatacept, los cuales han mejorado la tasa de rechazo en los pacientes de trasplante. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos inmunosupresores tienen efectos secundarios graves como problemas cardiovasculares, disfunción metabólica y cáncer[39].

El rechazo, el cual se cataloga como agudo y crónico, ocurre en cualquier momento. El rechazo agudo ocurre con más frecuencia durante los primeros meses después del trasplante y comprende una respuesta celular con proliferación de linfocitos T. El rechazo crónico llega a aparecer meses o años después del trasplante. Debido a que el rechazo crónico se debe tanto a inmunidad humoral como celular, no responde bien al aumento del tratamiento inmunosupresor.

El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y el aumento en el empleo de inmunosupresión para tratar el rechazo predispone a la persona a un espectro de complicaciones infecciosas. Es posible prescribir antibióticos profilácticos para disminuir la incidencia de infecciones frecuentes, como candidiasis, infecciones por herpes virus y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*). Con la inmunosupresión crónica se observan otras infecciones como la infección por citomegalovirus y aspergilosis.

Manejo dietético

Un componente importante en el tratamiento de la NPC es el manejo nutricional. El objetivo del tratamiento dietético es proporcionar nutrición óptima al mismo tiempo que se mantienen concentraciones tolerables de desechos metabólicos. La prescripción de una dieta específica depende del tipo y gravedad de la nefropatía y en la modalidad de diálisis. Debido a las severas restricciones en la ingesta de líquidos y alimentos, estas dietas son complicadas y poco apetitosas. Después del trasplante renal, son necesarias todavía algunas restricciones dietéticas, incluso cuando la función renal es normal, para controlar los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores.

Proteína. La restricción de las proteínas de la dieta disminuye el progreso del deterioro renal en personas con nefropatía avanzada. Las proteínas se desintegran para formar desechos nitrogenados, y reducir la cantidad de proteína en la dieta disminuye el NUS y reduce los síntomas.

Existe considerable controversia en cuanto al grado de restricción proteínica necesaria. Si la dieta es demasiado baja en proteínas, ocurre desnutrición proteica, con pérdida de fuerza, masa muscular y peso corporal. Las personas en hemodiálisis suelen requerir de una ingesta de proteínas más

alta para prevenir la desnutrición proteica y energética debida a anorexia por la uremia misma, el procedimiento de diálisis, las enfermedades intercurrentes y la acidemia. Las personas con diálisis peritoneal tienen también grandes pérdidas de proteína y requieren de una ingesta más alta de proteína de la dieta. Por lo menos el 50% de la ingesta de proteína debe consistir de proteínas de alto valor biológico, como las que se encuentra en el huevo, carne magra y leche, los cuales son ricos en aminoácidos esenciales. Las proteínas con un alto valor biológico se cree que promueven la reutilización del nitrógeno endógeno con lo que se disminuye la cantidad de desechos nitrogenados que reproducen y mejoran los síntomas de uremia. En la reutilización del nitrógeno, las proteínas ingeridas en la dieta se desintegran en sus constituyentes aminoácidos y se reciclan en la síntesis de proteína requerida por el cuerpo. En contraste con las proteínas de alto valor biológico, se reutiliza menos de la mitad de los aminoácidos en las proteínas de los cereales. Los aminoácidos que no se reutilizan para construir proteínas corporales se desintegran y forman productos finales del metabolismo proteico como urea.

Carbohidratos, grasas y calorías. Con la NPC se requiere de calorías adecuadas en la forma de carbohidratos y grasas para satisfacer las necesidades energéticas. Esto reviste particular importancia cuando el contenido proteico de la dieta está muy restringido. Si no se dispone de suficientes calorías, la poca proteína en la dieta se va a la producción de energía o se utiliza en el tejido corporal mismo, con propósitos de energía. La ingesta calórica para las personas con diálisis peritoneal ambulatoria continua incluye la ingesta de alimentos y las calorías absorbidas desde la solución de diálisis.

Líquidos y electrolitos. Las restricciones de sodio y líquidos dependen de la capacidad de los riñones de excretar el sodio y el agua y debe determinarse de manera individual. Es más probable que la enfermedad renal de origen glomerular contribuya a la retención de sodio, mientras que la disfunción tubular cause eliminación de sal. La ingesta de líquido en mayor cantidad de los que los riñones pueden excretar causa una sobrecarga circulatoria, edema e intoxicación por agua. La sed es un problema frecuente en los pacientes en hemodiálisis, que a menudo provoca grandes aumentos de peso entre tratamientos. Por otro lado, la ingesta inadecuada causa disminución de volumen e hipotensión y mayor disminución en la ya comprometida FG. Una práctica frecuente es permitir una ingesta diaria de líquidos de 500 ml a 800 ml, lo cual es igual a las pérdidas insensibles más una cantidad igual a la

diuresis en 24 h.

Cuando la FG disminuye a niveles extremadamente bajos en la insuficiencia renal o durante el tratamiento con hemodiálisis, la restricción dietética de potasio se vuelve obligatoria. Utilizar sustitutos de sal que contienen potasio o ingerir frutas, jugo de frutas, chocolate, papas u otros alimentos de alto contenido de potasio causan hiperpotasemia. La mayoría de las personas con diálisis peritoneal ambulatoria continua no necesitan limitar la ingesta de potasio y a menudo incluso necesitan aumentar la ingesta.

Suele recomendarse a las personas con NPC que limiten su fósforo de la dieta como un medio de prevenir el hiperparatiroidismo secundario, la osteodistrofia renal y la calcificación metastásica. Por desgracia, mucos alimentos procesados contienen cantidades considerables de aditivos con fósforo.

EN RESUMEN

La NPC es el resultado de los efectos destructivos de muchas formas de nefropatía. Sin importar la causa, las consecuencias de la destrucción de las nefronas en la NPC son alteraciones en la filtración, reabsorción y funciones endocrinas de los riñones. La enfermedad crónica se define como un daño renal diagnosticado o FG menor de 60 ml/min/1,73m^2 durante 3 meses o más, e insuficiencia renal como una FG menor de 15 ml/min/1,73m^2, por lo

general acompañada de la mayoría de los signos y síntomas de uremia, o una necesidad de iniciar tratamiento de reemplazo renal.

La NPC afecta casi todos los sistemas corporales. Causa una acumulación de desechos nitrogenados (es decir, uremia), altera la excreción de agua y sodio, y altera la regulación de las concentraciones corporales del potasio, fósforo, calcio y magnesio. Causa también trastornos esqueléticos, anemia, trastornos cardiovasculares, trastornos neurológicos, disfunción gastrointestinal y cambios molestos en la piel.

Los tratamiento para la NPC se dividen en dos tipos: tratamiento conservador y tratamiento de reemplazo renal. El tratamiento conservador consiste en medidas para prevenir o retardar el deterioro en lo que queda de la función renal y ayudar al cuerpo a compensar el deterioro existente. Las intervenciones que han mostrado retardar la

progresión de la NPC incluyen normalizar la presión arterial y controlar la glucosa en sangre en las personas con diabetes. Para aumentar la absorción del calcio y controlar el hiperparatiroidismo secundario se utiliza vitamina D activada. La eritropoyetina humana recombinante se evalúa en cuanto a si debe utilizarse para tratar la anemia profunda que ocurre en las personas con NPC. El tratamiento de reemplazo renal (diálisis o trasplante renal) está indicada cuando están presentes uremia avanzada y problemas graves de electrolitos.

NEFROPATÍA CRÓNICA EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enumerar las causas de NPC en niños y describir los problemas especiales de los niños con insuficiencia renal.
- Establecer las razones por las que la NPC es más frecuente en los adultos mayores y describir las medidas para evitar o retardar el inicio de la insuficiencia renal en esta población.

Aunque el espectro de la NPC en los niños y adultos mayores es similar al de los adultos, varios problemas singulares afectan a estos grupos por lo que se justifica un mayor análisis.

Nefropatía crónica en niños

Se desconoce la verdadera incidencia de la NPC en los lactantes y niños. Existen 1 o 2 casos pediátricos nuevos con nefropatía por cada 100 000 niños menores de 19 años de edad[40]. Los adultos tienen una probabilidad 20 veces mayor de adquirir una nefropatía que los niños[40].

Etiología

Las causas de NPC en niños incluyen malformaciones congénitas, trastornos hereditarios, enfermedades adquiridas y síndromes metabólicos[41]. En los niños menores de 5 años de edad, la NPC con frecuencia es el resultado de malformaciones congénitas como displasia renal o uropatía obstructiva. Después de los 5 años de edad, predominan las enfermedades adquiridas (p. ej., glomerulonefritis) y los trastornos hereditarios (p. ej., nefronotisis juvenil familiar). La NPC relacionada con trastornos metabólicos, como hiperoxaluria y trastornos hereditarios, como la poliquistosis renal se presentan en cualquier momento durante la niñez[41 a 43].

Las etapas para la progresión de la NPC en los niños son similares a las de los adultos, pero aplican sólo para los niños mayores de 2 años de edad. Esto se debe a que los lactantes y los niños que empiezan a caminar tienen un tamaño corporal muy pequeño además de que su FG es muy baja[42].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la NPC en los niños son muy variadas y dependen del padecimiento subyacente. Las características de la NPC que son marcadas durante la niñez incluyen detención importante del crecimiento, retraso del desarrollo, retraso en la maduración sexual, anomalías óseas y problemas del desarrollo psicosocial. Los períodos críticos del desarrollo ocurren durante los primeros 2 años de vida y durante la adolescencia. El crecimiento físico y el desarrollo cognitivo se retardan en los niños con NPC. La pubertad suele ocurrir a una mayor edad en los niños con NPC, en parte debido a anomalías endocrinas. Las osteodistrofias renales son más frecuentes y amplias en los niños que en los adultos. El padecimiento más frecuente que se observa en los niños es la osteopatía de recambio óseo elevado causada por hiperparatiroidismo secundario. Algunas nefropatías hereditarias, como la enfermedad quística medular, tiene patrones de compromiso esquelético que complican aún más los problemas de la osteodistrofia renal. Las manifestaciones clínicas de la osteodistrofia renal incluyen debilidad

muscular, dolor óseo y fracturas con traumatismos menores[44]. En los niños en crecimiento, se observan cambios de raquitismo, deformidades en varo y valgo de los huesos largos, y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral. Además, cualquier niño con NPC tendrá la posibilidad de desarrollar una calcificación vascular ectópica, la cual empieza en las etapas tempranas de la NPC antes de que se inicie la diálisis[42]. Una vez que el niño llega a la NPT y están en diálisis 3 veces por semana, la disfunción cardiovascular progresa muy rápido[42].

Los factores relacionados con el deterioro del crecimiento incluyen nutrición insuficiente, anemia, osteodistrofia renal, acidosis crónica y casos de síndrome nefrótico que requieren de tratamiento con dosis altas de corticoesteroides. Se cree que la nutrición es uno de los determinantes más importantes durante la etapa de lactante[44]. Para muchos niños es importante el crecimiento de compensación debido a que el déficit de crecimiento se establece durante los primeros meses de vida.

Tratamiento

Todas las formas de reemplazo renal, o más adecuadamente denominadas, tratamiento de soporte, se utilizan de manera segura y confiable en los niños. La edad es el factor que define la selección de la modalidad de diálisis. Un mayor número de niños entre el nacimiento y los 5 años de edad reciben diálisis peritoneal. Los mayores de 12 años de edad tienen más probabilidad de recibir hemodiálisis T[44]. El trasplante temprano en los niños pequeños se considera como la mejor manera de promover el crecimiento físico, mejorar la función cognitiva y favorecer el desarrollo psicosocial. La diálisis prolongada tiene muchos efectos secundarios negativos, de manera que es mejor para los niños someterse a trasplante tan pronto como sea posible[43]. El tratamiento inmunosupresor en los niños es similar a la que se utiliza en los adultos. Todos estos agentes inmunosupresores tienen efectos secundarios, que incluyen un aumento en el riesgo de infección. Los corticoesteroides, que durante décadas han sido la base del tratamiento inmunosupresor crónico, conllevan el riesgo de hipertensión, complicaciones ortopédicas (en especial necrosis aséptica), cataratas y retraso del crecimiento.

Nefropatía crónica en adultos mayores

Desde la década de los 80, ha habido un aumento en el número de pacientes adultos mayores que se aceptan en los programas de tratamiento de

reemplazo/soporte renal. Conforme se envejece, existe mayor probabilidad de adquirir NPC[45]. Sin embargo, no se ha estudiado de manera sistemática la verdadera prevalencia o los desenlaces de la NPC en los adultos mayores. La presentación y evolución de la NPC se altera por los cambios relacionados con la edad en los riñones y padecimientos concurrentes. Es necesario realizar más investigación que incluya a los adultos mayores con NPC que es posible que tengan problemas secundarios al envejecimiento frente a diabetes mellitus[46]. Parece que la mayoría de los adultos mayores (>65 años) no tiene NPC debido a proteinuria o a diabetes[46].

Etiología y diagnóstico

El envejecimiento se relaciona con una disminución constante en la función renal, una disminución de la FG y por consecuencia con una reducción en la regulación homeostática bajo condiciones de estrés[45]. Esta reducción de la FG hace que los adultos mayores sean más susceptibles a los efectos nocivos de los fármacos nefrotóxicos, como los agentes de radiocontraste. La reducción en la FG relacionados con el envejecimiento no se acompaña de una elevación paralela en la concentración de creatinina sérica debido a que ésta, la cual es el resultado del metabolismo muscular, está reducida significativamente en los adultos mayores por la disminución de la masa muscular y otros cambios relacionados con la edad. Los directrices de la NKF indican que en los adultos mayores se utilicen los mismos criterios para establecer la presencia de NPC que en adultos más jóvenes (es decir FG <60 ml/min/1,73m^2)[47]. La evaluación de los adultos mayores con una FG de 60 ml/min/1,73m^2 a 89 ml/min/1,73m^2 debe incluir mediciones ajustadas para la edad de la depuración de creatinina, junto con evaluaciones de los riesgos de NPC y una lectura de la presión arterial.

Manifestaciones clínicas

La prevalencia de enfermedad crónica cerebrovascular, cardiovascular y del sistema esquelético se observa con frecuencia en los adultos mayores. Debido a la enfermedad concurrente, los síntomas de presentación de la nefropatía en los adultos mayores tal vez sean menos típicos que los que se observan en los adultos más jóvenes. Por ejemplo, con el inicio de una glomerulonefritis aguda, es posible que las características clínicas dominantes sean la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión, mientras que la oliguria y cambio de coloración de la orina a menudo son los primeros signos en los adultos más jóvenes. El curso de la NPC se complica en los pacientes mayores

con numerosas enfermedades crónicas.

Tratamiento

Las directrices de la NKF indican que las intervenciones clínicas para los adultos mayores con NPC deben basarse en el diagnóstico, gravedad de la disfunción renal y la estratificación del riesgo de progresión a insuficiencia renal, y enfermedad cardiovascular[47]. Las personas con bajo riesgo requieren sólo de modificaciones de las dosis de medicamentos que se excretan a través de los riñones, vigilar la presión arterial, evitar fármacos y procedimientos que aumenten el riesgo de insuficiencia renal aguda y modificación del estilo de vida para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los adultos mayores con disfunción renal más grave tal vez requieran de tratamiento de reemplazo. La NKF cita que desde 1999 hasta 2008 ha habido un aumento del 300% en los trasplantes renales en los adultos mayores[47]. Las opciones de tratamiento para la NPC en los adultos mayores incluye hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante y aceptación de la muerte por uremia. No se ha probado que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sean superiores en los adultos mayores. El modo de tratamiento de reemplazo renal debe individualizarse, tomando en cuenta los factores médicos y psicosociales. La edad sola no debe determinar el trasplante renal[47]. Con la creciente experiencia, muchos centros de trasplante han aumentado la edad de aceptación en la lista de espera para trasplante. La renuencia a proporcionar un trasplante como alternativa tal vez se debía, por lo menos en parte, a la escasez de órganos disponibles y la visión de que las personas jóvenes tienen mayor probabilidad de beneficiarse durante un tiempo más prolongado. La reducción general en la función de los linfocitos T que ocurre con el envejecimiento se ha sugerido como un efecto benéfico que aumenta la supervivencia del trasplante.



pediátrica. Las causas de NPC incluyen malformaciones congénitas (p. ej., displasia renal y uropatía obstructiva), trastornos hereditarios (p. ej., poliquistosis renal), enfermedades adquiridas (p. ej., glomerulonefritis) y síndromes metabólicos (p. ej., hiperoxaluria). Los problemas relacionados con la NPC en los niños incluyen retraso del crecimiento, retraso en la maduración sexual y anomalías óseas más amplias que en los adultos. Aunque todas las formas de reemplazo renal se utilizan con seguridad y de manera confiable en los niños, diálisis peritoneal cíclica continua, diálisis peritoneal intermitente nocturna o trasplante optimizan el crecimiento y desarrollo.

En la actualidad es una práctica frecuente aceptar a los adultos mayores en los programas de tratamiento de reemplazo renal si se considera que esto aumentará su calidad de vida. El envejecimiento normal está relacionado con una disminución de la FG, lo cual hace que las

personas mayores sean más susceptibles a los efectos nocivos de los fármacos neurotóxicos y otros padecimientos que comprometen la función renal. Las directrices actuales para el diagnóstico de NPC y la estratificación de riesgo de progresión hasta insuficiencia renal son los mismos que para los adultos más jóvenes. Las opciones de tratamiento para la insuficiencia en los adultos mayores son similares a las de los adultos más jóvenes.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 55 años de edad con diabetes y cardiopatía coronaria, que hace 2 días se sometió a cateterismo cardíaco con el empleo de un agente de radiocontraste, se recibe en el departamento de urgencias con un síndrome parecido a gripe que incluye escalofríos, náuseas, vómito, dolor abdominal, fatiga y congestión pulmonar. Su creatinina sérica está elevada y tiene proteína en orina. Se hospitaliza en la unidad de cuidados intensivos con un diagnóstico tentativo de IRA debido a nefropatía por radiocontraste.
   A. Se cree que los agentes de radiocontraste ejercen sus efectos a través de disminución de la perfusión renal y a través de efectos tóxicos directos sobre las estructuras tubulares renales. Explique la forma en que cada uno de estos fenómenos contribuyen al desarrollo de IRA.
   B. Explique la elevación de la creatinina sérica, la proteinuria y la presencia de congestión pulmonar.

2. Un varón caucásico, de 35 años de edad y 70 kg, con diabetes mellitus se recibe en la clínica de diabetes para su revisión de cada 6 meses. Su creatinina sérica, la cual estaba ligeramente aumentada en su última consulta, ahora está en 1,6 mg/dl. Utilice el siguiente sitio Web para calcular su FG: http://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation.
   A. *¿Se le clasificaría con NPC? De ser así, ¿en qué etapa? ¿Qué podría hacerse para retardar o prevenir un mayor deterioro de su función renal?*
3. La NPC se acompaña de hiperfosfatemia, hipocalcemia, activación defectuosa de la vitamina D, hiperparatiroidismo y complicaciones esqueléticas.
   A. *Explique la activación defectuosa de la vitamina D y sus consecuencias en la homeostasis del calcio y el fosfato, la función paratiroidea y la mineralización ósea en personas con NPC.*
   B. *Explique las posibles complicaciones de la administración de las formas activadas de la vitamina D sobre la función paratiroidea y la homeostasis del calcio y el fósforo (p. ej., el producto de calcio × fósforo).*

Referencias

1. National Kidney Foundation. (2011). Chronic kidney disease. [Online]. Available: http://www.kidney.org/kidneyDisease/. Retrieved July 21, 2011.
2. Morton P. G., Fontaine D. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Ostermann M., Chang R. (2007). Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical Care Medicine* 35(8), 1837–1842.
4. Dirkes S. (2011). Acute kidney injury: Not just acute renal failure anymore? *Critical Care Nurse* 31(1), 37–49.
5. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
6. Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Linkermann A., Himmerkus N., Rolver L., et al. (2011). Renal tubular Fas ligand mediates fratricide in cisplatin-induced acute kidney failure. *Kidney International* 79(2), 169–178.
8. Qian Q., Nath K. A., Wu Y., et al. (2010). Hemolysis and acute kidney failure. *American Journal of Kidney Disease* 56(4), 780–784.
9. Tanagho E. A., McAninch J. W. (2008). *Smith's general urology* (17th ed.). New York, NY: McGraw Hill.
10. Yakin K. M. (2011). Acute kidney injury: An overview of pathophysiology and treatments. *Nephrology Nursing Journal* 38(1), 13–19.
11. Ronco C., Bagshaw S. M. (2009). Kidney function tests and urinalysis in acute renal failure. In Roncoe

C., Bellomo R., Kellum J. A. (Eds.), *Critical care nephrology* (2nd ed., pp. 251–259). Philadelphia, PA: Saunders.
12. Langenberg C., Wan L., Bagshaw S. M., et al. (2006). Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. *Nephrology Dialogue Transplant* 21, 3389–3397.
13. Parikh C. R., Devarjan P. New biomarkers for acute kidney injury. *Critical Care Medicine* 36(4 Suppl.), S159–S165.
14. National Kidney Foundation (2008). Chronic kidney disease guidelines. [Online]. Available: http://www.kidney.org. Retrieved July 27, 2011.
15. Murphy F. (2011). Chronic kidney disease in the primary care setting. *Practice Nursing* 22(4), 184, 186–189.
16. National Kidney Disease Educational Program. (2011). GFR MDRD calculator for adults. [Online]. Available: http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm. Retrieved July 27, 2011.
17. Thomas N. (2011). The management of CKD. *Nurse Prescribing* 9(2), 76–81.
18. Gansevort R., Nauta F. L., Bakker S. J. L. (2010). Albuminuria: All you need to predict outcomes in CKD? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(6), 513–518.
19. Chaudhury K., Phadke G., Nistala R., et al. (2010). The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive CKD. *Current Diabetes Reports* 10(1), 37–42.
20. Peralta C. A., Shilpak M. G., Judd S., et al. (2011). *Journal of American Medical Association* 305(15), 1545–1552.
21. Murphy F., Bennett L., Jenkins K. (2010). Managing anemia of CKD. *British Journal of Nursing* 19(20), 1281–1286.
22. Maesaka J. K., Imbriano L. J., Ali N. M., et al. (2009). Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney International* 76(9), 934–938.
23. Cuppari L., Garcia Lopes M. G., Kaminura M. A. (2011). Vitamin D biology: From the discovery to its significance in CKD. *Journal of Renal Nutrition* 21(1), 113–116.
24. Moorthi R. N., Kandula P., Moe S. M. (2011). Optimal vitamin D, calcitrol, and vitamin D analog replacement in CKD: To D or not to D? That is the question. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 20(4), 354–359.
25. Armas L. A., Heaney R. P. (2011). *Journal of Renal Nutrition* 21(2), 134–139.
26. Soonberbielle J. C., Roth H., Fonque D. P. (2010). Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney International* 77(2), 93–100.
27. Eddington H., Kabra P. A. (2010). The association of CKD-mineral bone disorder and cardiovascular risk. *Journal of Renal Care* 36(Suppl. 1), 61–67.
28. Komaba H., Nekanish S., Fujimori A., et al. (2010). Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5(12), 2305–2314.
29. National Kidney Foundation. (2006). KDOQI National Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Guidelines for Anemia with CKD. [Online]. Available: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_anemia/index.htm. Retrieved July 27, 2011.
30. Muntner P. Anderson A. Charleston J., et al. (2010). Chronic renal insufficiency cohort study investigators: Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Disease* 55(3), 441–451.
31. Cuesta Grueso C., Poveda Andres J., Garcia Pellicer J., et al. (2010). Cost minimization analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in CKD patients on hemodialysis. *Farmacia Hospitalaria* 34(2), 68–75.
32. Singh A. K. (2010). What is causing the mortality in treating the anemia of CKD: Erythropoetin dose or hemoglobin level? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(5), 420–424.
33. Kohan D. E. (2010). Endothelin, hypertension, and CKD: New insights. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(2), 134–139.

34. Ghafari A., Farshed B., Afshari A. T., et al. (2010). Sildenafil citrate can improve erectile dysfunction among CKD patients. *Indian Journal of Nephrology* 20(3), 142–145.
35. Yamamoto R., Nagawawa Y., Shuji T., et al. (2010). Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Disease* 56(2), 313–324.
36. Parker J. (1990). Reduction in ESRD reimbursement rate: Identifying research profiles and quality indicators. *American Nephrology Nurses Association Journal* 17(2), 147–154.
37. Khosla N., Gordon E., Nishl L., et al. (2010). Impact of CKD clinic on preemptive kidney transplantation and transplant wait times. *Transplantation* 20(3), 216–220.
38. National Kidney Foundation. (2011). Organ donation and transplants. [Online]. Available: http://www.kidney.org/news/newsroom/fs_new/25factsorgdon&trans.cfm. Retrieved July 28, 2011.
39. Liapis H., Wang H., Ritter J. (Eds.). (2011). *Pathology of solid organ transplantation*. New York, NY: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
40. National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Disease. (2010). Pediatric kidney disease. [Online]. Available: http://www2.niddk.nih.gov/Research/Scientificareas/Kidney/KPES.htm. Retrieved July 29, 2011.
41. Staples A., Wong C. (2010). Risk factors for progression of CKD. *Current Opinions in Pediatrics* 22(2), 161–169.
42. Shroff R. (2011). Dysregulated mineral metabolism in children with CKD. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 20(3), 233–240.
43. Auron A., Brophy P. D. (2010). Pediatric renal supportive therapies: The changing face of pediatric renal replacement approaches. *Current Opinions in Pediatrics* 22(2), 183–188.
44. Wuhl E., Schaefer F. (2010). Can we slow the progression of CKD? *Current Opinion in Pediatrics* 22(2), 170–175.
45. Weiss J. W., Petrik A. F., Thorp M. L. (2011). Identification and management of CKD in older adults. *Clinical Geriatrics* 19(2), 33–37.
46. Weiss J. W., Thorp M. L., O'Hare A. M. (2010). Renin-angiotensin system blockade in older adults with CKD: A review of the literature. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(5), 413–419.
47. National Kidney Foundation. (2011). Considerations for older adults. [Online]. Available: http://www.kidney.org/transplantation/transaction/TCsummer11_TransplantationOlderAdults.cfm. Retrieved July 29, 2011.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la vejiga y las vías urinarias inferiores

www.meddics.com

43

Sheila Grossman

CONTROL DE LA ELIMINACIÓN DE LA ORINA
- Estructura de la vejiga
- Control neural de la función vesical
  - *Centros de la médula espinal*
  - *Centro protuberancial de la micción*
  - *Centros corticales y subcorticales*
  - *Micción y mantenimiento de la continencia*
  - *Farmacología de la micción*
  - *Continencia en los niños*
- Métodos diagnósticos de evaluación de la estructura y función vesicales
  - *Exploración física*
  - *Estudios radiológicos y de laboratorio*
  - *Estudios urodinámicos*

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN VESICAL
- Obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis
  - *Cambios de compensación y descompensación*
  - *Tratamiento de la obstrucción de las vías urinarias inferiores*
- Trastornos de vejiga neurogénica

Vejiga espástica: incapacidad de almacenar orina
Vejiga flácida: incapacidad de vaciar la orina
Esfínter externo que no se relaja
Tratamiento de los trastornos de la vejiga neurogénica
Incontinencia urinaria
Incontinencia de esfuerzo
Vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia
Incontinencia por rebosamiento
Incontinencia funcional
Otras causas de incontinencia
Diagnóstico
Tratamiento
Necesidades especiales de los adultos mayores
CÁNCER DE VEJIGA
Etiología y fisiopatología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

Mientras los riñones controlan la formación de orina y regulan la composición de los líquidos corporales, la vejiga almacena la orina y controla su eliminación del cuerpo. Las alteraciones en las funciones de almacenamiento y expulsión de la vejiga provocan incontinencia, con sus problemas sociales e higiénicos relacionados, u obstrucción del flujo urinario, que tiene efectos nocivos sobre la función uretral y, en último término, sobre la función renal. Este capítulo se enfoca en el control normal de la eliminación de la orina, la obstrucción urinaria y estasis, vejiga neurogénica, incontinencia y cáncer de vejiga.

CONTROL DE LA ELIMINACIÓN DE LA ORINA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Trazar los impulsos sensitivos ascendentes y los motores descendentes entre el músculo detrusor y el esfínter urinario externo y la médula espinal, el centro protuberancial de la micción y la corteza cerebral.
- Describir por lo menos 3 estudios urodinámicos que se utilizan para

evaluar la función vesical.

Estructura de la vejiga

La vejiga, también conocida como *vejiga urinaria*, es un órgano de libre movimiento localizado retroperitonealmente en el piso pélvico, justo por detrás de la sínfisis del pubis. Consiste de 2 componentes principales: el cuerpo, en el cual se almacena la orina, y el cuello, que es una extensión del cuerpo en forma de embudo que conecta con la uretra[1]. En el varón, la uretra se continúa hacia delante a través de pene y la glándula prostática rodea el cuello de la vejiga en donde se vacía hacia la uretra. En la mujer, la vejiga se localiza adelante de la vagina y el útero.

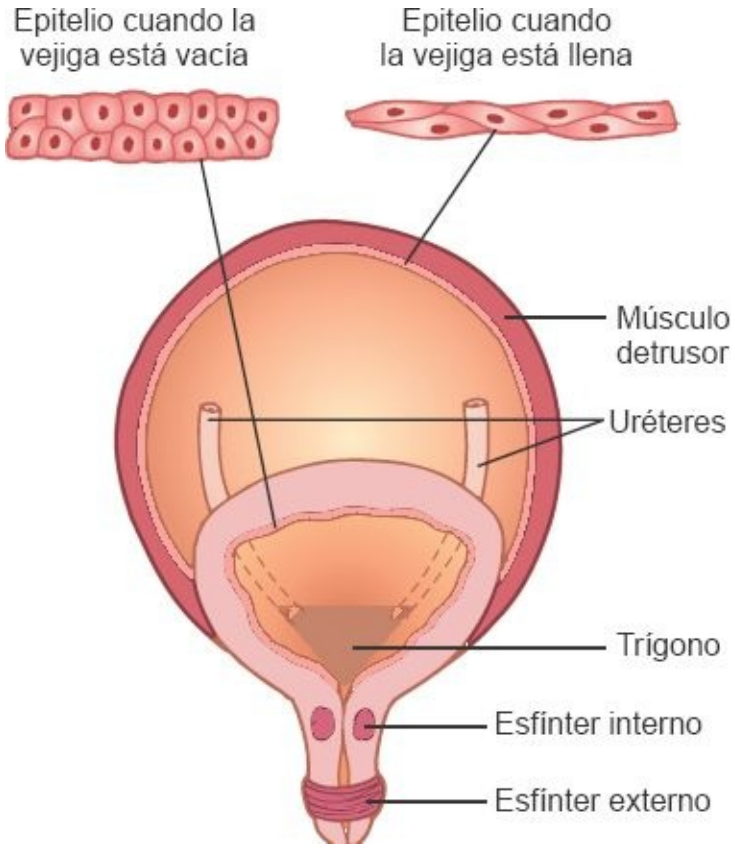


FIGURA 43-1 • Diagrama de la vejiga, que muestra el músculo detrusor, los uréteres, el área del trígono y el orificio uretral. Obsérvese el aplanamiento de las células epiteliales cuando la vejiga está llena y la pared se estira.

La orina pasa desde los riñones hasta la vejiga a través de los uréteres. El interior de la vejiga tiene aperturas para ambos uréteres y la uretra. El área lisa

triangular que está limitada por estas 3 aberturas se denomina **trígono**[1] (figura 43-1). No existen válvulas en las aberturas ureterales, aunque conforme aumenta la presión de la orina en la vejiga, los extremos de los uréteres se comprimen contra la pared vesical para evitar el flujo inverso de la orina[1].

La vejiga está compuesta por 4 capas. La primera es una capa externa serosa que cubre la superficie superior y se continúa con el peritoneo. La segunda es una red de fibras de músculo liso denominado *músculo detrusor.* La tercera es una capa submucosa de tejido conectivo laxo y la cuarta es un revestimiento mucoso interno de epitelio de transición (urotelio)[1]. Este epitelio estratificado es esencialmente impermeable a las sales y al agua. La tonicidad y composición de la orina a menudo es bastante diferente a la de la sangre y el revestimiento epitelial de la vejiga actúa como una barrera efectiva para evitar el paso de agua y otros elementos de la orina entre la vejiga y la sangre. El revestimiento epitelial de la vejiga tiene varias capas de grosor en la vejiga vacía. Sin embargo, cuando se distiende la vejiga, se observan sólo de 2 a 3 capas. Este cambio refleja la capacidad de estas células de aplanarse y desdoblarse para acomodar el aumento del área de superficie de una vejiga distendida (figura 43-1)[2].

El músculo detrusor es el músculo de la micción (paso de la orina). Cuando se contrae, se expulsa la orina desde la vejiga. Los músculos del cuello de la vejiga, en ocasiones denominados como *esfínter ureteral interno,* son una continuación del músculo detrusor[2]. Corren en dirección oblicua por detrás de la uretra proximal, y forman la uretra posterior en los varones y la uretra completa en las mujeres[1]. Cuando la vejiga está relajada, estas fibras musculares circulares se cierran y actúan como esfínter[2], Cuando se contrae el músculo detrusor, jala el esfínter y éste se abre conforme cambia la forma de la vejiga. En la mujer, la uretra (4 cm) es más corta que en el varón (17 cm) y suele presentar menos resistencia al flujo de salida de la orina[2].

Otro músculo importante para la función de la vejiga es el *esfínter externo,* un músculo circular compuesto de fibras musculares estriadas que rodean a la uretra distal hasta la base de la vejiga[1]. El esfínter externo opera como un mecanismo de reserva que detiene la micción mientras ocurre y mantiene la continencia frente a una presión vesical inusualmente alta. El músculo esquelético del piso pélvico contribuye también al soporte de la vejiga y al mantenimiento de la continencia.

Control neural de la función vesical

La función normal de la vejiga requiere de la interacción coordinada entre los componentes sensitivos y motores del sistema nervioso autónomo involuntario y el sistema nervioso somático voluntario[1]. El componente motor del reflejo neural que causa el vaciamiento de la vejiga es controlado por el sistema nervioso parasimpático, mientras que la relajación y la función de almacenamiento de la vejiga están controlados por el sistema nervioso simpático[1]. El sistema nervioso somático proporciona el control voluntario del esfínter externo y los músculos del piso pélvico. Estas funciones son controladas por 3 centros neurológicos: los centros reflejos de la médula espinal, el centro protuberancial de la micción y los centros cortical y subcortical[1].

Centros de la médula espinal

Los centros para el control reflejo de la función vesical se localizan en los segmentos sacros (S1 a S4) y toracolumbares (T11 a L2) de la médula espinal 1 (figura 43-2).

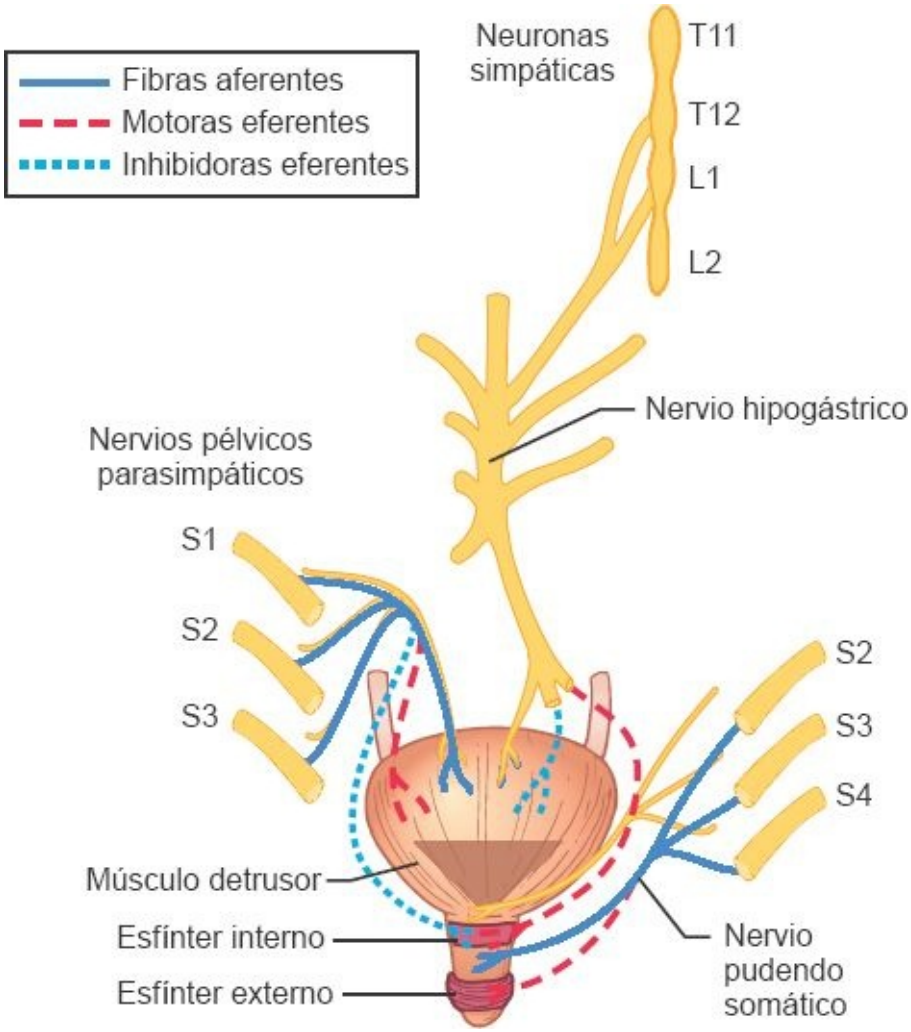


FIGURA 43-2 • Innervación de la vejiga y la uretra.

Las motoneuronas inferiores (MNI) parasimpáticas para el músculo detrusor de la vejiga se localizan en los segmentos sacros de la médula espinal; sus axones viajan hasta la vejiga con el *nervio pélvico*[1]. Las MNI para el esfínter externo se localizan también en los segmentos sacros de la médula espinal. Estos MNI reciben su control desde la corteza motora a través de la vía corticoespinal y envían impulsos al esfínter externo a través del *nervio puden*[1]. Debido a que tienen orígenes embrionarios diferentes, el cuello de la vejiga y el área del trígono de la vejiga, reciben el flujo de salida simpático de los segmentos toracolumbares (T11 a L2) de la médula espinal. En el varón, las vesículas seminales, el ámpula y el conducto deferente reciben también innervación simpática proveniente de los segmentos toracolumbares de la médula[1].

La información aferente proveniente de la vejiga y la uretra se conduce al

sistema nervioso central (SNC) mediante fibras que viajan con los nervios parasimpático (pélvico), somático (pudendo) y simpático (hipogástrico)[1]. El nervio pélvico lleva fibras sensitivas provenientes de los receptores de estiramiento en la pared de la vejiga, el nervio pudendo lleva fibras sensitivas desde el esfínter externo y los músculos pélvicos, y el nervio hipogástrico lleva fibras sensitivas provenientes del área del trígono[1].

Centro protuberancial de la micción

La coordinación inmediata del reflejo normal de la micción ocurre en el centro protuberancial de la micción, facilitado por la información descendente proveniente del prosencéfalo y la información ascendente proviene de los centros reflejos en la médula espinal[l1 a 3] (figura 43-3). Se piensa que este centro coordina la actividad del músculo detrusor y el esfínter externo. Conforme se llena la vejiga, los aferentes espinales ascendentes transmiten esta información al centro de la micción, el cual recibe también información descendente importante desde el prosencéfalo referente a claves conductuales para el vaciamiento de la vejiga y el almacenamiento de la orina. Las vías descendentes provenientes del centro protuberancial de la micción producen inhibición o relajación coordinadas del esfínter externo. El trastorno del control protuberancial de la micción, como en la lesión de médula espinal, causa una contracción de la vejiga controlada por el reflejo espinal desinhibido sin relajación del esfínter externo, una patología conocida como *dissinergia esfínter-detrusor*[1].

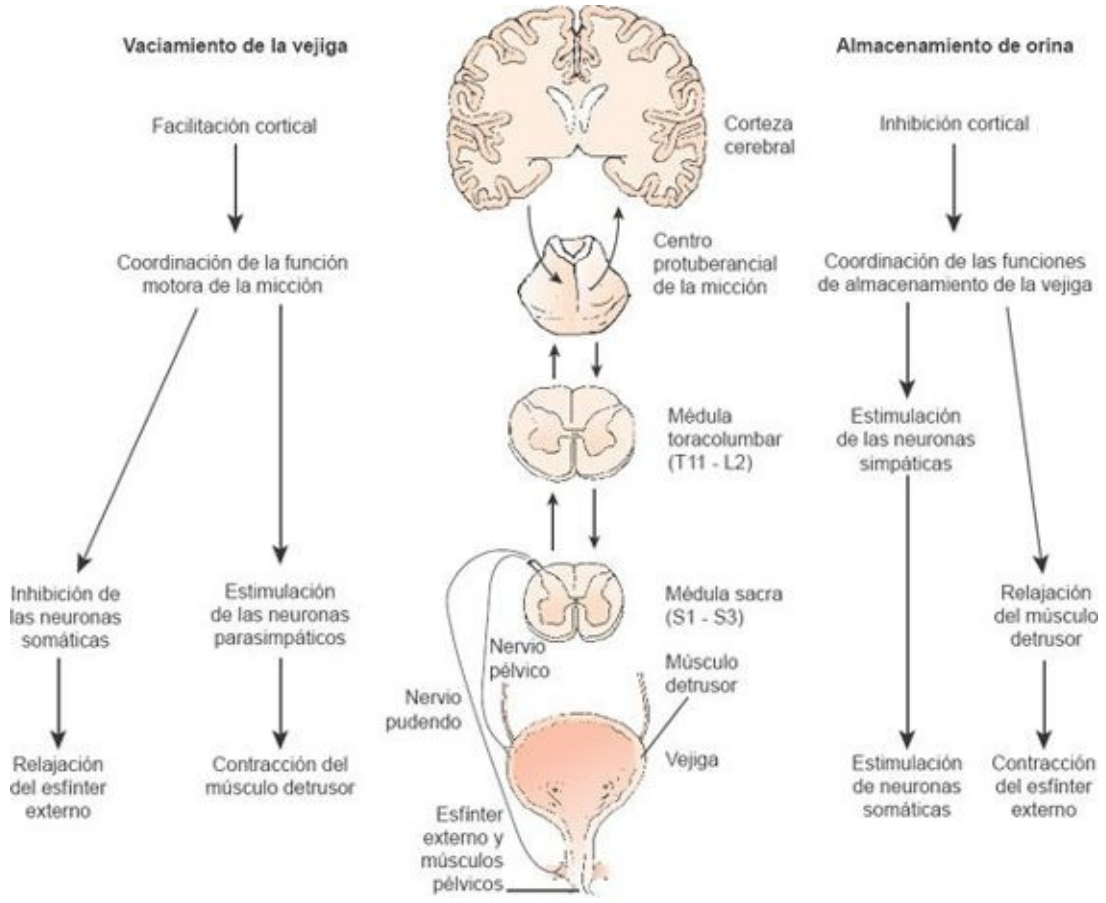


FIGURA 43-3 • Vías y centros del SNC implicados en el control de las funciones de vaciamiento de la vejiga (**izquierda**) y de almacenamiento (**derecha**). Se muestran también las vías eferentes para la micción (**izquierda**) y el almacenamiento de orina (**derecha**).

Centros corticales y subcorticales

Los centros cerebrales corticales permiten la inhibición del centro de la micción en la protuberancia y el control consciente de la micción. Las influencias neurales provenientes de los centros subcorticales en los ganglios basales modulan la respuesta contráctil. Modifican y retrasan la respuesta contráctil del detrusor durante el llenado y después modulan la actividad de expulsión de la vejiga para facilitar el vaciado completo.

Micción y mantenimiento de la continencia

Para mantener la continencia o retención de la orina, la vejiga debe funcionar como un sistema de almacenamiento de baja presión, donde la presión de la vejiga es menor que la de la uretra. Para garantizar que se cumpla esta condición, el aumento en la presión intravesical (presión interna de la vejiga) que acompaña el llenado vesical es casi imperceptible. Las elevaciones

sostenidas anómalas en las presiones intravesicales (>40 cm H_2O a 50 cm H_2O) a menudo se relacionan con reflujo vesicoureteral (es decir, un flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia el uréter) y el desarrollo de dilatación ureteral. Aunque la presión en la vejiga se mantiene en niveles bajos, la presión en el esfínter permanece alta (45 cm H_2O a 65 cm H_2O) para evitar la pérdida de orina conforme se llena la vejiga.

La micción, el acto de vaciar la vejiga, comprende funciones tanto sensitivas como motoras relacionadas con el vaciamiento de la vejiga[1].

Cuando la vejiga se distiende a 150 ml a 250 ml en el adulto, se transmite la sensación de plenitud a la médula espinal y de ahí a la corteza cerebral[3]. Entre los 400 ml a 500 ml la persona percibe que la vejiga está llena[3]. Durante el acto de la micción, el músculo detrusor del fondo de la vejiga y el cuello de la vejiga se contrae sobre la orina; los orificios ureterales se cierran; el cuello de la vejiga se amplía y acorta al ser jalado hacia arriba por los músculos globulares en el fondo de la vejiga, la resistencia del esfínter interno del cuello de la vejiga se disminuye y se relaja el es fínter externo conforme la orina sale de la vejiga.

Farmacología de la micción

El sistema nervioso autónomo (SNA) y sus neuromediadores desempeñan un papel central en la micción. La innervación parasimpática de la vejiga está mediada por el neurotransmisor acetilcolina. Dos tipos de receptores colinérgicos, los nicotínicos y los muscarínicos, afectan los diversos aspectos de la micción. Los receptores *nicotínicos* (N) se encuentran en las sinapsis entre las neuronas preganglionares y las neuronas posganglionares del sistema simpático y del parasimpático, así como en las placas terminales neuromusculares de las fibras de músculo estriado del esfínter externo y los músculos pélvicos. Los receptores *muscarínicos* (M) se encuentran en las terminaciones parasimpáticos posganglionares del músculo detrusor. Se han identificado varios subtipos de receptores M. Los receptores tanto M_2 como M_3 parecen mediar la actividad del músculo detrusor, y el subtipo M_3 media la activación directa de la contracción del músculo detrusor. El subtipo M_2 parece actuar en forma indirecta al inhibir la relajación del músculo detrusor mediada por el simpático[4, 5].

La identificación de los subtipos muscarínicos ha facilitado el desarrollo de medicamentos, agonistas muscarínicos, que se dirigen de manera selectiva sólo a las estructuras vesicales al mismo tiempo que minimizan los efectos

secundarios indeseables[6]. Sin embargo, muchas personas presentan aún efectos secundarios de algunos agonistas muscarínicos no selectivos, que incluyen confusión, pérdida de la memoria y somnolencia[7]. Aun cuando la innervación simpática no es esencial para el acto de la micción, permite que la vejiga almacene un gran volumen sin que exista un escape involuntario de orina, un mecanismo que concuerda con la función de luchar o huir favorecido por el sistema nervioso simpático. La vejiga tiene receptores α_1 y β_2 adrenérgicos. Los receptores β_2-adrenérgicos se encuentran en el músculo detrusor. Producen la relajación del músculo detrusor, y aumentan el volumen de la vejiga en el que se desencadena el reflejo de la micción. Los receptores α_1-adrenérgicos se encuentran en el área del trígono, que incluye la musculatura intramural de los uréteres, el cuello de la vejiga y el esfínter interno. La activación de los receptores α_1-adrenérgicos produce la contracción de estos músculos. La actividad simpática cesa cuando se activa el reflejo de la micción. Durante la eyaculación masculina, que es mediada por el sistema nervioso simpático, la musculatura del área del trígono, del cuello de la vejiga y la uretra prostática se contrae y evita el reflujo de líquido seminal hacia la vejiga.

Debido a sus efectos sobre la función vesical, los fármacos que activan o bloquean de manera selectiva el flujo de salida SNA o la actividad del receptor alteran la eliminación de la orina[6]. La tabla 43-1 describe la acción de grupos de fármacos que deterioran la función vesical o que se utilizan en el tratamiento de los trastornos de la micción. Muchas de las preparaciones antigripales de venta sin receta contienen agonistas α_1-adrenérgicos y muchos fármacos antihistamínicos tienen propiedades anticolinérgicas. Estos fármacos causan retención urinaria. Además, muchos antidepresivos y fármacos antipsicóticos tienen también acciones anticolinérgicas que con frecuencia causan retención urinaria, lo cual pone a las personas en riesgo de infecciones urinarias[6].

Continencia en los niños

En los lactantes y niños menores, la micción es un acto involuntario que se desencadena por un reflejo de la médula espinal; cuando la vejiga se llena hasta cierta capacidad, se contrae el músculo detrusor y se relaja el esfínter externo. Conforme crece el niño, la vejiga se agranda gradualmente, con un aumento en la capacidad en onzas, que se aproxima a la edad del niño más 2, en promedio[8, 9]. Esta fórmula aplica hasta la edad de 12 a 14 años[9]. Conforme crece la vejiga y aumenta su capacidad, el tono del esfínter externo aumenta. El

entrenamiento del control de esfínteres empieza entre los 2 a 3 años de edad cuando el niño está consciente de la necesidad de orinar. El control consciente de la función de la vejiga depende del (1) el crecimiento normal de la vejiga, (2) la mielinización de los aferentes ascendentes que señalan la conscientización del llenado de la vejiga, (3) el desarrollo del control cortical y la comunicación descendente con el centro sacro de la micción, (4) la capacidad de apretar en forma consciente el esfínter externo para evitar la incontinencia y (5) la motivación del niño para mantenerse seco. Lo típico es que las niñas logren la continencia antes que los niños y que el control de la defecación se logre antes que el control de la micción.

TABLA 43-1 ACCIÓN DE LOS GRUPOS DE FÁRMACOS SOBRE LA FUNCIÓN VESICAL

FUNCIÓN	GRUPOS DE FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN
Músculo detrusor		
Aumento del tono y contracción	Fármacos colinérgicos	Estimulan los receptores parasimpáticos que causan la contracción del detrusor
Inhibición de la relajación del músculo detrusor durante el llenado	β_2-bloqueadores adrenérgicos	Bloquean los β_2-receptores que producen la relajación del músculo detrusor
Disminución del tono	Fármacos anticolinérgicos y fármacos con acción anticolinérgica	Bloquean los receptores muscarínicos que causan la contracción del músculo detrusor
	Bloqueadores del canal del calcio	Interfieren con el influjo de calcio para apoyar la contracción del músculo liso del detrusor
Esfínter interno de la vejiga		
Aumento de tono	Agonistas α_1-adrenérgicos	Activan los α_1-receptores que producen la contracción del músculo liso del esfínter interno
Disminución de tono	Bloqueadores α_1-adrenérgicos	Bloquean la contracción del músculo liso del esfínter interno
Esfínter externo		
Disminución del tono	Relajantes del músculo esquelético	Reducen el tono del esfínter externo al actuar en el nivel de la médula espinal o con la interferencia de la liberación de calcio en las fibras musculares.

PUNTOS CLAVE

FUNCIÓN VESICAL

- El control de las funciones de almacenamiento y vaciamiento de la vejiga comprenden un control tanto involuntario (SNA) como voluntario (sistema nervioso somático).
- Los músculos estriados en el esfínter externo y el piso pélvico, los cuales están inervados por el sistema nervioso somático, proporcionan el control voluntario de la micción y el mantenimiento de la continencia

Métodos diagnósticos de evaluación de la estructura y función vesicales

La estructura y función de la vejiga se evalúa mediante varios métodos[10]. Los informes u observaciones de la frecuencia, dificultad para iniciar la micción y esfuerzo para orinar, y un chorro débil o interrumpido son indicativos de obstrucción del flujo de salida. La palpación y percusión proporcionan información acerca de la distensión vesical.

Exploración física

El volumen de orina residual posmiccional (ORPM) proporciona información acerca del vaciamiento de la vejiga. Se calcula mediante palpación y percusión abdominal. El sondeo y la ecografía se utilizan para obtener mediciones específicas de la ORPM. Un valor de ORPM menor de 50 ml se considera un vaciamiento vesical adecuado y más de 200 ml indica vaciamiento vesical inadecuado[10].

La exploración pélvica se utiliza en las mujeres para evaluar las condiciones de la piel del perineo, el tono muscular perivaginal, atrofia genital, prolapso pélvico (p. ej., cistocele, rectocele, prolapso uterino), masa pélvica u otros padecimientos que deteriores la función vesical. La exploración bimanual (es decir, palpación pélvica y abdominal) se utiliza para evaluar el volumen de ORPM. La exploración rectal se utiliza para hacer pruebas de sensibilidad perineal, tono del esfínter, impacción fecal y masa rectal. Se utiliza también para evaluar el contorno de la próstata en los varones.

Estudios radiológicos y de laboratorio

Las pruebas en orina proporcionan información acerca de la función renal e infecciones de vías urinarias. La presencia de bacteriuria o piuria indican infección de vías urinarias y la posibilidad de obstrucción de vías urinarias. Las pruebas en sangre (es decir, nitrógeno ureico en sangre y creatinina) proporcionan información acerca de la función renal.

Las estructuras de la vejiga se visualizan en forma indirecta mediante las placas de radiografía abdominal y utilizando la urografía excretora, la cual comprende el empleo de un medio de contraste radioopaco, tomografía computarizada (TC), imagen por resonancia magnética (IRM) o ecografía. La cistoscopia permite la visualización directa de la uretra, vejiga y orificios ureterales[10].

Estudio ecográfico de la vejiga. El estudio ecográfico de la vejiga proporciona un método no invasivo de calcular el volumen de la vejiga, como el ORPM[10]. El dispositivo utiliza la reflexión ultrasónica para diferenciar la vejiga urinaria del tejido circundante. Un sistema informatizado calcula y muestra el volumen de la vejiga. El dispositivo se utiliza para determinar la necesidad de sondeo, para la evaluación y diagnóstico de retención urinaria, para medir los volúmenes ORPM y para facilitar el sondeo dependiente del volumen o dependiente del tiempo o los programas de entrenamiento de esfínteres.

Estudios urodinámicos

Los estudios urodinámicos se utilizan para estudiar la función vesical y problemas de micción. Mediante los estudios urodinámicos es posible valorar 3 aspectos de la función vesical: cambios de presión en vejiga, uretra e intraabdominales; las características del flujo urinario; y la actividad de los músculos estriados del esfínter externo y el piso pélvico[11]. Las pruebas urodinámicas específicas incluyen uroflujometría, citometría, perfil de presión uretral y electromiografía del esfínter (EMG). A menudo tiene ventajas evaluar varios componentes de la función vesical de manera simultánea.

Uroflujometría. La uroflujometría mide la velocidad del flujo (mililitros por minuto) durante la micción[11]. Se hace con frecuencia mediante el empleo de un dispositivo de registro de peso localizado en el fondo de un cómodo. Conforme la persona sometida a la prueba orina, el peso del cómodo aumenta. Este cambio de peso se registra en forma electrónica y después se analiza como volumen (el peso se convierte en mililitros) frente al tiempo.

Cistometría. La cistometría se utiliza para medir la presión vesical durante el llenado y la micción. Proporciona información valiosa acerca de la capacidad total de la vejiga, las presiones intravesicales durante el llenado de la vejiga y la capacidad de percibir la plenitud de la vejiga y el deseo de orinar, la capacidad de la vejiga de contraerse y mantener una contracción, las contracciones vesicales desinhibidas y la capacidad de inhibir la micción[11]. La prueba se hace permitiendo el llenado fisiológico de la vejiga con orina y registrando la presión intravesical durante el ciclo de micción o mediante el empleo de una sonda para llenar la vejiga con agua y medir la presión intravesical contra el volumen de agua instilado dentro de la vejiga[11].

En una vejiga con función normal, la sensación de plenitud vesical se percibe por primera vez cuando la vejiga contiene 100 a 200 ml de orina

mientras que la presión de la vejiga se mantiene constante alrededor de 8 cm H_2O a 15 cn H_2O. El deseo de orinar ocurre cuando la vejiga está llena (la capacidad normal es de 400 ml a 500 ml). En este punto, ocurre una sensación definitiva de plenitud, la presión se eleva en forma aguda a 40 cm H_2O al 100 cm H_2O y ocurre la micción alrededor de la sonda[10]. La continencia urinaria requiere que la presión de la uretra supere la presión de la vejiga. Si la resistencia uretral es alta debido a una obstrucción, se requiere de una mayor presión, un estado que se detecta mediante cistometría.

Perfil de presión uretral. El perfil de presión neutral se utiliza para evaluar los cambios de presión intraluminal a lo largo de la uretra con la vejiga en reposo[11]. Proporciona información acerca de la actividad del músculo liso a lo largo de la uretra. Esta prueba se hace utilizando el método de infusión, el método de sonda de membrana o el transductor de micropunta. El método de infusión implica la inserción de una pequeña sonda uretral de doble lumen, seguido de la infusión de agua dentro de la vejiga y la medición de los cambios en la presión uretral conforme la sonda se saca con lentitud.

Electromiografía del esfínter. La EMG del esfínter permite que se estudie la actividad de los músculos estriados (voluntarios) del área perineal[11]. La actividad se registra con un electrodo de tapón anal, un electrodo de sonda, electrodos adhesivo en la piel o electrodos de aguja[10]. La colocación del electrodo se basa en los grupos de músculos que se van a estudiar. La prueba suele hacerse junto con las pruebas urodinámicas como la cistometría y uroflujometría.

EN RESUMEN

Aunque la función de los riñones es la formación de orina y la regulación de los líquidos corporales, es la vejiga la que almacena y controla su eliminación. La micción es una función del

SNA periférico, sujeta a facilitación o inhibición desde los centros neurológicos superiores. El sistema nervioso parasimpático controla la función del músculo detrusor y el esfínter interno; sus cuerpos celulares se localizan en S1 a S3 de la médula espinal y se comunican con la vejiga a través del nervio pélvico. El control simpático eferente se origina en el nivel toracolumbar (T11 a L2) de la médula espinal y produce relajación del músculo detrusor y contracción del esfínter interno. El músculo esquelético que se encuentra en el esfínter externo y a los músculos pélvicos que sostienen la vejiga los inerva el nervio pudendo, el cual sale del nivel médula espinal sacro (S2 a S4). El centro protuberancial de la micción coordina la acción del músculo detrusor y el esfínter externo, mientras que los centros corticales permiten el control consciente de la micción.

La estructura y función de la vejiga se evalúan mediante la

exploración física, estudios radiológicos y de laboratorio, estudios urodinámicos que miden las presiones vesical, uretral y abdominal; las características del flujo urinario y la actividad del músculo esquelético del esfínter externo.

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN VESICAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las causas de y los cambios compensadores que ocurren con la obstrucción de las vías urinarias.
- Diferenciar las lesiones que producen disfunción del almacenamiento relacionada con la vejiga espástica de los que produce la disfunción de vaciamiento relacionada con vejiga flácida en términos del nivel de las lesiones y sus efectos en la función vesical.
- Definir incontinencia y diferenciar entre incontinencia de esfuerzo, incontinencia por vejiga hiperactiva/de urgencia e incontinencia por rebosamiento.

Las alteraciones en la función vesical incluyen obstrucción urinaria con retención o estasis de la orina e incontinencia urinaria con pérdida involuntaria de orina. Aunque ambos padecimientos tienen efectos casi opuestos en la micción, en ocasiones tienen causas similares. Son el resultado de cambios estructurales en la vejiga, uretra o los órganos circundantes o por deterioro del control neurológico de la función vesical.

Obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis

Las obstrucciones de vías urinarias se clasifican de acuerdo con la causa (congénita o adquirida), grado (parcial o completa), duración (aguda o

crónica) y el nivel (vías urinarias superiores o inferiores)[12]. En la obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis, la orina se produce en forma normal en los riñones pero se retiene en la vejiga. Debido a que es posible que se produzca reflujo vesicoureteral y cause daño renal, la obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis es un trastorno grave.

Los sitios frecuentes de obstrucciones congénitas son el meato externo (es decir, estenosis del meato) en los varones y justo dentro del meato urinario externo en las mujeres. Otra causa congénita de estasis urinaria es el daño a los nervios sacros que se observa en la espina bífida y el mielomeningocele.

Las causas adquiridas de obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis son numerosas. En los varones, la causa adquirida de obstrucción urinaria más importante es la compresión externa causada por el crecimiento de la glándula prostática. En varones y mujeres, la gonorrea y otras infecciones de transmisión sexual contribuyen a la incidencia de estenosis uretrales producidas por infección. Los tumores vesicales y la invasión secundaria de la vejiga por tumores que surgen en estructuras que rodean a la vejiga y la uretra comprimen el cuello de la vejiga y la uretra, y causan obstrucción. Debido a la proximidad de las estructuras afectadas, el estreñimiento y la impacción fecal en ocasiones comprimen la uretra y producen obstrucción uretral.

Cambios de compensación y descompensación

El cuerpo compensa la obstrucción del flujo de salida urinario con mecanismos diseñados a evitar la retención urinaria. Estos mecanismos se dividen en 2 etapas: una etapa de compensación y una etapa de descompensación[11]. El grado al cual ocurren estos cambios y sus efectos sobre la estructura de la vejiga y la función urinaria dependen del grado de obstrucción, la rapidez con la cual ocurre y la presencia de otros factores contribuyentes, como deterioro neurológico e infección.

Durante la etapa temprana de la obstrucción, la vejiga empieza a hipertrofiarse y se vuelve hipersensible a los estímulos aferentes que se originan desde los receptores de estiramiento en la pared vesical. Se disminuye la capacidad de suprimir la micción y la contracción vesical se vuelve tan fuerte que se produce casi un espasmo vesical. Existe urgencia, en ocasiones hasta el punto de incontinencia y frecuencia durante el día y la noche[11].

Si continúa y progresa la obstrucción empiezan a ocurrir los cambios compensadores. Existe una mayor hipertrofia del músculo vesical, en ocasiones, el grosor de la pared vesical se duplica y la presión generada por la contracción del detrusor aumenta desde una normal de 20 cm H_2O a 40 cm

H_2O hasta 50 a 100 cm H_2O para superar la resistencia de la obstrucción. Conforme aumenta la fuerza necesaria para expeler la orina desde la vejiga, los mecanismos compensadores se vuelven ineficaces y causan fatiga muscular antes de completar el vaciamiento. Después de unos minutos, es posible iniciar de nuevo la micción y completarla, lo que provoca la frecuencia de la micción.

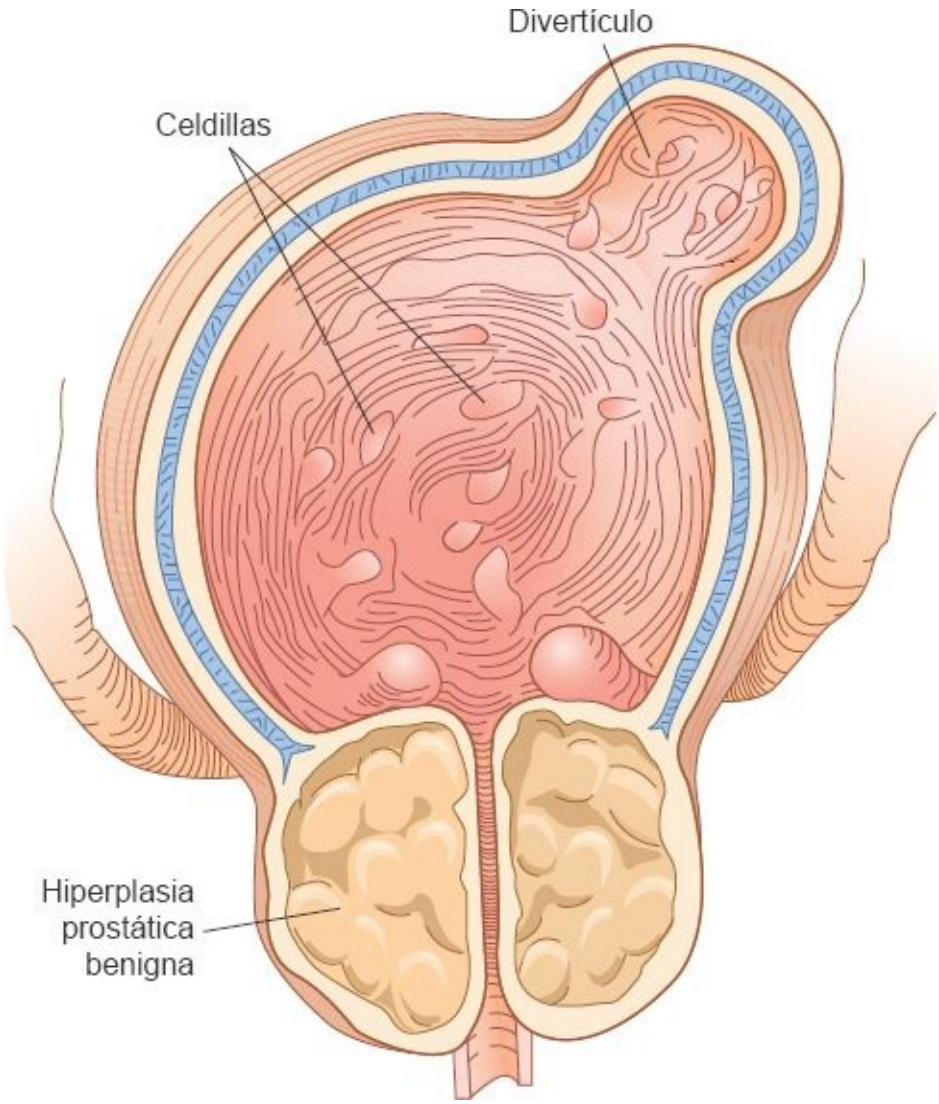


FIGURA 43-4 • Cambios destructivos de la pared vesical con el desarrollo de divertículo causado por hipertrofia prostática benigna.

En la superficie interna de la vejiga se forman pliegues suaves. Con la obstrucción continua del flujo de salida, esta superficie suave se reemplaza con estructuras de tejido grueso (es decir, fibras de músculo liso hipertrofiadas) denominadas *trabéculas*. Pequeñas bolsas de tejido mucoso, denominadas

celdillas, se desarrollan con frecuencia entre los pliegues trabeculares[11]. Estas bolsas forman divertículos cuando se extienden entre las fibras reales del músculo vesical (figura 43-4). Debido a que los divertículos no tienen músculo, no son capaces de contraerse para sacar la orina hacia la vejiga y son frecuentes las infecciones secundarias causadas por estasis.

Junto con la hipertrofia de la pared vesical, existe hipertrofia del área del trígono y el reborde interureteral, el cual se localiza entre los 2 uréteres. Esto causa presión retrógrada sobre los uréteres, el desarrollo de hidrouréteres (es decir, uréteres dilatados llenos de orina) y, con el tiempo, daño renal. La estasis urinaria predispone a infecciones de vías urinarias[11].

Cuando los mecanismos de compensación ya no son efectivos, empiezan a aparecer signos de descompensación. El período de la contracción del músculo detrusor se vuelve demasiado corto para sacar por completo la orina y queda orina residual en la vejiga. En este punto, los síntomas de obstrucción, frecuencia de micción, dificultad para iniciar la micción, necesidad de pujar para iniciar la micción, un chorro débil y pequeño, y terminación del chorro antes de que se vacíe por completo la vejiga, se hacen más pronunciados. Con la descompensación progresiva, la vejiga se vuelve muy estirada, con un volumen de orina residual de 1 000 ml a 3 000 ml[11].

RECUADRO 43-1

SIGNOS DE OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO DE SALIDA Y RETENCIÓN URINARIA

Distensión vesical.
dificultad para iniciar la micción.
Esfuerzo para iniciar la micción.
Chorro pequeño y débil.
Frecuencia.
Sensación de que no se vacía la vejiga.
Incontinencia por rebosamiento.

En este punto, pierde su poder de contracción y ocurre la incontinencia por rebosamiento. Los signos de obstrucción del flujo de salida y la retención

urinaria se resumen en el recuadro 43-1.

Tratamiento de la obstrucción de vías urinarias inferiores

El tratamiento inmediato para la obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis está dirigido a aliviar la distensión vesical. Esto suele lograrse mediante la colocación de sonda vesical. Debe corregirse el estreñimiento y la impacción fecal. El tratamiento a largo plazo se dirige a corregir el problema que causa la obstrucción.

Trastornos de vejiga neurogénica

La vejiga urinaria es única en que es probablemente el único órgano visceral inervado autónomamente que se encuentra bajo control del SNC. El control neural de la función de la vejiga se llega a interrumpir en cualquier nivel. Es posible que se interrumpa en el nivel de los nervios periféricos que conectan la vejiga con el centro del reflejo de micción en la médula sacra, el centro protuberancial de la micción o los centros corticales que participan en el control voluntario de la micción[11] (figura 43-3).

Los trastornos neurogénicos de la función vesical se manifiestan con frecuencia en 1 de 2 formas: incapacidad de almacenar la orina (disfunción de vejiga espástica) o incapacidad de vaciar la orina (disfunción de vejiga flácida). La disfunción de vejiga espástica suele ser el resultado de lesiones neurológicas localizadas por arriba del nivel de los reflejos de micción sacros, mientras que la disfunción de vejiga flácida es el resultado de lesiones en el nivel de los reflejos de la micción sacros o los nervios periféricos que inervan la vejiga. Además de los trastornos de la función del músculo detrusor, el trastorno de la micción ocurre cuando se altera el control neurológico de la función del esfínter externo. Algunos padecimientos, como el accidente cerebrovascular y la enfermedad de Parkinson, afectan las funciones vesicales tanto de almacenamiento como de vaciamiento. La tabla 43-2 describe las características de la vejiga neurogénica según el nivel de la lesión.

Vejiga espástica: incapacidad de almacenar orina

La incapacidad de almacenar orina es el resultado de padecimientos que causan espasmo reflejo de la vejiga y una disminución en el volumen de la vejiga. Por lo general, la causan padecimientos que producen daño neural parcial o amplio por arriba del centro del reflejo de la micción en la médula sacra (figura 43-3). Como resultado, los reflejos segmentarios regulan la función

vesical sin el control de los centros cerebrales superiores[11]. El grado de espasticidad y disfunción vesical dependen del nivel y el grado de disfunción neurológica. Por lo general, están afectadas tanto las neuronas del SNA, que controlan la función vesical, como las neuronas somáticas, que controlan la función de los músculos estriados en el esfínter externo. En algunos casos, existe dissinergia detrusor-esfínter con una falta de coordinación de la contracción y relajación del detrusor y los músculos del esfínter externo. Las causas más frecuentes de la disfunción vesical espástica son las lesiones en la médula espinal, como una herida en la médula espinal, disco intervertebral herniado, lesiones vasculares, tumores y mielitis[11]. Otros padecimientos neurológicos que afectan la micción son el accidente cerebrovascular, la esclerosis múltiple y los tumores cerebrales.

TABLA 43-2 TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA VEJIGA NEUROGÉNICA

NIVEL DE LA LESIÓN	CAMBIO EN LA FUNCIÓN VESICAL	CAUSAS FRECUENTES
Corteza sensitiva, corteza motora o vía corticoespinal	Pérdida de la capacidad de percibir el llenado vesical; micción de poco volumen y fisiológicamente normal que ocurre en forma repentina y es difícil de inhibir	Accidente cerebrovascular y edad avanzada
Ganglios basales o vía extrapiramidal	Se provocan contracciones repentinas del detrusor sin aviso previo y son difíciles de controlar; la contracción de la vejiga es más corta de lo normal y no produce un vaciamiento completo de la vejiga	Enfermedad de Parkinson
Centro protuberancial de la micción o vías comunicantes en la médula espinal	Se provocan contracciones repentinas del detrusor sin aviso previo y son difíciles de controlar; la contracción de la vejiga es más corta de lo normal y no produce un vaciamiento completo de la vejiga	Lesión de médula espinal
Médula sacra o raíces nerviosas	La vejiga arrefléxica se llena pero no se contrae; ocurre pérdida del tono del esfínter externo cuando la lesión afecta las motoneuronas α-adrenérgica o el nervio pudendo	Lesión a la médula sacra o las raíces espinales
Nervio pélvico	Un aumento del llenado y deterioro del control del esfínter causan un aumento en la presión intravesical	Cirugía radical pélvica
Vías sensitivas periféricas autónomas	Ocurre un llenado excesivo de la vejiga debido a la pérdida de la capacidad de percibir el llenado vesical	Neuropatías diabéticas, esclerosis múltiple

Disfunción vesical causada por lesión de médula espinal. Los efectos inmediatos y tempranos de la lesión de médula espinal sobre la función vesical son bastante diferentes a los que siguen a la recuperación de la lesión inicial. Durante el período inmediato después de la lesión espinal, se desarrolla un estado de *shock* espinal, durante el cual todos los reflejos, incluyendo el reflejo de la micción, están deprimidos. Durante esta etapa la vejiga pierde su tono y la capacidad de contraerse. Es necesaria la colocación de sonda vesical para prevenir lesión a las estructuras urinarias relacionada con la distensión excesiva de la vejiga. Es preferible el sondeo intermitente.

Después de la etapa aguda de lesión de médula espinal, la respuesta de la micción cambia de un reflejo de vía larga a un reflejo segmentario. Debido a que el reflejo sacro permanece intacto, los estímulos generados por los receptores de estiramiento de la vejiga durante el llenado producen

contracciones espontáneas frecuentes del músculo detrusor. Esto crea una vejiga pequeña hiperactiva sujeta a presiones altas y con contracciones vesicales sin inhibición y de corta duración. La micción se interrumpe, es involuntaria o incompleta. Ocurre dilatación del esfínter interno y espasticidad del esfínter externo y de los músculos perineales inervados por motoneuronas superiores, todo lo cual produce resistencia al vaciamiento vesical. Se desarrolla hipertrofia del trígono, lo que a menudo conduce a reflujo vesicoureteral y riesgo de daño renal.

La vejiga espástica debida a lesiones de médula espinal en el nivel cervical se acompaña a menudo de un estado conocido como *hiperreflexia autónoma*. Debido a que la lesión interrumpe el control del SNC de los reflejos simpáticos en la médula espinal, en ocasiones se desencadena una hipertensión grave, bradicardia y diaforesis por la inserción de una sonda o una sobredistensión leve de la vejiga[12].

Vejiga neurogénica sin inhibición. Después de un accidente cerebrovascular, durante las etapas tempranas de la esclerosis múltiple o como resultado de lesiones localizadas en los centros inhibidores de la corteza o la vía piramidal, en ocasiones se desarrolla una forma leve de vejiga neurogénica refleja denominada *vejiga sin inhibición*. Con este tipo de trastorno, el arco reflejo sacro y la sensibilidad se retienen, el chorro urinario es normal y no existe orina residual. Sin embargo, la capacidad vesical está disminuida debido al aumento del tono y espasticidad del músculo detrusor.

Dissinergia detrusor-esfínter. Dependiendo del nivel de la lesión, es posible que se vea afectada la actividad coordinada del músculo detrusor y el esfínter externo. Las lesiones que afectan el centro protuberancial de la micción o impiden la comunicación entre el centro de la micción y los centros de la médula espinal interrumpen la actividad coordinada del músculo detrusor y el esfínter externo. A esta condición se le denomina *dissinergia detrusor-esfínter.* En vez de relajarse durante la micción, el esfínter externo se contrae. Esto conduce a presiones intravesicales elevadas, reflujo vesicoureteral y daño renal.

Tratamiento de la vejiga espástica. Entre los métodos que se utilizan para tratar la vejiga espástica y la dissinergia detrusoresfínter están la administración de medicamentos anticolinérgicos para disminuir la hiperactividad de la vejiga y el sondeo vesical para vaciar la vejiga. Se realiza una esfinterotomía (resección quirúrgica del esfínter externo) o se coloca una

endoprótesis uretral implantable para disminuir la resistencia al flujo de salida en personas en las que no es posible manejarlas con medicamentos y procedimientos de sondeo. Una alternativa a la resección quirúrgica del esfínter externo es la inyección de toxina botulínica tipo A (TBT-A) para producir parálisis de los músculos estriados en el esfínter externo.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE VEJIGA NEUROGÉNICA

- La disfunción de la vejiga espástica es el resultado de lesiones neurológicas por arriba del nivel de la médula sacra que permiten que las neuronas en el centro de las micción funcionar de manera refleja sin el control de los centros superiores del SNC.
- La disfunción de vejiga flácida es el resultado de trastornos neurológicos que afectan las motoneuronas en la médula sacra o los nervios periféricos que controlan la contracción del músculo detrusor y el vaciamiento vesical.

Vejiga flácida: incapacidad de vaciar la orina

La incapacidad de vaciar la vejiga se debe a disfunción de vejiga flácida, neuropatías periféricas que interrumpen la comunicación aferente o eferente entre la vejiga y la médula espinal, o padecimientos que evitan la relajación del esfínter externo (figura 43-3).

Disfunción de vejiga flácida. La arreflexia del músculo detrusor o la vejiga neurogénica flácida ocurre cuando existe una lesión en el centro de la micción en la médula sacra, la cola de caballo o los nervios sacros que inervan la vejiga[11]. La atonía del músculo detrusor y la pérdida de percepción de la plenitud de la vejiga permite el estiramiento excesivo del músculo detrusor que contribuye a contracciones vesicales débiles e ineficaces. El tono del esfínter externo y el de los músculos perineales está disminuido. No ocurre la micción voluntaria, pero es posible lograr un vaciamiento bastante eficiente aumentando la presión intraabdominal y aplicando presión suprapúbica manual. Entre las causas de vejiga neurogénica flácida se encuentran traumatismo, tumores y anomalías congénitas (p. ej., espina bífida, mielomeningocele).

Disfunción vesical causada por neuropatías periféricas. Además de las lesiones del SNC y los padecimientos que trastornan la función vesical, es posible que se presenten trastornos de los nervios periféricos (pélvico, pudendo e hipogástrico) que inervan los músculos de la micción. Estas neuropatías interrumpen de manera selectiva las vías motora o sensitiva de la vejiga o ambas.

La atonía de la vejiga con disfunción es un complicación frecuente de la diabetes mellitus[11]. El trastorno en un principio afecta los axones sensitivos de la vejiga urinaria sin compromiso del nervio pudendo. Esto provoca volúmenes residuales importantes después de la micción, que en ocasiones se complican con infección. Con frecuencia existe la necesidad de hacer esfuerzo, acompañado de dificultad para iniciar la micción, debilidad del chorro, goteo posmiccional y sensación de vaciamiento vesical incompleto[11]. Las principales complicaciones son reflujo vesicoureteral e infección de vías urinarias ascendente. Debido a que las personas con diabetes, están en riesgo de desarrollar nefropatía, la estasis urinaria y el reflujo tienen efectos nocivos graves en la función renal. El tratamiento consiste de educación del paciente, que incluye la necesidad de orinar con frecuencia (p. ej., cada 3 h a 4 h mientras está despierto), utilizar compresión abdominal para lograr un vaciamiento completo de la vejiga y sondeo intermitente cuando sea necesario.

Esfínter externo que no se relaja

Otro padecimiento que afecta la micción y la función vesical es el esfínter externo que no se relaja. Este trastorno suele relacionarse con un retraso en la maduración, regresión del desarrollo, trastornos psicomotores o lesiones que provocan irritación local. Es posible que la relajación inadecuada del esfínter externo sea el resultado de ansiedad o depresión. Cualquier irritación local llega a producir espasmos del esfínter a través de información sensitiva aferente proveniente del nervio pudendo, que incluyen vaginitis, inflamación perineal e inflamación o irritación de la uretra. En los varones, la prostatitis crónica contribuye a deterioro de la relajación del esfínter externo.

Tratamiento de los trastornos de vejiga neurogénica

Los objetivos del tratamiento de los trastornos de vejiga neurogénica se enfocan en la prevención de la sobredistensión de la vejiga, las infecciones de vías urinarias y el daño renal potencialmente mortal, así como la reducción de los efectos sociales y psicológicos indeseables de este trastorno. Los métodos utilizados en el tratamiento de los trastornos de la vejiga neurogénica se

individualizan con base en el tipo de lesión neurológica de la que se trate; la información obtenida mediante la historia clínica, que incluyen la ingesta de líquidos; reporte u observación de los patrones de micción; presencia de otros problemas de salud; estudios urodinámicos cuando estén indicados; y la capacidad de la persona de participar en el tratamiento. Los métodos de tratamiento incluyen sondeo, entrenamiento de la vejiga, manipulación farmacológica de la función vesical y cirugía.

Sondeo. El sondeo comprende la inserción de una sonda de tamaño pequeño, de látex o silicona, dentro de la vejiga a través de la uretra. La sonda se inserta una sola vez para alivio temporal de la distensión vesical, se deja de manera permanente (es decir, una sonda de retención) o se inserta en forma intermitente. Con la sobredistensión aguda de la vejiga, por lo general no se saca más de 1 000 ml de orina cada vez. La teoría detrás de esta limitación es que si se quita más de esta cantidad en una sola vez se libera la presión sobre los vasos sanguíneo de la pelvis y se predispone a alteraciones en la función circulatoria.

Las sondas permanentes en ocasiones se utilizan cuando existe retención urinaria o incontinencia en personas enfermas o debilitadas, o cuando no son factibles los métodos conservadores o quirúrgicos de corrección de la incontinencia. El uso de las sondas vesicales permanentes en paciente con lesión de médula espinal ha mostrado producir varias complicaciones, que incluyen infecciones de vías urinarias, pielonefritis y litiasis renal. Debido a que las sondas ureterales a menudo producen irritación y lesión ureteral, se utilizan las sondas suprapúbidas en personas que requieren de drenaje prolongado con sonda vesicoureteral[13, 14].

El sondeo intermitente se emplea para el tratamiento de la retención urinaria o el vaciamiento incompleto secundario a diversos trastornos neurológicos u obstructivos[11]. Si se utilizan de manera adecuada, evita la sobredistensión de la vejiga y la irritación uretral, permite más libertad de actividad y proporciona una distensión periódica de la vejiga para evitar la atonía muscular. A menudo se utiliza con la manipulación farmacológica para lograr continencia. Cuando es posible, se aprende y se maneja como un procedimiento de autocuidado (es decir, el autosondeo intermitente).

Suele utilizarse un procedimiento aséptico para el autosondeo. Se lleva a cabo a intervalos de 3 h a 4 h para prevenir la sobredistensión de la vejiga. Los mejores resultados se obtienen si se permite que se acumulen sólo 300 ml a 400 ml en la vejiga entre sondeos. Si se sigue este plan, existe menos probabilidad de que ocurra disreflexia autónoma.

Reentrenamiento de la vejiga. El reentrenamiento de la vejiga difiere según el tipo de trastorno[15]. Los métodos utilizados para el reentrenamiento de la vejiga incluyen vigilancia del consumo de líquidos para prevenir las infecciones de vías urinarias y el control de la osmolalidad y el volumen de la orina, desarrollo de horarios de micción y la adopción de posturas corporales que faciliten la micción. El consumo adecuado de líquidos es necesario para evitar las infecciones de vías urinarias, cuyos efectos irritantes aumentan la irritabilidad vesical y el riesgo de incontinencia urinaria y daño renal. El consumo de líquidos debe balancearse para evitar la sobredistensión de la vejiga durante la noche. El desarrollo de horarios para orinar evita la sobredistensión de la vejiga. Los métodos utilizados para el reentrenamiento de la vejiga dependen del tipo de lesión que causó el trastorno[15]. En la vejiga neurogénica espástica se utilizan métodos diseñados para desencadenar el reflejo de la micción sacro y en la vejiga neurogénica flácida se utilizan los métodos manuales que aumentan la presión intravesical. La maniobra de Credé, que se utiliza con la persona en una posición sedente, consiste de la aplicación de presión con 4 dedos de una mano o ambas manos en el área suprapúbica como un medio de aumentar la presión intravesical. La maniobra de Valsalva (es decir, pujar mediante la exhalación con la glotis cerrada) aumenta la presión intraabdominal y ayuda al vaciamiento vesical. Esta maniobra se repite hasta que se vacía la vejiga. Para mejores resultados, la persona debe cooperar por completo con los procedimientos y, de ser posible, aprender a realizarlos en forma independiente.

Los métodos de biorretroalimentación son útiles para enseñar ciertos aspectos del control vesical. Implican el empleo de EMG o cistometría como una señal de retroalimentación para entrenar a una persona a controlar la función del esfínter externo o elevar la presión intravesical lo suficiente para superar la resistencia al flujo de salida.

Manipulación farmacológica. La manipulación farmacológica incluye el consumo de fármacos para alterar las propiedades contráctiles de la vejiga, disminuir la resistencia al flujo de salida del esfínter interno y relajar el esfínter externo. La utilidad del tratamiento farmacológico a menudo se evalúa durante los estudios cistométricos. Los fármacos antimuscarínicos, como oxibutinina, tolterodina y propantelina, disminuyen el tono del músculo detrusor y aumentan la capacidad de la vejiga en personas con disfunción de vejiga espástica[6]. Los fármacos colinérgicos que estimulan los receptores paracompáticos, como el betanecol, proporcionan aumento en el tono vesical y en ocasiones son útiles en el tratamiento sintomático de las formas más leves

de vejiga neurogénica flácida[6]. Los relajantes musculares, como el diazepam y baclofeno, se utilizan para disminuir el tono del esfínter externo.

Procedimientos quirúrgicos. Entre los procedimientos quirúrgicos utilizados en el manejo de la vejiga neurogénica están la esfinterotomía, reconstrucción del esfínter, resección nerviosa de los nervios reflejos sacros que causan espasticidad o del nervio pudendo que controla el esfínter externo y la derivación urinaria[11]. La derivación urinaria se hace mediante la creación de un asa ileal o del colon en la cual se anastomosan los uréteres; el extremo distal del asa se saca y se fija a la pared abdominal. Se realizan amplias investigaciones sobre los métodos para restablecer el control voluntario de las funciones de almacenamiento y evacuación de la vejiga a través del empleo de electrodos implantados.

Incontinencia urinaria

El Urinary Incontinence Guideline Panel de la Agency for Health Care Policy and Research definió la incontinencia urinaria como la pérdida involuntaria o fuga de orina[22]. La incontinencia urinaria es un problema frecuente, en particular en los adultos mayores, y las mujeres se ven afectadas 2 veces más que los varones[16].

La incontinencia es consecuencia de varias patologías. Es posible que ocurra sin que la persona se de cuenta o la persona sabe de su problema pero es incapaz de evitarlo. El Urinary Incontinence Guideline Panel identificó 4 tipos principales de incontinencia. La incontinencia de esfuerzo, la incontinencia de urgencia, la incontinencia por rebosamiento y la incontinencia mixta, la cual es una combinación incontinencia de esfuerzo y de urgencia[16]. En fechas recientes, se ha ampliado el término de *incontinencia de urgencia* para incluir la *vejiga hiperactiva* (VH) (es decir, vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia). Debe considerarse también otra categoría: la incontinencia funcional. Este tipo de incontinencia incluye a las personas que cognitivamente son incapaces de saber que necesitan orinar y por ello orinan siempre que su vejiga está llena. En la tabla 43-3 se resumen las características de la incontinencia de esfuerzo, la vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia, incontinencia por rebosamiento y la incontinencia funcional.

Incontinencia de esfuerzo

La incontinencia de esfuerzo es la pérdida involuntaria de orina durante la tos, la risa, estornudos o cuando se levantan objetos pesados que elevan la presión intraabdominal, que con frecuencia se debe a disfunción de lo músculos del piso pélvico[11, 17, 18]. Con la incontinencia de esfuerzo grave, cualquier esfuerzo o aumento en la presión de la vejiga conduce a fuga de orina.

TABLA 43-3 TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA INCONTINENCIA URINARIA

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Esfuerzo	Pérdida involuntaria de orina relacionada con actividades como toser, que aumentan la presión intraabdominal
Vejiga hiperactiva/ incontinencia de urgencia	Urgencia y frecuencia relacionada con la hiperactividad del músculo detrusor; implica o no la pérdida involuntaria de orina
Por rebosamiento	Pérdida involuntaria de orina cuando la presión intravesical supera la presión uretral máxima en ausencia de actividad del detrusor
Funcional	Falta de función cognitiva para ir al baño o en un cómodo, lo que provoca micción espontánea

En las mujeres, el ángulo entre la vejiga y la uretra proximal posterior (es decir, la unión uretrovesical) es importante para la continencia (figura 43-5). Durante la primera etapa de la micción, este ángulo se pierde conforme la vejiga desciende. En las mujeres, la disminución del tono muscular relacionado con el envejecimiento normal, los partos o procedimientos quirúrgicos causan debilidad de los músculos del piso pélvico y provocan incontinencia de esfuerzo al obliterar el importante ángulo uretrovesical posterior. En estas mujeres, la pérdida del ángulo uretrovesical posterior, el descenso del cuello de la vejiga y su cambio a la forma de un embudo, su rotación hacia atrás y hacia abajo, colocan a la vejiga y la uretra en la posición anatómica para la primera etapa de la micción. Así, cualquier actividad que cause una presión hacia abajo sobre la vejiga es suficiente para permitir el

escape involuntario de la orina.

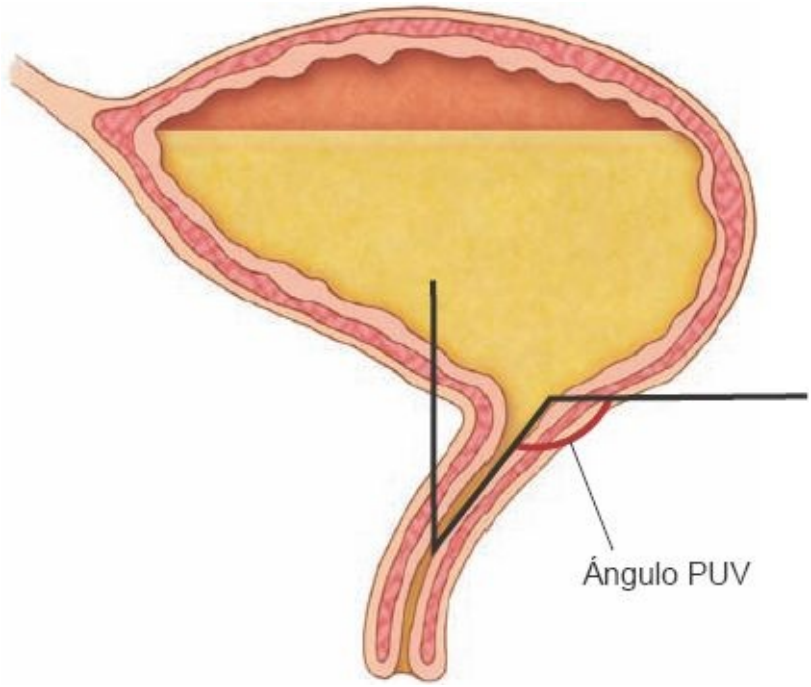


FIGURA 43-5 • Ángulo uretrovesical posterior (UVP) normal de 90 a 100 grados. En presencia de un ángulo UVP normal, los cambios repentinos de presión intraabdominal se transmiten de manera óptima a todos los lados de la uretra proximal, asegurando que la presión intrauretral siga siendo más alta que la presión intravesical. La pérdida del ángulo UVP provoca el desplazamiento del cuello de la vejiga hasta la porción más declive de la vejiga, lo que evita la transmisión igual del aumento repentino de la presión intraabdominal.

Otra causa de incontinencia de esfuerzo es la insuficiencia uretral intrínseca, la cual se debe a debilidad congénita del esfínter, como en el caso de mielomeningocele. Es posible también que sea adquirida como resultado de traumatismo, irradiación o lesiones en la médula sacra. La incontinencia de esfuerzo en los varones se presenta como resultado de un defecto congénito o por traumatismo o cirugía de la salida de la vejiga como ocurre en la prostatectomía[17]. La disfunción neurológica, como ocurre con el deterioro de la inervación simpática del cuello de la vejiga, el deterioro de la inervación del nervio pélvico al esfínter intrínseco o el deterioro de la inervación del nervio pudendo al esfínter externo son también factores contribuyente[19, 20].

La incontinencia de esfuerzo es prevalente en las mujeres, en especial en las mayores de 60 años de edad. De hecho, cerca del 86% de las mujeres mayores de 60 años de edad presenta cierto grado de incontinencia de esfuerzo[21]. Sin embargo, sólo el 47% de estas mujeres acude con el médico a pedir ayuda para su incontinencia[21]. Debido al gran número de mujeres que

presentan incontinencia de esfuerzo, Muller[21] propone que los médicos y el personal de salud realicen iniciativas masivas de educación de la salud para ayudar a mujeres y varones en la prevención o corrección de la incontinencia de esfuerzo.

Vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia

El Urinary Incontinence Guideline Panel definió la incontinencia de urgencia como la pérdida involuntaria de orina relacionada con un fuerte deseo de orinar (urgencia)[16]. Para ampliar el número y tipos de pacientes elegibles para estudios clínicos, la Food and Drug Administration adoptó el término *vejiga hiperactiva* para describir el síndrome clínico que se caracteriza no sólo por incontinencia de urgencia sino porque además presenta frecuencia, disuria y nicturia[22]. La International Continence Society define la vejiga hiperactiva como la presencia de contracciones vesicales involuntarias durante el llenado y mientras la persona intenta inhibir la micción[23, 24]. Aunque la vejiga hiperactiva a menudo se relaciona con incontinencia de urgencia, es posible que se presente sin incontinencia. Cerca del 16% de las mujeres y el 17% de los varones mayores de 40 años de edad en Estados Unidos tienen VH[25]. A pesar de la cobertura de los medios sobre la vejiga hiperactiva y los avances en el tratamiento, muchas personas sufren en silencio, probablemente debido a que tienen vergüenza o piensan que es una consecuencia inevitable del envejecimiento.

Los síntomas de la vejiga hiperactiva, los cuales son causados por contracciones vesicales involuntarias durante el llenado, en ocasiones se presentan solos y en otras en alguna combinación, y constituyen la vejiga hiperactiva cuando ocurren en ausencia de otros procesos patológicos[24]. Sin importar la causa primaria de la vejiga hiperactiva, se cree que 2 tipos de mecanismos contribuyen a su sintomatología: los que afectan el SNC y el control neural de la sensación y vaciamiento vesical (neurogénico) y los que afectan al músculo liso de la vejiga misma (miogénico)[24, 25].

La teoría neurogénica de la vejiga hiperactiva postula que el SNC funciona como un interruptor de encendido y apagado del circuito del control voluntario de la función vesical. Por lo tanto, el daño a las vías inhibidoras del SNC desencadena la hiperactividad vesical debido a reflejos de micción no controlados. Las causas neurogénicas de la vejiga hiperactiva incluyen accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. Otras causas neurogénicas de vejiga hiperactiva incluyen aumento en la sensibilización de los nervios aferentes que perciben el llenado vesical o

aumento en la sensibilidad de los nervios eferentes que producen el vaciamiento de la vejiga.

Se piensa que las causas biogénicas de la vejiga hiperactiva son el resultado de cambios en las propiedades del músculo liso de la vejiga misma. Un ejemplo es la vejiga hiperactiva relacionada con la obstrucción de la salida de la vejiga. Se tiene la hipótesis de que el aumento sostenido de la presión intravesical que ocurre con la obstrucción de la salida causa una destrucción parcial de las terminaciones nerviosas que controlan la excitabilidad vesical[24]. Esta denervación parcial provoca un aumento en la excitabilidad de las células musculares individuales. El resultado es urgencia y frecuencia de la micción debido a las contracciones vesicales espontáneas provocadas por la hiperexcitabilidad del músculo detrusor. Los trastornos de la estructura y excitabilidad del músculo detrusor ocurren también como resultado del proceso de envejecimiento o padecimientos como la diabetes mellitus[26]. Los síntomas de vejiga hiperactiva suelen exagerarse por el vaciamiento incompleto de la vejiga, un acompañante frecuente de la vejiga hiperactiva.

Incontinencia por rebosamiento

La incontinencia por rebosamiento es una pérdida involuntaria de orina que ocurre cuando la presión intravesical supera la presión uretral máxima debido a la distensión vesical en ausencia de actividad del detrusor[11]. Ocurre con retención de orina debida a lesiones del sistema nervioso u obstrucción del cuello de la vejiga. Con este tipo de incontinencia, la vejiga está distendida y salen pequeñas cantidades de orina, por lo general, durante la noche. En los varones, una de las causas más frecuentes de incontinencia obstructiva es el crecimiento de la glándula prostática. Otra causa que a menudo se pasa por alto es la impacción fecal (es decir, heces secas y duras en el recto). Cuando se forma un bolo grande de heces en el recto, empuja contra la uretra y bloquea el flujo de orina.

Incontinencia funcional

La incontinencia funcional es el término que a menudo se da al tipo de incontinencia que causa problemas a una persona que intenta utilizar el baño cuando siente necesidad de orinar.

Este tipo de incontinencia en ocasiones es causada por factores fuera de las vías urinarias, como la incapacidad de localizar, llegar o recibir ayuda para encontrar el sitio adecuado para orinar. Esto es un problema particular para los adultos mayores, quienes tienen problemas de movilidad y destreza manual

o se encuentran en sitios que no les son familiares. Ocurre cuando una persona no puede encontrar o llegar al baño o manipular la ropa con suficiente rapidez. La mala agudeza visual contribuye al problema. En ocasiones la persona tiene vergüenza de ir al baño en frente de otras personas, en particular cuando el momento no parece oportuno, lo que provoca un retraso en el vaciamiento de la vejiga y esto conduce a incontinencia. El tratamiento con fármacos como diuréticos causa que la vejiga se llene con más rapidez de lo usual, lo que dificulta llegar al baño a tiempo si existe algún problema de movilidad o si el baño está ocupado. La sedación nocturna causa que la persona dormida no perciba la señal que normalmente la despertaría y le permitiría levantarse a vaciar la vejiga y evitar mojar la cama.

Otras causas de incontinencia

Otras causas de incontinencia incluyen la disminución de la elasticidad o capacidad de distensión de la vejiga. Esta condición anómala de la vejiga es el resultado de radioterapia, cirugía radical pélvica o cistitis intersticial. Muchas personas con este trastorno tienen urgencia intensa relacionada con la hipersensibilidad vesical por la pérdida de elasticidad de la vejiga, de manera que un pequeño aumento en el volumen de la vejiga o de la función del detrusor causa una elevación brusca en la presión vesical y urgencia intensa.

La incontinencia ocurre como un fenómeno transitorio y corregible o tal vez no sea totalmente corregible y ocurra con diversos grados de frecuencia. Entre las causas transitorias de incontinencia urinaria están las infecciones recurrente de las vías urinarias; medicamentos que alteran la función vesical o la percepción del llenado de la vejiga y la necesidad de orinar; los diuréticos y padecimientos que aumentan el llenado de la vejiga; la impacción fecal, la movilidad restringida, y los estados confusionales o disfunción cognitiva.

Diagnóstico

La incontinencia urinaria no es una enfermedad sino un síntoma con muchas posibles causas. Como síntoma requiere de una investigación completa para establecer su causa[11]. Esto suele lograrse a través de una historia clínica completa, exploración física minuciosa, pruebas en sangre y examen general de orina. Un registro de micción (es decir, un diario para determinar la frecuencia, horario y cantidad de micciones), así como otros factores relacionados con la incontinencia. Debido a que muchos fármacos afectan la función de la vejiga, es esencial hacer un interrogatorio acerca de los medicamentos. El cálculo del volumen ORPM se recomienda para todas las

personas con incontinencia. La prueba del esfuerzo provocador se hace cuando se sospecha incontinencia de esfuerzo. Esta prueba se hace con la persona relajada y luego se le pide que tosa vigorosamente mientras el examinador observa si hay pérdida de orina. La prueba suele hacerse en posición de litotomía; si no se observa fuga, se repite en posición de pie[18]. Los estudios urodinámicos en ocasiones son necesarios ya que proporcionan información acerca de las presiones urinarias y la velocidad del flujo urinario.

Tratamiento

El tratamiento o manejo depende del tipo de incontinencia, problemas de salud acompañantes y la edad de la persona. Incluye medidas conductuales (p. ej., ejercicios del piso pélvico) medidas farmacológicas, corrección quirúrgica de los trastornos de relajación pélvica relacionada con la incontinencia de esfuerzo y, cuando no es posible controlar el flujo de orina, dispositivos sin sonda que obstruyen el flujo de orina o la recolectan conforme sale[11, 17]. Las sondas permanentes, aunque son una solución para el problema de incontinencia urinaria, suelen considerarse sólo después de que todos los otros métodos de tratamiento han fallado. En algunos tipos de incontinencia, como la relacionada con lesión de médula espinal o mielomeningocele, el autosondeo proporciona el mejor medio para controlar la eliminación de orina.

Medidas conductuales. Los métodos conductuales incluyen el manejo de líquidos, micción provocada o por horario, ejercicios del piso pélvico, reentrenamiento vesical y ayuda para ir al baño. El reentrenamiento vesical y las técnicas de biorretroalimentación buscan reestablecer el control cortical sobre la función vesical al hacer que la persona ignore la urgencia y responda sólo a las señales corticales durante las horas de vigilia[15]. Las técnicas de ayuda para ir al baño son técnicas dependientes del cuidador que se utilizan para tratar a las personas con disfunción cognitiva y motora.

Los ejercicios de tensión de músculos de la pelvis en ocasiones son efectivos en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo[16, 17]. Estos ejercicios del piso pélvico los recomendó por primera vez Kegel y con frecuencia se denominan *ejercicios de Kegel*[27]. Se fortalecen 2 grupos de músculos: los de la parte posterior del piso pélvico (es decir, los músculos que se utilizan para contraer el ano y controlar la evacuación) y los músculos de la porción anterior del piso pélvico (es decir, los músculos que se utilizan para detener el flujo de orina durante la micción). Al aprender estos ejercicios, la

mujer se concentra en la identificación de los grupos musculares y aprende la forma de controlar la contracción. Una vez logrado esto, empieza un programa de ejercicios que consiste en contraer lentamente los músculos, primero los de enfrente y después hacia atrás, mientras se cuenta hasta 4 y luego relajarlos. Los ejercicios se pueden hacer en posición sentada o de pie, y suelen realizarse en repeticiones de 10, 3 veces al día. Es posible utilizar un cono vaginal, un dispositivo semejante a un tampón, para mejorar los beneficios del ejercicio. Se coloca el cono en la vagina y se le dan instrucciones a la mujer de sostenerlo en el sitio mediante la contracción de los músculos internos adecuados[18 a 21, 27, 28].

Tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico está encaminado a usar fármacos para alterar los mecanismos fisiológicos que contribuyen a las causas neurogénicas o biogénicas de la incontinencia[6]. Incluyen el consumo de medicamentos que aumentan el tono del esfínter en la incontinencia de esfuerzo, disminuir la hiperactividad del músculo detrusor en la vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia o aliviar la obstrucción del flujo de salida en la incontinencia por rebosamiento.

Los agentes agonistas α-adrenérgicos, como la pseudoefedrina, aumentan la relajación simpática del músculo detrusor y el tono del esfínter interno y se utilizan en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo. Los antidepresivos tricíclicos (en particular el clorhidrato de imipramina) son útiles para facilitar el almacenamiento de la orina debido a que disminuyen la contractilidad vesical y aumentan la resistencia de la salida. Aunque estos medicamentos tienen un efecto anticolinérgico débil en el músculo liso, se ha postula en fechas recientes que sus efectos beneficiosos tal vez sean causados por un aumento en la actividad de la serotonina (debido al bloqueo de la captación) en el SNC. Esto implica una inhibición directa de las vías excitadoras normales o depresión de la actividad neural ascendente aferente. Se cree que la duloxetina, un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina, aumenta el tono del esfínter externo mediante la estimulación de los receptores de serotonina 2 y de los receptores α-adrenérgicos motores pudendos[6]. Debido a que con la imipramina y otros antidepresivos tricíclicos en ocasiones ocurren efectos secundarios graves, (p. ej., efectos en el SNC, hipotensión postural, arritmias cardíacas), estos fármacos deben consumirse con precaución.

La acetilcolina es el neurotransmisor que media la contracción del detrusor en la vejiga hiperactiva. Por lo tanto, para suprimir estas contracciones se consumen medicamentos anticolinérgicos. Algunos de los fármacos antimuscarínicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina, trospium,

darifenacina, solifenacina) tienen mayor selectividad para los receptores muscarínicos M_3 y producen menor efectos secundarios que algunos de los fármacos más viejos (p. ej., hiosciamina, propantelina)[6]. Todas las sustancias anticolinérgicas tienen efectos secundarios molestos. Aunque la boca seca es el más frecuente, es posible que ocurran estreñimiento, reflujo gastroesofágico, visión borrosa, retención urinaria y efectos conductuales[6]. El consumo de presentaciones de liberación controlada (p. ej., oxibutinina, atolterodina) o parches transdérmicos (p. ej, oxibutinina) reducen aunque no eliminan por completo los efectos secundarios. La inyección de toxina botulínica (BTX-A) dentro de la vejiga se introdujo en fechas recientes como un tratamiento alternativo para personas con vejiga hiperactiva que no responden a los fármacos anticolinérgicos o que no toleran sus efectos secundarios[16].

El principal tratamiento para la incontinencia por rebosamiento que resulta de la hipertrofia prostática benigna es la liberación de la obstrucción del flujo de salida. El tratamiento con bloqueadores α-adrenérgicos se basa en la hipótesis de que las manifestaciones clínicas de la hiperplasia prostática son causadas en parte por la contracción del músculo liso prostático mediada por α_1-adrenérgica, lo que provoca la obstrucción de la salida de la vejiga. La obstrucción de la salida de la vejiga contribuye su llenado excesivo y a la contracción de gran volumen o frecuencia de micción que provoca vaciamiento vesical incompleto. Los antagonistas α-adrenérgicos como alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina son opciones de tratamiento para los varones con síntomas de hiperplasia prostática[6]. Los efectos adversos principales del tratamiento con bloqueador α-adrenérgico son hipotensión ortostática, fatiga, problemas de eyaculación y congestión nasal.

Tratamiento quirúrgico de la incontinencia de esfuerzo. La intervención quirúrgica se considera cuando otros métodos de tratamiento han sido ineficaces. Se utilizan 3 tipos de procedimientos quirúrgicos: los procedimientos que aumentan la resistencia de la salida, los que disminuyen la inestabilidad del músculo detrusor o los que eliminan la obstrucción del flujo de salida para reducir la incontinencia por rebosamiento y la inestabilidad del músculo detrusor. Un procedimiento de invasión mínima para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo es la inyección periuretral de un fármaco formador de volumen[20]. Estos fármacos requieren de varias sesiones de tratamiento para lograr una cura[20].

Medidas de manejo mediante dispositivo sin sonda. Existen 2 tipos de

dispositivos sin sonda que se utilizan en el manejo de la incontinencia urinaria: uno obstruye el flujo y el otro recoge la orina conforme sale. La obstrucción del flujo de orina se logra mediante la compresión de la uretra o la estimulación de la contracción de los músculos del piso pélvico. Existen pinzas penianas que ocluyen la uretra sin obstruir la circulación sanguínea al pene. Las pinzas deben quitarse cada 3 h para vaciar la vejiga y es posible que ocurran complicaciones como erosiones penianas y uretrales si las pinzas se utilizan de manera incorrecta. En las mujeres, la compresión de la uretra suele realizarse mediante dispositivos intravaginales.

Existen esfínteres artificiales implantados quirúrgicamente para varones y mujeres. Estos dispositivos consisten de un manguillo inflable que rodea la uretra proximal, y se conecta mediante mangueras a un reservorio de líquido implantado y un bulbo de inflado. Al presionar el bulbo, que se coloca dentro del escroto en los varones, se infla el manguillo. Se vacía de manera similar.

Cuando no es posible evitar la incontinencia urinaria, se utilizan diversos tipos de dispositivos de recogida urinaria o apósitos de protección. A los varones se les ajustan dispositivos de recolección (es decir, orinales de condón o vaina) que se usan sobre el pene y se conectan a un contenedor junto a la cama o fijado al cuerpo. No existen dispositivos externos de recolección efectivos para las mujeres. Por lo general, se utilizan pantalones y apósitos. Existen bolsas para goteo (varones) y apósitos (mujeres) en los cuales la orina se transforma en un gel que no escurre, para el goteo ocasional pero no son adecuados para cantidades considerables.

PUNTOS CLAVE

INCONTINENCIA

- La incontinencia representa la pérdida involuntaria de orina debida a un aumento en las presiones vesicales (vejiga hiperactiva con incontinencia de urgencia o incontinencia por rebosamiento) o una disminución de la capacidad del esfínter vesicouretral de evitar el escape de la orina (incontinencia de esfuerzo).

Necesidades especiales de los adultos mayores

La incontinencia urinaria es un problema frecuente en los adultos mayores, tanto varones como mujeres[26]. La incontinencia aumenta el aislamiento social,

con frecuencia conduce a la institucionalización de los adultos mayores y predispone a infecciones e irritaciones de la piel. El costo económico y social de la incontinencia es impactante.

Muchos factores contribuyen a la incontinencia en los adultos mayores, varios de los cuales son factibles de alterarse. La capacidad general de la vejiga se reduce, al igual que la presión del cierre uretral[11]. La función del músculo detrusor tiende también a declinar con el envejecimiento. Por ello existe una tendencia hacia una reducción en la fuerza de la contracción de la vejiga y un deterioro en el vaciamiento que conduce a mayor volumen de ORPM[11]. Se ha propuesto que muchos de estos cambios se deben a cambios degenerativos del músculo detrusor en vez de cambios neurológicos, como se pensó alguna vez. La combinación de contracción involuntaria del detrusor (hiperactividad del detrusor) que lleva a incontinencia de urgencia, junto con la función contráctil deteriorada, conduce a un vaciamiento incompleto de la vejiga. La incontinencia de urgencia es el tipo de incontinencia más frecuente en los varones mayores. En cerca del 50% de estos varones se encuentra hiperactividad del detrusor. La urgencia para orinar llega, sin advertencia, acompañada de una contracción incontrolable del detrusor y causa incontinencia[25].

Además la edad avanzada a menudo provoca movilidad restringida, se ingiere un creciente número de medicamentos, enfermedades concurrentes, infección e impacción fecal, todo lo cual llega a precipitar incontinencia urinaria[26]. Muchos adultos mayores presentan nicturia y tienen también dificultad para llegar a tiempo al baño. En ocasiones, la causa es la artritis que dificulta la deambulación o quitarse la ropa, o una mala agudeza visual que ocasiona que los viajes al baño sean inseguros, en especial en un ambiente nuevo con el que no se está familiarizado.

Los medicamentos prescritos para otros problemas de salud evitan en ocasiones que una vejiga sana siga funcionando de manera normal[6]. Los diuréticos potentes de acción rápida se conocen por su capacidad de causar incontinencia de urgencia. La disminución de la percepción de sed o el acceso limitado a los líquidos predispone a estreñimiento con obstrucción uretral e incontinencia por rebosamiento y a orina concentrada e infectada, lo cual aumenta la excitabilidad vesical. Los fármacos, como hipnóticos, tranquilizantes y sedantes, interfieren con la inhibición consciente de la micción, lo que conduce a incontinencia de urgencia. Los diuréticos, en particular en los adultos mayores, aumentan el flujo urinaria y contribuyen a la incontinencia, en especial en las personas con disminución de la capacidad

vesical y quienes tienen dificultad para llegar al baño.

Diagnóstico y tratamiento. Al igual que con la incontinencia urinaria en las personas jóvenes, la incontinencia en los adultos mayores requiere de una historia clínica y exploración física completa para determinar la causa del problema. Es importante una historia de micción. Un diario de micciones proporciona un medio para que la persona proporcione información objetiva acerca del número de visitas al baño, el número de apósitos que utiliza e incluso el volumen de orina eliminado. Un historial de medicamentos es también importante debido a que algunos medicamentos afectan la función de la vejiga[6].

Existen muchos padecimientos neurológicos que predisponen a la incontinencia urinaria. Las causas transitorias y a menudo tratables de la incontinencia urinaria en los adultos mayores se recuerdan mejor con la mnemotecnia DIAPPERS que corresponden a las siglas en inglés de *D,* **d**emencia; *I,* **i**nfección (urinaria o vaginal); *A,* vaginitis **a**trófica; *P,* agentes (***p****harmaceutical*) farmacológicos; *P,* causas **p**sicológicas; *E,* padecimientos **e**ndocrinos (diabetes); *R,* movilidad **r**estringida, y *S,* impacción fecal (***s****tool*)[29]. Estas 8 causas transitorias de incontinencia deben identificarse y tratarse antes de que se consideren otras opciones.

El tratamiento comprende cambios en el ambiente físico de manera que el adulto mayor llegue al baño con más facilidad o quitarse la ropa con más rapidez. El entrenamiento del hábito con un horario regular para ir al baño, por lo general cada 2 h a 4 h, es a menudo efectivo. Muchos adultos mayores que orinan con un horario regular les es posible aumentar en forma gradual el intervalo entre las idas al baño al tiempo que mejoran su capacidad de suprimir la inestabilidad vesical. El plan de tratamiento en ocasiones requiere de cambios dietéticos para evitar el estreñimiento o un plan para promover el consumo adecuado de líquidos para asegurar el llenado de la vejiga y evitar la estasis urinaria y las infecciones sintomáticas de vías urinarias.

EN RESUMEN

Las alteraciones en la función de la vejiga incluyen la obstrucción

urinaria con retención de orina, la vejiga neurogénica y la incontinencia urinaria con la pérdida involuntaria de orina. La retención urinaria ocurre cuando se obstruye el flujo de salida de la orina desde la vejiga debido a obstrucción uretral o a innervación inadecuada de la vejiga. La obstrucción uretral causa irritabilidad vesical, hipertrofia del músculo detrusor, formación de trabéculas y divertículos el desarrollo de hidrouréteres y, con el tiempo, insuficiencia renal.

La vejiga neurogénica es causada por la interrupción en la innervación de la vejiga. Esto provoca disfunción de vejiga espástica causada por la incapacidad de la vejiga de llenarse o por disfunción de vejiga flácida por la incapacidad de la vejiga de vaciarse. La disfunción de la vejiga espástica suele ser el resultado de lesiones neurológicas por arriba del nivel del centro del reflejo de la micción; la disfunción de la vejiga flácida es provocada por

lesiones en el nivel de los reflejos de la micción sacros o la inervación periférica de la vejiga. Un tercer tipo de trastorno neurológico implica un esfínter externo que no se relaja.

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina en cantidades suficientes como para que sea un problema. Se manifiesta como incontinencia de esfuerzo, en la cual la pérdida de orina ocurre como resultado de toser, estornudar, reírse o levantar algo pesado; la vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia se caracteriza por la urgencia, frecuencia y nicturia relacionada con la contracción de una vejiga hiperactiva; o la incontinencia por rebosamiento, la cual ocurre cuando la presión intravesical supera la presión máxima uretral debido a la distensión vesical. Otras causas de incontinencia incluyen una vejiga pequeña, contraída o condiciones ambientales que dificultan el acceso a instalaciones sanitarias

adecuadas, lo que se denomina incontinencia funcional.

El diagnóstico suele lograrse mediante una historia clínica minuciosa (que incluya un registro de micción y un historial completo de fármacos), exploración física, pruebas en sangre y examen general de orina, así como en algunos casos estudios urodinámicos. Los métodos de tratamiento incluyen la corrección de la causa subyacente, como la eliminación de la obstrucción debida a hiperplasia prostática; métodos conductuales que se enfoquen en el entrenamiento de la vejiga y el hábito y ejercicio que mejoren la función del piso pélvico; métodos farmacológicos que mejoren el tono de la vejiga y el esfínter externo; tratamiento quirúrgico; dispositivos sin sonda; y el empleo de sondas y dispositivos de recogida de orina. La incontinencia urinaria es un problema frecuente en los adultos mayores. Muchos factores, que incluyen problemas de salud, medicamentos,

cambios en la estructura y función de la vejiga contribuyen a la incontinencia en los adultos mayores. Como se señaló renglones arriba, la mnemotecnia DIAPPERS por las siglas en inglés que corresponden a *D,* de **d**emencia; *I,* **i**nfección (urinaria o vaginal); *A,* vaginitis **a**trófica; *P,* agentes (***p****harmaceutical*) farmacológicos; *P,* causas **p**sicológicas; *E,* padecimientos **e**ndocrinos (diabetes), *R* movilidad **r**estringida y *S* impacción fecal (***s****tool*) enfatiza las causas transitorias y a menudo tratables de la incontinencia en los adultos mayores.

CÁNCER DE VEJIGA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Analizar la diferencia entre el cáncer de vejiga superficial y el invasor en términos de compromiso vesical, extensión de la enfermedad y pronóstico.
- Decir cuál es el signo más frecuente de cáncer de vejiga.

El cáncer de vejiga es la forma más frecuente de cáncer en vías urinarias en Estados Unidos, causa 70 530 casos nuevos y 14 680 muertes cada año[30]. Los afroamericanos tienen sólo la mitad del riesgo de padecer cáncer de vejiga que

los estadounidenses de origen europeo caucásicos, y los varones se diagnostican con más frecuencia que las mujeres. Cerca del 90% de las personas con cáncer de vejiga es mayor de 55 años de edad[30].

El cáncer de vejiga más frecuente es el derivado de las células de transición (urotelio) que revisten la vejiga, de manera que en ocasiones se le denomina carcinoma urotelial[30]. Estos tumores van desde no invasivos de bajo grado hasta tumores de alto grado que invaden la pared de la vejiga y metastatizan con frecuencia[30]. Los tumores de bajo grado, los cuales en ocasiones recidivan después de resección, tienen un pronóstico excelente, ya que sólo un pequeño número progresa a tumores de alto grado[30]. Existen otros 3 tipos de cáncer de vejiga: el carcinoma espinocelular, que es raro y por lo general invasor; el adenocarcinoma, que es también raro y altamente metastásico; y el carcinoma de células pequeñas, que es el más raro de todos los tipos[30].

Etiología y fisiopatología

Aunque se desconoce la causa del cáncer de vejiga, la evidencia indica que su origen está relacionado con influencias locales, como cancerígenos que se excretan en orina y se almacenan en la vejiga. Éstos incluyen productos de desintegración de aminas aromáticas que se utilizan en la industria de los tintes y los productos que se utilizan en la manufactura de hule, textiles, pinturas, químicos y petróleo[30, 31]. El tabaquismo merece también atención, ya que fumar es una condición que está altamente correlacionado con cáncer de la vejiga. Las infecciones crónicas de la vejiga y la litiasis vesical también aumentan el riesgo de cáncer de vejiga.

Manifestaciones clínicas

El signo más frecuente de cáncer de vejiga es hematuria indolora[32, 33]. La hematuria macroscópica es un signo de presentación en la mayoría de las personas con la enfermedad y la hematuria microscópica se presenta en la mayoría de las otras. En ocasiones la hematuria se acompaña de frecuencia, urgencia y disuria. Debido a que la hematuria a menudo es intermitente, el diagnóstico en ocasiones se retrasa. Se recomienda la citología en orina en forma periódica para todas las personas en alto riesgo de desarrollar cáncer de vejiga debido a exposición a cancerígenos de vías urinarias. La invasión

ureteral que conduce a nefropatía bacteriana y obstructiva, y la diseminación del cáncer son las posibles complicaciones y las causas finales del fallecimiento. El pronóstico depende del grado histológico del cáncer y la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Diagnóstico y tratamiento

Dado que el cáncer de vejiga es uno de los 10 cánceres diagnosticados con más frecuencia en Estados Unidos, es razonable comprender la necesidad de una detección temprana de hematuria en busca de cáncer de vejiga, en especial en personas con factores de alto riesgo como antecedente de tabaquismo, antecedentes familiares de cáncer de vejiga, exposición a químicos, sexo masculino y edad mayor de 55 años[32].

Los métodos diagnósticos incluyen estudios citológicos, urografía excretora, cistoscopia y biopsia. Ecografía, TC y IRM se utilizan como auxiliares para la estadificación del tumor. Los estudios citológicos realizados en tejidos obtenidos mediante biopsia o células provenientes de lavados vesicales se utilizan para detectar la presencia de células malignas[11]. Una técnica denominada *citometría de flujo* es útil para hacer estudios de detección en personas en alto riesgo de la enfermedad y para vigilar los resultados del tratamiento. En la citometría de flujo, la interacción entre los fluorocromos o tintas con ácido desoxirribonucleico (ADN) causa emisiones de luz de alta intensidad similares a las producidas por un láser[31]. La citometría de flujo se lleva a cabo en especímenes de biopsia, lavados vesicales o preparaciones citológicas[11].

El tratamiento del cáncer de vejiga depende del grado de la lesión y la salud de la persona. La resección endoscópica suele hacerse con propósitos diagnósticos y es posible utilizarla como tratamiento para lesiones superficiales. La diatermia (es decir, electrocauterio) su utiliza para la eliminación de tumores. La resección quirúrgica segmentaria se utiliza para quitar una lesión única grande. Cuando el tumor es invasor, el tratamiento de elección es la cistectomía con resección de los ganglios linfáticos pélvicos. En los varones a menudo se extirpan también la próstata y las vesículas seminales. La cistectomía requiere de derivación urinaria, un reservorio alternativo, que suele crearse a partir del íleon (p. ej., un asa ileal) que está diseñada para recolectar la orina. Tradicionalmente, la ileostomía drena orina en forma continua hacia un dispositivo de recogida externo.

Aunque se han utilizado varios fármacos quimioterapéuticos en el

tratamiento del cáncer de vejiga, no se ha establecido ningún régimen quimioterapéutico para la enfermedad. Un protocolo primario para el cáncer de vejiga diagnosticado en forma temprana ha tenido éxito inicial pero no existe un protocolo secundario en este momento[33]. Tal vez revista más importancia el empleo creciente de quimioterapia intravesical, en la cual se instila el fármaco citotóxico directamente dentro de la vejiga, con lo que se evitan los efectos secundarios del tratamiento sistémico. Es posible instilar estos fármacos de forma profiláctica, después de la resección quirúrgica de todo el tejido tumoral demostrable o terapéuticamente, en presencia de enfermedad residual. Entre los fármacos quimiotrapéuticos utilizados con este propósito se encuentran la tiotepa, la mitomicina C y la doxorrubicina[6]. La administración intravesical de la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), hecha con una cepa de *Mycobacterium bovis* que antes se utilizaba para proteger contra la tuberculosis, causa una reducción importante en la tasa de recaídas y prolonga el intervalo sin recaídas en personas con cáncer *in situ*[33]. Se piensa que la vacuna actúa como un estimulador inespecífico de inmunidad mediada por células. No se sabe si los efectos de la BCG son inmunitarios o incluyen un componente de toxicidad directa. Existen varias cepas de este agente y no se sabe cuáles cepas son las más activas y las menos tóxicas. Existen también fármacos inhibidores de la angiogénesis tumoral e inhibidores del factor de crecimiento epidérmico que parece efectivo contra el cáncer de vejiga[33].

EN RESUMEN

El cáncer de vejiga es la causa más frecuente de cáncer de vías urinarias en Estados Unidos. Los cánceres de vejiga caen en 2 principales grupos: tumores no invasores de bajo grado y tumores invasores de alto grado que están relacionados con

metástasis y un peor pronóstico. Aunque se desconoce la causa del cáncer de vejiga, la evidencia indica que los cancerígenos excretados en orina desempeñan algún papel, la hematuria microscópica y macroscópica indolora son los signos más frecuentes de presentación del cáncer de vejiga. Los métodos utilizados en le tratamiento del cáncer de vejiga dependen del grado citológico del tumor y el grado de invasión de la lesión. Los métodos incluyen la resección quirúrgica del tumor, radioterapia y quimioterapia. En muchos casos se instilan los fármacos quimiotrapéuticos o inmunoterapétuicos directamente dentro de la vejiga, con lo que se evitan los efectos secundarios de los tratamientos sistémicos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 23 años de edad se encuentra en recuperación después de la fase aguda de lesión de médula espinal cervical (C6) con pérdida completa de la función motora y sensitiva por debajo del

nivel de la le sión. Presenta contracciones espásticas con micción involuntaria e incompleta. Los estudios urodinámicos revelan contracción espástica del esfínter externo con retención urinaria y elevadas presiones vesicales.

A. Explique la razón de la micción involuntaria y el vaciamiento incompleto de la vejiga a pesar de las elevadas presiones vesicales.

B. ¿Cuáles son las posibles complicaciones relacionadas con la sobredistensión y la presión elevada dentro de la vejiga?

2. Una mujer de 66 años de edad se queja de fuga de orina al toser, estornudar, reírse o situarse en cuclillas.

A. Explique la fuente del problema de esta mujer.

B. Uno de los tratamientos recomendados para la incontinencia de esfuerzo es practicar los ejercicios de Kegel, los cuales se enfocan en el fortalecimiento de los músculos del piso pélvico. Explique en qué forma estos ejercicios contribuyen al control de la fuga de orina en las mujeres con incontinencia de esfuerzo.

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form, human function: Essentials of anatomy & physiology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
4. Andersson K. -E., Arner A. (2004). Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. *Physiology Review* 84, 935–986.
5. Ouslander J. G. (2004). Management of overactive bladder. *New England Journal of Medicine* 350, 786–799.
6. Woo T. M., Wynne A. L. (2011) *Pharmacotherapeutics for nurse practitioner prescribers* (3rd ed.). Philadelphia, PA: F A Davis.
7. Kay G. G., Abou-Donia M. B., Messer W. S., et al. (2005). Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential side effects on cognitive function. *Journal of American Geriatric Society* 53(12), 2195–2201.
8. Greydanus D. E., Patel D. R., Reddy V. N. (Eds.) (2010). *Handbook of clinical pediatrics: An update for the ambulatory pediatrician.* River Edge, NJ: World Scientific Publishing.
9. Elder J. S. (2007). Voiding dysfunction. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 2249–2253). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
10. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Tanagho E. A., McAninch J. W. (Eds.) (2008). *Smith's general urology* (17th ed.). New York, NY: McGraw Hill.
12. Krassioukov A., Warburton D. E., Teasell R., et al. (2009). A systematic review of the autonomic

dysreflexia after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 90(4), 682–695.
13. Katsumi H. K., Kalisvaart J. F., Ronningen L. D., et al. (2010). Urethral versus suprapubic catheter: Choosing the best bladder management for male spinal cord injury patients with indwelling catheters. *Spinal Cord* 48(4), 325–329.
14. Colli J., Lloyd L. K. (2011). Bladder neck closure and suprapubic catheter placement as definitive management of neurogenic bladder. *Journal of Spinal Cord Medicine* 34(3), 273–277.
15. Roe B., Ostaszkiewicz J., Milne J., et al. (2007). Systematic reviews of bladder training and voiding programs in adults: A synopsis of findings from data analysis and outcomes using metastudy techniques. *Journal of Advanced Nursing* 57(1), 15–31.
16. Schröder A., Abrams P., Andersson K. E., et al. (2009). Guidelines on urinary incontinence. Arnhem, The Netherlands. *European Association of Urology* 3, 28–43.
17. Borgermann C., Kaufman A., Sperling H., et al. (2010). The treatment of stress incontinence in men: Part 2 of a series of articles on incontinence. *Deutshes Arztebel International* 107(27), 484–491.
18. Arab A. M., Chehrehrazi M., Parhampour B. (2011). Pelvic floor muscle assessment in standing and lying position using transabdominal ultrasound: Comparison between women with and without stress urinary incontinence. *Australian & New Zealand Continence Journal* 17(1), 19–23.
19. Virkud A. (2011). Management of stress incontinence. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynecology* 25(2), 205–216.
20. Ramsden M., Williams E., Siegel S. (2010). Female stress incontinence: Office based urethral bulking agent procedure. *Urologic Nursing* 30(5), 297–305.
21. Muller N. (2007). What Americans understand and how they are affected by bladder control problems: Highlights of recent nationwide consumer research. *Urologic Nursing* 25, 109–115.
22. U. S. Department of Healthcare Research & Quality. (2010). Urinary incontinence in adults: clinical practice guidelines update. [Online]. Available: http://www.ahrq.gov/clinic/uiovervw.htm. Accessed August 9, 2011.
23. International Incontinence Society. (2009). Epidemiology of urinary and fecal incontinence and pelvic organ prolapse. [Online]. Available: http://www.icsoffice.org/Publications/ICI_3/v1.pdf/chap5.pdf. Accessed August 11, 2011.
24. Ellsworth P., Kirshenbaum E. (2010). Update on the pharmacologic management of overactive bladder: The present and the future. *Urologic Nursing* 30(1), 29–39.
25. Stewart W. F., Van Rooyen J. B., Cundiff G. W., et al. (2003). Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World Journal of Urology* 20(6), 327–336.
26. Kraus S. R., Bavendum T., Brake T., et al. (2010). Vulnerable elderly patients and overactive bladder syndrome. *Drugs & Aging* 27(9), 697–713.
27. McDermott P. (2010). Stress incontinence. *Journal of Community Nursing* 24(3), 8, 10, 12.
28. Ferreira M., Santos P. C., Duarte J. A., et al. (2012). Exercise programmes for women with stress urinary incontinence. *Primary Health Care* 22(3), 24–27.
29. Resnick N. M. (1984). Urinary incontinence in the elderly. *Medical Grand Rounds* 3:281–290. Available: http://www.acsu.buffalo.edu/~drstall/diappers.html. Accessed August 13, 2011.
30. American Cancer Society. (2010). Bladder cancer overview. Available: http://www.cancer.org/Cancer/BladderCancer/OverviewGuide/bladdercancer-overview-key-statistics. Accessed August 8, 2011.
31. Marsit C. J., Koestler D. C., Christensen B. C., et al. (2011). DNA methylation array analysis identifies profiles of blood-derived DNA methylation associated with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29(9), 1133–1139.
32. Chou R., Dana T. (2010). Screening adults for bladder cancer: A review of the evidence for the United States Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 153(7), 461–468.
33. Agarwal N., Hussain M. (2009). Management of bladder cancer: Current and emerging strategies. *Drugs* 69(9), 1173–1187.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 11

Trastornos de la función gastrointestinal

La Sra. Rytel, de 26 años de edad, se presenta con un cuadro clínico de 36 h de evolución, con vómito y dolor abdominal. Nunca había experimentado estos síntomas. Sin embargo, tiene antecedentes de cirugías abdominales múltiples, lo que incluye una por lisis de adherencias, como consecuencia de un choque automovilistico ocurrido 12 meses antes. En la exploración física, el abdomen de la Sra. Rytel se encuentra distendido y con dolor discreto a la palpación, con disminución de la peristalsis. No puede recordar la última vez que presentó una evacuación y en este momento no canaliza gases. Se le observa pálida y diaforética; sus signos vitales son los siguientes: frecuencia cardíaca, 99 lpm; presión arterial, 134/76 mm Hg; frecuencia respiratoria, 25 respiraciones/min; SpO2, 98% con aire ambiental; temperatura, 37,2 °C. Su conteo leucocitario es de 18 000 células/µl (normal, 4,8 a 10,8 × 103/µl), y está pendiente el resultado de una radiografía de abdomen. En los capítulos 44 y 45 se presenta una discusión más extensa sobre la fisiopatología del dolor abdominal que presenta la Sra. Rytel.

Estructura y función del sistema gastrointestinal

44

Zachary Krom

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL
Región proximal del tubo gastrointestinal
Esófago
Estómago
Región intermedia del tubo gastrointestinal
Región distal del tubo gastrointestinal
Estructura de la pared gastrointestinal
Primera capa
Segunda capa
Tercera capa
Cuarta capa
MOTILIDAD
Control de la motilidad gastrointestinal
Actividad de onda lenta generada por el marcapaso
Sistema nervioso entérico
Inervación derivada del sistema nervioso autónomo
Deglución y motilidad esofágica
Motilidad gástrica

Motilidad del intestino delgado
Motilidad colónica y defecación
FUNCIONES HORMONALES, SECRETORAS Y DIGESTIVAS
Hormonas gastrointestinales
Secreciones gastrointestinales
Secreciones salivales
Secreciones gástricas
Secreciones intestinales
Flora intestinal
DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN
Absorción de carbohidratos
Absorción de lípidos
Absorción de proteínas

En el sistema digestivo los alimentos se degradan y sus nutrimentos se absorben; los desechos se colectan y se eliminan; se sintetizan vitaminas y se producen enzimas. El tubo gastrointestinal (GI) se reconoce cada vez más como un órgano endocrino que sintetiza y contribuye con hormonas que favorecen la regulación del apetito y el consumo de nutrimentos, y participan en la utilización y almacenamiento de estos últimos. Tres grupos de hormonas–gastrina, colecistocinina (CCK) y secretinas–pueden afectar al tubo GI por vías diversas, congruentes con sustancias endocrinas, paracrinas y neuroendocrinas[1]. El tubo GI tiene múltiples grupos de células especializadas distribuidos en sus tejidos, que secretan estos tipos de hormonas. Esto difiere de lo que tiene lugar en la tiroides, que de manera primordial está compuesta por acumulación densa de células especializadas.

El tubo GI también se denomina *tubo digestivo*, *canal alimentario* y, a veces, *intestino*. La porción intestinal también puede denominarse intestino. Para los objetivos de este texto, el hígado y el páncreas, que producen secreciones que facilitan la digestión, se consideran órganos accesorios.



ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las estructuras anatómicas de las regiones proximal, media y distal del tubo gastrointestinal.
- Describir las 4 capas de la pared del tubo gastrointestinal.
- Describir la estructura y función del peritoneo, y la forma en que se fija a la pared abdominal.

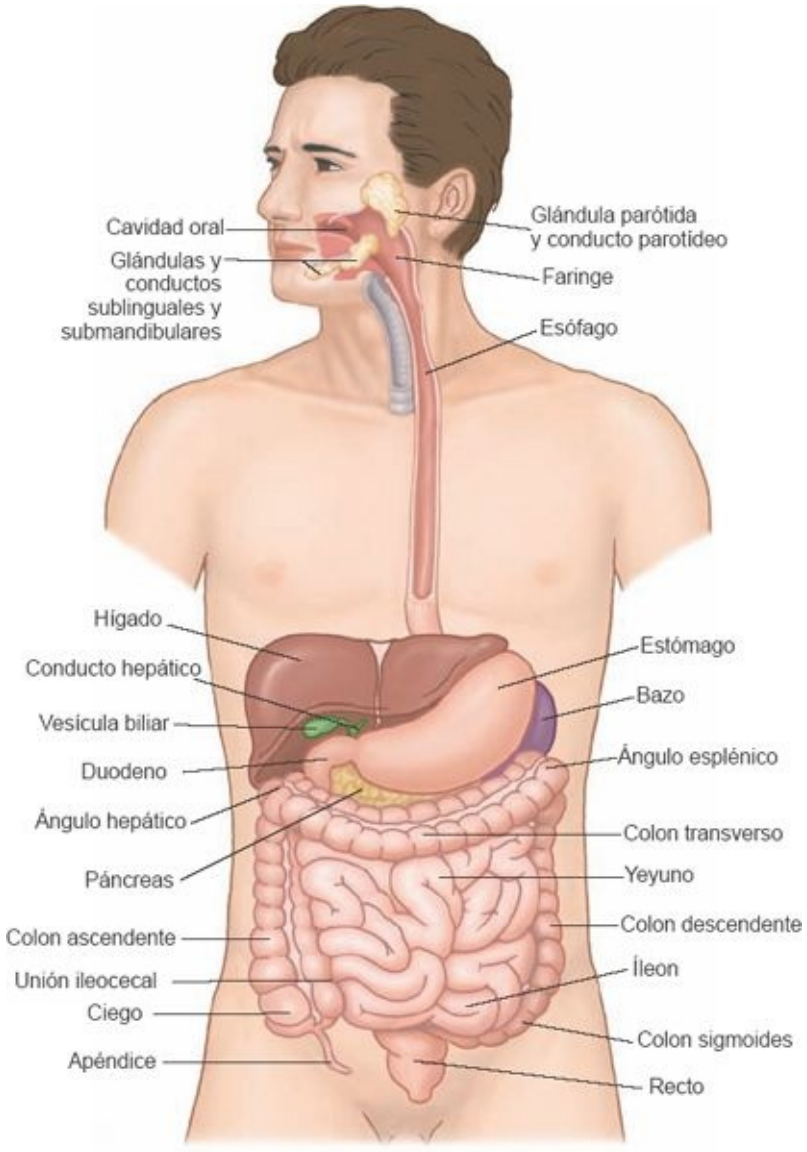


FIGURA 44-1 • El sistema digestivo.

Las principales funciones histológicas del sistema GI consisten en digerir los alimentos y absorber los nutrimentos para permitir su ingreso al torrente sanguíneo; las lleva a cabo gracias a la motilidad, secreción, digestión y absorción. En el tubo digestivo, los alimentos y otros materiales se desplazan

con lentitud a lo largo de sus estructuras, al tiempo que se degradan de manera sistemática hasta obtenerse iones y moléculas que el organismo puede absorber. En el intestino grueso se colectan los nutrimentos que no se absorben y los desechos, para su eliminación posterior.

Desde la perspectiva estructural, el tracto GI es un tubo elongado con un lumen (es decir, con un centro hueco), que inicia en el esófago y termina en el recto (figura 44-1). Los nutrimentos sólo se convierten en parte del ambiente interno hasta que pasan a través de la pared intestinal e ingresan a la sangre o a los canales linfáticos. El tubo GI puede dividirse en 3 porciones:

1. La porción proximal–la boca, el esófago y el estómago–actúa como una fuente de ingreso y receptáculo por la que pasan los alimentos, y en la que tienen lugar los procesos digestivos iniciales.
2. La porción intermedia—el duodeno, el yeyuno y el íleon—es el sitio en que tiene lugar la mayoría de los procesos de digestión y absorción.
3. El segmento distal—el ciego, el colon y recto—sirven como canal de almacenamiento para una eliminación eficiente de los desechos.

Los órganos accesorios, entre los que se encuentran las glándulas salivales, el hígado y el páncreas, producen secreciones que facilitan la digestión.

Región proximal del tubo gastrointestinal

La boca constituye la vía de entrada para los alimentos que han de pasar hacia el tubo GI. Contiene los dientes, que se utilizan para la masticación, la lengua y otras estructuras necesarias para dirigir los alimentos hacia las estructuras de la faringe y el esófago. La boca también funge como receptáculo para la saliva que producen las glándulas salivales. La saliva humedece y lubrica los alimentos, de tal manera que son más fáciles de deglutir. También contiene enzimas que participan en la digestión inicial de lípidos y almidones.

Esófago

Es un tubo recto y colapsable que tiene alrededor de 25 cm de longitud. Se ubica por detrás de la tráquea y conecta la orofaringe con el estómago. El esófago funciona sobre todo como conducto para el paso de los alimentos, desde la faringe hasta el estómago. Su estructura tiene un diseño único para este propósito. Las capas de músculo liso generan los movimientos peristálticos necesarios para desplazar el alimento a lo largo del órgano. Además, las glándulas mucosas y submucosas secretan moco, que protege su

superficie y respalda el proceso de lubricación de los alimentos.

En ambos extremos del esófago existen esfínteres, un *esfínter esofágico superior* y un esfínter esofágico inferior. El esfínter esofágico superior, o esfínter faringoesofágico, está conformado por una capa circular de músculo estriado. Evita que el aire ingrese al esófago y al estómago durante la respiración. El esfínter esofágico inferior o *esfínter gastroesofágico* se ubica justo por encima del área en que el esófago se une al estómago. El músculo circular de esta área por lo regular mantiene una contracción tónica, lo que genera una región de alta presión que sirve para evitar el reflujo del contenido gástrico ácido hacia el esófago. Durante la deglución existe una «relajación receptiva» del esfínter esofágico inferior; esto permite que el contenido del esófago se impulse con facilidad hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior pasa por una abertura, o *hiato*, en el diafragma, en el punto en que se une con el estómago, que se ubica en el abdomen. La porción del diafragma que circunda al esfínter esofágico inferior ayuda a mantener la zona de alta presión que se requiere para impedir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.

Estómago

Es una estructura similar a una bolsa, se ubica en el lado izquierdo del abdomen y actúa como reservorio para el almacenamiento de los alimentos durante las fases tempranas de la digestión. El esófago se abre en el estómago por medio de una abertura llamada *orificio del cardias* (se denomina así por su proximidad al corazón). La zona pequeña del estómago que circunda al orificio del cardias se conoce como *región del cardias*. La región con forma de domo que sobresale por encima de la región del cardias se denomina **fondo**, la región media del estómago se denomina *cuerpo* y la estructura con forma de embudo que se conecta al intestino delgado se llama *región pilórica* (figura 44-2). La zona más amplia y de ubicación proximal a la región pilórica, el *antro*, se estrecha para constituir el canal pilórico, al tiempo que se aproxima al intestino delgado. Al final del canal pilórico, la capa circular de músculo liso se engrosa para constituir el *esfínter pilórico*. Este músculo actúa como válvula para el control de la velocidad del vaciamiento gástrico, e impide el retorno de los contenidos intestinales hacia el estómago.

Región intermedia del tubo gastrointestinal

El intestino delgado, que conforma la porción intermedia del tubo digestivo,

consta de 3 subdivisiones: el duodeno, el yeyuno y el íleon (figura 44-1). El duodeno, que tiene alrededor de 25 cm de longitud, conecta al estómago con el yeyuno, y aloja el sitio de drenaje del conducto biliar común y el conducto pancreático principal. La bilis y los jugos pancreáticos ingresan al intestino por estos conductos. El alimento se digiere, se absorbe en el yeyuno y el íleon que, en conjunto, tienen una longitud aproximada de 3 m^2.

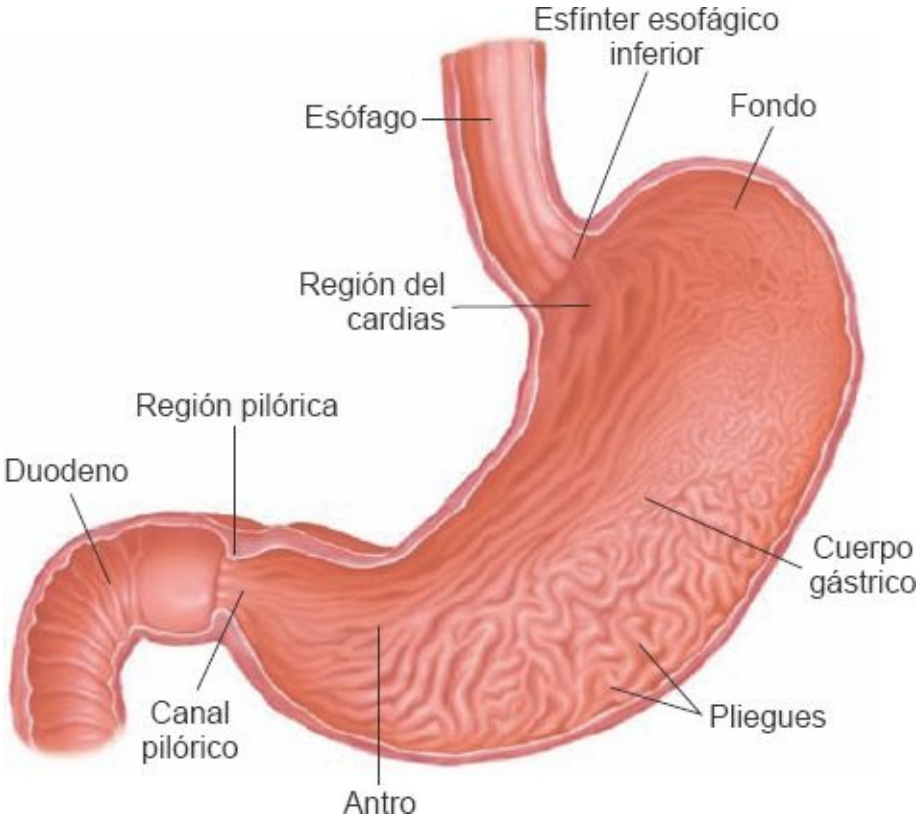


FIGURA 44-2 • Estructuras del estómago.

Región distal del tubo gastrointestinal

El intestino grueso, que forma el tubo GI distal, tiene alrededor de 1,5 m de longitud y entre 6 cm y 7 cm de diámetro[2]. Se divide en ciego, colon, recto y canal anal (figura 44-1). El ciego es una bolsa ciega que se proyecta en dirección podálica en el sitio de unión del íleon y el colon. La válvula ileocecal se ubica en el extremo superior del ciego, e impide el retorno de las heces desde el ciego hasta el intestino delgado. El apéndice surge a partir del ciego, a una distancia aproximada de 2,5 cm de la válvula ileocecal. De manera adicional, el colon se divide en las siguientes porciones: ascendente,

transversa, descendente y sigmoides. El colon ascendente se extiende desde el ciego hasta la cara inferior del hígado. A partir de ese punto, gira en forma abrupta para constituir el ángulo colónico derecho (hepático). El colon transverso atraviesa la mitad superior de la cavidad abdominal de derecha a izquierda, y luego se curva en forma aguda en dirección inferior, por debajo del polo inferior del bazo, para formar el ángulo colónico izquierdo (esplénico). El colon descendente se extiende desde el ángulo esplénico hasta el recto, que se extiende desde el colon sigmoides hasta el ano. El canal anal pasa entre los 2 bordes mediales de los músculos elevadores del ano. Los músculos esfintéricos poderosos evitan la incontinencia fecal.

Estructura de la pared gastrointestinal

En un punto distal al tercio proximal del esófago, el tubo digestivo es en esencia un tubo con una pared formada por 4 capas (figura 4-3).

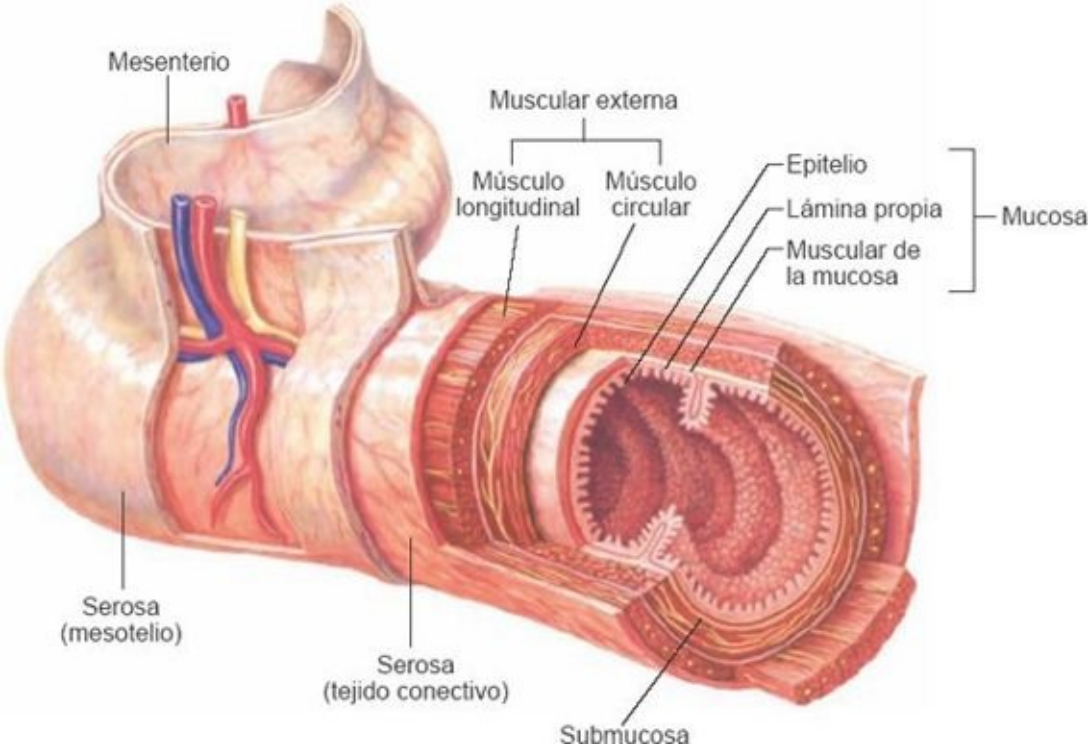


FIGURA 44-3 • Corte transversal del tubo digestivo.

Primera capa

La capa *mucosa interna* (*primera capa*) está constituida por un epitelio de recubrimiento, un tejido conectivo subyacente denominado lámina propia, y la

muscular de la mucosa, conformada por células de músculo liso que pueden contraerse y cambiar la configuración y el área de superficie de la capa mucosa[3].

La capa mucosa desempeña funciones numerosas en su papel de interfase entre el cuerpo humano y el ambiente, entre otras:

- Producción del moco que lubrica y protege la superficie interna del canal alimentario.
- Secreción de enzimas y sustancias digestivas que degradan los alimentos.
- Absorción de los productos de degradación de la digestión.
- Mantenimiento de una barrera para impedir el ingreso de sustancias nocivas y microorganismos patógenos (esta barrera incluye a los linfáticos que se ubican dentro de la mucosa y fungen como la primera línea de defensa inmunitaria del organismo).

Las células epiteliales de la capa mucosa experimentan un recambio constante, y se desplazan desde el exterior de la estructura de la pared hasta la superficie luminal en un período de 5 días[4]. Debido a la capacidad de regeneración de la capa mucosa, las lesiones en ésta cicatrizan con rapidez sin que se genere tejido cicatricial.

Segunda capa

La *capa submucosa* (segunda capa) está constituida por tejido conectivo denso y conglomerados de tejido adiposo. Aloja los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras responsables de la secreción de enzimas digestivas. Las glándulas submucosas liberan sus secreciones, ya sea de manera directa en el lumen intestinal, o mediante conductos que pasan por la mucosa y alcanzan la superficie luminal.

Tercera capa

La tercera capa, la *muscular externa*, consiste en una capa interna de células de músculo liso dispuestas en sentido circular, y una capa externa de fibras de músculo liso que, dispuestas en sentido longitudinal, facilitan el desplazamiento del contenido del tubo GI.

Cuarta capa

La cuarta capa, o *serosa*, corresponde a una membrana serosa conformada por mesotelio, integrado por una sola capa de epitelio plano y tejido conectivo subyacente. Se trata de la capa más externa (también conocida como peritoneo

visceral) de los órganos que se encuentran suspendidos dentro de la cavidad peritoneal. Constituye una estructura continua con el peritoneo parietal y los mesenterios que conforman la pared abdominal en sus regiones ventral y dorsal[4]. El peritoneo es la membrana serosa más grande del cuerpo, con un área de superficie casi idéntica a la de la piel. El peritoneo está conformado por 2 capas continuas, el *peritoneo visceral* y el *peritoneo parietal* (que cubre la pared de la cavidad abdominopélvica). Entre las 2 capas se ubica la *cavidad peritoneal*, un espacio que contiene el fluido que secretan las membranas serosas. Este fluido seroso forma una superficie húmeda y resbalosa que evita la fricción entre las estructuras abdominales que se mueven de manera continua.

Un *mesenterio* corresponde a la capa doble de peritoneo que circunda a un segmento o a toda una víscera abdominal, y la fija a la pared abdominal (figura 44-4A). El mesenterio contiene los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos que se distribuyen en la pared intestinal (figura 44-4B). También sostiene los órganos en su sitio y almacena grasa. Existen mesenterios dorsales y ventrales. Sin embargo, en la mayoría de los sitios, el mesenterio es dorsal, y se fija a la pared abdominal posterior. El mesenterio que se une al yeyuno y el íleon, se une para formar pliegues que se adhieren a la pared abdominal dorsal siguiendo una línea de inserción corta. Esto da al mesenterio un aspecto similar al de un abanico, en que los intestinos se encuentran en el borde.

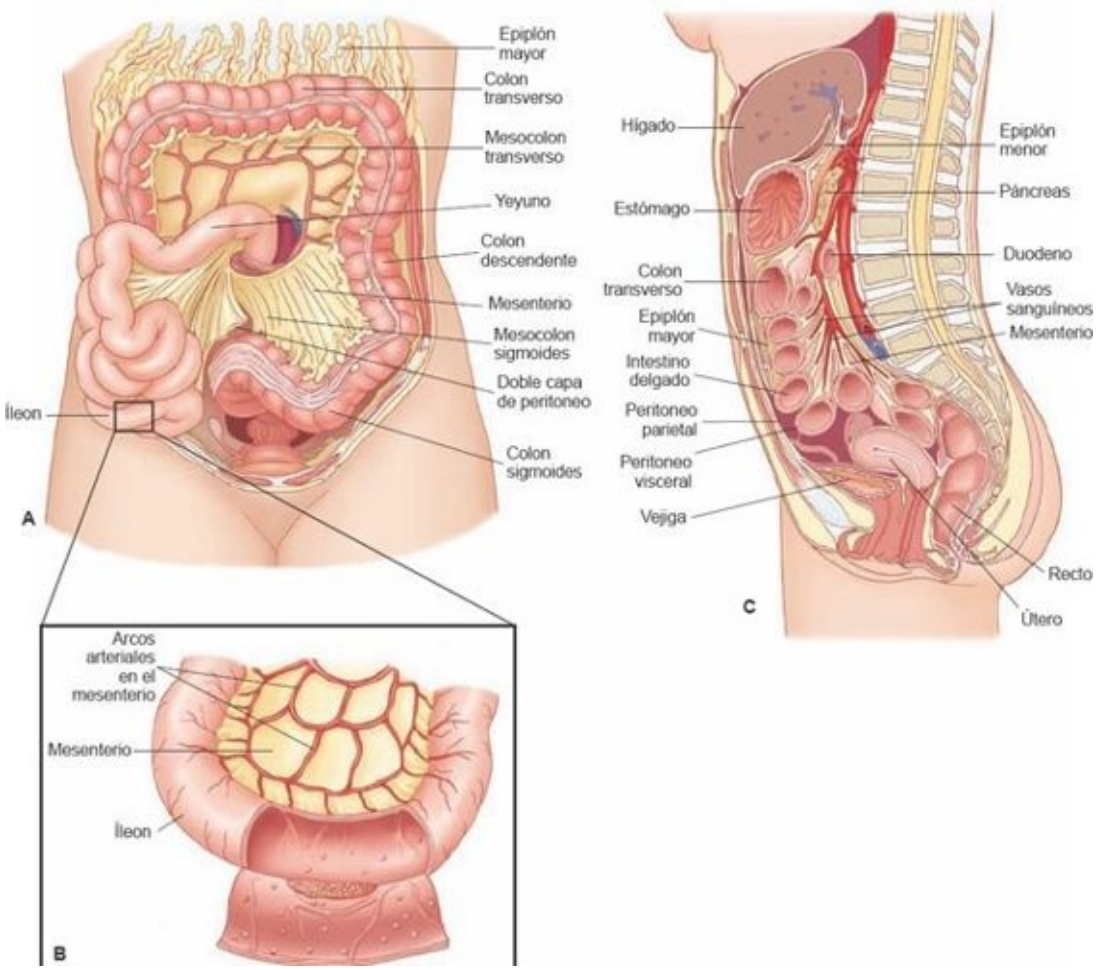


FIGURA 44-4 • Mesenterios de la cavidad abdominal. (**A**) El epiplón mayor se retrajo en dirección cefálica para revelar los puntos de inserción del mesenterio en los intestinos delgado y grueso. (**B**) Inserción del mesenterio en el intestino delgado. El mesenterio contiene los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos que se dirigen a la pared intestinal. (**C**) Corte sagital de la cavidad abdominopélvica en una mujer, que muestra la relación de las inserciones del peritoneo y los epiplones mayor y menor.

Un *omento* (o epiplón) es una extensión o pliegue de doble capa del peritoneo que se extiende desde el estómago o la región proximal del duodeno hasta órganos adyacentes en la cavidad abdominal o la pared del abdomen. El *epiplón mayor* se extiende desde el estómago, para cubrir el colon transverso y los pliegues intestinales. El *epiplón menor* se extiende entre la fisura transversa del hígado y la curvatura menor del estómago (figura 44-4C). El epiplón mayor siempre contiene cierta cantidad de grasa, que puede volverse significativa en algunas personas obesas. El epiplón mayor tiene gran movilidad y se desplaza en torno a la cavidad peritoneal con los movimientos peristálticos de los intestinos. Con frecuencia forma adherencias (es decir, bandas de tejido fibroso cicatricial) adyacentes a órganos inflamados, como el apéndice, para contener la infección y con ello prevenir su diseminación. El

epiplón mayor también protege los órganos abdominales de la lesión y genera aislamiento, lo que evita la pérdida del calor corporal.

EN RESUMEN

El tracto GI es un tubo largo, con un lumen (es decir, centro hueco) que comienza en el esófago y termina en el recto. La función del tubo GI depende de la liberación y regulación de hormonas, que tienen lugar en respuesta al consumo de alimentos. El tubo digestivo puede dividirse en 3 porciones, una región proximal, conformada por la boca, el esófago y el estómago; una región intermedia, constituida por el duodeno, el yeyuno y el íleon, y una región distal, que incluye al ciego, colon y recto. Los órganos accesorios del sistema GI son las glándulas salivales, hígado y páncreas; producen secreciones que participan en la digestión.

En toda su extensión, excepto en la boca, faringe y la porción proximal del esófago, el tubo GI se compone de 4 capas: una

capa mucosa interna, una capa submucosa, una capa de fibras de músculo liso dispuestas en sentido circular y longitudinal, y una capa serosa externa que constituye el peritoneo y tiene continuidad con el mesenterio.

PUNTOS CLAVE

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL TUBO GASTROINTESTINAL

- El tracto GI es un tubo largo y hueco que se extiende desde la boca hasta el ano. Los alimentos y líquidos que ingresan al tubo GI sólo se vuelven parte del ambiente interno hasta que se degradan y absorben para pasar hacia la sangre o los canales linfáticos.
- Los nutrimentos que contienen los alimentos y líquidos ingeridos deben degradarse para obtener moléculas que puedan pasar a través de la pared del intestino. Los ácidos gástricos y la pepsina del estómago comienzan el proceso digestivo. La bilis del hígado, las enzimas digestivas del páncreas y las enzimas del borde en cepillo degradan los carbohidratos, los lípidos y las proteínas para obtener moléculas que pueden absorberse en el intestino.

MOTILIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las propiedades de las células intersticiales de músculo liso que actúan como marcapaso del tubo GI.
- Comparar las acciones del sistema nervioso entérico y el sistema nervioso autónomo (SNA) en lo relacionado con la motilidad del tubo GI.

- Diferenciar los movimientos tónicos y los peristálticos en el tubo GI.

Control de la motilidad gastrointestinal

La motilidad del tubo GI impulsa a los alimentos y los fluidos a lo largo de la estructura, desde la boca hasta el ano, de manera tal que facilita su digestión y absorción. Los movimientos del tubo GI pueden ser rítmicos o tónicos. Los *movimientos rítmicos* consisten en contracciones intermitentes, responsables de la mezcla y el desplazamiento de los alimentos a lo largo del tubo digestivo; se identifican en el esófago, el antro gástrico y el intestino delgado. *Los movimientos tónicos* se caracterizan por un nivel constante de contracción o tono sin que existan períodos regulares de relajación. Se identifican en la región distal del esófago, la región proximal del estómago, la válvula ileocecal y el esfínter anal interno.

Actividad de onda lenta generada por el marcapaso

Todo el tejido contráctil del tubo GI corresponde a músculo liso, excepto el que se ubica en la faringe, el tercio proximal del esófago, y el esfínter anal externo. Aunque el músculo liso que se identifica en cada región del tubo GI muestra diferencias estructurales y funcionales, existen ciertas propiedades básicas comunes a todas las células musculares. Todo el músculo liso del tubo GI es de tipo unitario. Las vías de resistencia baja, denominadas uniones en brecha, permiten el acoplamiento eléctrico de las células. Esto propicia que las señales eléctricas que generan las contracciones musculares se desplacen con rapidez de una fibra a la siguiente en cada uno de los haces[5].

Al igual que las células del músculo cardíaco autoexcitables del corazón, algunas células del músculo liso del tubo GI actúan como células de marcapaso. Existe la hipótesis de que las células intersticiales de Cajal que, en grupos, se encuentran distribuidas entre las capas de músculo liso, actúan como marcapaso. Estas células muestran oscilaciones rítmicas espontáneas en sus potenciales de membrana, que se denominan *ondas lentas*, cuya frecuencia varía desde alrededor de 3 por minuto en el estómago hasta 12 por minuto en el duodeno[5]. La amplitud y, en menor grado, la frecuencia de las ondas lentas pueden ser moduladas por el sistema nervioso entérico, que se distribuye en su totalidad dentro de la pared del tubo GI, así como por las divisiones parasimpáticas y simpáticas del SNA. Además, varios péptidos, entre otros neurotransmisores y hormonas GI, participan en la regulación de la motilidad

GI. En general, la actividad del sistema nervioso simpático disminuye la amplitud de las ondas lentas o las suprime del todo. En contraste, la activación del sistema nervioso parasimpático incrementa la amplitud de las ondas lentas.

Sistema nervioso entérico

Está conformado por los plexos mientérico y submucoso, ubicados en la pared del tubo GI. Estos 2 plexos son redes de fibras nerviosas y cuerpos de células ganglionares. Las interneuronas en los plexos conectan las fibras sensoriales aferentes, las neuronas motoras eferentes y las células secretoras, para constituir circuitos reflejos que se encuentran en su totalidad dentro de la pared del tubo GI[6].

El *plexo mientérico* (de Auerbach) está constituido en forma primordial por una cadena lineal de neuronas interconectadas que se ubican entre las capas musculares circulares y longitudinales[2]. Dado que se encuentra entre las 2 capas musculares y se extiende por toda la pared intestinal, se encarga sobre todo de la motilidad a todo lo largo del intestino. El *plexo submucoso* (de Meissner), que se ubica entre las capas mucosa y muscular de la pared intestinal, se encarga en especial del control de las secreciones, la absorción y la contracción de cada segmento del tracto intestinal[5].

En los plexos mientérico y submucoso la actividad de las neuronas se encuentra regulada por factores locales, por las señales provenientes del SNA y por las fibras de interconexión, que transmiten la información entre ambos plexos. Los mecanorreceptores vigilan el estiramiento y la distensión de la pared del tubo GI; en tanto, los quimiorreceptores identifican la composición química de su contenido (p. ej., osmolalidad, pH, y productos digestivos del metabolismo de proteínas y grasas). Estos receptores pueden establecer comunicación directa con las células ganglionares en los plexos intramurales, o con las fibras aferentes viscerales que influyen sobre el control que el SNA ejerce sobre la función GI.

Inervación derivada del sistema nervioso autónomo

La inervación autonómica del sistema GI se encuentra mediada tanto por el sistema nervioso simpático como el parasimpático (figura 44-5). La inervación parasimpática del estómago, intestino delgado, ciego, colon ascendente y colon transverso deriva del nervio vago. El resto del colon se encuentra inervado por fibras parasimpáticas que salen de los segmentos sacros de la médula espinal, mediante los nervios pélvicos. Las fibras parasimpáticas preganglionares pueden establecer sinapsis con las neuronas

del plexo intramural, o pueden tener acción directa sobre el músculo liso intestinal[1]. Además, estos mismos haces nerviosos aportan muchos nervios aferentes, cuyos receptores se ubican dentro de distintos tejidos del intestino. Sus nervios se proyectan hacia la médula espinal y el cerebro para llevar información sensitiva para la integración. La mayor parte de la inervación parasimpática es de tipo excitatorio. Numerosos reflejos vagovagales influyen sobre la motilidad y las secreciones del tubo digestivo.

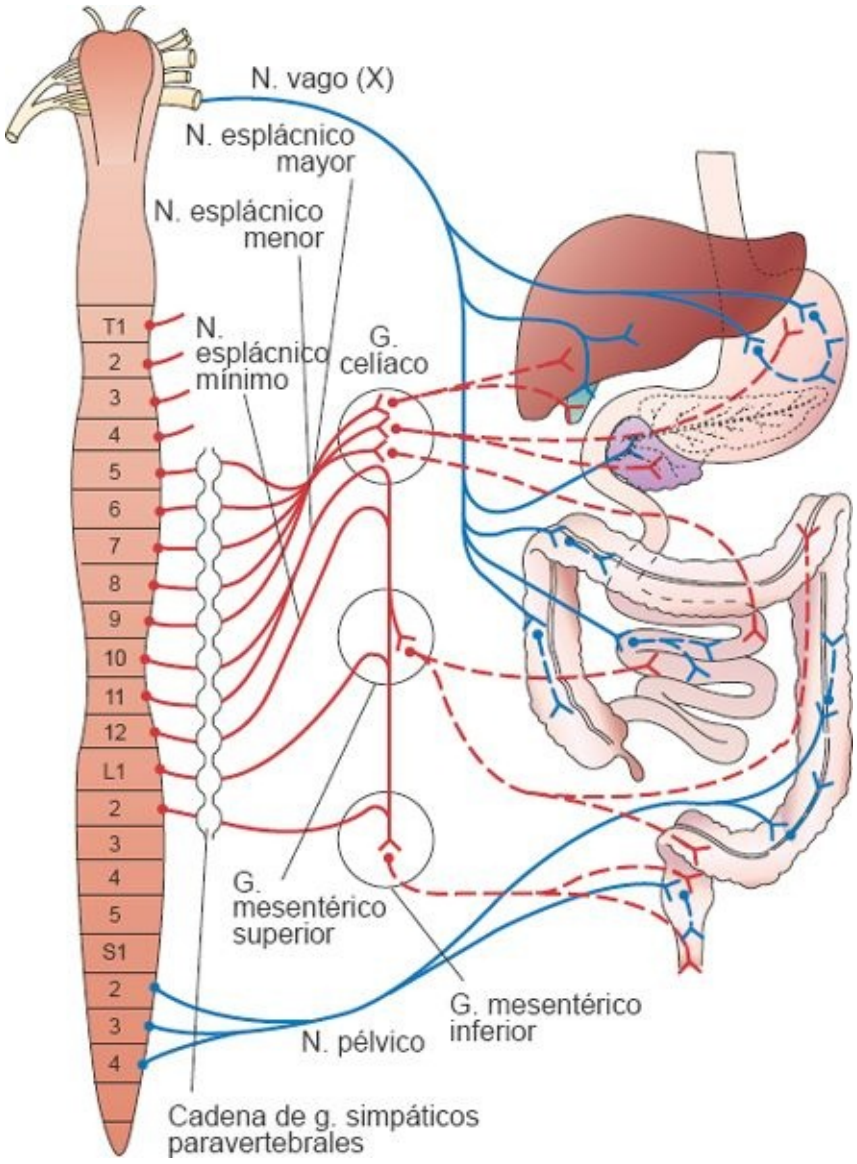


FIGURA 44-5 • Inervación autonómica del sistema gastrointestinal (g, ganglio; n, nervio). La inervación parasimpática se muestra en *azul*, y la simpática en *rojo*.

La inervación simpática se logra por medio de la cadena torácica de ganglios simpáticos, y de los ganglios celíaco, mesentérico superior y

mesentérico inferior. El sistema nervioso simpático ejerce distintos efectos sobre la función GI. Controla el grado de secreción mucosa a partir de las glándulas mucosas, reduce la motilidad al inhibir la actividad de las neuronas del plexo intramural, intensifica la función del esfínter e incrementa el tono del músculo liso vascular de los vasos sanguíneos que irrigan al tubo GI[6]. El efecto de la estimulación simpática consiste en bloquear la liberación de neuromediadores excitatorios en los plexos intramurales, con lo que se inhibe la motilidad GI. El control simpático de la función GI se encuentra en gran medida mediado por la actividad en los plexos intramurales[7]. Por ejemplo, cuando la motilidad GI se incrementa como consecuencia de un aumento de la actividad vagal, la estimulación de los centros simpáticos en el hipotálamo inhibe la motilidad con rapidez y, a menudo, por completo.

Deglución y motilidad esofágica

La masticación da inicio al proceso digestivo. La masticación rompe los alimentos en pedazos más pequeños que pueden deglutirse con facilidad. Durante este proceso, el alimento también se lubrica con la saliva y se expone a la amilasa salival, que degrada los alimentos que contienen almidones. Si bien la masticación suele considerarse un acto voluntario, puede ocurrir de manera involuntaria en una persona con pérdida de la función de la corteza cerebral.

El reflejo de deglución consiste en una secuencia de sucesos con orden estricto, que permite la propulsión del alimento desde la boca hasta el estómago, por el esófago. Aunque la deglución inicia como actividad voluntaria, se vuelve involuntaria cuando el alimento o el líquido llegan a la faringe. Los impulsos sensoriales para el reflejo se originan en los receptores táctiles en la faringe y esófago, y se integran con los componentes motores de la respuesta en el área de la formación reticular del bulbo raquídeo y la región caudal del puente que se conoce como *centro de la deglución*. Los impulsos motores derivados de las fases oral y faríngea de la deglución viajan por los nervios craneales trigémino (V), glosofaríngeo (IX), vago (X) e hipogloso (XII), mientras que los impulsos para la fase esofágica viajan por el nervio vago. Las enfermedades que alteran estos centros cerebrales o sus nervios craneales interrumpen la coordinación de la deglución y predisponen a la persona a alojar los alimentos y líquidos en la tráquea y los bronquios, lo que conlleva un riesgo de asfixia o de neumonía por aspiración.

El proceso de deglución está constituido por 3 fases, una oral o

voluntaria, una faríngea y una esofágica (figura 44-6). Durante la *fase oral* el bolo se acumula en la parte posterior de la boca, de tal forma que la lengua es capaz de levantar el alimento hacia arriba hasta que toca la pared posterior de la faringe (figura 44-6A). En ese momento inicia la *fase faríngea* de la deglución[8]. El paladar blando se atrae hacia arriba, los pliegues palatofaríngeos se aproximan de tal manera que el alimento no ingrese hacia la nasofaringe; las cuerdas vocales se juntan y la epiglotis se desplaza para cubrir la laringe (figura 44-6B). La respiración se inhibe y el bolo se mueve hacia atrás para ingresar al esófago mediante movimientos de constricción realizados por la faringe. Si bien los músculos estriados de la faringe participan en la segunda fase de la deglución, se trata de una fase involuntaria.

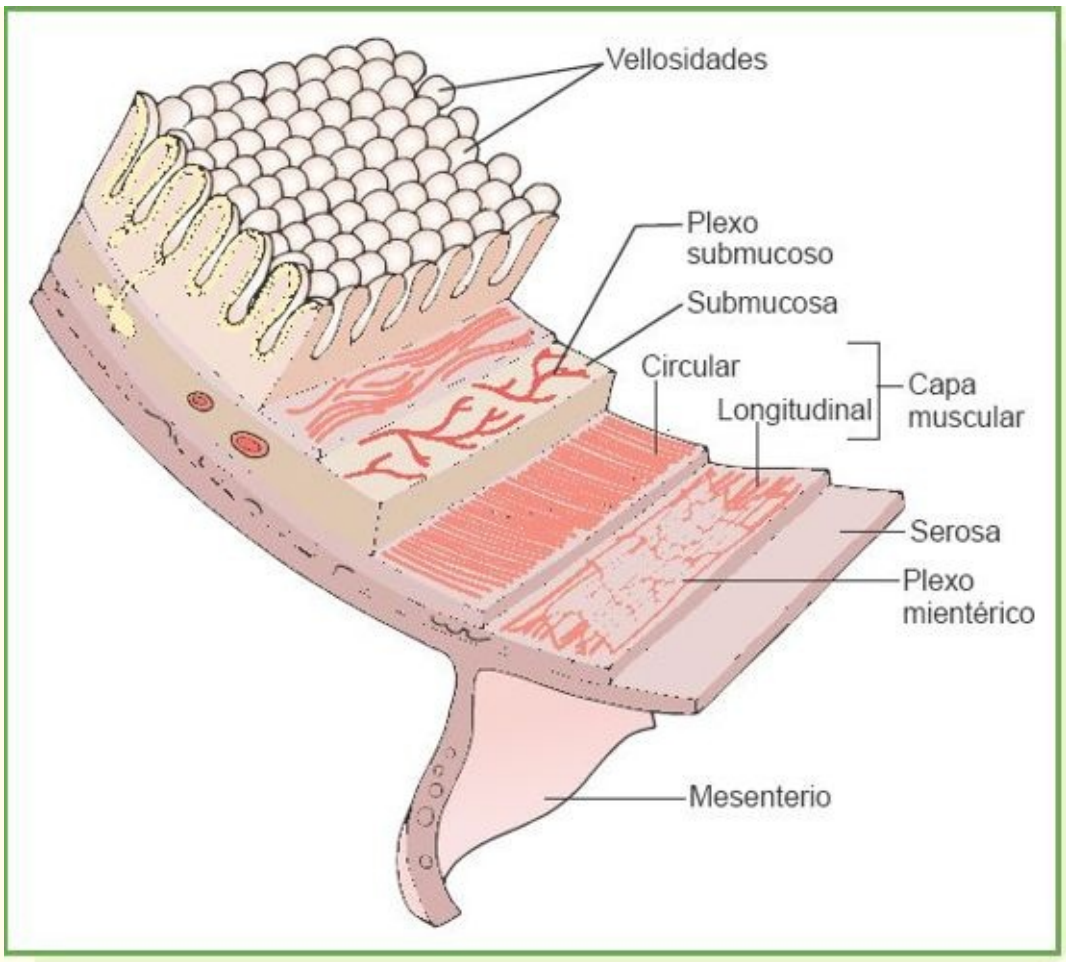
Comprensión

Motilidad intestinal

La motilidad del intestino delgado está organizada para optimizar la digestión y la absorción de los nutrimentos, y la propulsión del material no digerido hacia el colon. Los movimientos peristálticos mezclan los alimentos ingeridos con enzimas y secreciones digestivas, y circulan el contenido intestinal para facilitar su contacto con la mucosa intestinal. La regulación de la motilidad deriva de la interacción de los impulsos provenientes (1) del sistema nervioso entérico, y (2) del sistema nervioso autónomo, a la vez que de la actividad de marcapaso intrínseca (3) de las células de músculo liso intestinal.

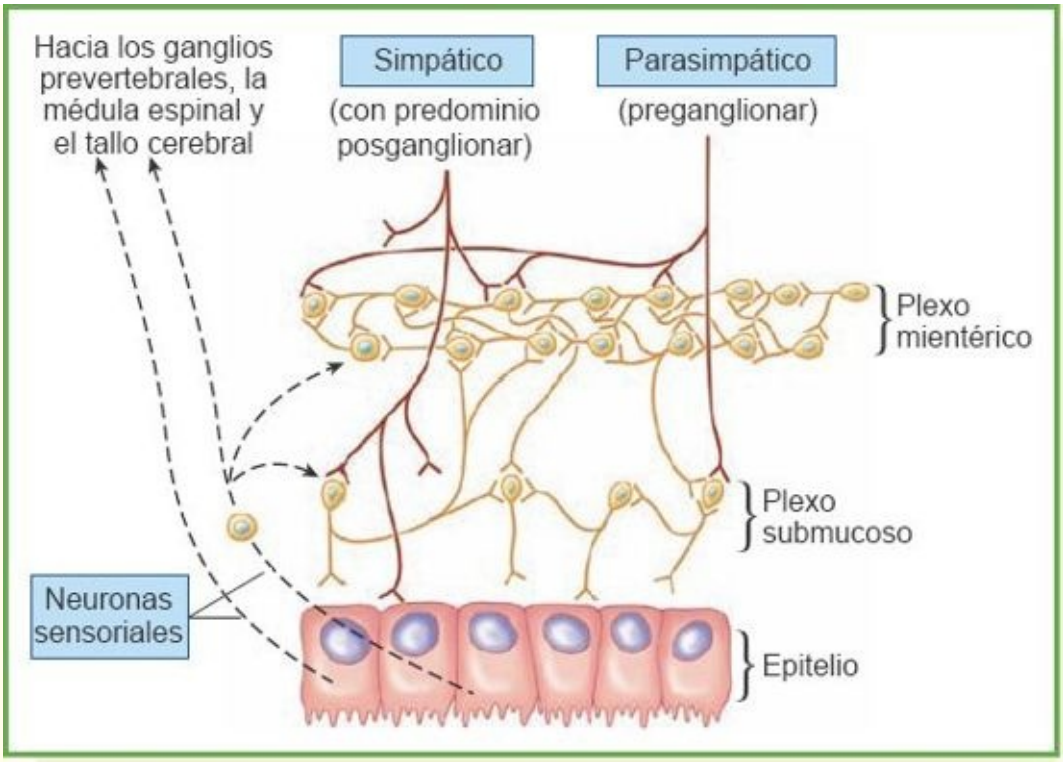
Inervación derivada del sistema nervioso entérico

El sistema GI cuenta con su propio sistema nervioso, denominado *sistema nervioso entérico*. Está compuesto sobre todo por 2 plexos: (1) el *plexo mientérico (Auerbach)* exterior, que se ubica entre las capas longitudinal y circular de células de músculo liso, y (2) el *plexo submucoso (de Meissner) interno*, que se encuentra entre las capas mucosa y muscular circular. El plexo mientérico controla de manera primordial los movimientos intestinales a lo largo del intestino, en tanto que el plexo submucoso se encarga sobre todo del control de la función en cada segmento del intestino. También, en el plexo submucoso las fibras aprovechan las señales que se originan del epitelio intestinal para controlar la secreción intestinal y el flujo sanguíneo local.



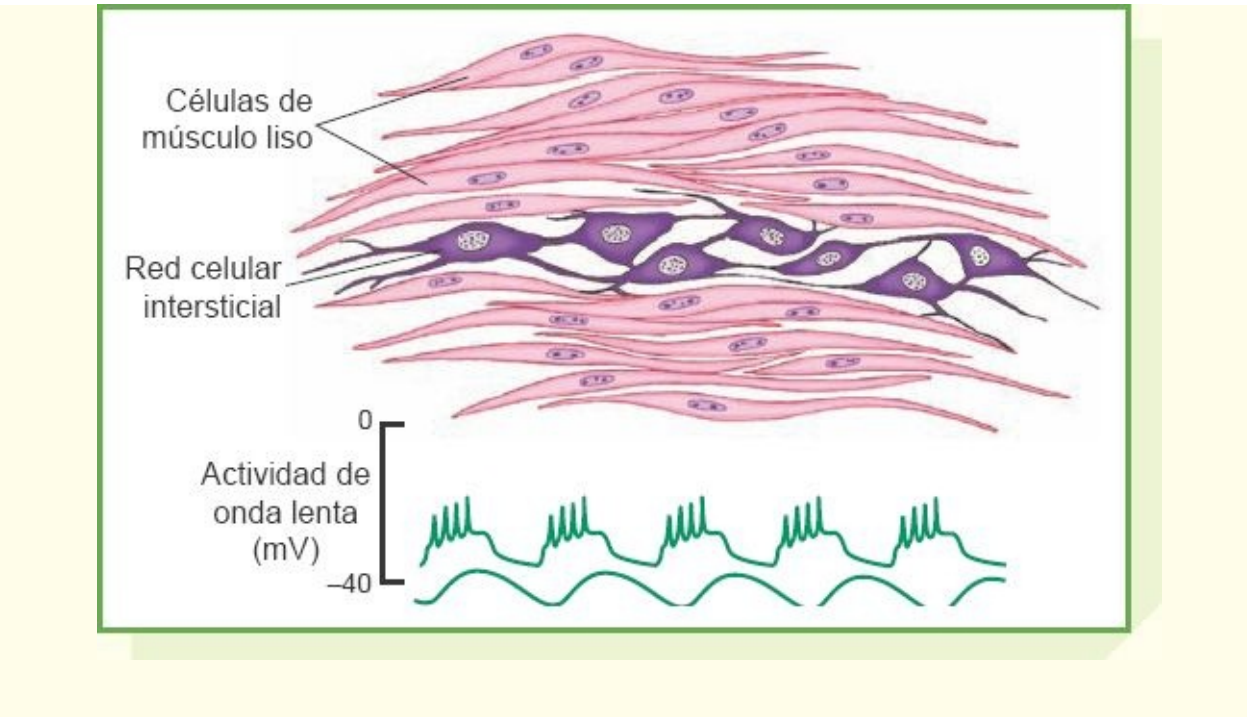
Inervación derivada del sistema nervioso autónomo

Además, el intestino se encuentra inervado por ramos parasimpáticos y simpáticos del SNA (figura 44-5). La *inervación parasimpática* llega en forma predominante a través del nervio vago, y las neuronas posganglionares se ubican de manera primordial en los plexos mientérico y submucoso. La estimulación de estos nervios parasimpáticos produce un aumento general, tanto de la motilidad como de la actividad secretora del intestino. La *inervación simpática* deriva de nervios que se distribuyen entre la médula espinal y los ganglios prevertebrales, y entre estos ganglios y el intestino. La estimulación del sistema nervioso simpático es en gran medida inhibitoria, por lo que induce disminución de la motilidad intestinal de la actividad secretora.



Músculo liso intestinal

El músculo liso intestinal cuenta con su propia actividad intrínseca de onda lenta, cuya frecuencia varía entre 12 ondas por minuto en el duodeno, y de 8 a 9 por minuto en el íleon. Se cree que esta actividad de onda lenta depende de una red de células de marcapaso especializadas, las *células intersticiales de Cajal*, que se encuentran distribuidas entre las células de músculo liso. Las ondas lentas no son potenciales de acción y no inducen de manera directa la contracción muscular; en vez de esto, se trata de fluctuaciones rítmicas similares a ondas en el potencial de membrana, que de manera cíclica llevan a la membrana a un punto más cercano al umbral. Si el voltaje máximo de la onda lenta excede el potencial umbral de la célula, pueden desencadenarse uno o más potenciales de acción. Debido a que los potenciales de acción se desencadenan en el punto más alto de una onda lenta, la frecuencia de onda lenta determina la tasa de contracción del músculo liso. El estiramiento del músculo liso intestinal y la estimulación del sistema nervioso parasimpático incrementan la excitabilidad de las células del músculo liso, mientras que la estimulación simpática disminuye su excitabilidad.



La tercera fase de la deglución es la *fase esofágica* (figura 44-6C)[8]. Al tiempo que el alimento ingresa al esófago y distiende sus paredes, se desencadenan los reflejos locales y los del sistema nervioso central (SNC) que inducen la peristalsis.

Existen 2 tipos de peristalsis, primaria y secundaria. La peristalsis primaria está bajo el control del centro de la deglución en el tallo cerebral, y comienza cuando el alimento ingresa al esófago. La peristalsis secundaria se encuentra mediada en parte por fibras de músculo liso del esófago, y se verifica cuando la peristalsis primaria resulta insuficiente para desplazar al alimento por el esófago. La peristalsis comienza en el sitio en que existe distensión, y se desplaza en sentido distal. Antes de que la onda peristáltica alcance el estómago, el esfínter esofágico inferior se relaja para permitir que el bolo alimenticio ingrese al estómago. En condiciones normales, la presión en el esfínter esofágico inferior es más alta que la que existe en el estómago, un factor importante para impedir el reflujo del contenido gástrico. El esfínter esofágico inferior está inervado por el nervio vago. La intensificación de la estimulación parasimpática incrementa la constricción del esfínter, igual que lo hace la hormona gastrina. La gastrina constituye un estímulo importante para la producción de ácido gástrico; su actividad en el esfínter esofágico inferior protege la mucosa esofágica cuando las concentraciones de este ácido son altas.

Motilidad gástrica

El estómago sirve como reservorio para el almacenamiento de alimentos. Tiene capacidad para expandirse y contraerse en respuesta a la cantidad de alimento o gas que contiene; en algunos casos, puede alojar un volumen de hasta 1 a 1,5 l^3. La degradación química de la proteína comienza en el estómago, donde el alimento se convierte en una mezcla de textura cremosa denominada *quimo*.

La motilidad del estómago permite la agitación y la mezcla de los alimentos sólidos, y regula el vaciamiento del contenido gástrico, o quimo, hacia el duodeno. Las contracciones peristálticas para mezcla y agitación comienzan en el área del marcapaso, en la porción media del estómago, y se desplazan hacia el antro. Se presentan con una frecuencia de 3 a 5 por minuto, y cada una dura entre 2 s y 20 s. Al tiempo que la onda peristáltica se aproxima al antro, impulsa el bolo alimenticio hacia el píloro cerrado. La contracción del antro invierte el movimiento del quimo, lo que hace que las partículas más grandes regresen hacia el cuerpo del estómago, para una agitación y amasado adicionales. Dado que el píloro se mantiene contraído durante la contracción del antro, los contenidos gástricos pasan hacia el duodeno entre una contracción y otra.

El esfínter pilórico impide el flujo retrógrado de los contenidos gástricos y les permite fluir hacia el interior del duodeno a una velocidad proporcional a la capacidad que tiene esta estructura para recibirlos. Esto es importante debido a que el reflujo de sales biliares y del contenido duodenal puede dañar la superficie mucosa del antro y dar origen a úlceras gástricas. De igual forma, la mucosa duodenal puede dañarse por el rápido flujo de entrada de contenidos gástricos muy ácidos.

Igual que otras partes del tubo GI, el estómago tiene una inervación rica derivada del sistema nervioso entérico y sus conexiones con los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Los axones de los plexos intramurales inervan a los músculos lisos y las glándulas del estómago. La inervación es provista por el nervio vago, y la inervación simpática deriva de los ganglios celíacos. El vaciamiento gástrico está regulado por mecanismos hormonales y neurales[9]. Las hormonas CCK y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés conocido antes como *péptido inhibidor gástrico*) que, se piensa, controlan en parte el vaciamiento gástrico, se liberan en respuesta al pH, la osmolalidad y la composición de ácidos grasos del quimo[9]. En el control neural del vaciamiento gástrico se encuentran implicados circuitos tanto locales como centrales. Las fibras receptoras

aferentes hacen sinapsis con las neuronas en el plexo intramural o desencadenan reflejos intrínsecos mediante vías vagales o simpáticas que participan en los reflejos extrínsecos.

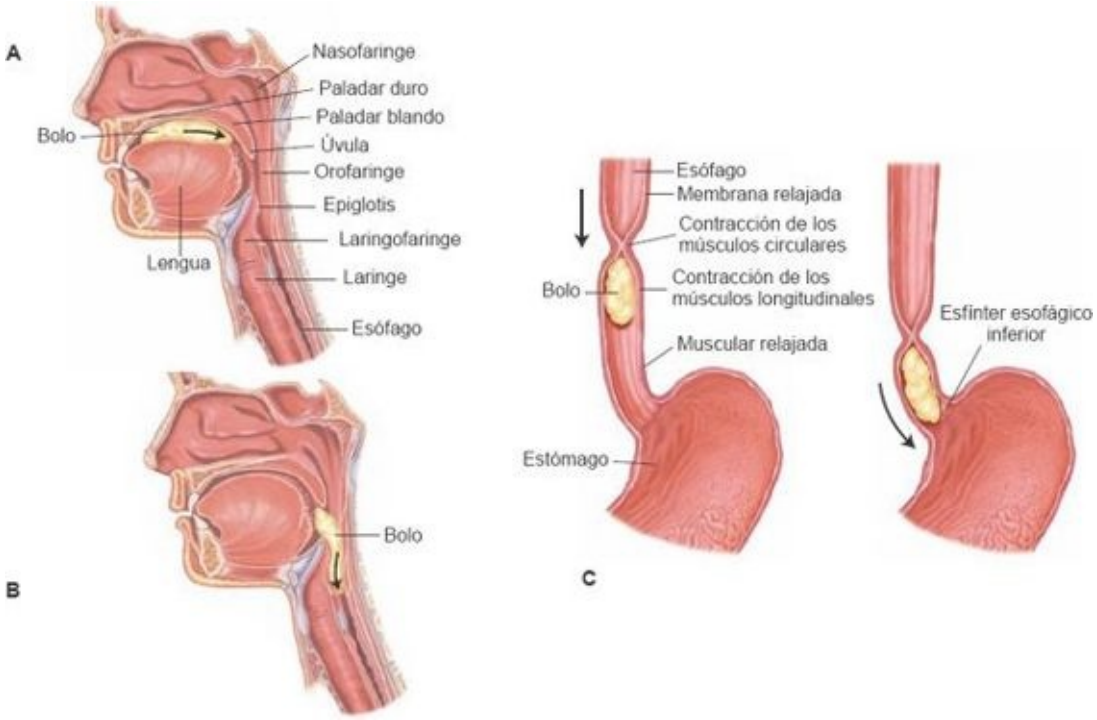


FIGURA 44-6 • Elementos del reflejo de deglución. (**A**) Fase oral o voluntaria, en la que el bolo se colecta en la parte posterior de la boca, de tal manera que la lengua pueda elevarlo en dirección y hacia dentro de la faringe; (**B**) fase faríngea, en la que se impide el movimiento del alimento hacia el interior de las vías respiratorias superiores, al tiempo que la lengua se eleva y se comprime contra el paladar blando para cerrar la epiglotis, el esfínter esofágico superior se relaja y el músculo constrictor superior se contrae para forzar los alimentos hacia el interior del esófago, y (**C**) fase esofágica, en la que la peristalsis desplaza el alimento por el esófago y hacia el interior del estómago.

Pueden presentarse trastornos de la motilidad gástrica cuando su velocidad presenta insuficiencia o exceso. Una motilidad demasiado lenta conduce a la retención gástrica, lo que puede deberse a una obstrucción o a la atonía gástrica. La obstrucción puede derivar de la formación de tejido cicatricial en la zona del píloro tras el desarrollo de una úlcera péptica. Otro ejemplo de obstrucción es la *estenosis pilórica hipertrófica*, que puede observarse en neonatos con engrosamiento anómalo de la capa muscular en la región terminal del píloro. Es posible realizar una miotomía, una incisión quirúrgica del anillo muscular, para aliviar esa obstrucción. La atonía gástrica puede presentarse como complicación de neuropatías viscerales en la diabetes mellitus. Los procedimientos quirúrgicos que comprometen la actividad vagal también pueden inducir atonía gástrica. Un vaciamiento en extremo rápido se

observa en el síndrome de dumping (o de vaciamiento rápido), una complicación de ciertos tipos de cirugías gástricas. Esta condición se caracteriza por una expulsión rápida de secreciones gástricas hiperosmolares hacia el duodeno y el yeyuno[10].

Motilidad del intestino delgado

El intestino delgado es el principal sitio para la digestión y la absorción de los alimentos. Sus movimientos tienen como objetivo la mezcla y la propulsión. Existen 2 patrones de contracción en el intestino delgado, las contracciones para segmentación y las peristálticas. Con las *ondas de segmentación*, contracciones lentas de la capa circular de músculo ocluyen el lumen y conducen los contenidos en sentido distal y proximal (figura 44-7A). La mayoría de las contracciones que genera ondas de segmentación corresponde a sucesos locales que afectan tan sólo 1 cm a 4 cm de intestino a la vez. Su función primordial es mezclar el quimo con las enzimas digestivas provenientes del páncreas y asegurar una exposición adecuada de todas las partes del quimo a la superficie de la mucosa del intestino, sitio en que tiene lugar la absorción. La frecuencia de la actividad de segmentación se incrementa después de una comida, lo que, se presume, es promovido por receptores en el estómago y el intestino.

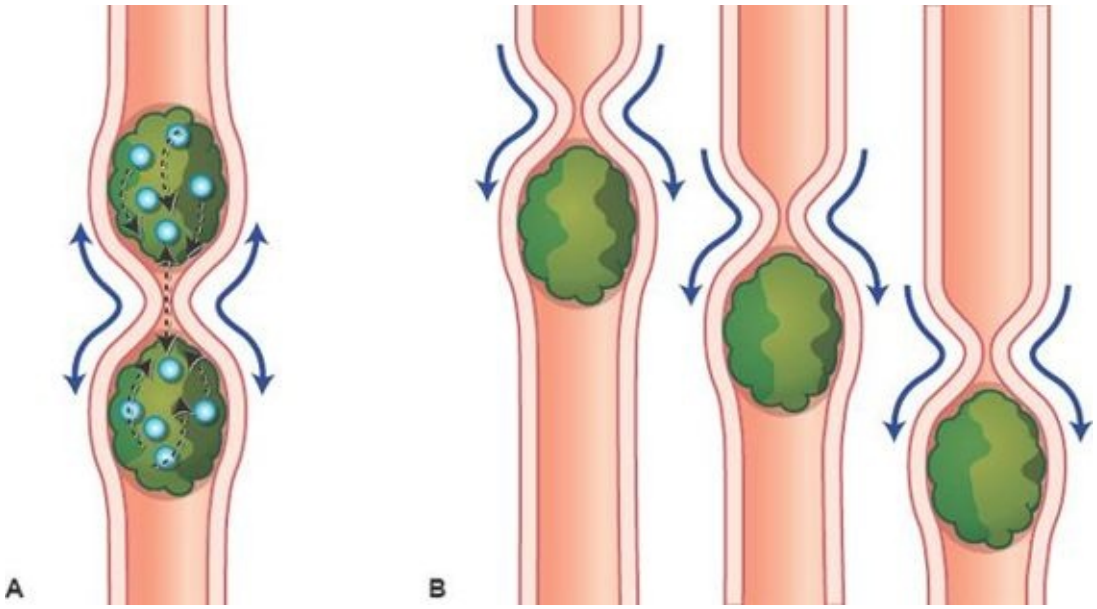


FIGURA 44-7 • Dos tipos de movimientos del intestino delgado. (**A**) Ondas de segmentación para mezcla, en que las contracciones lentas de la capa de músculo circular ocluyen el lumen y desplazan los contenidos hacia adelante y hacia atrás, y (**B**) *movimientos peristálticos* propulsivos, en los que las

contracciones segmentarias seguidas por la relajación secuencial desplazan al contenido en dirección distal.

En contraste con las contracciones de segmentación, los *movimientos peristálticos* son movimientos para propulsión rítmicos, diseñados para impulsar al quimo a lo largo del intestino delgado y en dirección del colon. Tienen lugar cuando se constriñe la capa de músculo liso, con la formación de una banda contráctil que impulsa al contenido intraluminal en sentido distal. La peristalsis normal siempre avanza desde la boca hacia el ano. Los movimientos peristálticos regulares comienzan en el duodeno, cerca de los puntos de entrada del conducto biliar común y el conducto hepático principal. Tienen lugar mediante la contracción de la porción proximal del intestino, con relajación secuencial de su porción distal o caudal (figura 44-7B). Después de que se impulsa el material hasta la unión ileocecal mediante movimientos peristálticos, la distensión del íleon distal genera un reflejo local que relaja al esfínter y permite que el líquido entre a presión hacia el ciego. Los trastornos de la motilidad del intestino delgado son frecuentes, y es posible recurrir a la auscultación del abdomen para determinar la actividad intestinal. Los cambios inflamatorios a menudo incrementan la motilidad. En muchos casos, no queda claro si los cambios en la motilidad se presentan por efecto de la inflamación o son secundarios a las toxinas y a materiales que no se absorben. El avance tardío del quimo en el intestino delgado también puede ser un problema. La interrupción transitoria de la motilidad intestinal se da con frecuencia tras la cirugía GI. Es común que se requiera sondeo con succión para extraer el contenido intestinal y los gases que se acumulan hasta que reinicia la actividad.

Motilidad colónica y defecación

La función de almacenamiento del colon determina que los movimientos en esta región del intestino sean distintos a los que se presentan en el intestino delgado. Los movimientos en el colon son de 2 tipos: los de mezclado segmentario, y los de propulsión de masa. Los movimientos de mezclado segmentario se denominan *agitación haustral*, toda vez que tienen lugar dentro de compartimentos llamados haustras[2]. Incluyen el llenado de las haustras y la expulsión de sus contenidos, lo que asegura que todas las porciones de la masa fecal se exponen a la superficie intestinal. En los movimientos de propulsión de masa un segmento grande del colon (≥20 cm) se contrae como una unidad, y desplaza al contenido fecal en sentido distal. Los movimientos de masa duran alrededor de 30 s, y van seguidos por un período de 2 min a 3 min de

relajación; después de éste se presenta otra contracción. Una serie de movimientos en masa dura sólo 10 min a 30 min, y puede presentarse sólo unas cuantas veces por día. Por lo regular, los movimientos de masa dan inicio a la defecación. El tiempo de tránsito colónico normal es de 24 h a 48 h, y las heces normales están compuestas por el 75% de agua y el 25% de materia sólida[5].

La defecación se encuentra controlada por la acción de 2 esfínteres, el esfínter anal interno y el externo (figura 44-8). El primero consiste en un engrosamiento circular de músculo liso de varios centímetros de longitud, que se ubica dentro del ano. El esfínter anal externo, compuesto por músculo estriado voluntario, circunda al esfínter interno. El esfínter externo se encuentra bajo el control de fibras nerviosas del nervio pudendo, que forma parte del sistema nervioso somático y, por ende, está bajo el control voluntario. Los reflejos para la defecación controlan las evacuaciones. Uno de éstos es el reflejo mientérico intrínseco, mediado por el sistema nervioso entérico local. Da inicio a partir de la distensión de la pared del recto, lo que desencadena ondas peristálticas reflejas que se diseminan por el colon descendente, el colon sigmoides y el recto. Un segundo reflejo para la defecación, el reflejo parasimpático, se integra en el nivel de la médula sacra. Cuando se estimulan las terminales nerviosas en el recto, se transmiten señales, en primer lugar hacia la médula sacra y luego, de manera refleja, de vuelta al colon descendente, el colon sigmoides, el recto y el ano, por medio de los nervios pélvicos. Estos impulsos incrementan en gran medida los movimientos peristálticos y relajan al esfínter interno.



FIGURA 44-8 • Interior del recto y el canal anal.

Para impedir la defecación involuntaria, el esfínter anal externo se encuentra bajo el control consciente de la corteza cerebral. Los impulsos eferentes llegan a la médula sacra, y señalan la presencia de distensión en el recto, mensajes que se transmiten hacia la corteza. Si la defecación es inapropiada, la corteza da inicio a impulsos que constriñen el esfínter externo e inhiben la actividad parasimpática eferente. Por lo general, los impulsos aferentes en esta asa refleja se fatigan con facilidad, y la urgencia por defecar cesa con rapidez. En un momento más conveniente, la contracción de los músculos abdominales comprime los contenidos del colon, y reinician los impulsos aferentes hacia la médula espinal.

EN RESUMEN

La motilidad del tubo GI

impulsa los productos alimentarios y los líquidos por toda su extensión, desde la boca hasta el ano. La actividad del músculo liso GI se propaga de manera independiente y puede continuar sin recibir impulsos provenientes del sistema nervioso. Sin embargo, una red de neuronas intramurales que recibe impulsos del SNA y de receptores locales que vigilan la distensión de la pared y la composición química de los contenidos nominales regula la frecuencia y la fuerza de las contracciones. La inervación parasimpática deriva del nervio vago y de fibras nerviosas provenientes de segmentos sacros de la médula espinal. Esta inervación incrementa la motilidad GI. La actividad simpática tiene lugar mediante impulsos de salida toracolumbares provenientes de la médula espinal, de sus ganglios paravertebrales, y de los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior. La estimulación simpática fomenta la función del esfínter y reduce la

motilidad al inhibir la actividad de las neuronas del plexo intramural.

FUNCIONES HORMONALES, SECRETORAS Y DIGESTIVAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar la función protectora de la saliva.
- Describir la función de la barrera mucosa gástrica.
- Discutir la función de la flora intestinal desde la perspectiva de sus actividades metabólicas, efectos tróficos y protección contra la invasión por microorganismos patógenos.

Hormonas gastrointestinales

El tubo GI es el órgano endocrino más grande del organismo. Sintetiza hormonas que participan en la regulación endocrina y paracrina. La regulación endocrina implica la liberación de una proteína u hormona hacia el torrente sanguíneo a partir de una célula activada. Esta hormona alcanza entonces a la célula blanco, que responde al liberar otra hormona o químico (p. ej., cuando el ácido gástrico del quimo ingresa al intestino y estimula la liberación de la secretina). La regulación paracrina es un acontecimiento local. Por ejemplo, tiene lugar cuando una hormona llega a una célula blanco con tan sólo atravesar una membrana celular.

Las hormonas GI también pueden interactuar con el SNC por medio del sistema nervioso entérico y el autónomo. Entre las hormonas que sintetiza el tubo GI están la gastrina, la grelina, la secretina, la CCK y la incretina (péptido similar al glucagón tipo 1 y GIP)[8]. Estas hormonas influyen sobre el apetito, la motilidad GI, la actividad enzimática, las concentraciones de electrolitos, la secreción y la actividad de hormonas, como la hormona del crecimiento, la insulina y el glucagón. Distintos factores las estimulan, entre otros, pH, cantidad y tipo de consumo de macronutrimentos; estimulación nerviosa, e insuficiencia o exceso de hormonas. Las acciones de muchas de estas hormonas se sobreponen. Por ejemplo, 2 o más hormonas GI pueden afectar un mismo proceso en un mismo sentido, o podrían inhibirse. Las hormonas

del tubo GI y sus funciones se resumen en la tabla 44-1.

El estómago es la fuente de 2 hormonas GI importantes, gastrina y grelina. Las células G, que se ubican en forma predominante en el antro del estómago, producen gastrina. La función principal de la *gastrina* es la estimulación de la secreción de ácido gástrico. La gastrina también tiene un efecto trófico, o inductor de crecimiento, sobre la mucosa del intestino delgado, el colon y el área secretora de ácido del estómago. La *grelina* es otra hormona peptídica que sintetizan las células endocrinas ubicadas en la capa mucosa del fondo gástrico. Muestra una actividad potente para la liberación de la hormona de crecimiento, y tiene un efecto estimulador sobre el consumo de alimentos y la función digestiva, al tiempo que equilibra el gasto energético. El aislamiento de esta hormona condujo a un conocimiento nuevo en torno a sus efectos sobre otros sistemas, como la regulación de la glucemia y las respuestas cardiovasculares[11].

El intestino es la fuente de las hormonas secretina, CCK e incretina. La *secretina*, a la que se agregan las células S en la mucosa del duodeno y el yeyuno, inhibe la secreción de ácido gástrico. El ingreso del quimo ácido al intestino estimula la liberación de secretina, que inhibe la liberación de gastrina. La secretina se libera en respuesta al pH duodenal, que estimula al páncreas para secretar grandes cantidades de fluido con alta concentración de bicarbonato[12]. La función principal de la CCK, a la que segregan las células I de la mucosa intestinal, es la estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas. Potencia la acción de la secretina al incrementar la respuesta de bicarbonato pancreático a las concentraciones circulantes bajas de secretina; estimula la secreción biliar de líquido y bicarbonato, y regula la contracción de la vesícula biliar y el vaciamiento gástrico. En un estudio reciente, también se demostró que la CCK inhibe el consumo de alimentos y es un mediador importante del apetito y del control del volumen de los alimentos[13].

En varias hormonas derivadas de intestino se identificó una actividad denominada efecto de *incretina*, lo que significa que incrementan la liberación de insulina después de una carga oral de glucosa, y sugiere que factores derivados del intestino pueden estimular la secreción de insulina después de una comida con predominio de carbohidratos. Las 2 hormonas que generan alrededor del 90% del efecto de incretina son GLP-1, que se libera a partir de las células L en el intestino delgado distal, y la GIP, a la que liberan las células K en el intestino proximal (ante todo, el yeyuno). Dado que el incremento en las concentraciones de GLP-1 y GIP pueden reducir las concentraciones de glucosa en sangre, al aumentar la liberación de insulina de manera dependiente

de la glucosa (es decir, cuando existen concentraciones bajas de glucosa en sangre deja de secretarse insulina, lo que reduce al mínimo el riesgo de hipoglucemia), estas hormonas se han utilizado como potenciales hipoglucemiantes. Por otra parte, el GLP-1 puede ejercer otros efectos benéficos metabólicos, entre otros, la supresión de la liberación de glucagón, la disminución de la velocidad del vaciamiento gástrico, el incremento de la depuración neta de glucosa, y la reducción del apetito y el peso corporal[14, 15].

TABLA 44-1 HORMONAS GASTROINTESTINALES ESPECÍFICAS Y SUS ACCIONES

HORMONA	SITIO DE SECRECIÓN	ESTÍMULO PARA LA SECRECIÓN	ACCIÓN
Colecistoquinina	Duodeno, yeyuno	Productos de la digestión de proteínas y de ácidos grasos de cadena larga	Estimula la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas; reduce la velocidad del vaciamiento gástrico; inhibe el consumo de alimentos
Gastrina	Antro gástrico, duodeno	Estimulación vagal; adrenalina; aminoácidos neutrales; alimentos que contienen calcio, como la leche; alcohol Inhibición de la secreción por el contenido ácido del antro gástrico (pH <2,5)	Estimula la secreción de ácido gástrico y pepsinógeno; incrementa el flujo sanguíneo gástrico; estimula las contracciones del músculo liso gástrico, y el crecimiento de las células de la mucosa gástrica intestinal
Grelina	Fondo gástrico	Nutricional (ayuno) y hormonal (disminución en las concentraciones de la hormona del crecimiento)	Estimula la secreción de hormona del crecimiento; actúa como una señal estimulante del apetito a partir del estómago, cuando se requiere un aumento de la eficiencia metabólica
Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	Segmentos distales del intestino delgado	Alimento rico en carbohidratos	Incrementa la liberación de insulina; suprime la liberación de glucagón; reduce la velocidad del vaciamiento gástrico; disminuye el apetito y el peso corporal
Polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP)	Intestino delgado, en particular yeyuno	Comida rica en carbohidratos	Incrementa la liberación de insulina
Secretina	Duodeno	pH ácido o quimo que ingresa al duodeno (pH <3,0)	

Secreciones gastrointestinales

A lo largo del tubo GI, las glándulas secretoras tienen 2 funciones básicas:

1. Producción de moco para lubricar y proteger la capa mucosa de la pared del tubo GI.
2. Secreción de líquidos y enzimas para facilitar la digestión y la absorción de nutrimentos.

Cada día se secretan al tubo GI alrededor de 7 000 ml del líquido (tabla 44-2). Cerca de 100 ml a 200 ml de este líquido salen del organismo en las heces; el resto se reabsorbe en el intestino delgado y el colon[8].

Estas secreciones son sobre todo agua, y cuentan con concentraciones de sodio y potasio similares a las del líquido extracelular. Debido a que el agua y

los electrolitos para las secreciones del tubo digestivo derivan del compartimento de líquido extracelular, la secreción excesiva o las anomalías en la absorción pueden generar un déficit de líquido extracelular.

Las funciones secretoras y digestivas del intestino reciben influencia de factores locales, humorales y neurales. El control neural de la actividad secretora GI se encuentra mediado por el SNA. La actividad secretora, al igual que la motilidad, se incrementa con la estimulación parasimpática y se inhibe con la actividad simpática. Muchos de los factores locales, entre otros pH, osmolalidad y quimo, actúan de manera constante como estímulos para los mecanismos neurales y humorales.

Secreciones salivales

Las glándulas salivales secretan la saliva. Incluyen la parótida, la glándula submaxilar, la glándula sublingual y las glándulas bucales. La saliva tiene 3 funciones. La primera es la protección y la lubricación. La saliva es rica en moco, que protege a la mucosa oral y recubre los alimentos al momento en que pasan por la boca, la faringe y el esófago. Las glándulas sublinguales y bucales producen sólo secreciones de tipo mucoso. La segunda función de la saliva consiste en una acción antimicrobiana protectora. La saliva limpia la boca y contiene a la enzima lisozima, que tiene acción antibacteriana. En tercer lugar, la saliva contiene ptialina y amilasa, que dan inicio a la digestión de los almidones de la dieta. El SNA regula de manera primordial las secreciones de las glándulas salivales. La estimulación parasimpática incrementa el flujo, y la estimulación simpática lo disminuye. La sequedad bucal que acompaña a la ansiedad confirma los efectos de la actividad simpática sobre las secreciones salivales.

TABLA 44-2 SECRECIONES DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

SECRECIONES	VOLUMEN DIARIO (ML)
Salivales	1 200
Gástricas	2000
Pancreáticas	1 200
Biliares	700
Intestinales	2000
Total	**7 100**

Secreciones gástricas

Las células epiteliales secretoras de moco cubren la superficie luminal y las criptas gástricas (figura 44-9). Además, la mucosa del estómago tiene varios tipos más de células que segregan sustancias necesarias para la digestión. Entre éstas se encuentran las células parietales (u oxínticas), las células principales y las células G.

Las células parietales y las principales se ubican en la zona proximal, que constituye el 80% del estómago (cuerpo y fondo), y se sitúan en las bases de las criptas gástricas (figura 44-9). En el estómago existen alrededor de 1 000 millones de células parietales que secretan ácido clorhídrico (HCl) y factor intrínseco. Las 2 funciones primordiales del ácido gástrico son la degradación química y la desinfección del alimento ingerido. El factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B_{12}[1]. Las células principales secretan pepsinógeno, que con rapidez se convierte en pepsina al exponerse al pH bajo de los jugos gástricos. La pepsina es una enzima que inicia la proteólisis o la degradación de las proteínas. El antro ocupa el 20% distal del estómago. Esta área contiene las células G, que secretan gastrina.

En conjunto, las células epiteliales, parietales, principales y G ubicadas en la mucosa gástrica producen y secretan alrededor de 20 mEq de HCl en varios cientos de mililitros de secreciones gástricas (o jugos gástricos) cada hora.

Secreción de ácido gástrico. El mecanismo celular para la secreción de HCl de las células parietales del estómago implica al transportador hidrógeno (H^+)/potasio (K^+)-trifosfatasa de adenosina (ATPasa) y a los canales de cloruro (Cl^-) que se ubican en su membrana luminal (figura 44-10)[1]. Durante el proceso de secreción de HCl, el dióxido de carbono (CO_2) que se produce mediante metabolismo anaeróbico se combina con agua (H_2O), reacción que cataliza la anhidrasa carbónica para obtener ácido carbónico (H_2CO_3), que se disocia en H^+ y bicarbonato (HCO_3^-). El H^+ se segrega junto con Cl^- hacia el interior del estómago, y el HCO_3^- se desplaza hacia fuera de la célula y hacia la sangre a partir de la membrana basolateral. El HCO_3^- que se absorbe es responsable de la marea alcalina (incremento del pH) que tiene lugar después de una comida. En la cara luminal de la membrana, el H^+ se secreta hacia el estómago por la acción del transportador H^+/K^+/ATPasa (también conocido como *bomba de protones*). El cloruro sigue al H^+ hacia el interior del estómago, al difundirse por medio de canales de Cl^- hacia la membrana luminal. Los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), que se

utilizan en el tratamiento del reflujo ácido y la úlcera péptica, inhiben la secreción de ácido gástrico al unirse en forma irreversible a los grupos de sulfhidrilo del transportador H^+/K^+/ATPasa[1].

Tres sustancias estimulan la secreción del HCl a partir de las células parietales: acetilcolina, gastrina e histamina. Si bien cada una de ellas se une a distintos receptores en la célula parietal y tiene un mecanismo de acción distinto, todas actúan para estimular un incremento de la secreción de H^+ por medio del transportador H^+/K^+/ATPasa. La acetilcolina se libera a partir de las fibras vagales que inervan al estómago, y se une a los receptores de acetilcolina en las células parietales. La gastrina se secreta a partir de las células G en el antro gástrico y llega a las células parietales mediante la circulación. Se une a los receptores de colecistocinina tipo 2 (CCK2) en las células parietales[8]. La histamina se libera a partir de células endocrinas especiales ubicadas en la mucosa gástrica, y se difunde hacia las células parietales cercanas, donde se une a los receptores de histamina tipo 2 (H_2). Los bloqueadores de los receptores H_2 (p. ej., cimetidina), utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico, se unen a los receptores H_2 e impiden la acción de la histamina sobre las células parietales.

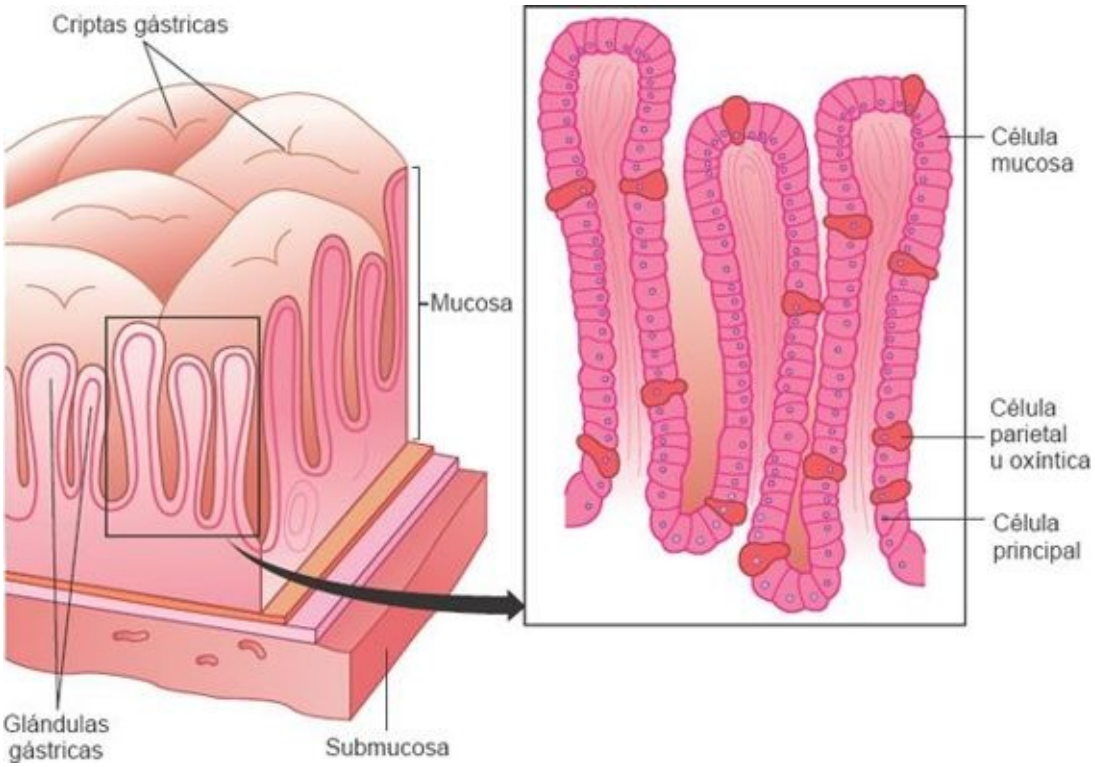


FIGURA 44-9 • Cripta gástrica del cuerpo del estómago.

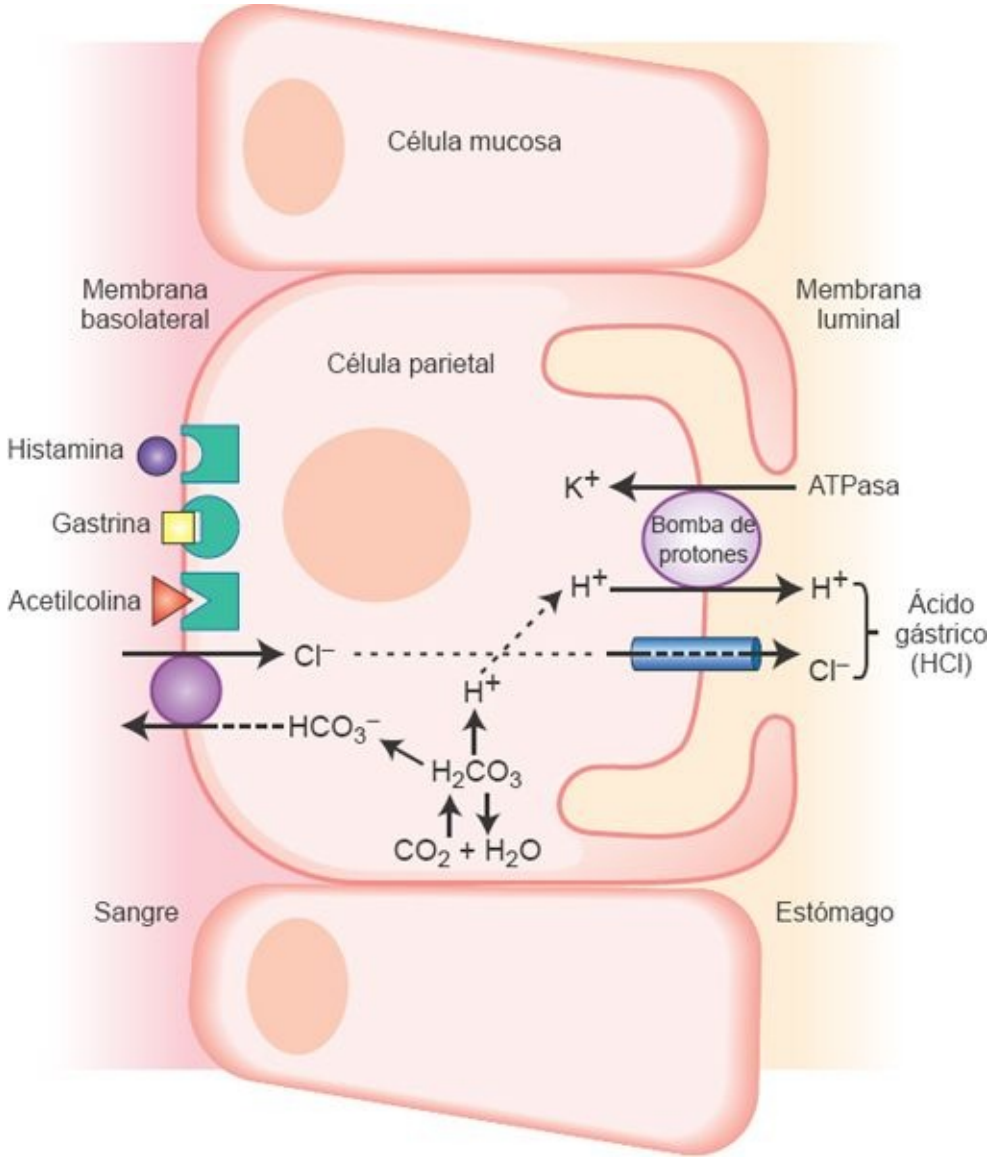


FIGURA 44-10 • Mecanismo de secreción del ácido gástrico a partir de las células parietales del estómago.

Barrera mucosa. Una de las características importantes de la mucosa gástrica es su resistencia a las secreciones tan ácidas que produce. En contraste con los factores estimuladores del ácido que se analizaron antes, la prostaglandina E_2 (después de unirse a su receptor) inhibe la secreción de ácido y estimula la producción de moco. Así, es un factor estratégico para el mantenimiento de la barrera mucosa gástrica[12].

Sin embargo, cuando el ácido acetilsalicílico, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), *Helicobacter pylori*, el alcohol etílico o las sales biliares dañan la mucosa gástrica, esta barrera pierde su

integridad y los iones hidrógeno se desplazan hacia el interior del tejido. Al tiempo que estos iones se acumulan en las células de la mucosa, el pH intracelular disminuye, las reacciones enzimáticas se trastornan y las estructuras celulares se destruyen. Esto genera isquemia local, estasia vascular, hipoxia y necrosis tisular. La superficie mucosa es una protección adicional que deriva de las prostaglandinas. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico y los AINE bloquen la síntesis de estas sustancias mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (denominada COX, por lo que estos medicamentos también se conocen como inhibidores de la COX), que de igual forma compromete la integridad de la superficie mucosa.

Secreciones intestinales

El intestino delgado secreta jugos digestivos, y recibe secreciones del hígado y el páncreas. Una disposición amplia de glándulas productoras de moco, denominadas *glándulas de Brunner*, se concentra en el sitio en que el contenido del estómago y las secreciones del hígado y el páncreas ingresan al duodeno. Estas glándulas secretan grandes cantidades de moco alcalino, que protegen al duodeno del contenido ácido del quimo gástrico y de la acción de las enzimas digestivas. La actividad de las glándulas de Brunner recibe influencia intensa de la actividad del SNA. Por ejemplo, la estimulación simpática genera una disminución marcada de la producción de moco, lo que deja a esta área más susceptible a la irritación. Como consecuencia, las úlceras son 4 veces más frecuentes en el duodeno que en el estómago[16].

Además del moco, la mucosa intestinal produce otros 2 tipos de secreciones. El primero es un fluido seroso (pH, 6,5 a 7,5) que secretan células especializadas (es decir, de las criptas de Lieberkühn) en la capa mucosa intestinal. Este fluido, que se produce a una velocidad de 2 000 ml/día, actúa como vehículo para la absorción[1]. El segundo tipo de secreción consiste en enzimas de superficie, que facilitan la absorción. Son las peptidasas, o enzimas que separan aminoácidos, y las polisacaridasas, o enzimas que escinden los azúcares.

El intestino grueso suele secretar tan solo moco. La actividad del SNA influye de manera intensa sobre la producción de moco en el intestino, igual que en otras regiones del tubo digestivo. Durante la estimulación parasimpática intensa, la secreción de moco puede aumentar hasta el punto en que las heces contengan grandes cantidades de moco visible. Aunque por lo regular el intestino no secreta agua o electrolitos, estas sustancias se pierden en grandes cantidades cuando éste se irrita o inflama.

Flora intestinal

El intestino es el hábitat natural de una gran y diversa comunidad bacteriana. La microflora intestinal tiene como funciones principales realizar las actividades metabólicas que rescatan energía y nutrimentos absorbibles, generar efectos tróficos sobre las células del epitelio intestinal, y proteger al hospedero colonizado de la invasión de microorganismos patógenos.

El estómago y el intestino delgado contienen sólo unas pocas especies de bacterias. Esto quizá se deba a la composición del contenido luminal (p. ej., ácidos, bilis, secreciones pancreáticas), que elimina la mayor parte de los microorganismos ingeridos, y a los movimientos de propulsión de la región, que impiden su colonización. Por su parte, el intestino grueso contiene un ecosistema microbiano grande y complejo. Se ha calculado que cada persona tiene entre 300 y 500 especies distintas de bacterias intestinales; entre éstas, las bacterias anaerobias rebasan en número a las aerobias por un elevado porcentaje.

La colonización del tubo GI comienza poco después del nacimiento y se ve influenciada por el paso por el canal del parto y por el tipo de dieta (leche materna o fórmula) que recibe el neonato. Otros factores ambientales, como el cuidado neonatal, el estrés, el pH y la condición inmunitaria, también pueden afectar la flora en el neonato.

La función metabólica principal de la microflora colónica es la fermentación del residuo de la dieta no digerible y del moco endógeno que producen las células epiteliales. La diversidad genética de los microorganismos en el intestino contribuye con varias enzimas y vías bioquímicas que difieren de las del hospedero. La fermentación de carbohidratos no digeribles como almidones resistentes, celulosa, pectinas y azúcares no absorbidos, constituye una fuente importante de energía en el colon.

Los microorganismos colónicos también desempeñan un papel en la síntesis de vitaminas y en la absorción de calcio, magnesio y hierro. La flora colónica, por ejemplo, sintetiza vitamina K. El neonato no sintetiza una cantidad suficiente de vitamina K durante más o menos la primera semana de vida, hasta que se establece la flora bacteriana colónica normal.

La flora residente intestinal también aporta una línea crucial de resistencia frente a la colonización por microbios exógenos. Por ende, desempeña un papel protector importante contra la invasión de los tejidos por los patógenos. La resistencia a la colonización también aplica a las bacterias oportunistas que se encuentran en el intestino, pero cuyo crecimiento es limitado. La

administración de antibióticos de amplio espectro puede alterar el equilibrio microbiano y permitir el crecimiento excesivo de especies con potencial patógeno, como *Clostridium difficile*[17].

El papel de los probióticos como complemento de la dieta normal y como tratamiento de varias condiciones patológicas es cada vez más reconocido. Los probióticos son microorganismos vivos que, al ingerirse, pueden modificar la composición de la microflora enteral. Entre los probióticos de consumo frecuente se encuentran los lactobacilos, las bifidobacterias y la *Escherichia coli* no patógena[18]. Los probióticos han demostrado tener valor en varios trastornos, como en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa[19].

EN RESUMEN

Las secreciones del tubo GI incluyen la saliva, los jugos gástricos, la bilis, y las secreciones pancreáticas e intestinales. Cada día se secretan más de 7 000 ml de líquido hacia el interior del tubo digestivo. Excepto por 50 ml a 200 ml, todo este volumen se reabsorbe. El agua, que deriva del compartimento del líquido extracelular, es un componente importante de las secreciones del tubo GI. Mecanismos neurales, humorales y locales contribuyen al control de estas secreciones. El sistema nervioso parasimpático incrementa

la secreción, y la actividad simpática ejerce un efecto inhibidor. Además de secretar fluidos que contienen enzimas digestivas, el tubo GI sintetiza y libera hormonas, como gastrina, grelina, secretina, CCK e incretina (GLP-1 y GIP), que influyen sobre el apetito, la motilidad GI, la actividad enzimática y las secreciones, al igual que en la actividad de hormonas como la del crecimiento, la insulina y el glucagón.

Además, el intestino es el hábitat natural de una comunidad bacteriana grande y diversa. Las funciones principales de la microflora intestinal incluyen actividades metabólicas que rescatan energía y nutrimentos absorbibles, generan efectos tróficos sobre las células epiteliales intestinales y protegen al hospedero colonizado contra la invasión de microorganismos patógenos.



DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar la digestión de la absorción.
- Relacionar las características del intestino delgado con su función de absorción.
- Comparar la digestión y la absorción de carbohidratos, lípidos y proteínas.

La digestión es el proceso de desmantelamiento de los alimentos para obtener sus partes constituyentes. Para la digestión se requiere hidrólisis, escisión enzimática y emulsificación de grasas. La hidrólisis es la degradación de un compuesto en la que interviene una reacción química con agua. La importancia de la hidrólisis para la digestión se pone en evidencia por la cantidad de agua (7 l a 8 l) que se secreta a diario hacia el interior del tubo GI[7]. La mucosa intestinal es impermeable a la mayoría de las moléculas grandes. De esta manera, la mayor parte de las proteínas, los lípidos y los carbohidratos deben ser degradados en partículas más pequeñas antes de que se puedan absorber. Si bien en el estómago comienza cierto grado de digestión de carbohidratos y proteínas, el proceso tiene lugar de manera primordial en el intestino delgado. La degradación de los lípidos para obtener ácidos grasos libres y monoglicéridos se da en su totalidad en el intestino delgado[7]. El hígado, con su producción de bilis, y el páncreas, que aporta diversas enzimas digestivas, desempeñan papeles importantes en la digestión.

La absorción es un proceso que consiste en desplazar los nutrimentos y otros materiales desde el ambiente externo en el lumen del tubo GI hasta el ambiente interno. La absorción se logra mediante transporte activo y difusión. La función de absorción del intestino grueso se concentra de manera primordial en la reabsorción de agua. Distintas sustancias requieren un transportador específico o un sistema de transporte. Por ejemplo, la vitamina B_{12} no se absorbe en ausencia de factor intrínseco, que se secreta a partir de las células parietales del estómago. El trasporte de los aminoácidos y la glucosa tiene lugar sobre todo en presencia de sodio. El agua se absorbe en forma pasiva, siguiendo un gradiente osmótico.

La característica distintiva del intestino delgado es su gran área de superficie, que en el adulto se calcula cercana a 250 m^2. Las características anatómicas que contribuyen a esta gran área de superficie son los pliegues

circulares, que se extienden hacia el lumen del intestino, y las vellosidades. Éstas son proyecciones de la membrana mucosa similares a dedos, de los que pueden contarse hasta 25 000, y recubren todo el intestino delgado (figura 44-11). Cada vellosidad se encuentra dotada con una arteria, una vena y un vaso linfático (es decir, vaso quilífero), que llevan la sangre hasta la superficie del intestino y transportan los nutrimentos y otros materiales que han pasado hacia la sangre a partir del lumen del intestino (figura 44-12). Los lípidos dependen en gran medida de los linfáticos para su absorción. Cada vellosidad se encuentra cubierta por células denominadas *enterocitos*, que contribuyen a las funciones de absorción y digestión del intestino delgado, así como por células caliceales que aportan moco. Las criptas de Lieberkühn son estructuras glandulares que se abren al interior de los espacios ubicados entre las vellosidades. Los enterocitos tienen un promedio de vida que oscila entre 3 y 5 días[4]. Se cree que las células para restitución se diferencian a partir de células progenitoras ubicadas en el área de las criptas. Los enterocitos en maduración migran hacia la parte superior de la vellosidad y, al final, se exfolian a partir de la punta. Los enterocitos secretan enzimas que facilitan la digestión de los carbohidratos y las proteínas. Se denominan *enzimas del borde en cepillo*, debido a que se adhieren al borde de las estructuras de la vellosidad. De esta manera, tienen acceso a los carbohidratos y las moléculas de proteínas, al tiempo que entran en contacto con la superficie de absorción del intestino. Este mecanismo de secreción coloca a las enzimas en el sitio en que se les requiere, y elimina la necesidad de sintetizar enzimas suficientes para mezclarlas con todo el contenido que ocupa el lumen del intestino delgado. Las moléculas digeridas se difunden a través de la membrana o se transportan por medios activos a través de la superficie mucosa para ingresar a la sangre o, en el caso de los ácidos grasos, hacia el vaso quilífero. Estas moléculas se transportan entonces por la vena porta o los linfáticos hasta la circulación sistémica.

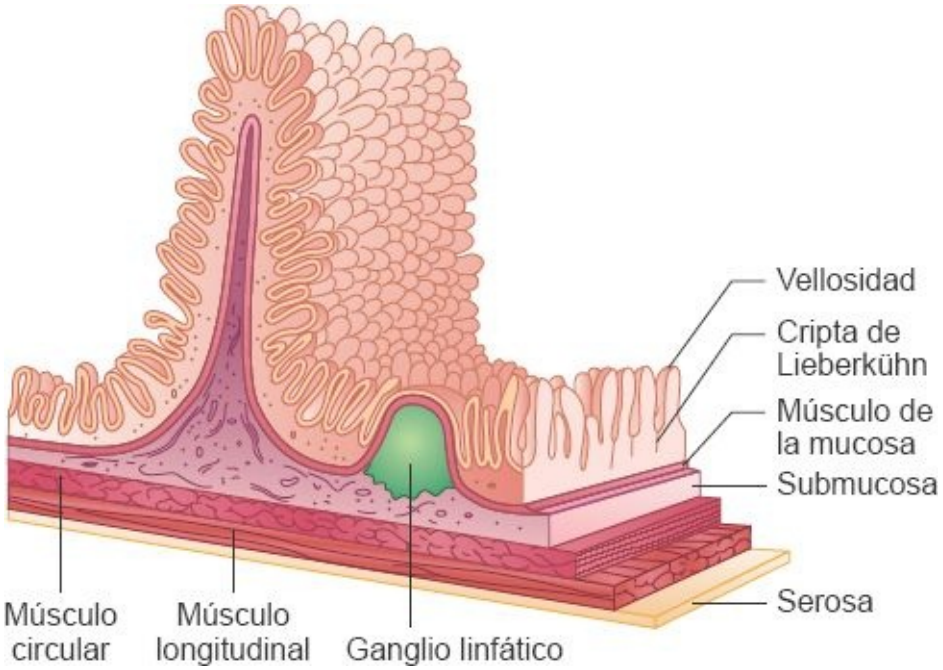


FIGURA 44-11 • Membrana mucosa del intestino delgado. Obsérvense las numerosas vellosidades en un pliegue circular.

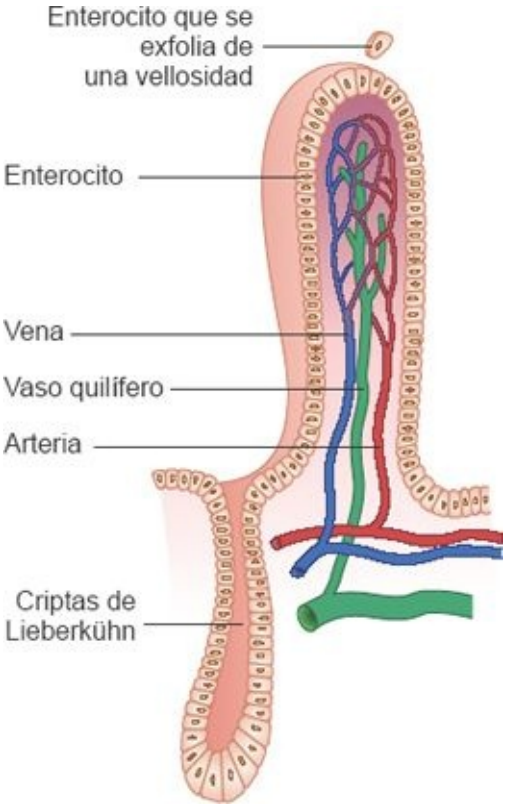


FIGURA 44-12 • Vellosidad aislada del intestino delgado.

Absorción de carbohidratos

Los carbohidratos deben degradarse en monosacáridos, o azúcares simples, antes de poderse absorber a partir del intestino delgado. El consumo promedio diario de carbohidratos en la dieta estadounidense varía de 350 g a 400 g. El almidón constituye hasta cerca del 60% de este total; la sacarosa (es decir, azúcar de mesa) alrededor del 30%; la lactosa (es decir, azúcar de la leche) aproximadamente del 10%, y la maltosa menos del 1%[20].

La digestión del almidón comienza en la boca, con la acción de la amilasa. Las secreciones pancreáticas también contienen una amilasa. La amilasa degrada el almidón en varios disacáridos, entre otros, maltosa, isomaltosa y α-dextrinas. Las enzimas del borde en cepillo convierten a los disacáridos en monosacáridos que pueden absorberse (tabla 44-3). La sacarosa da origen a glucosa y fructosa, la lactosa se convierte en glucosa y galactosa, y la maltosa se transforma en 2 moléculas de glucosa. Cuando los disacáridos no se degradan en monosacáridos, no pueden absorberse, pero se conservan como partículas con actividad osmótica en el contenido del sistema digestivo, lo que genera diarrea. Las personas con insuficiencia de lactasa, la enzima que degrada la lactosa, experimentan diarrea cuando beben leche o consumen productos lácteos[7].

TABLA 44-3 ENZIMAS UTILIZADAS PARA LA DIGESTIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

CARBOHIDRATOS DE LA DIETA	ENZIMA	MONOSACÁRIDOS OBTENIDOS
Lactosa	Lactasa	Glucosa y galactosa
Sacarosa	Sacarasa	Fructosa y glucosa
Almidón	Amilasa	Maltosa, maltotriosa, y α–dextrinas
Maltosa y maltotriosa	Maltasa	Glucosa y glucosa
α-dextrinas	α-dextrinasa	Glucosa y glucosa

La fructosa se transporta a través de la mucosa intestinal mediante difusión facilitada, que no requiere gasto energético. La glucosa y la galactosa se mueven del lumen intestinal hacia el interior de las células intestinales por medio de un cotransportador sodio-glucosa (*1*, SGLT-1, por sus siglas en inglés), contra un gradiente químico. La energía de este paso no deriva en forma directa del trifosfato de adenosina (ATP), signo del gradiente de sodio que genera la bomba Na^+/K^+/ATPasa que se ubica en la cara basolateral de la membrana (figura 44-13). La glucosa y la galactosa se transportan a partir de

la célula hacia la sangre a través de la membrana basolateral, mediante difusión facilitada que recurre al empleo de la proteína transportadora de la glucosa tipo 2 (GLUT-2, por sus siglas en ingles). La absorción de agua a partir del intestino se vincula con la absorción de partículas con actividad osmótica, como la glucosa y el sodio[3]. De esto se desprende la importancia de incluir sodio y glucosa en los líquidos que se consumen para facilitar el transporte de agua a través del intestino (y para disminuir la diarrea) tras la pérdida temporal de función intestinal.

Absorción de lípidos

El adulto promedio que consume una dieta occidental ingiere alrededor de 120 g a 140 g de grasa por día, de manera particular triglicéridos. El primer paso en la digestión de los lípidos es la degradación de los glóbulos grandes de la grasa de la dieta en elementos de menor tamaño, de tal forma que las enzimas digestivas solubles en agua puedan actuar sobre las moléculas de la superficie. Este proceso, denominado *emulsificación*, comienza en el estómago, con la agitación de los glóbulos, y continúa en el duodeno, bajo la influencia de la bilis proveniente del hígado (figura 44-14). La emulsificación incrementa en gran medida el número de moléculas de triglicéridos que se expone a la lipasa pancreática, que escinde al triglicérido en ácidos grasos libres y monoglicéridos. Las sales biliares desempeñan un papel adicional al formar micelios que transportan a estas sustancias hasta la superficie de las vellosidades intestinales. Ahí son llevadas hacia el interior de las células epiteliales y se utilizan para sintetizar triglicéridos nuevos. Se forman triglicéridos solubles en agua, denominados quilomicrones, y se liberan luego al interior del sistema linfático[3]. Cantidades escasas de ácidos grasos de cadena corta y media pasan de manera directa a la sangre del sistema porta en vez de convertirse en triglicéridos, y se absorben por medio de los linfáticos.

La grasa que no se absorbe en el intestino se excreta en las heces. *Esteatorrea* es el término que se utiliza para describir las heces grasosas. Entre las pruebas de laboratorio se encuentran aquellas que miden la cantidad de grasa que contiene una muestra de heces recolectada durante 72 h, tras instruir a la persona para que consuma entre 50 g y 150 g de grasa por día en ese período. La presencia de más de 6 g de grasa por 24 h revela una absorción insuficiente[21].

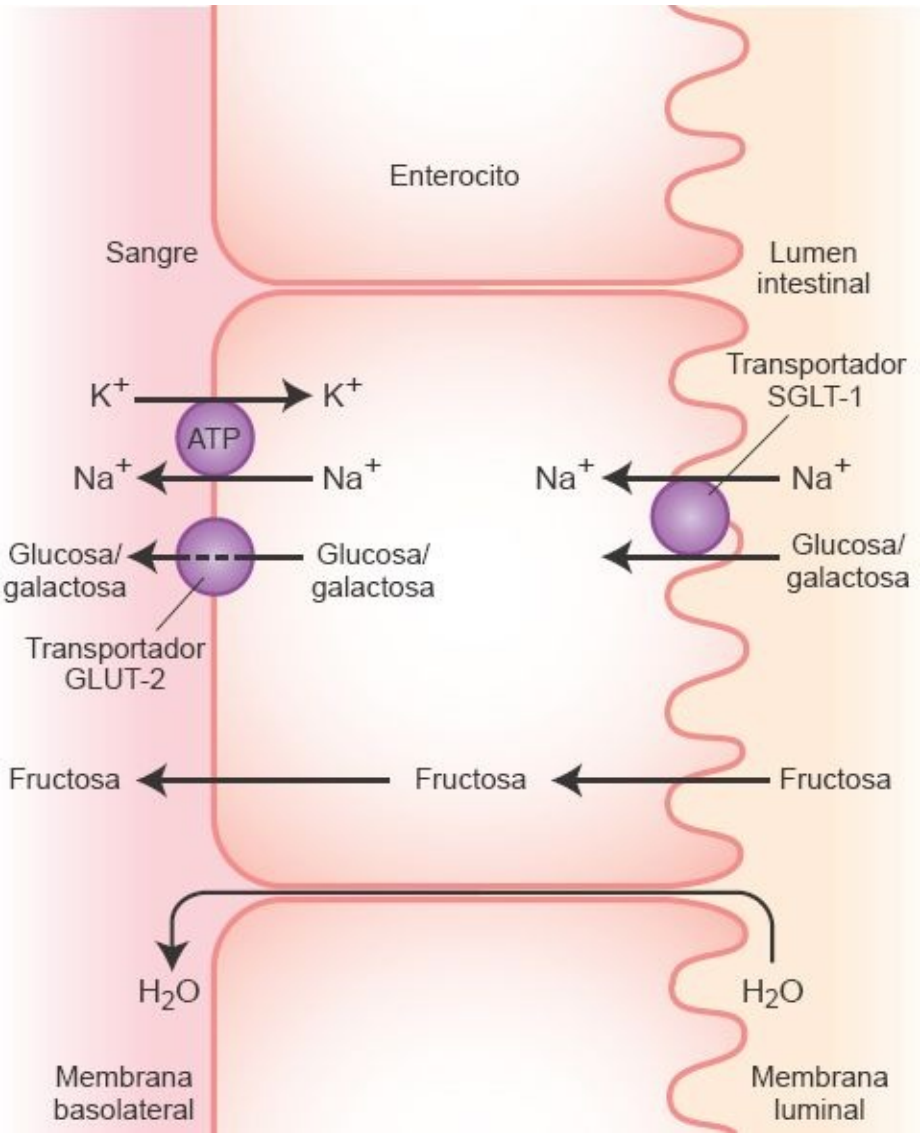


FIGURA 44-13 • Transporte intestinal de glucosa, galactosa y fructosa. La glucosa y la galactosa se transportan a través de la membrana apical por medio del cotransportador sodio glucosa (SGLT-1). La glucosa se desplaza hacia fuera de la célula intestinal y pasa a la sangre mediante el empleo de la proteína transportadora de glucosa tipo 2 (GLUT-2). El sodio se transporta hacia fuera de la célula por medio de la bomba Na^+/K^+/ATPasa. Esto genera el gradiente que se requiere para operar el sistema de transporte. La fructosa es transportada de manera pasiva a través de las membranas apical y basolateral del enterocito.

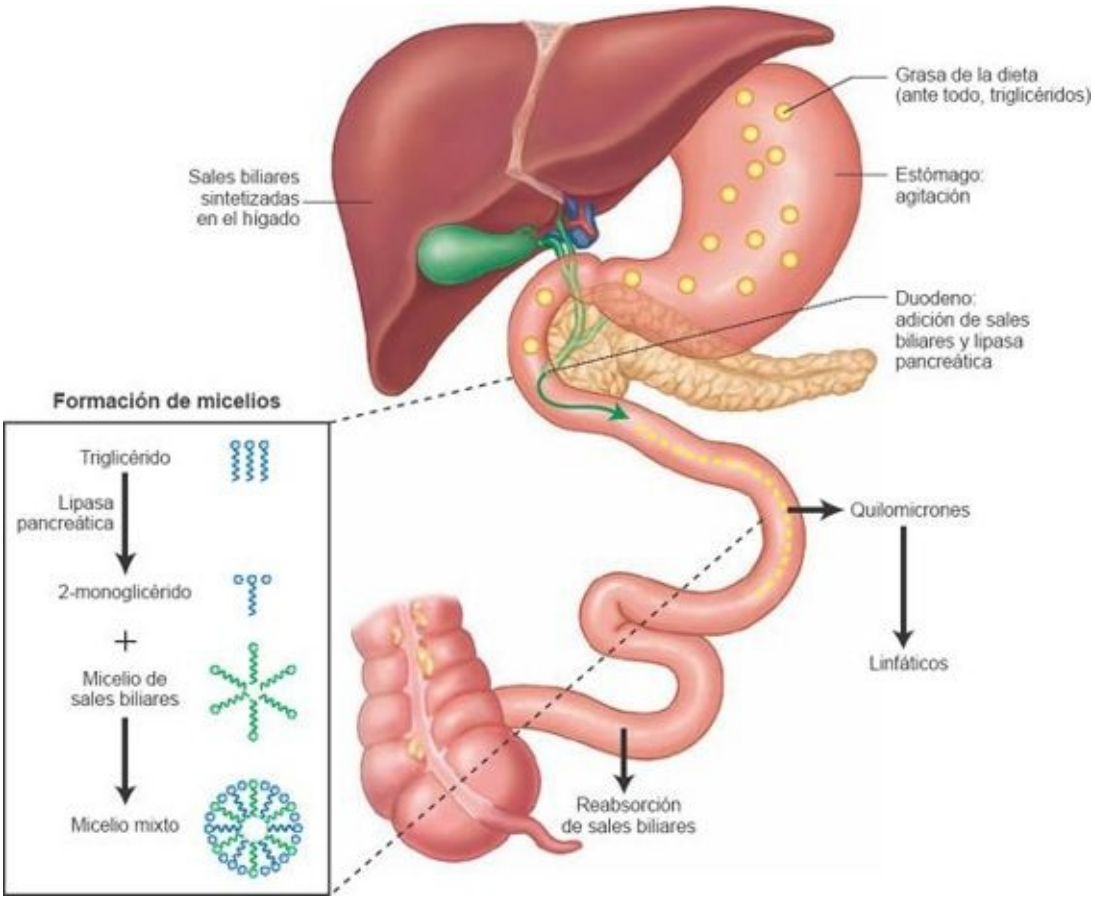


FIGURA 44-14 • Mecanismos para la absorción de las grasas de la dieta. Durante la digestión, la agitación del estómago y la bilis proveniente del hígado degradan los glóbulos grandes de la grasa de la dieta para formar elementos pequeños que facilitan la acción de la lipasa pancreática a fin de escindir los triglicéridos para obtener ácidos grasos libres y monoglicéridos (glicerol con una cadena de ácido graso unida). Las sales biliares también facilitan la formación de micelios que transportan a los monoglicéridos y a los ácidos grasos libres hacia la mucosa intestinal, donde se absorben y convierten en quilomicrones para ser transportados por los canales linfáticos.

Absorción de proteínas

La digestión de las proteínas comienza en el estómago con la acción de la pepsina. En respuesta a una comida y al pH ácido, las células principales segregan pepsinógeno, la enzima precursora de la pepsina. La pepsina se inactiva cuando ingresa al intestino, por efecto del pH alcalino.

Las proteínas se degradan en mayor medida por la acción de las enzimas pancreáticas, como la tripsina, la quimiotripsina, la carboxipeptidasa y la elastasa. Como en el caso de la pepsina, las enzimas pancreáticas se secretan como moléculas precursoras. Una enzima que se ubica en el borde en cepillo de los enterocitos duodenales activa al tripsinógeno, que carece de actividad

enzimática. Activada, la tripsina activa moléculas de tripsinógeno adicionales y otras enzimas proteolíticas pancreáticas precursoras. Los aminoácidos se liberan entonces sobre la super-ficie mucosa del intestino por la acción de las enzimas del borde en cepillo, que degradan a las proteínas para obtener péptidos constituidos por 1, 2 o 3 aminoácidos. De manera similar a la glucosa, muchos aminoácidos se transportan a través de la membrana mucosa, en un proceso vinculado con el sodio que recurre al ATP como fuente de energía. Procesos de difusión facilitada que no requieren sodio permiten la absorción de algunos aminoácidos[3].

EN RESUMEN

La digestión y la absorción de los alimentos tienen lugar sobre todo en el intestino delgado. La digestión es el proceso de desmantelamiento de los alimentos para obtener sus partes constituyentes. Para la digestión se requieren hidrólisis, excisión enzimática y emulsificación de grasas. Proteínas, lípidos, carbohidratos y otros componentes de la dieta se degradan en moléculas que pueden transportarse desde el lumen intestinal hasta los fluidos corporales. La absorción es el proceso de desplazamiento de los nutrimentos y otros materiales desde el ambiente externo del tubo

GI hasta el ambiente interno. Las enzimas del borde en cepillo degradan los carbohidratos en monosacáridos que pueden transportarse a través del intestino hasta alcanzar el torrente sanguíneo. La digestión de las proteínas inicia en el estómago con la acción de la pepsina y se facilita en mayor medida en el intestino debido a las enzimas pancreáticas, como la tripsina, la quimiotripsina, la carboxipeptidasa y la elastasa. Las enzimas que degradan proteínas se liberan en forma de proenzimas, que se activan en el tubo GI. La absorción de la glucosa y los aminoácidos se facilita por un sistema de transporte que depende del sodio. Los lípidos en la dieta se degradan por la acción de la lipasa pancreática para obtener triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena media y larga. Las sales biliares forman micelios que transportan a estas sustancias hasta la superficie de las vellosidades intestinales, donde se absorben.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Las personas que reciben medicamentos quimioterapéuticos que interfieren con la mitosis de las células cancerosas y, también, de las células de otros tejidos con proliferación rápida en el organismo, muchas veces experimentan trastornos como la formación de úlceras en los tejidos mucosos de la boca y otras partes del tubo GI. Estos trastornos se resuelven una vez que la quimioterapia termina.
   A. *Explique esto.*
2. Las personas con reflujo gastroesofágico (movimiento del contenido gástrico hacia el esófago) con frecuencia refieren pirosis, que se intensifica cuando aumenta la presión dentro del estómago.
   A. *Utilice la información sobre el control hormonal del vaciamiento gástrico para explicar la razón por la que el consumo de una comida rica en grasas muchas veces exacerba este problema.*
3. Las infecciones del tubo GI, como la «diarrea por gripe», a menudo generan diarrea intensa.
   A. *Describa los mecanismos neurales que participan en el aumento de la motilidad GI que induce la diarrea.*
   B. *Explique la lógica para utilizar una «bebida» que contenga tanto glucosa como sodio para manejar el déficit hídrico que con frecuencia se observa en la diarrea.*
4. Explique los mecanismos fisiológicos relacionados con el desarrollo de diarrea en personas con:
   A. *Insuficiencia de lactasa.*
   B. *Obstrucción del flujo biliar hacia el intestino.*
   C. *Disrupción de la flora intestinal normal por tratamiento con antibióticos.*

Referencias

1. Binder H. J. (2009). Gastric function. In Boron F. W., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2nd ed., pp. 895–911). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
2. Tortora G. J., Derrickson B. (2012). *Principles of anatomy and physiology* (13th ed., pp. 1004–1013). Hoboken, NJ: Wiley.
3. Patton K. T., Thibodeau G. A. (2010). *Anatomy & physiology* (7th ed., pp. 848–856). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
4. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed., pp. 568–627). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

5. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall: Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 753–772). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
6. Richerson G. B. (2009). The autonomic nervous system. In Boron F. W., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2nd ed., pp. 356–359). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
7. Barrett K. M., Barman S. M., Boitano S., et al. (2010). *Ganong's review of medical physiology* (23rd ed.). McGraw Hill. Available: http://www.accessmedicine.com. Accessed March 31, 2011.
8. Koeppen B. M., Stanton B. (Eds.) (2008). *Berne & Levy: Physiology* (6th ed., pp. 500–504). St. Louis, MO: Mosby.
9. Hasler W. L. (2008). The physiology of gastric motility and gastric emptying. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 207–230). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
10. Glasgow R. E., Mulvihill S. J. (2009). Surgery for peptic ulcer disease and postgastrectomy syndromes. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 1060–1063). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
11. Cheng K. C., Li Y. X., Asakawa A., et al. (2010). The role of ghrelin in energy homeostasis and its potential clinical relevance. *International Journal of Molecular Medicine* 26(6), 771–778.
12. Del Valle J., Todisco A. (2008). Gastric secretion. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 284–329). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
13. Neary M. T., Batterham R. L. (2009). Gut hormones: Implications for the treatment of obesity. *Pharmacology and Therapeutics* 124, 44–56.
14. Keely S. J., Montrose M. H., Barrett K. E. (2008). Electrolyte secretion and absorption: Small intestine and colon. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 330–367). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
15. Edholm T., Degerblad M., Gryback P., et al. (2010). Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin glucose homeostasis. *Neurogastroenterology & Motility* 22(11), 1191–1200.
16. Turner J. R. (2010). The gastrointestinal tract. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al. (Eds.), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 780–781). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
17. Faris B., Blackmore A., Haboubi N. (2010). Review of medical and surgical management of *Clostridium difficile* infection. *Techniques in Coloproctology* 14(2), 97–105.
18. McClain C. J., Dryden G. W., Krueger K. (2008). In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 2844–2862). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
19. Sang L. X., Chang B., Zhang W. L., et al. (2010). Remission induction and maintenance effect of probiotics in ulcerative colitis: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 16(15), 1908–1915.
20. Keim N. L., Levin R. L, Havel P. J. (2006). Carbohydrates. In Shils M. E., Shike M., Ross A. K., et al. (Eds.), *Modern nutrition in health and disease* (10th ed., pp. 62–82). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Chernecky C. C., Berger B. J. (2010). *Laboratory test and diagnostic procedures* (5th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función gastrointestinal

45

Zachary Krom

MANIFESTACIONES COMUNES DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: ANOREXIA, NÁUSEAS Y VÓMITO
- Anorexia
- Náuseas
- Arqueo y vómito

TRASTORNOS DEL ESÓFAGO
- Anomalías congénitas
- Disfagia
- Divertículo esofágico
- Desgarros (síndrome de Mallory-Weiss)
- Hernia hiatal
- Reflujo gastroesofágico
  - *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*
  - *Reflujo gastroesofágico en niños*
- Cáncer del esófago

TRASTORNOS DEL ESTÓMAGO
- Barrera mucosa gástrica
- Gastritis
  - *Gastritis aguda*
  - *Gastritis crónica*
- Enfermedad ulcerosa péptica

Úlceras pépticas
Síndrome de Zollinger-Ellison
Úlceras por estrés
Cáncer gástrico
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
TRASTORNOS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO
Síndrome de intestino irritable
Manifestaciones clínicas y diagnóstico
Tratamiento
Enfermedad intestinal inflamatoria
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Enterocolitis infecciosa
Infección viral
Infección bacteriana
Infección por protozoarios
Enfermedad diverticular
Apendicitis
Alteraciones de la motilidad intestinal
Diarrea
Estreñimiento
Impactación fecal
Obstrucción intestinal
Peritonitis
Alteraciones de la absorción intestinal
Síndrome de malabsorción
Enfermedad celíaca
Neoplasias
Pólipos adenomatosos
Cáncer colorrectal

Los trastornos gastrointestinales (GI) no reciben la misma publicidad en los medios relacionados con la salud que la cardiopatía, el cáncer y la enfermedad

cerebrovascular. En 2009, la enfermedad GI no se ubicó entre las 15 primeras causas de enfermedad en Estados Unidos[1]. Sin embargo, tiene un efecto profundo en quienes la padecen. De acuerdo con informes gubernamentales, los trastornos digestivos ocupan el tercer lugar en cuanto a carga económica total generada por enfermedad, de lo que deriva un sufrimiento humano considerable, gastos personales para tratamiento y pérdida de horas laborales, así como una fuga significativa en la economía de la nación. Se ha calculado que entre 60 y 70 millones de personas en Estados Unidos presentan algún trastorno digestivo, con un costo de 100 000 millones en servicios médicos[2]. Pero mucho más relevante es el hecho de que la nutrición apropiada o el cambio de las prácticas de salud pudieran prevenir o reducir al mínimo muchos de estos trastornos.

Es posible que se presente una alteración de la estructura y la función en cualquier nivel del tubo GI, desde el esófago hasta el colon y el recto. Este capítulo se divide en 4 secciones:

1. Manifestaciones comunes de los trastornos GI.
2. Trastornos del esófago.
3. Trastornos del estómago.
4. Trastornos de los intestinos delgado y grueso.

Los trastornos del sistema hepatobiliar y del páncreas exocrino se analizan en el capítulo 46.



MANIFESTACIONES COMUNES DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: ANOREXIA, NÁUSEAS Y VÓMITO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la relación entre anorexia, náuseas, arqueo y vómito.
- Describir las estructuras neurales que participan en el vómito, y sus mediadores.

Anorexia, náuseas y vómito son respuestas fisiológicas comunes a muchos de

los trastornos GI. Estas respuestas son protectoras a tal grado, que señalan la presencia de enfermedad y, en el caso del vómito, eliminan a los agentes nocivos del tubo GI. Sin embargo, también pueden contribuir al compromiso de la ingesta o la pérdida de fluidos y nutrimentos.

Anorexia

La anorexia representa una pérdida del apetito. Varios factores influyen sobre éste. Uno es el hambre, que se estimula a partir de las contracciones del estómago vacío. El hipotálamo y otros centros asociados en el cerebro regulan el apetito o el deseo de consumir alimentos. El olfato desempeña un papel clave, como lo evidencia el hecho de que el apetito puede estimularse o suprimirse mediante el olor de la comida. La pérdida del apetito se relaciona con factores emocionales, como el temor, la depresión, la frustración y la ansiedad. Muchos fármacos y condiciones patológicas pueden inducir anorexia. Por ejemplo, en la uremia la acumulación de desechos nitrogenados en la sangre contribuye al desarrollo de anorexia que, por lo regular, precede a las náuseas; la mayor parte de las condiciones que inducen náuseas y vómito también generan anorexia.

Náuseas

Las náuseas son sensaciones subjetivas mal definidas y desagradables. Son sensaciones conscientes que derivan de la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo, que con frecuencia preceden o acompañan al vómito. Las náuseas suelen ir precedidas de anorexia y estímulos como los alimentos y fármacos que inducen anorexia cuando se utilizan en dosis bajas suelen provocar náuseas, si se reciben en mayor cantidad. Una causa frecuente de náuseas, es la distensión del duodeno o de la porción proximal del intestino delgado. Las náuseas con frecuencia se acompañan de manifestaciones del sistema nervioso autónomo (SNA), como sialorrea acuosa y vasoconstricción con palidez, diaforesis y taquicardia. También pueden actuar como una señal de alerta temprana de un proceso patológico.



¿Recuerda a la Sra. Rytel, a quien conoció al inicio de esta unidad? Ella tiene un antecedente de vómito de 36 h de evolución. Es posible que se deba a la existencia de algunas adherencias derivadas de sus cirugías múltiples, que pudieran estar generando algún tipo de obstrucción. Ha

presentado náuseas, taquicardia y taquipnea, y se le aprecia muy pálida; todas estas manifestaciones derivan del SNA.

Arqueo y vómito

El arqueo consiste en movimientos rítmicos espasmódicos del diafragma, la pared torácica y los músculos abdominales. Suele preceder o alternar con los períodos de vómito. El vómito, o la emesis, es el proceso súbito y forzado de expulsión por vía oral de los contenidos del estómago. Con frecuencia está precedido por náuseas. El contenido que se expulsa se denomina *vómito*. Como mecanismo protector fisiológico básico, el vómito limita la posibilidad de daño generado por agentes nocivos ingeridos mediante el vaciamiento del contenido del estómago y de porciones del intestino delgado. Las náuseas y el vómito pueden representar una respuesta de todo el cuerpo al tratamiento farmacológico, lo que incluye sobredosificación, efectos acumulativos, toxicidad y efectos colaterales.

El vómito implica a 2 centros medulares distintos, el *centro del vómito* y la *zona quimiorreceptora desencadenante*[3]. Se cree que el acto de vomitar es un reflejo que se integra en el centro del vómito, ubicado en la porción dorsal de la formación reticular del bulbo raquídeo, cerca de los núcleos sensoriales del vago (figura 45-1). La zona quimiorreceptora desencadenante se localiza en un área pequeña del piso del cuarto ventrículo, donde se encuentra expuesta tanto a la sangre como al líquido cefalorraquídeo. Se piensa que media los efectos eméticos de los fármacos y las toxinas que se transportan mediante la sangre.

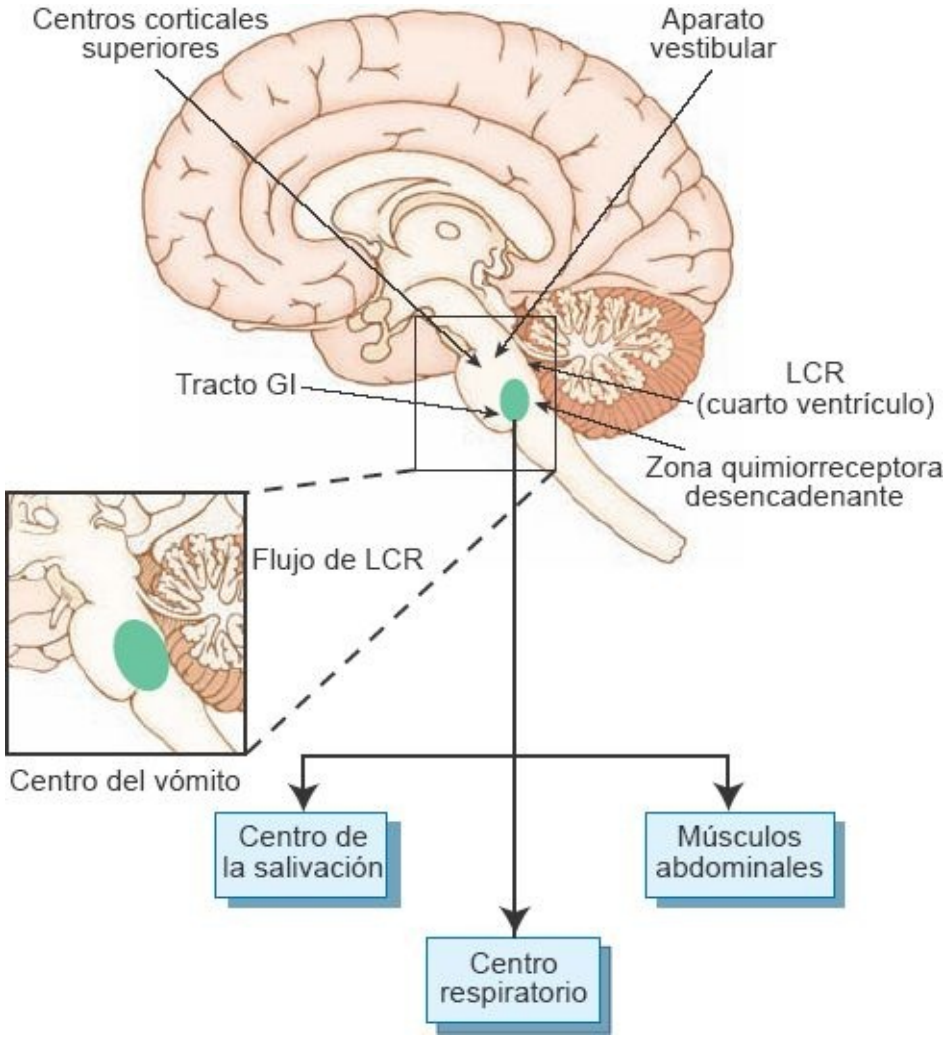


FIGURA 45-1 • Accidentes fisiológicos implicados en el vómito. LCR, líquido cefalorraquídeo.

El acto de vomitar consiste en la realización de una inspiración profunda, el cierre de las vías respiratorias, la generación de una contracción fuerte y forzada del diafragma y los músculos abdominales, y una relajación del esfínter gastroesofágico. La respiración cesa durante este acto. El vómito puede ir acompañado por mareo, sensación de inestabilidad, disminución de la presión arterial y bradicardia.

El centro del vómito recibe impulsos provenientes del tubo GI y otros órganos; de la corteza cerebral, del aparato vestibular, responsable de la cinetosis, y de la zona quimiorreceptora desencadenante, que se activa por la acción de muchos fármacos y toxinas endógenas y exógenas (figura 45-1). La hipoxia ejerce un efecto directo sobre el centro del vómito para generar náuseas y vómito. Este efecto quizá explique el vómito que se presenta durante los períodos de disminución del gasto cardíaco, el *shock*, la hipoxia ambiental

y la isquemia cerebral por incremento de la presión intracraneal. La inflamación de cualquiera de los órganos intraabdominales, hígado, vesícula biliar o las vías urinarias entre éstos, puede inducir vómito debido a la estimulación de las vías aferentes viscerales que se comunican con el centro del vómito. La distensión o la irritación del tubo GI también producen vómito mediante la estimulación de las neuronas aferentes viscerales.



Recuerde una vez más a la Sra. Rytel, quien ha estado vomitando durante 36 h. Lo más probable es que esto se deba a la distensión e irritación del intestino causadas por las adherencias que se formaron tras sus cirugías múltiples. La irritación está causando estimulación persistente de las vías aferentes viscerales, que se enlazan con el centro del vómito.

Varios neurotransmisores y subtipos de receptores se encuentran implicados como mediadores en las náuseas y el vómito. Dopamina, serotonina y receptores opioides se identifican en el tubo GI, así como en el centro del vómito y la zona quimiorreceptora desencadenante. Los antagonistas de la dopamina, como la procloroperazina, deprimen la emesis causada por la estimulación de la zona quimiorreceptora. Se cree que la serotonina participa en las náuseas y la emesis relacionadas con la quimioterapia y la radioterapia para el cáncer. Los antagonistas de la serotonina (p. ej., granisetrón y ondansetrón) son efectivos para el manejo de las náuseas y el vómito vinculados con estos estímulos. La cinetosis parece ser una respuesta del sistema nervioso central (SNC) a los estímulos vestibulares. En el centro vestibular existen receptores para noradrenalina y acetilcolina. Se cree que los receptores de esta última median los impulsos responsables de la excitación del centro del vómito. Los receptores de noradrenalina pudieran tener un efecto estabilizador que se resiste a la cinetosis. Muchos de los medicamentos utilizados para la cinetosis (p. ej., dimenhidrinato) tienen un efecto anticolinérgico potente en el SNC y actúan sobre los receptores en el centro del vómito y en áreas relacionadas con el sistema vestibular.

EN RESUMEN

Los signos y síntomas de

muchos trastornos GI corresponden a la anorexia, náuseas y vómito. La anorexia, o pérdida del apetito, puede presentarse de manera aislada o acompañar a las náuseas y el vómito. Las náuseas, que son sensaciones mal definidas y desagradables, señalan la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo. Con frecuencia precede al vómito y se acompaña de respuestas autonómicas, como sialorrea y vasoconstricción con palidez, diaforesis y taquicardia. El acto de vomitar, que se integra en el centro del vómito, implica la expulsión oral forzada del contenido gástrico. Se trata de un mecanismo fisiológico básico que elimina agentes nocivos del tubo GI.

TRASTORNOS DEL ESÓFAGO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir y citar las causas de la disfagia, odinofagia y acalasia.
- Relacionar la fisiopatología del reflujo gastroesofágico con las medidas que se utilizan para el diagnóstico y tratamiento del trastorno

en niños y adultos.
- Indicar la razón por la que existe un mal pronóstico asociado con cáncer esofágico.

El esófago es un tubo que conecta la orofaringe con el estómago. Se ubica por detrás de la tráquea y la laringe, y se extiende hasta el mediastino para cruzar el diafragma a la altura de la onceava vértebra torácica.

Funciona, sobre todo, como un conducto para el paso de los alimentos y líquidos desde la faringe hasta el estómago. Sus paredes están conformadas por una capa mucosa, una submucosa, una muscular externa y una adventicia, lo que coincide con la organización estructural general del tubo GI. La capa mucosa interna contiene epitelio estratificado no queratinizado. En la unión esofagogástrica, el epitelio resistente a la abrasión experimenta una transformación abrupta para convertirse en el epitelio cilíndrico simple del estómago. La capa submucosa contiene glándulas secretoras de moco que aportan fluidos que contienen mucina, que lubrican la pared esofágica y facilitan el paso de los alimentos. La capa muscular externa está compuesta por músculo esquelético en el tercio proximal del esófago, una mezcla de músculo esquelético y liso en su tercio medio, y músculo liso en su tercio distal. La capa adventicia fibrosa externa está constituida en su totalidad por tejido conectivo, que se mezcla con las estructuras circundantes a lo largo de su recorrido.

Existen esfínteres en ambos extremos del esófago: un esfínter esofágico superior y un esfínter esofágico inferior. El esfínter esofágico superior, o faringoesofágico, está conformado por una capa circular de músculo estriado, el músculo cricofaríngeo. El esfínter esofágico inferior, o gastroesofágico, corresponde a un área de alrededor de 3 cm por encima de la unión con el estómago. Más que una estructura anatómica real, el esfínter gastroesofágico es de tipo fisiológico. Esto quiere decir que actúa como válvula, pero la única evidencia estructural de la existencia de un esfínter es un engrosamiento discreto del músculo liso circular. En esta porción del esófago el músculo liso, por lo regular, permanece en contracción tónica, lo que genera una presión intraluminal cercana a 30 mm Hg, en contraste con la porción intermedia del esófago, que en condiciones normales permanece relajada[4]. El esfínter esofágico inferior pasa a través de una abertura, o *hiato,* en el diafragma, al tiempo que se une al estómago, que se ubica dentro del abdomen. La porción del diafragma que circunda al esfínter esofágico inferior ayuda a mantener la zona de alta presión necesaria para evitar el reflujo del contenido gástrico.

Anomalías congénitas

Las anomalías congénitas del esófago requieren detección y corrección tempranas, dado que son incompatibles con la vida. La atresia esofágica (AE) y la fístula traqueoesofágica (FTE) son trastornos congénitos muy frecuentes del esófago y afectan alrededor de 1 de cada 45 000 neonatos[5]. En la variante más común de la AE, que representa el 85% de los casos[6], la porción proximal del esófago termina en una bolsa ciega y existe una FTE conectada a la tráquea (figura 45-2). En la actualidad este defecto tiene una tasa de sobrevivencia superior a el 90%, que en gran medida deriva de su reconocimiento temprano y de contar con mejores unidades de cuidados intensivos neonatales. Los neonatos con peso inferior a 1 500 g al nacer tienen un riesgo más alto de mortalidad, en particular si la anomalía esofágica coexiste con una cardíaca[6]. El neonato con AE/FTE presenta de manera característica sialorrea espumosa y formación de burbujas en torno a la boca y la nariz, así como episodios de tos, vómito, cianosis y dificultad respiratoria. La alimentación exacerba estas manifestaciones, induce regurgitación y precipita la aspiración. La incapacidad para pasar una sonda hasta el estómago muestra evidencia adicional del trastorno. El neonato con FTE aislada puede desarrollar síntomas respiratorios a una edad posterior.

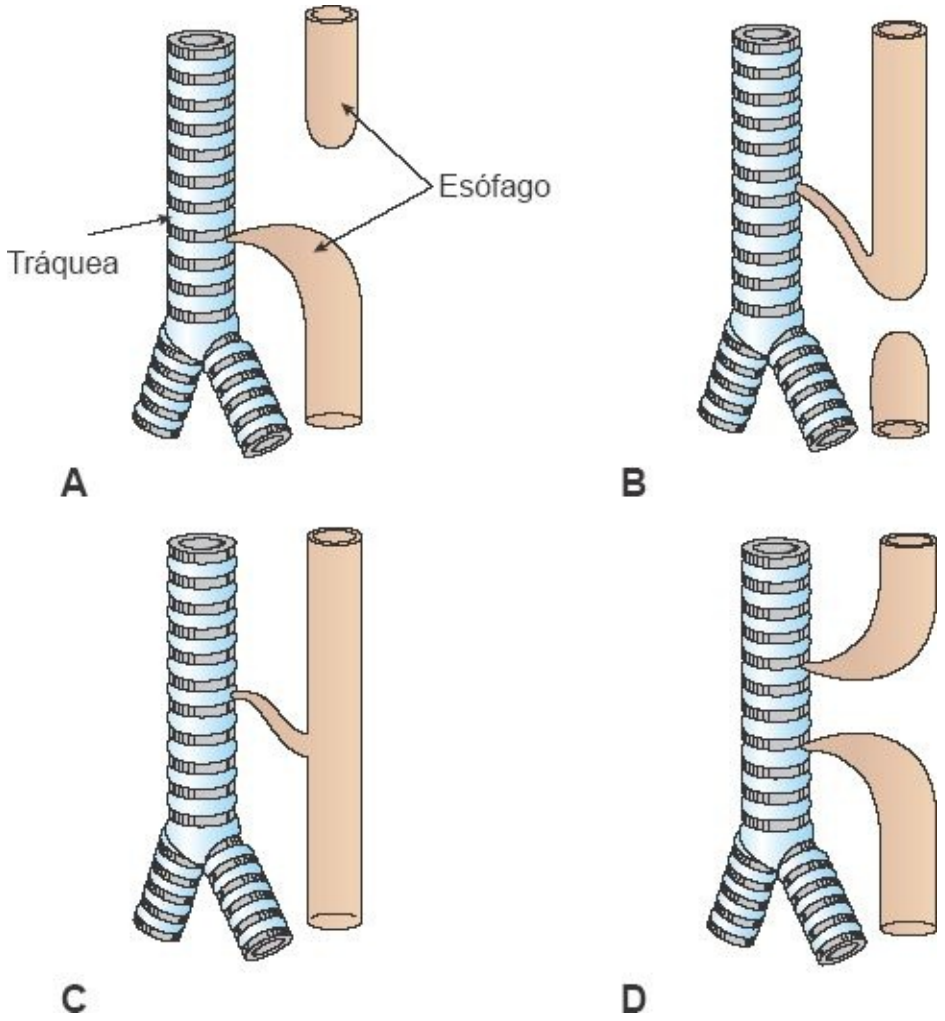


FIGURA 45-2 • Fístulas traqueoesofágicas congénitas. (**A**) El tipo más frecuente consiste en una comunicación de la tráquea con la región distal del esófago. El segmento proximal del esófago termina en un saco ciego. (**B**) En unos cuantos casos, la región proximal del esófago se comunica con la tráquea. (**C**) Fístula en H sin atresia esofágica, y (**D**) fístulas traqueales tanto hacia una bolsa esofágica proximal como al esófago distal (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 607). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento de la AE y la FTE es quirúrgico. Siempre que es posible se recurre a la ligadura quirúrgica de la FTE y a la anastomosis término-terminal del esófago. La ligadura temporal de la FTE y la inserción de una sonda de gastrostomía pueden utilizarse para postergar la necesidad de cierre primario en neonatos pretérmino y en aquéllos con lesiones más complejas. La meta principal del manejo preoperatorio consiste en mantener la vía aérea permeable y prevenir el daño pulmonar por aspiración del contenido gástrico. La posición prona reduce al mínimo el movimiento de las secreciones gástricas hacia una fístula distal y la succión esofágica minimiza el riesgo de aspiración a partir de una bolsa ciega.

Disfagia

El acto de deglutir depende de la acción coordinada de la lengua y la faringe. Estas estructuras se encuentran inervadas por los pares craneales V, IX, X y XII. La **disfagia** alude a la dificultad para la deglución. Si la deglución es dolorosa, se denomina *odinofagia*. La disfagia puede derivar de causas neuromusculares o estructurales. Estos trastornos pueden producir estrechamiento del esófago, falta de secreción salival, debilidad de las estructuras musculares que impulsan el bolo alimentario hacia el estómago, o interrupción de las redes neurales que coordinan el mecanismo de la deglución[7]. Un ejemplo de etiología neuromuscular corresponde a las lesiones del SNC, como el accidente cerebrovascular, que, con frecuencia, afecta a los pares craneales que controlan la deglución. El cáncer y las estenosis del esófago que derivan de la cicatrización, una afección estructural, pueden reducir el diámetro del lumen esofágico y dificultar la deglución. La escleroderma, una enfermedad autoinmunitaria que genera la sustitución fibrosa de los tejidos en todo el organismo y el tubo GI, es otra causa importante de disfagia[8]. Cuando degluten, las personas con disfagia suelen referir sensación de ahogamiento, tos o una sensación anómala de adherencia del alimento a la parte posterior de la faringe o la región superior del tórax.

En una condición denominada *acalasia*, el esfínter esofágico inferior no puede relajarse por anomalías de los impulsos nerviosos provenientes del plexo neural entérico y el nervio vago[9]. Esto tiene como consecuencia la dificultad para el paso de los alimentos hacia el estómago y que el esófago, que se ubica por encima del esfínter esofágico inferior, se distienda. El contenido de una o varias comidas pueden alojarse en el esófago y pasar con lentitud hacia el estómago al transcurrir el tiempo. Existe riesgo de aspiración del contenido esofágico hacia los pulmones cuando la persona se recuesta.

La endoscopia, la esofagografía baritada y la videorradiología se utilizan para determinar la ubicación y la extensión del trastorno relacionado con la deglución. La manometría esofágica, un procedimiento que consiste en la inserción de una sonda delgada para detectar la presión en el esófago, puede realizarse para cuantificar las presiones en distintas regiones del órgano. El tratamiento de los trastornos de la deglución depende de su causa y del tipo de función anómala existente. A menudo, el tratamiento de la disfagia implica la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, lo que incluye a un profesional del lenguaje. La dilatación mecánica o los procedimientos quirúrgicos pueden llevarse a cabo para dilatar el esfínter esofágico inferior en personas con estenosis esofágica.

Divertículo esofágico

Un divertículo del esófago es una herniación de la pared esofágica que deriva de un debilitamiento de su capa muscular[10]. Un divertículo de esta clase tiende a retener alimentos. Es frecuente que se refiera que el alimento se detiene antes de llegar al estómago; también, que existe borboteo, aerofagia, tos y halitosis. El alimento atrapado puede inducir esofagitis y ulceración. Dado que la condición suele ser progresiva, la corrección del defecto requiere intervención quirúrgica.

Desgarros (síndrome de Mallory-Weiss)

Los desgarros longitudinales en el esófago, en la unión esofagogástrica que, con frecuencia, se extienden en dirección distal, se denominan *desgarros de Mallory-Weiss*[11]. La mayoría de las veces se identifican en personas con alcoholismo crónico después de un período de arqueo o vómito intensos, pero también pueden desarrollarse durante algún cuadro patológico agudo con emesis intensa. Su patogénesis, se presume, deriva de una relajación inadecuada del esfínter esofágico durante el vómito, con distensión y desgarro de la unión esofágica en el momento de la expulsión propulsiva del contenido gástrico. Los desgarros pueden afectar sólo a la mucosa o penetrar la pared del esófago. La infección puede conducir a la formación de una úlcera inflamatoria o a una mediastinitis.

Con mayor frecuencia la hemorragia no es intensa y no se requiere intervención quirúrgica. La hemorragia grave suele responder al consumo de medicamentos vasoconstrictores, transfusiones y compresión con balón. La cicatrización suele ser rápida, con efectos residuales mínimos o nulos.

Hernia hiatal

Se caracteriza por una protrusión o herniación del estómago a través del hiato esofágico del diafragma. Existen 2 patrones anatómicos de herniación hiatal: axial o deslizante, y no axial o paraesofágica[2]. La hernia hiatal deslizante se caracteriza por una protrusión del estómago en forma de campana por encima del diafragma (figura 45-3). Las hernias hiatales deslizantes pequeñas son comunes y se consideran insignificantes en personas asintomáticas. Sin embargo, en los casos de esofagitis erosiva grave en que coexisten el reflujo gastroesofágico y una hernia hiatal grande, ésta pudiera retrasar la

eliminación del ácido a partir del esófago y contribuir a una esofagitis más grave, en particular al desarrollo de esófago de Barrett (que se analiza más adelante). En las hernias hiatales paraesofágicas, una porción independiente del estómago, por lo general ubicada a lo largo de la curva mayor de la víscera, ingresa al tórax a través de una abertura ampliada y luego aumenta de tamaño en forma progresiva. En casos extremos, la mayor parte del estómago se hernia hacia el tórax. Las hernias hiatales paraesofágicas grandes pueden requerir tratamiento quirúrgico.

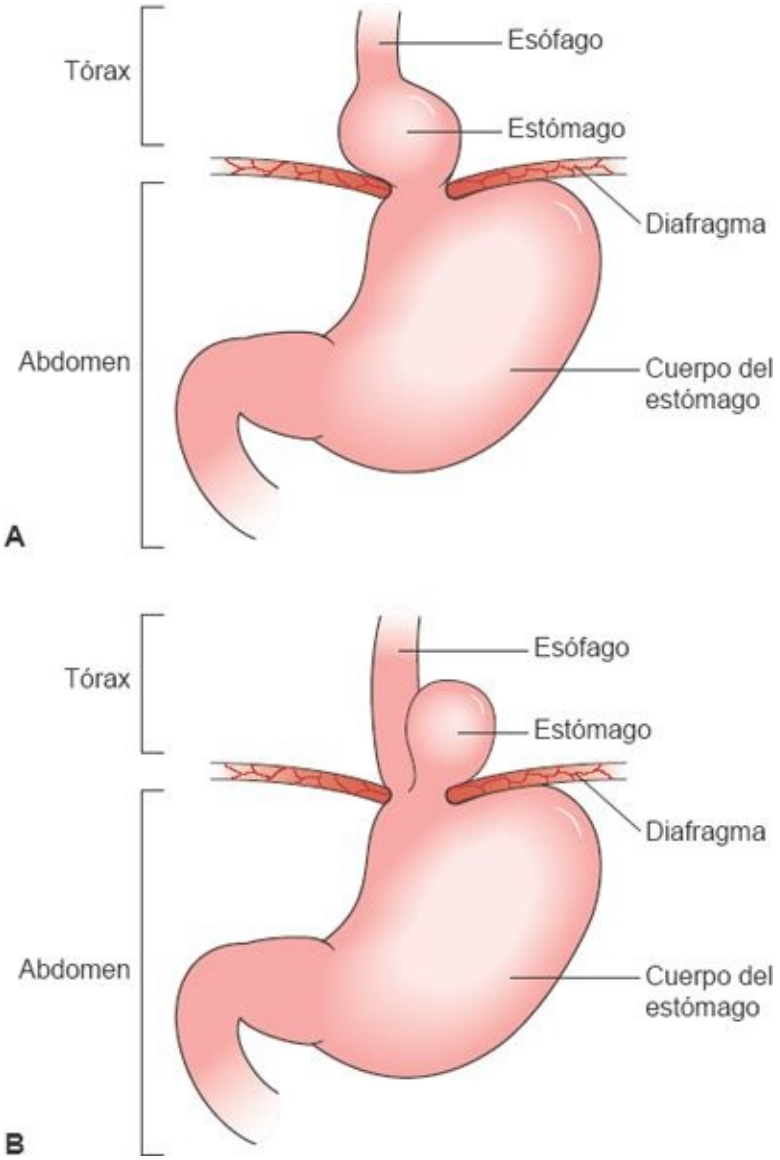


FIGURA 45-3 • Hernia hiatal. (**A**) Hernia hiatal deslizante. (**B**) Hernia hiatal paraesofágica.

Reflujo gastroesofágico

El término reflujo hace referencia al movimiento en sentido retrógrado o de retorno. En el contexto del reflujo gastroesofágico, alude al desplazamiento retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago, condición que genera ardor epigástrico o pirosis. Es probable que se trate del trastorno más frecuente que se origina en el tubo GI. Los síntomas asociados suelen presentarse después de comer, tienen duración corta y rara vez generan problemas más graves.

El esfínter esofágico inferior regula el flujo de alimentos del esófago hacia el estómago. En la conservación de la función del esfínter esofágico inferior que evita el reflujo participan mecanismos tanto intrínsecos como extrínsecos[13]. Los músculos circulares de la porción distal del esófago constituyen los mecanismos intrínsecos y la porción del diafragma que circunda al esófago representa el mecanismo extrínseco. Los músculos oblicuos del estómago, ubicados por debajo del esfínter esofágico inferior, forman un colgajo que contribuye a la función antirreflujo del esfínter interno. La relajación del esfínter esofágico inferior es un reflejo del tallo cerebral mediado por el nervio vago en respuesta a distintos estímulos aferentes. Una relajación transitoria con reflujo es común después de las comidas. La distensión gástrica y los alimentos ricos en grasas incrementan la frecuencia de la relajación. Por lo regular, el material que refluye retorna al estómago mediante ondas peristálticas secundarias generadas por el esófago y la saliva deglutida neutraliza y arrastra el ácido que refluye.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

De acuerdo con la definición de Montreal, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno que implica un flujo retrógrado del contenido gástrico que genera síntomas o complicaciones, como regurgitación o pirosis[14]. Se cree que éstas se relacionan con relajaciones transitorias de un esfínter esofágico inferior débil o incompetente. Esto permite el reflujo y, además, disminuye la eliminación del ácido que refluye hacia el esófago. El contenido que refluye genera efectos irritativos[15]. En la mayoría de los casos, el reflujo tiene lugar durante la relajación transitoria del esófago. El retraso del vaciamiento gástrico también favorece al reflujo, al incrementar el volumen gástrico y la presión, con mayor posibilidad de que exista reflujo. La lesión de la mucosa esofágica se relaciona con la naturaleza destructiva del contenido refluido y el tiempo que se mantiene en contacto con la mucosa. Los fluidos gástricos ácidos (pH <4,0) son en particular lesivos. En

general, el reflujo gastroesofágico se elimina y neutraliza mediante la peristalsis esofágica y el bicarbonato salival. La disminución de la salivación y de la capacidad de amortiguamiento de la saliva podría contribuir a impedir la eliminación del reflujo ácido a partir del esófago.

Manifestaciones clínicas. El síntoma más frecuente de la ERGE es la pirosis. Es común que sea intensa y se presente entre 30 min y 60 min después de la alimentación. En muchas ocasiones, se intensifica cuando la persona se flexiona a la altura de la cintura o se mantiene recostada, y suele aliviarse en posición sedente. La intensidad de la pirosis no revela el grado de lesivón de la mucosa. Sólo un porcentaje bajo de personas que refieren pirosis presenta lesión de la mucosa. Con frecuencia la pirosis tiene lugar durante la noche. Los antiácidos proveen alivio rápido, pero transitorio. Otros síntomas incluyen la presencia de eructos y dolor torácico; éste suele ubicarse en el área epigástrica o retroesternal y, a menudo, se irradia hacia la garganta, los hombros o la espalda. El reflujo del contenido gástrico también puede inducir síntomas respiratorios, como asma, tos crónica y laringitis, pero es importante señalar que la presencia de éstos es muchas veces multifactorial y adicional al diagnóstico de ERGE[16]. Los mecanismos propuestos para el asma y la tos crónica relacionadas con el reflujo incluyen la microaspiración y la macroaspiración, la lesión laríngea y el broncoespasmo mediado por el vago.

La esofagitis por reflujo implica una lesión de la mucosa del esófago, hiperemia e inflamación. Sus complicaciones, como las estenosis y el *esófago de Barrett*, pueden derivar del reflujo persistente que genera un ciclo de daño a la mucosa que induce hiperemia, edema y erosión de la superficie luminal. Las estenosis se deben a una combinación de formación de tejido cicatricial, espasmo y edema. Inducen el estrechamiento del esófago y generan disfagia cuando el lumen se constriñe en grado suficiente. El esófago de Barrett (figura 45-4) se caracteriza por un proceso de reparación en el que el epitelio mucoso plano que por lo común recubre el esófago se sustituye en forma gradual por un epitelio cilíndrico anómalo parecido al del estómago o el intestino[17]. Se relaciona con aumento en el riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico.



FIGURA 45-4 • La presencia de lengüetas de tono pardo de epitelio que se interdigitan con el epitelio plano de ubicación más proximal es típica del esófago de Barrett (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 611). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico. El diagnóstico del reflujo gastroesofágico depende sobre todo del antecedente de sintomatología de reflujo y del empleo de métodos diagnósticos opcionales, entre otros, los ensayos con supresión del ácido, la esofagoscopia y el monitoreo ambulatorio del pH esofágico[15]. Los ensayos de supresión del ácido implican la administración de un inhibidor de la bomba de protones durante 7 a 14 días, para determinar si se logra el alivio sintomático. La esofagoscopia implica el paso de un endoscopio flexible de fibra óptica hacia el esófago a fin de visualizar el lumen del tubo digestivo proximal. También permite la realización de una biopsia, en caso de que exista indicación. Para el monitoreo de 24 h del pH se inserta una sonda delgada con un electrodo para detectar el pH a través de la nariz y por el esófago. Los datos del electrodo se registran en una caja pequeña y ligera que se coloca en un cinturón en torno a la cintura, y luego se analizan en un ordenador. El

dispositivo permite a la persona indicar los cambios de posición, el consumo de alimentos, la pirosis o el dolor, datos que luego pueden correlacionarse con los episodios de reflujo ácido.

Tratamiento. El tratamiento del reflujo gastroesofágico suele concentrarse en medidas conservadoras, que incluyen evitar posiciones y condiciones que incrementen el reflujo ácido[15]. Se recomienda eludir el consumo de comidas abundantes y alimentos que reducen el tono del esfínter esofágico inferior (p. ej., cafeína, grasas y chocolate), alcohol y tabaco. Además, se sugiere consumir los alimentos en posición sedente y que se evite la posición en decúbito durante varias horas después de un consumo. Debe evitarse la flexión durante períodos prolongados, ya que tiende a incrementar la presión intraluminal y generar reflujo gástrico. Dormir con la cabeza elevada ayuda a prevenir el reflujo durante la noche. Esto se logra mejor al situar bloques bajo la cabecera de la cama o al utilizar una cuña para elevar la cabeza y los hombros por lo menos 15 cm. En personas con sobrepeso suele recomendarse la pérdida ponderal.

Los antiácidos o una combinación de antiácidos y ácido algínico también se recomiendan para la enfermedad leve. El ácido algínico genera una espuma cuando entra en contacto con el ácido gástrico; si se presenta reflujo, la espuma sube hacia el esófago, en lugar del ácido. Los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H_2), que inhiben la producción de ácido gástrico, son otro tratamiento a elegir. Los inhibidores de la bomba de protones actúan al inhibir la bomba de protones gástrica, que regula la vía final para la secreción del ácido. Estos fármacos pueden utilizarse en quienes siguen teniendo síntomas diurnos, estenosis recurrentes o ulceraciones esofágicas grandes. Algunas personas pueden tener indicación de tratamiento quirúrgico.

Reflujo gastroesofágico en niños

El reflujo gastroesofágico es un problema común en neonatos, lactantes y niños. La poca capacidad de almacenamiento del esófago del lactante, junto con las frecuentes reducciones espontáneas de la presión del esfínter, contribuyen al reflujo. Hasta en la mitad de los niños de 0 a 3 meses de edad se presenta por lo menos un episodio de regurgitación por día[18]. Esto se vuelve menos común para los 8 meses de edad y desaparece a los 2 años de edad[18] al tiempo que la dieta del niño avanza de manera natural, y éste es capaz de mantener una posición más erecta. Si bien muchos lactantes presentan grados

menores de reflujo, puede haber complicaciones en quienes experimentan episodios más frecuentes o persistentes. La condición tiene lugar con más frecuencia en niños con parálisis cerebral, síndrome de Down, fibrosis quística y otros trastornos neurológicos.

En la mayoría de los casos, los lactantes con reflujo simple mantienen su crecimiento y se conservan saludables; los síntomas se resuelven entre los 9 y 24 meses de edad. El reflujo patológico se clasifica en 3 categorías:

1. Regurgitación y desnutrición.
2. Esofagitis.
3. Problemas respiratorios.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas de la esofagitis por reflujo incluyen la evidencia de dolor al deglutir, hematemesis, anemia por hemorragia esofágica, pirosis, irritabilidad y el llanto súbito o incontrolable. Los niños con reflujo gastroesofágico, con frecuencia muestran dificultades para la alimentación, como rechazo a la misma y aversión a ciertas texturas de alimentos[19]. La inclinación de la cabeza hacia un lado y el arqueo de la espalda pueden observarse en niños con reflujo intenso. Se cree que la posición de la cabeza corresponde a un intento por proteger la vía aérea o reducir el dolor relacionado con el reflujo. En ocasiones, la regurgitación se relaciona con caries dental y otalgia recurrente. Se piensa que el dolor ótico tiene lugar por referencia, a partir de los ramos esofágicos del nervio vago hacia el oído.

Distintos síntomas respiratorios se producen por efecto del daño a la mucosa respiratoria cuando el reflujo gástrico ingresa al esófago. El reflujo puede inducir laringoespasmo, apnea y bradicardia. En cerca del 50% de niños asmáticos, las crisis de asma pueden coincidir con la ERGE[18]. Los niños asmáticos que tienen particular probabilidad de presentar ERGE como factor inductor, son los que muestran síntomas de reflujo; aquéllos con asma refractaria o dependiente de esteroides y quienes presentan agravamiento nocturno de los síntomas[18].

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico del reflujo gastroesofágico en neonatos, lactantes y niños muchas veces se basa en las observaciones de los padres y de tipo clínico. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudios con sonda del pH esofágico, esofagografía baritada con fluoroscopia y centelleografía. En algunos casos puede recurrirse a la esofagoscopia para demostrar el reflujo y tomar una biopsia.

Se dispone de distintas estrategias terapéuticas para los neonatos, los

lactantes y los niños con reflujo gastroesofágico. Se recomiendan alimentaciones de bajo volumen y frecuentes, debido a la asociación que existe entre el volumen gástrico y la relajación transitoria del esófago. No se ha confirmado que el espesamiento en las comidas del niño disminuya los episodios de regurgitación, pero sí reduce el volumen del reflujo[20].

La colocación en posición prona pudiera reducir la posibilidad de desarrollar síntomas, pero esto también se ha relacionado con un aumento en el riesgo de síndrome de muerte súbita infantil[20]. En lactantes mayores y niños, la elevación de la cabecera de la cama y el mantenimiento de una posición erecta pudiera ayudar. No suelen agregarse medicamentos al régimen terapéutico hasta que se documenta el reflujo patológico mediante pruebas diagnósticas. Los antiácidos constituyen el tratamiento antirreflujo de consumo más frecuente y pueden adquirirse con facilidad sin receta médica. Los antagonistas de los receptores H_2 y los inhibidores de la bomba de protones pueden utilizarse en niños con reflujo persistente. Los fármacos procinéticos (p. ej., metoclopramida, un antagonista de los receptores de dopamina tipo 2 y de 5-hidroxitriptamina [$5HT_3$]; betanecol, un agonista colinérgico) se asocian con efectos colaterales significativos y no se recomienda su consumo en el tratamiento.

Cáncer del esófago

El carcinoma del esófago genera alrededor del 1% de todos los cánceres diagnosticados[21]. Es más frecuente en adultos mayores de 65 años. Se presenta con 3 veces más frecuencia en varones que en mujeres, y su incidencia es idéntica entre afroamericanos y caucásicos[21].

Existen 2 tipos de cáncer esofágico: carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. La mayoría de los carcinomas esofágicos de células escamosas se atribuye al consumo de alcohol y tabaco; son los más frecuentes en todo el mundo, pero en Estados Unidos se ha identificado un incremento significativo de los adenomas[22]. El esófago de Barrett y la ERGE son los 2 factores de riesgo más comunes para el adenocarcinoma esofágico[23].

La disfagia progresiva es por mucho el malestar que con más frecuencia refieren las personas con cáncer esofágico. Se hace aparente primero con la ingestión de alimentos voluminosos, luego con alimentos blandos y, por último, con líquidos. Desafortunadamente, se trata de una manifestación tardía de la enfermedad. También pueden presentarse pérdida ponderal involuntaria,

anorexia, fatiga y dolor durante la deglución.

El tratamiento del cáncer esofágico depende de la fase tumoral. La resección quirúrgica aporta un medio para la curación cuando se realiza en forma temprana y para paliación cuando se practica en una fase tardía de la enfermedad. Es posible utilizar radioterapia como alternativa a la cirugía. La quimioterapia puede emplearse antes de la cirugía para reducir el volumen tumoral o pudiera usarse junto con radioterapia y cirugía a fin de prolongar la sobrevivencia[24].

El pronóstico de las personas con cáncer de esófago, si bien malo, ha mejorado. Incluso con las variantes modernas de tratamiento, la sobrevivencia a largo plazo es limitada, dado que en muchos casos la enfermedad ya generó metástasis en el momento en que se establece el diagnóstico.

EN RESUMEN

El esófago es un tubo que conecta la orofaringe con el estómago; su función principal es ser conducto para el paso de los alimentos desde la faringe hasta el estómago. Aunque poco frecuentes, las anomalías congénitas (es decir, AE y FTE) deben corregirse en forma temprana, dado que inducen la aspiración de secreciones gástricas y orales, y son incompatibles con la vida. La disfagia hace referencia la dificultad para la deglución; puede derivar de una alteración de la función nerviosa o de

trastornos que generan estrechamiento del esófago. Un divertículo esofágico es un abombamiento de la pared esofágica hacia el exterior causado por la debilidad de la capa muscular. Los desgarros longitudinales (desgarros de Mallory-Weiss) en la unión gastroesofágica pueden presentarse durante los cuadros intensos de arqueo o vómito. La mayoría de las veces se identifican en personas con alcoholismo crónico, pero también pueden desarrollarse durante una enfermedad aguda con vómito intenso. La hernia hiatal se caracteriza por una protrusión o herniación del estómago a través del hiato esofágico del diafragma. Existen 2 patrones anatómicos de herniación: (1) la hernia hiatal axial o deslizante, que es la variante más común y se caracteriza por una protrusión en forma de campana del estómago por encima del diafragma y (2) la hernia no axial o paraesofágica, en que una porción del estómago ingresa al tórax a través de

una abertura amplia.

El reflujo gastroesofágico alude al desplazamiento retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago, condición que provoca pirosis. Si bien la mayoría de las personas experimenta reflujo gastroesofágico y pirosis ocasionales, el reflujo persistente puede inducir un ciclo de daño a la mucosa que genera hiperemia, edema y erosión de la superficie luminal, así como esófago de Barrett. El reflujo puede inducir síntomas respiratorios, entre otros, tos crónica y fungir como desencadenante potencial del asma. El reflujo gastroesofágico es un problema frecuente en neonatos, lactantes y niños. Por lo regular, se corrige por sí mismo con la edad y en la mayoría de los niños los síntomas se abaten hacia los 2 años de edad. Si bien muchos neonatos y lactantes tienen grados menores de reflujo, algunos de ellos y los niños pequeños presentan reflujo significativo que interfiere con la alimentación, induce

esofagitis y tiene como consecuencia el desarrollo de síntomas respiratorios y otras complicaciones.

El carcinoma del esófago es más común en adultos mayores y se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres. Existen 2 tipos de cáncer esofágico: carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. La mayoría de los carcinomas de células escamosas puede atribuirse al consumo de alcohol y tabaco. Los adenocarcinomas guardan un vínculo más estrecho con el reflujo gastroesofágico y el esófago de Barrett.

TRASTORNOS DEL ESTÓMAGO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre las causas y las manifestaciones de la gastritis aguda y la crónica.
- Caracterizar el papel propuesto para el *Helicobacter pylori* en el desarrollo de la gastritis crónica y la úlcera péptica y citar estrategias diagnósticas, y terapéuticas para el control de la infección.
- Citar los factores etiológicos de la formación de las úlceras en relación con el síndrome de Zollinger-Ellison y las úlceras por estrés.

El estómago es un reservorio para los contenidos que ingresan al tubo digestivo. Se ubica en la región superior del abdomen, por delante del páncreas, los vasos esplénicos y el riñón izquierdo. Por delante, el estómago está limitado por la pared abdominal anterior y la porción inferior del lóbulo izquierdo del hígado. Mientras se encuentra en el estómago, el alimento es agitado y mezclado con ácido clorhídrico y pepsina, antes de liberarse hacia el intestino delgado. En condiciones normales, la superficie mucosa del estómago cuenta con una barrera que la protege del ácido clorhídrico y la pepsina que contienen las secreciones gástricas. Los trastornos del estómago incluyen la gastritis, la úlcera péptica y el carcinoma gástrico.

Barrera mucosa gástrica

El recubrimiento del estómago suele ser impermeable al ácido que secreta, propiedad que le permite contener ácido y pepsina sin que se digieran sus paredes. Varios factores contribuyen a la protección de la mucosa gástrica, entre otros, una cubierta super-ficial de las células epiteliales con uniones excepcionalmente estrechas y, por ende, impermeable. Esto se aúna a la presencia de un moco tenaz y espeso que secretan las células, que genera una cubierta protectora para la pared interna del estómago, que también contiene bicarbonato y sirve para mantener un pH neutral[4, 25]. En forma conjunta, estos mecanismos se denominan *barrera mucosa gástrica*.

Las células del epitelio gástrico se encuentran conectadas entre sí por uniones estrechas que impiden la penetración del ácido; están cubiertas por una capa lipídica hidrofóbica impermeable que impide la difusión de moléculas hidrosolubles ionizadas. El ácido acetilsalicílico tiene capacidad de atravesar la capa lipídica y generar daño a las células superficiales, lo que puede inducir la formación de erosiones agudas[26]. La irritación gástrica y la hemorragia oculta por irritación gástrica se identifican en un número significativo de personas que reciben ácido acetilsalicílico con regularidad. El alcohol que, igual que el ácido acetilsalicílico, es soluble en líquidos, también daña la barrera mucosa. Cuando el ácido acetilsalicílico y el alcohol se toman combinados, la permeabilidad de la barrera mucosa gástrica aumenta en grado significativo y se presenta daño celular[27]. Cuando existe reflujo del contenido duodenal hacia el estómago, los ácidos biliares también atacan los componentes lipídicos de la barrera mucosa y representan un potencial de irritación gástrica.

En condiciones normales, la secreción de ácido clorhídrico por las

células parietales del estómago se acompaña de una secreción de iones bicarbonato (HCO_3^-). Por cada ion hidrógeno (H^+) que se secreta, se produce un HCO_3^- y mientras la producción de HCO3− es igual a la secreción de H^+ no se presenta lesión mucosa. Los cambios en el flujo sanguíneo gástrico, como los que tienen lugar en el *shock*, tienden a reducir la producción de HCO_3^-. Esto es en particular válido en situaciones en que existe disminución del flujo sanguíneo acompañada por acidosis. El ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también comprometen la secreción de HCO_3^- al inhibir la ciclooxigenasa (COX) tipo 1 gástrica, una enzima para ácidos grasos que sintetiza prostaglandinas que median la secreción de bicarbonato[28, 29].

El moco que protege la mucosa gástrica es de 2 tipos: insoluble en agua e hidrosoluble[24]. El primero forma un gel delgado y estable que se adhiere a la superficie mucosa gástrica y le provee protección de las acciones proteolíticas (de digestión de proteínas) de la pepsina. También forma una capa de agua estancada que atrapa al bicarbonato para crear una interfase alcalina entre el contenido luminal del estómago y su superficie mucosa. El moco hidrosoluble se elimina de la superficie mucosa y se mezcla con el contenido luminal; su naturaleza viscosa lo convierte en un lubricante que impide el daño mecánico a la superficie mucosa.

Las prostaglandinas, mensajeros químicos derivados de las membranas lipídica celulares, desempeñan un papel importante en la protección de la mucosa gástrica de la lesión[28]. Se cree que ejercen su efecto mediante el mejoramiento del flujo sanguíneo a la mucosa, la disminución de la secreción de ácido, el incremento de la secreción de iones bicarbonato y el aumento de la producción del moco.

PUNTOS CLAVE

DISRUPCIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA Y DESARROLLO DE ÚLCERAS

- El estómago se encuentra protegido por una barrera epitelial que impide que las secreciones gástricas y otros agentes destructivos lesionen el epitelio y las capas más profundas de la pared gástrica.
- Dos de las causas principales de irritación gástrica y formación de

úlceras son el ácido acetilsalicílico o los AINE, y las infecciones por H. pylori.

Gastritis

La gastritis hace referencia a la inflamación de la mucosa gástrica. Existen muchas causas de gastritis, la mayor parte de las cuales pueden agruparse bajo los rubros de gastritis aguda o gastritis crónica.

Gastritis aguda

La gastritis aguda se caracteriza por un proceso inflamatorio agudo de la mucosa, por lo general, de naturaleza transitoria. La inflamación puede ir acompañada de emesis, dolor y, en casos graves, hemorragia y ulceración[30]. Esta variante erosiva es una causa significativa de hemorragia GI aguda. Con más frecuencia, la condición se relaciona con irritantes locales como el ácido acetilsalicílico u otros AINE, el alcohol o las toxinas bacterianas. La administración oral de corticoesteroides también puede complicarse con una gastritis hemorrágica aguda. Cualquier enfermedad grave o traumatismo que se acompaña de estrés fisiológico intenso y requiere un tratamiento médico o quirúrgico sustancial deja a la mucosa gástrica más vulnerable a una gastritis hemorrágica aguda, debido a la lesión en la mucosa (que se analiza en la sección sobre las úlceras por estrés)[2]. La uremia, el tratamiento con quimioterapéuticos antineoplásicos y la radiación gástrica son otras causas de gastritis aguda.

La sintomatología de las personas con gastritis aguda varía. Quienes presentan gastritis relacionada con ácido acetilsalicílico pueden ignorar del todo la condición o referir tan sólo pirosis o acidez estomacal. La gastritis causada por un consumo excesivo de alcohol a menudo constituye una situación distinta; es frecuente que induzca tensión gástrica transitoria, que pudiera generar vómito y, en situaciones más graves, hemorragia y hematemesis. La gastritis que desencadenan las toxinas de organismos infecciosos, como las enterotoxinas del estafilococo, suele tener un inicio abrupto y violento, con malestar gástrico y vómito que comienzan alrededor de 5 h después de la ingestión del alimento contaminado. Por lo general, la gastritis aguda es un trastorno autolimitado, con resolución en unos cuantos días y regeneración completa después de la eliminación del agente incitante.

Gastritis crónica

La gastritis crónica es una entidad independiente de la gastritis aguda. Se caracteriza por la ausencia de erosiones macroscópicas y la presencia de cambios inflamatorios crónicos, que de manera eventual conducen a la atrofia del epitelio glandular del estómago. Existen varios tipos de gastritis crónica: gastritis por *H. pylori*, gastritis autoinmunitaria y multifocal crónica, y gastropatía química[2].

Gastritis por *Helicobacter pylori*. La infección por *H. pylori* es la causa más frecuente de gastritis crónica. Su prevalencia en Estados Unidos se asocia a la condición socioeconómica, el aumento de la edad y el origen étnico hispano y afroamericano[31]. *Helicobacter pylori* se identifica en 2 terceras partes de la población mundial[31]. Se ha sugerido que, en gran medida, en países industrializados la transmisión se da de una persona a otra mediante vómito, saliva o heces, mientras que las vías tradicionales de transmisión, como el agua, pueden ser relevantes en los países en desarrollo. En las naciones industrializadas la tasa de infección por *H. pylori* ha disminuido en grado sustancial en las últimas décadas debido a condiciones de saneamiento más adecuadas.

La gastritis por *Helicobacter pylori* es una enfermedad inflamatoria crónica del antro y el cuerpo del estómago. La infección crónica por *H. pylori* puede inducir atrofia gástrica y ulceración péptica, y se relaciona con un aumento en el riesgo de adenocarcinoma gástrico y de producción de tejido linfoide asociado a la mucosa, que puede evolucionar a linfoma[30].

Patogénesis. *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo pequeño, curvo o con forma de espiral (protobacteria), que puede colonizar las células epiteliales secretoras de moco del estómago (figura 45-5)[30, 32]. Tiene flagelos múltiples, que le permiten desplazarse por la capa mucosa del estómago, donde secreta ureasa, que es capaz de producir amoníaco suficiente para amortiguar la acidez del ambiente inmediato. Estas propiedades ayudan a explicar la razón por la que el microorganismo puede sobrevivir en el ambiente ácido del estómago. *Helicobacter pylori* sintetiza enzimas y toxinas con capacidad para interferir con la protección local de la mucosa gástrica contra el ácido, generar inflamación intensa e inducir una respuesta inmunitaria. Existe incremento en la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 6, IL-8), útiles para reclutar y activa neutrófilos[33]. Varias proteínas de *H. pylori* son inmunogénicas y evocan una respuesta inmunitaria intensa en la mucosa. En la gastritis crónica inducida por *H. pylori* es posible

observar tanto células T como B. Las células T pueden ser responsables de la disminución de la respuesta inflamatoria constante que producen las citocinas, lo que permite a *H. pylori* mantener la colonización del estómago durante períodos prolongados. Si bien el papel de las células T y de la lesión epitelial no se ha establecido, la activación de las células B inducida por células T pudiera estar implicada en la patogénesis de los linfomas gástricos[12].

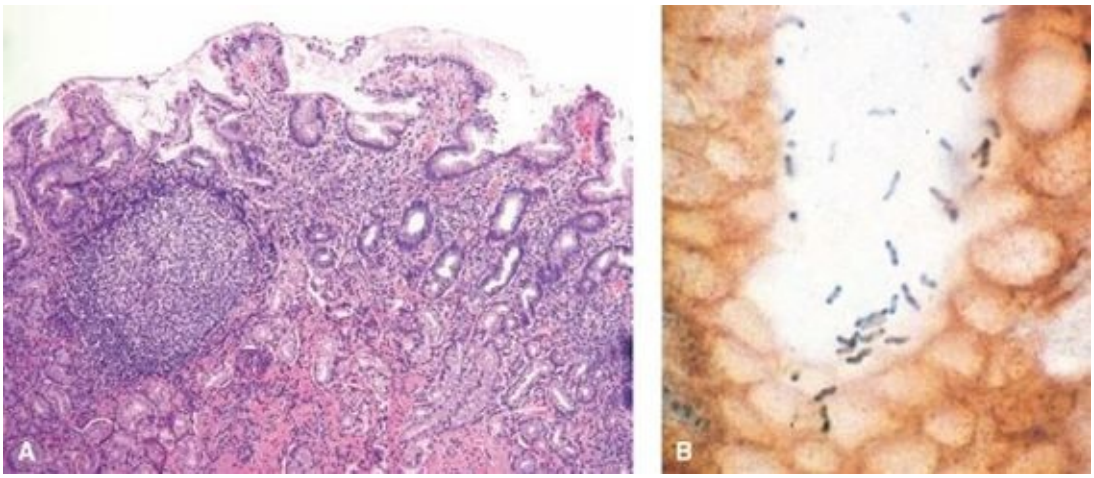


FIGURA 45-5 • Gastritis relacionada con *Helicobacter pylori*. (**A**) El antro muestra un infiltrado intenso de linfocitos y células plasmáticas, que tiende a ser más marcado en las porciones superficiales de la lámina propia. (**B**) Los microorganismos se aprecian como bastoncillos curvos pequeños sobre la superficie de la mucosa gástrica con la tinción de plata (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) *Rubin's pathophysiology: clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 619). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La razón por la que algunas personas con infección por *H. pylori* desarrollan enfermedad clínica y otras no, sigue sin estar clara. Los científicos están estudiando las distintas cepas de bacteria a fin de determinar si algunas de ellas son más virulentas que otras y si el hospedero, y los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad clínica[12].

Diagnóstico y tratamiento. Las estrategias para identificar la presencia de infección por *H. pylori* incluyen la prueba de carbono (C) de urea en la exhalación que recurre al empleo de un isótopo de carbono radioactivo (^{13}C- o ^{14}C-urea), las pruebas serológicas, la prueba de antígenos en heces y la biopsia endoscópica para detección de ureasa[34]. De manera específica, los títulos serológicos de anticuerpos contra *H. pylori* detectan las inmunoglobulinas G y A.

Existen evidencias de que la erradicación de *H. pylori* es difícil. El manejo requiere tratamiento combinado, que incluye el consumo de antibióticos como

amoxicilina, tetraciclina, aminoglucósidos o sales de bismuto, en combinación con inhibidores de la bomba de protones, como lanzoprazol y omeprazol[34]. El tratamiento suele administrarse durante 10 a 14 días. *Helicobacter pylori* muta con rapidez, con el desarrollo de cepas resistentes a antibióticos. La combinación de 2 o más fármacos antimicrobianos incrementa las tasas de curación y reduce el riesgo de desarrollo de cepas resistentes. Los inhibidores de la bomba de protones tienen propiedades antimicrobianas directas contra *H. pylori*; al aumentar el pH gástrico suprimen el crecimiento bacteriano y optimizan la eficacia antibiótica. El bismuto tiene un efecto antibacteriano directo contra *H. pylori*.

Gastritis crónica autoinmunitaria y multifocal. La *gastritis autoinmunitaria*, a la que corresponden menos del 10% de los casos de gastritis crónica, es una variante difusa de gastritis que se limita al cuerpo y al fondo del estómago, con afectación nula o mínima del antro. El trastorno deriva de la presencia de autoanticuerpos contra componentes de las células parietales de las glándulas gástricas y el factor intrínseco. La atrofia de las glándulas gástricas y de la mucosa conduce a la pérdida de la secreción del ácido. En los casos más graves se pierde la producción de factor intrínseco, lo que determina una insuficiencia de vitamina B_{12} y anemia perniciosa. Con frecuencia, este tipo de gastritis crónica se relaciona con otros trastornos autoinmunitarios, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison y la enfermedad de Graves.

La *gastritis atrófica multifoca* l es un trastorno de etiología incierta, que afecta al antro y a las áreas adyacentes del estómago. Es más común que la gastritis autoinmunitaria y se identifica más a menudo en personas caucásicas que de otras etnias. Es en particular frecuente en Asia, Escandinavia y partes de Europa y América Latina[12]. Al igual que la gastritis autoinmunitaria, se asocia con una reducción en la secreción del ácido gástrico, pero son raras la aclorhidria y la anemia perniciosa.

La gastritis autoinmunitaria crónica y la gastritis atrófica multifocal producen pocos síntomas relacionados de manera directa con los cambios gástricos. Cuando una pérdida intensa de células parietales tiene lugar en presencia de gastritis autoinmunitaria existen, de manera característica, hipoclorhidria o aclorhidria e hipergastrinemia. Mayor importancia tiene la relación de la gastritis crónica con el desarrollo de la úlcera péptica y el carcinoma gástrico. A largo plazo, el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en personas con gastritis autoinmunitaria es minúsculo[30].

Gastropatía química. La gastropatía química es una lesión gástrica crónica

que deriva del reflujo del contenido duodenal alcalino, las secreciones pancreáticas y la bilis hacia el estómago. La mayoría de las veces se identifica en personas que han experimentado gastroduodenostomía o gastroyeyunostomía. Una variante más leve puede ocurrir en individuos con úlcera gástrica, enfermedad vesicular o distintos trastornos de la motilidad de la porción distal del estómago.

Enfermedad ulcerosa péptica

Es un concepto que se utiliza para describir a un grupo de trastornos ulcerosos que afectan las regiones del tubo GI proximal que se encuentran expuestas a las secreciones de ácido y pepsina. Se relaciona con distintas etiologías, como el consumo de fármacos y la infección por *H. pylori*[35]. La enfermedad ulcerosa péptica, con sus remisiones y exacerbaciones, constituye un problema de salud crónico.

Úlceras pépticas

Las variantes más frecuentes de úlcera péptica son las úlceras duodenal y gástrica. Alrededor del 10% de la población padece o padecerá una úlcera péptica[12]. Las úlceras duodenales se presentan con 5 veces más frecuencia que las gástricas. La edad pico para el desarrollo de úlcera péptica se incrementó de manera progresiva en los últimos 50 años y en la actualidad se encuentra entre los 20 y 60 años de edad en el caso de las úlceras duodenales; no obstante, el trastorno puede darse en personas de cualquier edad. Las úlceras gástricas tienen una prevalencia más alta entre los adultos de edad intermedia y los mayores. En el caso de las úlceras duodenales existe predominio en el varón, mientras que la incidencia de las úlceras gástricas tiene una distribución más equitativa entre varones y mujeres[12].

La úlcera péptica puede afectar una o todas las capas del estómago o el duodeno (figura 45-6); puede penetrar tan sólo la superficie mucosa o extenderse hasta las capas de músculo liso. A veces, una úlcera penetra la pared externa del estómago o el duodeno. Las remisiones y las exacerbaciones espontáneas son comunes. La cicatrización de la capa muscular implica su sustitución por tejido cicatricial. Si bien, las capas de la mucosa que cubren a la capa de músculo cicatrizada pueden regenerarse, este proceso es a menudo imperfecto, lo que propicia el desarrollo de episodios recurrentes de ulceración.

Etiología y patogénesis. Distintos factores de riesgo se relacionan con la enfermedad ulcerosa péptica. Los 2 más importantes son la infección por la bacteria *H. pylori* y el empleo de ácido acetilsalicílico y otros AINE[35]. Existe evidencia de que tanto la infección por *H. pylori* como la exposición a AINE comprometen los mecanismos que protegen la mucosa gástrica de los efectos destructivos del ácido corrosivo, que de manera continua amenaza a la mucosa del tubo GI proximal, y la ulceración refleja un fallo en estos mecanismos.

El mecanismo preciso por el cual *H. pylori* promueve el desarrollo de la úlcera péptica no está del todo claro. La capacidad de *H. pylori* para inducir inflamación y estimular la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios contribuye al daño a la mucosa. La infección, de manera predominante en el antro gástrico, conduce a la hipergastrinemia y al incremento de la producción de ácido. Se piensa que la lesión por ácido en el duodeno puede derivar en metaplasia gástrica, lo que permite al microorganismo colonizar estas regiones y promover el desarrollo de las úlceras duodenales.

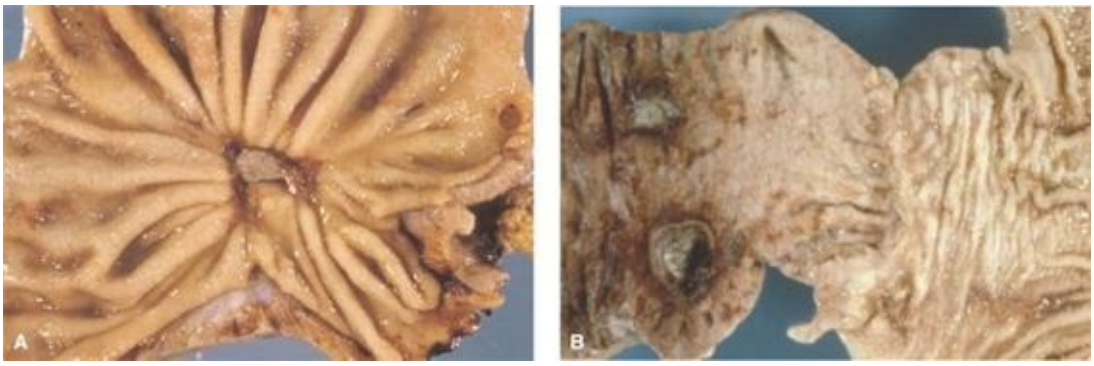


FIGURA 45-6 • Úlceras gástrica y duodenal. (**A**) Úlcera gástrica, existe una delimitación clara característica a partir de la mucosa circundante, con irradiación de los pliegues gástricos. La base de la úlcera tiene un tono grisáceo debido al depósito de fibrina. (**B**) Úlcera duodenal. Existen 2 úlceras duodenales bien delimitadas y circundadas por mucosa duodenal inflamada. La unión gastroduodenal se ubica en la parte media de la fotografía (de Rubin E., Strayer D. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine*. (6ª ed., p. 625). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

También se cree que la patogénesis de las úlceras inducidas por AINE implica la lesión de la mucosa y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas[30]. El ácido acetilsalicílico parece ser el AINE con mayor capacidad ulcerogénica. En los usuarios de AINE el desarrollo de úlceras depende de la dosis, pero se presenta cierto riesgo incluso con dosis de ácido acetilsalicílico de 81 mg/día[36]. En contraste con la úlcera péptica derivada de

otras causas, la lesión gástrica inducida por AINE muchas veces es asintomática y pueden desarrollarse complicaciones que ponen en riesgo la vida sin aviso previo. Se refiere que la irritación gástrica es menor con la clase más reciente de AINE que inhibe de manera selectiva la ciclooxigenasa tipo 2 (AINE selectivos de COX-2), la principal enzima implicada en la síntesis de prostaglandinas en el sitio de la inflamación, que con los AINE no selectivos que también inhiben a la COX-1, la enzima que participa en la producción de prostaglandinas en la mucosa gástrica.

Estudios epidemiológicos identificaron factores independientes que intensifican el efecto de la infección por *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa péptica inducida por AINE; entre otros: la edad avanzada, el antecedente previo de úlcera péptica, el empleo de AINE múltiples y la utilización simultánea de warfarina (un anticoagulante) y corticoesteroides. El tabaquismo pudiera incrementar el riesgo de desarrollo de úlcera péptica al comprometer la cicatrización. El consumo de alcohol puede inducir incremento en la producción de ácido[35]. No existe evidencia convincente que indique que los factores dietéticos desempeñen algún papel en el desarrollo de la úlcera péptica. Existe aumento de la incidencia de úlcera péptica en ciertas familias. Este hallazgo podría quizá derivar de la acumulación familiar de la infección por *H. pylori*, y es probable que los factores genéticos hereditarios que reflejen las respuestas ante el microorganismo desempeñen un papel secundario.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la úlcera péptica no complicada se centran en el malestar y el dolor. El dolor, que se describe como ardoroso, opresivo o tipo cólico, suele ser rítmico y, con frecuencia, se presenta cuando el estómago está vacío, entre una comida y otra, y a la 1 o 2 de la mañana. El dolor suele ubicarse sobre un área pequeña cercana a la línea media en el epigastrio, cerca del apéndice xifoides y puede irradiarse por debajo del borde costal, hacia la espalda o, rara vez, hacia el hombro derecho. En las lesiones más extensas pueden presentarse hipersensibilidad a la palpación superficial y profunda, y defensa muscular voluntaria. Una característica adicional del dolor ulceroso de su periodicidad. Tiende a recurrir a intervalos de semanas o meses. Durante una exacerbación, se presenta a diario durante un período de varias semanas y luego remite hasta la siguiente recurrencia. Por lo regular, el dolor se alivia al consumir alimentos o antiácidos.

Las complicaciones más frecuentes de la úlcera péptica son la hemorragia, la perforación y la penetración, así como la obstrucción de la

salida gástrica. La hemorragia se debe al sangrado del tejido de granulación o a la erosión de una arteria o vena en el lecho ulceroso. Cuando las personas ingresan al hospital por enfermedad ulcerosa péptica, la anemia hemorrágica aguda es el segundo diagnóstico secundario en frecuencia[37]. La evidencia de la hemorragia pueden ser la hematemesis o la melena. La hemorragia puede ser súbita, intensa y presentarse sin aviso previo, o puede ser insidiosa, y generar tan sólo la presencia de sangre oculta en las heces. Hasta el 20% de los individuos con úlceras sangrantes carece de antecedente de síntomas de dolor; esto es en particular válido en personas que utilizan AINE. La hemorragia aguda se evidencia por el desarrollo súbito de debilidad, mareo, sed, piel fría y húmeda, deseo de defecar, y evacuación de heces semidiarreicas, del color negruzco o incluso rojo, así como por la emesis en posos de café. Según el volumen de sangre que se pierde, se desarrollan signos de *shock* circulatorio.

La perforación tiene lugar cuando una úlcera erosiona todas las capas de la pared del estómago o el duodeno. Cuando una perforación se presenta en adultos mayores, la mortalidad se incrementa en grado significativo. Con la perforación, el contenido GI ingresa al peritoneo e induce peritonitis. La irradiación del dolor hacia la espalda, el malestar nocturno intenso y el alivio insuficiente del dolor tras el consumo de alimentos o el consumo de antiácidos en personas con antecedente crónico de úlcera péptica pueden revelar una perforación. La penetración es un proceso similar a la perforación, pero en la primera el cráter de la úlcera se erosiona hacia órganos adyacentes, lo que incluye páncreas, hígado o el árbol biliar[35]. Por lo regular, tiene una presentación sutil que se caracteriza por un incremento gradual de la gravedad y la frecuencia del dolor.

La obstrucción de la salida gástrica se debe al edema, el espasmo o la contracción del tejido cicatricial, así como a la interferencia con el paso libre del contenido gástrico a través del píloro o las áreas adyacentes. El cuadro clínico que se presenta por una obstrucción es peculiarmente insidioso, con síntomas de saciedad temprana, sensación de plenitud epigástrica y pesadez tras el consumo de alimentos, reflujo gastroesofágico, pérdida ponderal y dolor abdominal. Cuando la obstrucción es grave se presenta vómito de alimento no digerido.

Diagnóstico y tratamiento. Los procedimientos diagnósticos para la úlcera péptica incluyen la anamnesis, pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y la exploración endoscópica. La anamnesis debe prestar atención cuidadosa al consumo de ácido acetilsalicílico y AINE. La úlcera péptica debe diferenciarse de otras causas de dolor epigástrico. Los hallazgos de laboratorio de anemia

hipocrómica y sangre oculta en heces revelan hemorragia. La endoscopia (es decir, gastroscopia y duodenoscopia) puede utilizarse para visualizar el área de la úlcera y obtener especímenes de biopsia para realizar pruebas de detección de *H. pylori* y excluir una enfermedad maligna. Los estudios radiológicos con medio de contraste como el bario se emplean para detectar la presencia de un cráter ulceroso y excluir el carcinoma gástrico.

El tratamiento de la úlcera péptica se modificó en forma dramática en las últimas décadas y ahora se dirige a erradicar la causa y promover una curación permanente de la enfermedad. El tratamiento farmacológico se concentra en la erradicación de *H. pylori*, el alivio de los síntomas ulcerosos y la cicatrización del cráter ulceroso. Se utilizan fármacos para neutralización e inhibición de la producción de ácido, así como medicamentos protectores de la mucosa, para aliviar los síntomas y promover la cicatrización del cráter ulceroso. No existe evidencia de que las dietas especiales sean benéficas para el tratamiento de la úlcera péptica. Siempre que sea posible debe evitarse el consumo de ácido acetilsalicílico y AINE.

Existen 2 estrategias farmacológicas para reducir el contenido de ácido gástrico. La primera implica la neutralización del ácido gástrico por medio del consumo de antiácidos y, la segunda, una disminución de la secreción de ácido gástrico mediante el empleo de antagonistas de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones. En esencia, se utilizan 3 tipos de antiácidos para aliviar la acidez gástrica: carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Muchos antiácidos contienen una combinación de ingredientes, como el hidróxido de aluminio y magnesio. Las *formulaciones con calcio* generan constipación y pueden inducir hipercalcemia, así como síndrome de leche alcalina. Este síndrome es la tercera causa en frecuencia de hospitalizaciones por hipercalcemia[38]. El *hidróxido de magnesio* es un antiácido potente que también tiene efectos laxantes. En esta formulación, cerca del 5% al 10% del magnesio se absorbe en el intestino; debido a que este elemento se excreta a través de los riñones, ésta no debe utilizarse en personas con insuficiencia renal. El *hidróxido de aluminio* reacciona con el ácido clorhídrico para formar cloruro de aluminio. Se combina con el fosfato en el intestino, y su consumo prolongado puede inducir disminución de fosfato y osteoporosis. Puesto que los antiácidos pueden disminuir la absorción, la biodisponibilidad y la eliminación renal de distintos fármacos, esto debe tomarse en cuenta cuando se administran antiácidos junto con otros medicamentos.

La histamina es el principal mediador fisiológico de la secreción del

ácido clorhídrico. Los antagonistas de los receptores H_2 bloquean la secreción de ácido gástrico que estimulan la histamina, la gastrina y la acetilcolina. La absorción del medicamento no se modifica por la presencia o ausencia de alimentos en el estómago[39]. El volumen de secreción gástrica y la concentración de pepsina también se reducen. Los inhibidores de la bomba de protones impiden la fase final de secreción de hidrogeniones al bloquear la acción de esta bomba de la célula parietal gástrica.

Entre los fármacos que favorecen las defensas mucosas se encuentran el sucralfato y los análogos de la prostaglandina. El fármaco sucralfato, una sal compleja de sacarosa que contiene aluminio y sulfato, se une en forma selectiva al tejido ulceroso dañado y actúa como una barrera contra el ácido, la pepsina y la bilis; también puede absorber de manera directa las sales biliares y dar inicio a la secreción de bicarbonato y moco[39]. El medicamento no ingresa a la circulación sistémica. Requiere un pH ácido para activarse y no debe administrarse junto con los antiácidos o los antagonistas H_2. El misoprostol, un derivado de la prostaglandina E, promueve la cicatrización de la úlcera al estimular la secreción de moco y bicarbonato, y al inhibir en forma modesta la secreción de ácido. Es el único medicamento de esta clase autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para utilización clínica en la prevención de las úlceras pépticas inducidas por AINE. El medicamento genera diarrea dependiente de la dosis y, debido a su efecto estimulante sobre el útero, se encuentra contraindicado en mujeres en edad reproductiva.

El manejo quirúrgico actual de la enfermedad ulcerosa péptica se limita en gran medida al tratamiento de las complicaciones. Cuando se requiere una cirugía suele realizarse con técnicas de invasión mínima. En el caso de las úlceras sangrantes, la hemostasia por lo regular puede establecerse con técnicas endoscópicas y, con frecuencia, la dilatación con balón por vía endoscópica resulta efectiva para resolver la obstrucción de la vía de salida gástrica.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Es una condición rara que genera un tumor secretor de gastrina (gastrinoma). En las personas con este trastorno, el incremento de la secreción de ácido gástrico induce ERGE o enfermedad ulcerosa péptica grave[40]. Los tumores pueden ser únicos o múltiples; se identifican tumores duodenales en el 50% al 88% de los casos en este tipo de gastrinoma[41]. Alrededor del 50% de los tumores productores de gastrina son malignos[42]. El incremento de las secreciones gástricas induce síntomas relacionados con úlcera péptica. La

diarrea puede derivar de la secreción excesiva de ácido o de la inactivación de la lipasa intestinal y las anomalías de la digestión de las grasas que se presentan cuando disminuye el pH intestinal.

La hipergastrinemia también puede presentarse en un trastorno autosómico dominante denominado *síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1* (NEM-1), que se caracteriza por la presencia de numerosas neoplasias endocrinas. El síndrome se caracteriza por hiperparatiroidismo y tumores endocrinos múltiples, gastrinomas, entre otros. Entre el 20% y el 25% de los gastrinomas se deben al NEM-1[40].

El diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison se basa en la elevación de la gastrina sérica y de las concentraciones basales de ácido gástrico, así como en la eliminación del diagnóstico de síndrome de NEM-1 como causa del trastorno. La tomografía computarizada (TC), la ecografía abdominal y la angiografía selectiva se utilizan para localizar el tumor y determinar si existe enfermedad metastásica.

El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison implica el control de la secreción de ácido gástrico mediante el empleo de inhibidores de la bomba de protones y el tratamiento de los tumores malignos[42]. La extirpación quirúrgica se encuentra indicada cuando el tumor es maligno y no existen metástasis.

Úlceras por estrés

El concepto de úlceras por estrés hace referencia las ulceraciones GI que se desarrollan en relación con un estrés fisiológico intenso[12]. Las personas con riesgo elevado de desarrollar úlceras por estrés incluyen a quienes sufren quemaduras en áreas de superficie grandes (úlceras de Curling)[43], traumatismo, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia hepática grave y procedimientos quirúrgicos mayores. Estas lesiones se presentan la mayoría de las veces en el fondo y el cuerpo del estómago, y se cree que derivan de la isquemia del tejido mucoso y de alteraciones de la barrera mucosa gástrica[43]. Otra variedad de úlcera por estrés, denominada *úlcera de Cushing*, consiste en el desarrollo de úlceras gástricas, duodenales y esofágicas en personas con lesión, cirugías o tumores intracraneales. Se piensa que se deben a la secreción excesiva de ácido gástrico por la estimulación de los núcleos vagales que deriva del incremento en la presión intracraneal.

Las personas que ingresan a unidades de cuidados intensivos se encuentran en riesgo particular de desarrollar úlceras por estrés[44]. Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de primera línea para la

prevención de estas úlceras[43].

Cáncer gástrico

De acuerdo con la International Agency for Research in Cancer, en 2008 el carcinoma gástrico fue el cuarto tipo más frecuente de cáncer en todo el mundo. La mitad de los casos mundiales tuvo lugar en el este de Asia. Menos del 30% de todos los casos se presenta en países desarrollados y la incidencia global en varones y mujeres muestra una proporción de 2 a 1[45]. Se predijo que en el año 2010 se presentarían 21 000 casos nuevos de cáncer gástrico en Estados Unidos y que casi 11 000 personas morían por la enfermedad[46].

Etiología y patogénesis

Entre los factores que, se piensa, incrementan el riesgo de cáncer gástrico están los genéticos, los carcinógenos en la dieta (p. ej., compuestos N-nitroso y benzopirenos que se encuentran en los alimentos ahumados y conservados), gastritis autoinmunitaria y adenomas, o pólipos gástricos. La incidencia del cáncer gástrico en Estados Unidos ha disminuido en grado importante desde 1930, lo que, se presume, se debe a un mejor almacenamiento de los alimentos y a una disminución del consumo de productos salados, ahumados y conservados[46]. La infección crónica por *H. pylori* parece fungir como cofactor en algunos tipos de carcinoma gástrico. La infección bacteriana induce gastritis, a la que siguen la atrofia, la metaplasia intestinal y el carcinoma. Esta secuencia de sucesos celulares depende, tanto de la presencia de proteínas bacterianas, como de la respuesta inmunitaria del hospedero; esta última recibe influencia de sus componentes genéticos. Además de la genética, la probabilidad de desarrollar cáncer gástrico por una infección por *H. pylori* guarda relación con la cepa infectante, los factores ambientales y la duración del proceso[47]. Al igual que la infección por *H. pylori*, la gastritis autoinmunitaria aumenta el riesgo de cáncer gástrico lo que, se cree, se debe a la inflamación crónica y a la metaplasia intestinal[48].

Entre el 50% y el 60% de los casos de cáncer gástrico se presenta en la región pilórica o adyacente al antro. En comparación con una úlcera benigna, que muestra bordes lisos y forma concéntrica, los cánceres gástricos tienden a ser mayores y tienen configuración y bordes irregulares.

Manifestaciones clínicas

Desafortunadamente, los cánceres del estómago a menudo son asintomáticos

hasta una fase tardía de su evolución. Las manifestaciones, de presentarse, suelen ser vagas e incluir dispepsia, anorexia, pérdida ponderal, dolor epigástrico vago, emesis y desarrollo de una masa abdominal. Puesto que estos síntomas son en esencia inespecíficos, se dificulta la detección temprana.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico del cáncer gástrico se establece por medio de distintas estrategias, lo que incluye estudios radiológicos baritados, estudios endoscópicos con toma de biopsia y estudios histológicos (p. ej., frotis de Papanicolaou) de las secreciones gástricas[49]. Los estudios histológicos pueden ser en particular útiles como pruebas para detección de rutina en personas con gastritis atrófica o pólipos gástricos. La TC y la ecografía se utilizan con frecuencia para delimitar la extensión del cáncer gástrico diagnosticado.

Con base en la localización y la extensión de la lesión, el tratamiento de elección suele ser la cirugía en su variante de gastrectomía subtotal radical. La radiación y la quimioterapia no han probado ser en especial útiles como modalidades terapéuticas primarias en el cáncer gástrico. Estas estrategias suelen utilizarse con propósitos paliativos o para controlar la diseminación metastásica de la enfermedad.

EN RESUMEN

Los trastornos del estómago son, entre otros, gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico. La gastritis alude a la inflamación de la mucosa gástrica. La gastritis aguda corresponde a una inflamación transitoria de la mucosa gástrica; la mayoría de las veces se asocia con irritantes locales, como endotoxinas bacterianas, cafeína, alcohol y ácido acetilsalicílico. La gastritis crónica se caracteriza por

la ausencia de erosiones macroscópicas y la presencia de cambios inflamatorios crónicos que al final conducen a la atrofia del epitelio glandular del estómago. Existen 3 tipos principales de gastritis crónica: la gastritis por *H. pylori*, la gastritis autoinmunitaria y la gastritis atrófica multifocal, así como la gastropatía química. *Helicobacter pylori* es una bacteria con forma de «S» que coloniza las células epiteliales secretoras de moco del estómago. La infección incrementa el riesgo de desarrollo de gastritis crónica, úlcera péptica, carcinoma gástrico y linfomas de células B de bajo grado. El tratamiento de la infección por *H. pylori* incluye el empleo de trattamiento polifarmacológico, cuyo objetivo es incrementar el pH de las secreciones gástricas y la erradicación del microorganismo mediante la administración de antimicrobianos.

Úlcera péptica es un concepto que se aplica para describir un grupo de trastornos ulcerosos que

afectan regiones del tubo GI proximal que se encuentran expuestas a las secreciones de ácido y pepsina, la mayoría de las veces en el duodeno y el estómago. Existen, sobre todo, 2 etiologías para la úlcera péptica: la infección por *H. pylori* y el empleo de ácido acetilsalicílico o AINE. El tratamiento de la úlcera péptica se concentra en la erradicación de *H. pylori*, en evitar la irritación gástrica por consumo de AINE y en el tratamiento farmacológico convencional dirigido al alivio sintomático, y la cicatrización de la úlcera.

El síndrome de Zollinger-Ellison es una condición poco frecuente desencadenada por un tumor secretor de gastrina, en que la secreción de ácido gástrico alcanza niveles tales que la ulceración se vuelve inevitable. Las úlceras por estrés, también denominadas *úlceras de Curling*, se presentan en relación con condiciones de estrés fisiológico importante, como el que tiene lugar en las quemaduras y los

traumatismos; se piensa que derivan de la isquemia, la acidosis tisular y las sales biliares que ingresan al estómago en personas con enfermedad crítica y disminución de la motilidad del tubo GI. Otra variante de úlcera por estrés, la úlcera de Cushing, se observa en individuos con traumatismo o cirugía intracraneal, y se piensa deriva de la hipersecreción de ácido gástrico secundaria a la estimulación de los núcleos del vago, debido al incremento de la presión intracraneal.

Si bien la incidencia del cáncer de estómago ha declinado en los últimos 50 años en Estados Unidos, sigue siendo una causa importante de muerte en todo el mundo. Dado que genera pocos síntomas tempranos, esta variante de cáncer a menudo se encuentra muy avanzada en el momento del diagnóstico.



TRASTORNOS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar las características de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- Describir la patogénesis de los síntomas asociados con la apendicitis.

Existen muchas similitudes entre las afecciones que alteran la integridad y la función de los intestinos delgado y grueso. Las paredes de éstos están conformadas por 5 capas:

1. Una capa mucosa interna, que recubre el lumen del intestino.
2. Una capa submucosa.
3. Una capa muscular circular.
4. Una capa de fibras musculares de distribución longitudinal.
5. Una capa serosa externa.

Entre las condiciones que generan anomalías en la función intestinal se encuentran el síndrome de intestino irritable (SII), la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), la diverticulitis, la apendicitis, los trastornos de la motilidad intestinal (p. ej., diarrea, constipación y obstrucción intestinal), el síndrome por malabsorción y los cánceres del colon y el recto.

Síndrome de intestino irritable

El concepto de síndrome de intestino irritable se utiliza para describir un trastorno GI funcional caracterizado por una combinación variable de síntomas intestinales crónicos y recurrentes que no pueden explicarse a partir de anomalías estructurales o bioquímicas. Existe evidencia que sugiere que entre el 10% y el 15% de la población estadounidense padece el trastorno, así como 1 de cada 4 personas en el mundo[50].

La enfermedad de intestino irritable se caracteriza por síntomas persistentes o recurrentes de dolor abdominal, anomalías de la función intestinal y malestares diversos, como flatulencia, distensión, náuseas y anorexia, estreñimiento o diarrea, y ansiedad o depresión. Un marco de referencia del SII es el dolor abdominal que se alivia con la defecación y se relaciona con un cambio en la consistencia o la frecuencia de las evacuaciones. El dolor abdominal suele ser intermitente, tipo cólico y afectar el

hemiabdomen inferior. No suele presentarse durante la noche o interferir con el sueño. Se cree que esta condición se debe a una regulación anómala de la actividad motora intestinal y de las funciones neurales GI moduladas por el SNC[51]. Las personas con SII tienden a experimentar aumento de la motilidad y contracciones intestinales anómalas, en respuesta a tensiones psicológicas y fisiológicas. El papel que juegan los factores psicológicos en la enfermedad es incierto. Si bien, los cambios en la actividad intestinal son respuestas normales al estrés, estas respuestas parecen ser exageradas en personas con SII. La enfermedad tiene mayor incidencia en mujeres que en varones y, a menudo, la menarca se asocia al inicio del trastorno. Es frecuente que las mujeres observen alguna exacerbación de los síntomas durante el período premenstrual, lo que sugiere un componente hormonal.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Puesto que el SII carece de marcadores anatómicos o fisiológicos, el diagnóstico suele basarse en los signos y síntomas de dolor o malestar abdominal, distensión y estreñimiento o diarrea, o bien por episodios alternantes de estreñimiento y diarrea. Una serie de criterios diagnósticos de empleo frecuente requieren la presencia de síntomas continuos o recurrentes con duración de por lo menos 12 semanas (que pueden no ser consecutivas) con malestar abdominal o dolor en los 12 meses precedentes, con 2 de 3 de las siguientes características acompañantes: alivio con la defecación, inicio relacionado con una modificación en la frecuencia de las evacuaciones e inicio asociado a un cambio de la forma (aspecto) de las heces[52].

Otros síntomas que respaldan el diagnóstico de SII incluyen una frecuencia anómala de evacuaciones (más de 3 veces por día o menos de 3 veces por semana), la forma anómala de las heces (escíbalos/induración o semidiarreicas/acuosas), las anomalías que se presentan durante la defecación (pujo, urgencia o tenesmo), la expulsión de moco y la distensión o sensación de distensión abdominal[52]. El antecedente de intolerancia a la lactosa debe tomarse en consideración, ya que en algunas personas la intolerancia a éste y otros azúcares pudiera ser un factor precipitante. El inicio agudo de los síntomas incrementa la probabilidad de que exista enfermedad orgánica, al igual que la pérdida ponderal, la anemia, la fiebre, la sangre oculta en heces, los síntomas nocturnos, o los signos y síntomas de malabsorción. Estos signos y síntomas hacen necesaria una valoración adicional de los diagnósticos diferenciales[53].

Tratamiento

El tratamiento de la SII se concentra en las técnicas para el control del estrés, en particular el que se relaciona con la inducción de los síntomas. Es importante reconfortar al paciente. Por lo general, no existe indicación para una dieta especial; no obstante, suele recomendarse un consumo adecuado de fibra. Evitar las sustancias lesivas mediante el seguimiento de dietas que eliminan los alimentos grasosos y los que generan gases, el alcohol y las bebidas que contengan cafeína, pudiera ser una medida benéfica[54].

Distintos medicamentos, como los antiespasmódicos y anticolinérgicos, se han utilizado con éxito variable para el tratamiento del trastorno. El alosetrón, un antagonista 5-HT_3, fue el primer medicamento específico autorizado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad por intestino irritable. Actúa al reducir la secreción intestinal, disminuir la actividad aferente nerviosa visceral (con lo que decrece el dolor abdominal) y al disminuir la motilidad intestinal. El medicamento, que se encontraba indicado para el tratamiento de mujeres con la variante diarreica grave de la enfermedad, se retiró del mercado al fines del año 2000 al causar efectos colaterales graves, entre otros, colitis isquémica y estreñimiento grave; luego, se reintrodujo en 2002 mediante un programa para prescripción restringida[55].

Enfermedad intestinal inflamatoria

El concepto de *enfermedad intestinal inflamatoria* (EII) se emplea para designar 2 afecciones intestinales inflamatorias relacionadas: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La prevalencia mundial de la EII es de 396 casos por 10 000 personas[56]. Si bien, estas 2 enfermedades difieren en grado suficiente para poder distinguirse, tienen muchas características en común. Los 2 trastornos generan inflamación del intestino, ambos carecen de evidencia para confirmación relacionada con un agente causal comprobado, los 2 cuentan con un patrón de distribución familiar y también se acompañan de manifestaciones sistémicas. La enfermedad de Crohn afecta con más frecuencia las regiones distal del intestino delgado y proximal del colon; no obstante, puede afectar cualquier región del tubo GI, desde el esófago hasta el ano, en tanto que la colitis ulcerosa se limita al colon y al recto (figura 45-7). La diferenciación entre las características de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se resumen en la tabla 45-1.

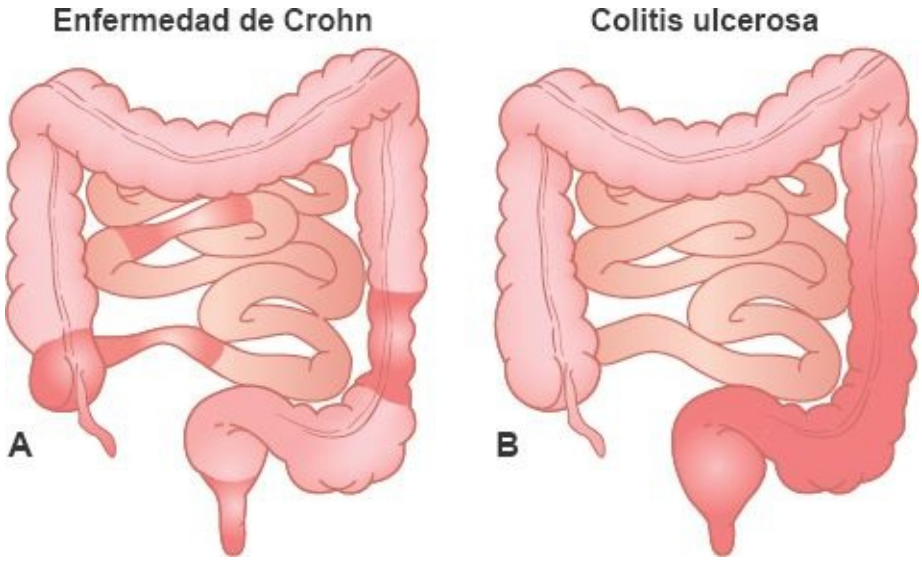


FIGURA 45-7 • Patrones de distribución de la enfermedad con (**A**) lesiones salteadas en la enfermedad de Crohn y (**B**) afectación continua del colon, que se desarrolla a partir del recto, en la colitis ulcerosa.

Etiología y patogénesis

Una característica notable del tubo GI es que el sistema inmunitario de la mucosa siempre está listo para responder contra los patógenos ingeridos, pero no responde ante la microflora intestinal normal. De acuerdo con la hipótesis que se acepta en la actualidad, este estado normal de homeostasis se altera en la EII, lo que genera respuestas inmunitarias exageradas y carentes de regulación. Persiste la interrogante de si la respuesta corresponde a un mecanismo de defensa apropiado contra un patógeno o si se trata del sistema inmunitario que responde de manera inapropiada. Así, al igual que muchos trastornos autoinmunitarios, la patogénesis de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa implica un fallo en la regulación inmunitaria, la predisposición genética y un desencadenante ambiental, en particular flora microbiana[57].

Susceptibilidad genética. Durante mucho tiempo se ha sospechado que existe una base genética para la EII. Los parientes en primer grado de los pacientes con diagnóstico de EII tienen una incidencia entre 30 y 100 veces mayor de la enfermedad[58]. En el caso de la enfermedad de Crohn, un estudio reciente encontró una tasa de concordancia del 27% en gemelos monocigóticos y del 2% en gemelos dicigóticos[59]. En la colitis ulcerosa, este componente genético parece ser más débil, pero existe. Estas asociaciones indican con claridad que la susceptibilidad genética desempeña un papel importante en el desarrollo de la EII. Sin embargo, no se identifica un patrón de herencia mendeliano clásico y, por ende, la EII no puede atribuirse a un solo gen. Se sabe que muchos genes

candidatos se relacionan con el desarrollo de EII y, quizá, contribuyan al mismo. Incluyen asociaciones con los antígenos leucocitarios humanos (ALH). La evidencia que se está acumulando también sugiere que tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa se vinculan con trastornos profundos de la inmunidad de la mucosa. En fecha reciente se demostró que el locus IBD1 en el cromosoma 16 contribuye a la enfermedad de Crohn[60]. El producto del gen implicado, la NOD2 (denominada así debido a que la proteína codificada tiene un dominio de oligomerización de nucleótidos) activa al factor de transcripción del factor nuclear κ β (FN-κβ). La proteína NOD2 se expresa en muchos tipos de leucocitos y también en las células epiteliales, y se cree que actúa como un receptor intracelular para los lipopolisacáridos de los microbios. Al unirse los productos microbianos, pudieran desencadenar la vía del FN-κβ, lo que conduce a la síntesis de citocinas y de otras proteínas que participan en la defensa inmunitaria innata contra los microorganismos. Las mutaciones de la NOD2 que se relacionan con la enfermedad de Crohn pudieran reducir la actividad de la proteína, lo que origina la persistencia de los microbios intracelulares y respuestas inmunitarias prolongadas. Otra región estudiada en forma extensa es la IBD3 en el cromosoma 6. Se trata del área que incluye al complejo del ALH que se ha vinculado con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Otra área que tiene un vínculo específico con la enfermedad de Crohn se ubica en el brazo cromosómico 5q (IBD5); que es rica en genes que codifican varias citocinas y que pudieran contribuir a la enfermedad.

Papel de los factores ambientales. Estudios en animales han determinado de manera definitiva la importancia de la flora intestinal en la EII. Los sitios afectados por la EII, el íleon distal y el colon, contienen gran cantidad de bacterias. Si bien, es poco probable que la EII sea generada por los microbios, parece probable que éstos pudieran proveer el desencadenante antigénico para la respuesta inmunitaria carente de regulación.

TABLA 45-1 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA

CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Tipos de inflamación	Granulomatosa	Ulcerativa y exudativa
Nivel de afectación	Submucoso, de manera primordial	Mucoso, de manera primordial
Extensión de la afectación	Lesiones intercaladas	Continua
Áreas de afectación	Íleon de manera primordial, colon en forma secundaria	Recto y hemicolon izquierdo de manera primordial
Diarrea	Común	Común
Hemorragia rectal	Rara	Común
Fístulas	Comunes	Raras
Estenosis	Comunes	Raras
Abscesos perianales	Comunes	Raras
Desarrollo de cáncer	Poco frecuente	Relativamente común

Otro factor ambiental relacionado con la EII es el tabaquismo[57]. La enfermedad de Crohn se vincula más a menudo con personas que presentan tabaquismo activo; en tanto, la colitis ulcerosa se asocia con individuos que nunca han fumado o dejaron de fumar. Se cree que la relación entre la nicotina y la EII deriva de coagulopatías que se verifican en el intestino, o que son consecuencia de una respuesta inmunitaria.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa son, por último, resultado de la activación de las células inflamatorias, con síntesis de mediadores inflamatorios que inducen daño tisular inespecífico. Los 2 trastornos se caracterizan por remisiones y exacerbaciones de cuadros diarreicos, urgencia fecal y pérdida ponderal. Durante los cuadros de enfermedad fulminante pueden presentarse complicaciones agudas, como obstrucción intestinal (figura 45-8).

En personas con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se han identificado distintas manifestaciones sistémicas. Incluyen artritis axial, que afecta la columna vertebral en las articulaciones sacroiliacas, así como artritis oligoarticular, que afecta las articulaciones grandes de los brazos y las piernas; condiciones inflamatorias oftálmicas, por lo general uveitis; lesiones cutáneas, en especial eritema nodoso; estomatitis, anemia autoinmunitaria, hipercoagulabilidad y colangitis esclerosante. En ocasiones estas manifestaciones sistémicas pueden anunciar la recurrencia de la enfermedad

intestinal. En los niños puede presentarse retraso del crecimiento, en particular si los síntomas son prolongados y el consumo de nutrimentos ha sido deficiente.

Enfermedad de Crohn

Es una variante granulomatosa recurrente, de respuesta inflamatoria, que puede afectar cualquier área del tubo GI. El íleon terminal, o el ciego, son las estructuras del intestino donde se desarrolla la inflamación con mayor frecuencia[58, 61]. Se trata de una enfermedad de evolución lenta, progresiva y con frecuencia discapacitante. El trastorno suele afectar a las personas en la tercera o cuarta décadas de la vida y las mujeres la padecen con una frecuencia un poco superior, en comparación con los varones.

Una característica de la enfermedad de Crohn corresponde a las lesiones granulomatosas bien delimitadas y circundadas por tejido mucoso de aspecto normal. Cuando las lesiones son múltiples, suelen denominarse lesiones intercaladas, dado que se encuentran distribuidas entre lo que parecen segmentos normales de intestino. Aunque se afectan todas las capas del intestino, la submucosa es la que se altera en mayor medida. Por lo regular, la superficie del intestino inflamado presenta un aspecto de «empedrado», que deriva de las fisuras y grietas que se forman, circundadas por áreas con edema submucoso (figura 45-9)[12, 61]. Suele existir un respeto relativo de las capas de músculo liso del intestino, con cambios inflamatorios y fibróticos marcados en la capa submucosa. Después de algún tiempo, la pared intestinal suele engrosarse y volverse inflexible; su aspecto se ha comparado con el de una tubería de plomo o una manguera de hule. El mesenterio adyacente puede desarrollar inflamación; los ganglios linfáticos regionales y los canales linfáticos pueden aumentar su tamaño.

Manifestaciones clínicas. La evolución clínica de la enfermedad de Crohn es variable; con frecuencia existen períodos de exacerbación y remisión, con síntomas que se relacionan con la ubicación de las lesiones. Los síntomas principales, que dependen de la zona del sistema GI afectada, incluyen diarrea, dolor abdominal, pérdida ponderal, trastornos hidroelectrolíticos, malestar general y febrícula[61]. Puesto que la enfermedad de Crohn afecta la capa submucosa en mayor medida que la capa mucosa, la diarrea hemática es menos frecuente que en la colitis ulcerosa. La ulceración de la piel perianal es común, en gran medida por la intensidad de la diarrea. La superficie de absorción del intestino puede comprometerse; es posible el desarrollo de insuficiencias nutricionales que se vinculan con el segmento específico del

intestino afectado. Cuando la enfermedad de Crohn se presenta en la niñez, una de sus manifestaciones principales puede ser el retraso del crecimiento y la desnutrición intensa[62].

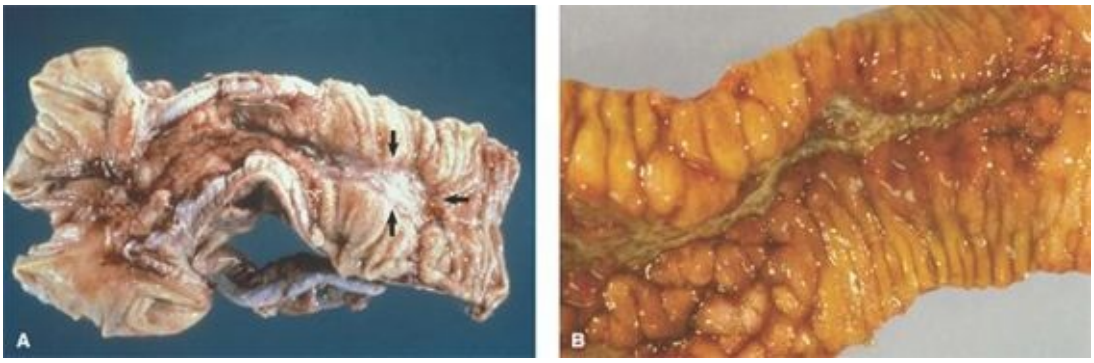


FIGURA 45-8 • Enfermedad de Crohn. (**A**) El íleon terminal muestra un engrosamiento impresionante de la pared de la región distal, con distorsión de la válvula ileocecal. También se señala una úlcera longitudinal (**flechas**). (**B**) La superficie mucosa del colon muestra un aspecto «empedrado», debido a la presencia de ulceraciones lineales y edema e inflamación en el tejido interpuesto (de Rubin E., Strayer D. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 654). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

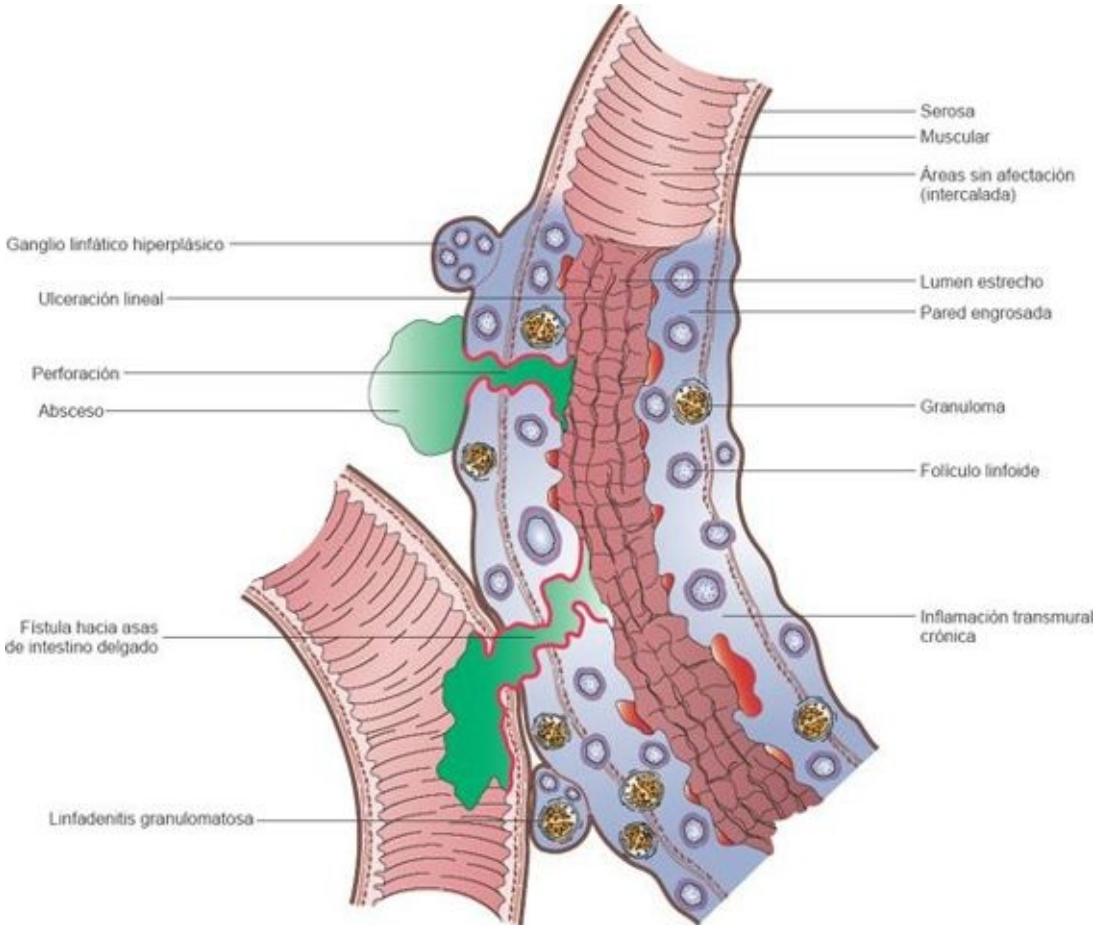


FIGURA 45-9 • Enfermedad de Crohn. Componentes principales de la enfermedad de Crohn en el intestino delgado (de Rubin E., Strayer D. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 655). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las complicaciones de la enfermedad de Crohn incluyen la formación de fístulas, el desarrollo de abscesos abdominales y la obstrucción intestinal. Las fístulas son conductos similares a tubos que forman conexiones entre distintos puntos del tubo GI. También pueden desarrollarse hacia otras estructuras, entre otras, la vejiga, la vagina, la uretra y la piel. Las fístulas perineales que se originan en el íleon son relativamente comunes[56]. Las fístulas entre los segmentos del tubo GI pueden conducir al desarrollo de malabsorción, síndromes por sobrecrecimiento bacteriano y diarrea. También pueden infectarse y originar abscesos.

Diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn hace necesario un interrogatorio clínico y una exploración física detallados. La sigmoidoscopia se utiliza para visualizar de manera directa las áreas afectadas y tomar biopsias. Se toman medidas para excluir a los agentes infecciosos como causa

del trastorno. Esto suele lograrse mediante coprocultivos y el análisis de especímenes frescos de heces para identificar huevos y parásitos. En personas en quienes se sospecha enfermedad de Crohn, los estudios radiológicos con contraste aportan un medio para determinar la extensión de la afectación del intestino delgado e identificar la presencia y la naturaleza de las fístulas. Puede recurrirse a estudios de TC para detectar una masa inflamatoria o un absceso.

Tratamiento. Las estrategias terapéuticas se concentran en detener la respuesta inflamatoria y promover la cicatrización, mantener una nutrición adecuada y prevenir y tratar las complicaciones. Varios medicamentos han tenido éxito para suprimir la reacción inflamatoria, entre otros, corticoesteroides, sulfasalazina, metronidazol, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate e infliximab. Puede ser necesaria la resección quirúrgica del intestino dañado, el drenaje de los abscesos o la reparación de los tractos fistulosos.

La sulfasalazina es un medicamento con actividad tópica con efectos antiinflamatorios variables. Sus efectos benéficos se atribuyen a uno de sus componentes, el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Los fármacos que contienen 5-ASA afectan sitios múltiples de la vía del ácido araquidónico, que es fundamental para la patogénesis de la inflamación. La sulfasalazina contiene 5-ASA con una sulfapiridina unida mediante un enlace azo. El medicamento se absorbe poco a partir del intestino y el enlace azo es degradado por la flora bacteriana en el íleon y el colon, para liberar el 5-ASA. El metronidazol es un antibiótico que se emplea para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Un metaanálisis reciente encontró que 2 tiopurinas, la azatioprina y la 6-mercaptopurina, son efectivas para reducir la reincidencia de la enfermedad de Crohn[63]. El consumo del metotrexate es otra alternativa para los clínicos que desean sustituir las tiopurinas; no obstante, los estudios relativos a su consumo son limitados[57]. El infliximab es un anticuerpo monoclonal, cuyo objetivo es destruir al factor de necrosis tumoral (FNT), un mediador de la respuesta inflamatoria, cuya expresión se incrementa en los procesos inflamatorios como la enfermedad de Crohn[61]. Se trata del primer fármaco autorizado de manera específica para la enfermedad de Crohn y se emplea en el tratamiento de quienes padecen enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaron una respuesta inadecuada a los corticoesteroides u otros moduladores inmunitarios. Si bien el infliximab es en la actualidad el único medicamento antiFNT autorizado para el tratamiento de personas con EII, se están realizando estudios controlados con otros fármacos antiFNT e inmunomoduladores, como talidomida, adalimumab y

certolizumab pegol[61].

En la enfermedad de Crohn las insuficiencias nutricionales son comunes, debido a la diarrea, la esteatorrea y otros problemas derivados de malabsorción. Se recomienda una dieta nutritiva rica en calorías, vitaminas y proteínas. Ya que las grasas con frecuencia agravan la diarrea, se recomienda evitarlas. Las dietas elementales, que aportan una nutrición balanceada pero carecen de residuos y volumen, pueden recomendarse durante la fase aguda de la enfermedad. Estas dietas se absorben en gran medida en el yeyuno y permiten que el intestino inflamado repose. La nutrición parenteral total (es decir, hiperalimentación parenteral) consiste en la infusión intravenosa de soluciones hipertónicas de glucosa, a las que se agregan aminoácidos y lípidos. Esta variante de tratamiento nutricional puede ser necesaria cuando no es posible la absorción de los alimentos en el intestino. Debido a la hipertonicidad de estas soluciones, deben administrarse a través de una vena central de gran diámetro.

Colitis ulcerosa

Es una condición inflamatoria inespecífica del colon. La enfermedad es más frecuente en Estados Unidos y los países occidentales. El trastorno puede manifestarse a cualquier edad, con una incidencia máxima entre los 15 y los 25 años[58]. A diferencia de la enfermedad de Crohn, que afecta distintas regiones del tubo GI, la colitis ulcerosa se limita al recto y al colon. Suele iniciar en el recto y extenderse en sentido proximal, para afectar de manera primordial la capa mucosa, aunque puede extenderse hasta la submucosa. La distancia de la extensión proximal varía. Puede afectar sólo al recto (proctitis ulcerosa), al recto y al colon sigmoides (proctosigmoiditis) o a todo el colon (pancolitis). El proceso inflamatorio tiende a confluir y mostrar continuidad, en vez de dejar áreas respetadas, como la enfermedad de Crohn.

Características de la enfermedad son las lesiones que se forman en las criptas de Lieberkühn, en la base de la capa mucosa. El proceso inflamatorio tiende a la formación de hemorragias mucosas puntiformes, que con el tiempo presentan supuración y se convierten en *abscesos crípticos*. Estas lesiones inflamatorias pueden desarrollar necrosis y ulcerarse. Si bien las ulceraciones suelen ser superficiales, a menudo se extienden y generan grandes áreas denudadas (figura 45-10). Como consecuencia del proceso inflamatorio, la capa mucosa con frecuencia desarrolla proyecciones similares a lengüetas que se asemejan a pólipos y, por ende, se denominan *seudopólipos*. La pared intestinal se engrosa en respuesta a los episodios repetidos de colitis.

Manifestaciones clínicas. La colitis ulcerativa presenta de manera típica desórdenes reincidentes marcados por cuadros de diarrea. La diarrea puede persistir días, semanas o meses, y luego ceder, para reincidir después de un intervalo asintomático de varios meses, años o incluso décadas. Debido a que la colitis ulcerosa afecta la capa mucosa del intestino, la presencia de sangre y moco en las heces es una característica. Cuando los síntomas diurnos son intensos suele haber diarrea nocturna. Pueden presentarse dolor cólico intestinal leve e incontinencia fecal. Anorexia, debilidad y tendencia a la fatiga son comunes.

Con base en los hallazgos clínicos y endoscópicos, la enfermedad se describe de acuerdo con la extensión afectada del colon y el grado de inflamación. Según su gravedad se define como leve, moderada, grave o fulminante[58]. La variante más frecuente de enfermedad es la leve, en que la persona tiene menos de 4 evacuaciones por día, con o sin sangre, carece de signos sistémicos de toxicidad y presenta una velocidad de sedimentación globular (VSG) normal. Las personas con enfermedad moderada presentan más de 4 evacuaciones por día y signos mínimos de toxicidad. La enfermedad grave se manifiesta por más de 6 evacuaciones sanguinolentas por día, con evidencia de toxicidad, según lo revelan la fiebre, taquicardia, anemia y la elevación de la VSG (figura 45-11). Los individuos con enfermedad fulminante se caracterizan por tener más de 10 evacuaciones por día, hemorragia continua, fiebre y otros signos de toxicidad; hipersensibilidad a la palpación abdominal y distensión; necesidad de transfusiones sanguíneas y dilatación colónica en la radiografía abdominal. Estas personas se encuentran en riesgo de desarrollar megacolon tóxico, que se caracteriza por la dilatación del colon y por signos de toxicidad sistémica. Se debe a la expansión de la respuesta inflamatoria, con afectación de los componentes neurales y vasculares del intestino.

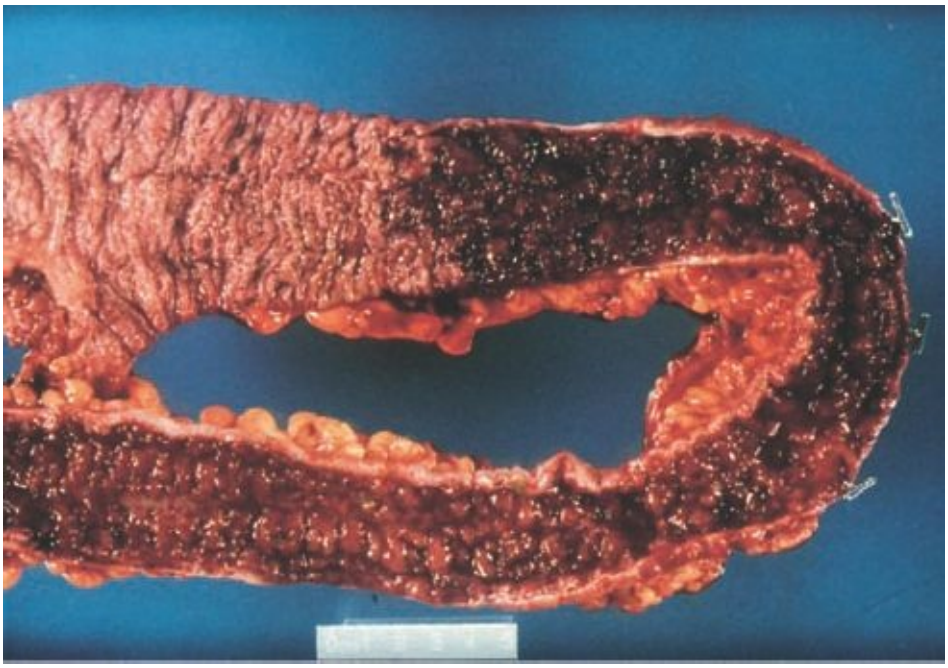


FIGURA 45-10 • Colitis ulcerosa. Eritema y ulceración prominentes en el colon, a partir del segmento ascendente, y con mayor intensidad en la región del recto sigmoides (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 656). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

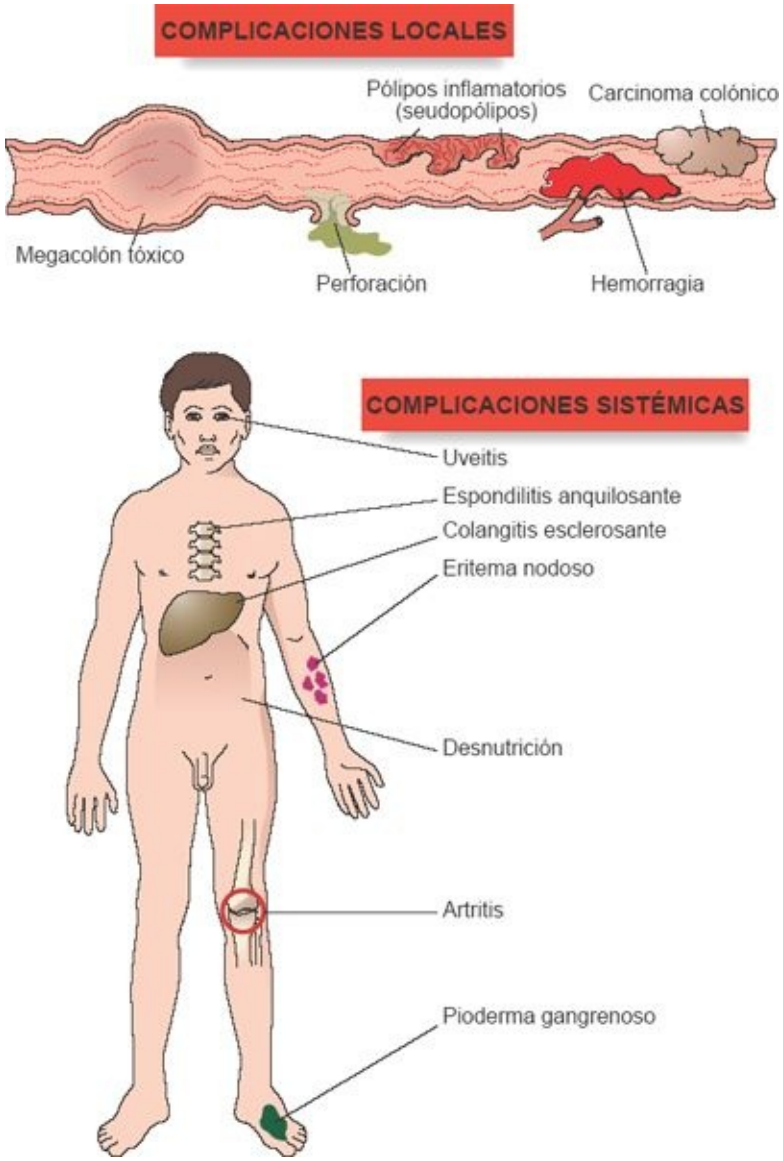


FIGURA 45-11 • Complicaciones de la colitis ulcerosa (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 658). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la colitis ulcerosa se basa en el interrogatorio clínico y la exploración física. Suele confirmarse mediante sigmoidoscopia, colonoscopia, biopsia y resultados negativos en los estudios de heces que buscan descartar agentes infecciosos y de otros tipos. La colonoscopia debe evitarse en personas con enfermedad grave, por el riesgo de perforación, pero puede practicarse una vez que se demuestra mejoría para determinar la extensión de la enfermedad y la necesidad de vigilancia subsecuente a fin de detectar desarrollo de cáncer.

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad y la gravedad de los síntomas. Incluye medidas para controlar las manifestaciones agudas del trastorno y prevenir su recurrencia. Algunas personas con síntomas leves o moderados pueden controlar éstos con sólo evitar el consumo de cafeína, lactosa (leche) y alimentos condimentados o que producen gases. Los complementos de fibra pueden utilizarse para disminuir la diarrea y los síntomas rectales. El tratamiento quirúrgico (es decir, extirpación del recto y el colon en su totalidad), con la formación de una ileostomía o una anastomosis ileoanal, puede ser necesario en quienes no responden a los medicamentos o a las medidas conservadoras.

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la colitis ulcerosa son similares a los que se utilizan para el manejo de la enfermedad de Crohn. Incluyen compuestos no absorbibles de 5-ASA (p. ej., mesalamina, olsalazina)[64]. Los corticoesteroides se emplean de manera selectiva para disminuir la respuesta inflamatoria aguda. Muchos de éstos pueden administrarse por vía rectal, en supositorios o en enemas. Puede recurrirse a fármacos inmunomoduladores y antiFNT para el manejo de personas con colitis grave.

El cáncer del colon es una de las complicaciones temidas de la colitis ulcerosa a largo plazo. La colitis ulcerosa se caracteriza por el daño al ácido desoxirribonucleico (ADN), con inestabilidad microsatelital en las células de la mucosa. En fechas recientes se detectó inestabilidad genómica en áreas carentes de displasia en personas con colitis ulcerosa; lo anterior sugiere que existe en ellas una insuficiencia para la reparación del ADN e inestabilidad genómica en todo el tracto intestinal[65]. Un metaanálisis que se concentró en los estudios realizados en individuos con colitis ulcerosa reveló que el riesgo acumulado de cáncer colorrectal fue del 1,6% a los 10 años; el 8,6% a los 20 años y el 18,4% a los 30 años[66]. Todas las personas con este diagnóstico deben practicarse colonoscopia con fines de detección durante los siguientes 8 años después de haber iniciado los síntomas. La frecuencia con que deben realizarse las colonoscopias para vigilancia varía muchas veces entre 1 y 3 años, y depende de los resultados obtenidos de las exploraciones y las biopsias[67].

Enterocolitis infecciosa

Distintos agentes microscópicos, entre otros virus, bacterias y protozoarios, pueden infectar el tubo GI, causar diarrea y, a veces, producir cambios

ulcerativos e inflamatorios en el intestino delgado o grueso. La enterocolitis infecciosa es un problema mundial, que genera más de 12 000 muertes por día en niños que habitan en países en desarrollo. Si bien, es mucho menos común en países industrializados, estos trastornos aún cuentan con tasas de infección que sólo son precedidas por el resfriado común. La mayoría de las infecciones se diseminan por vía orofecal, en muchas ocasiones a través del agua o los alimentos contaminados.

Infección viral

La mayoría de las infecciones virales afecta al epitelio superficial del intestino delgado, destruyendo estas células y comprometiendo su función de absorción. La recuperación de las vellosidades del intestino delgado por mediación de enterocitos inmaduros y la conservación de las células secretorias de las criptas conduce a una secreción neta de agua y electrolitos, que se conjunta con una absorción incompleta de nutrimentos y con la diarrea osmótica. La enfermedad sintomática se debe a distintos virus específicos, entre otros, rotavirus, que afecta con más frecuencia a niños de 6 a 24 meses de edad; el norovirus (o virus Norwalk), responsable de la mayoría de los casos de gastroenteritis epidémica no bacterianos transmitidos por alimentos en todos los grupos de edad y los adenovirus entéricos, que de manera primordial afectan a niños menores de 24 meses de edad[68].

Rotavirus. El rotavirus es la causa principal de diarrea grave en todo el mundo y se calcula que por año genera la muerte de 527 000 niños menores de 5 años[69]. Antes de 2006, la enfermedad era responsable de 400 000 consultas médicas y entre 20 y 60 muertes en niños menores de 5 años en Estados Unidos[70]. En 2006, la FDA autorizó una vacuna oral con virus vivos contra el rotavirus. En 1998 se autorizó una vacuna distinta con virus vivos, pero se retiró del mercado menos de un año después, cuando varios lactantes desarrollaron intususcepción tras recibir el biológico.

La enfermedad tendía a ser más grave en niños de 3 a 24 meses de edad. Los lactantes menores de 3 meses de edad se encontraban relativamente protegidos por los anticuerpos de adquisición transplacentaria y, quizá, por la lactancia materna. El virus se disemina por vía orofecal y son comunes los brotes en niños que acuden a guarderías. El virus se elimina varios días antes y después del desarrollo del cuadro clínico. Se requieren muy pocos viriones infectantes para generar el trastorno en un hospedero susceptible.

De manera característica, la infección por rotavirus inicia tras un período de incubación de 1 a 3 días, con fiebre leve o moderada y vómito, a los que

sigue el desarrollo de evacuaciones acuosas frecuentes[68]. La fiebre y el vómito suelen desaparecer alrededor del segundo día, pero la diarrea persiste entre 5 y 7 días. La deshidratación puede desarrollarse con rapidez, en particular en lactantes. El tratamiento es en gran medida de soporte. La prevención y el tratamiento de la deshidratación son las metas principales.

Infección bacteriana

La enterocolitis infecciosa puede derivar de distintas bacterias. Existen varios mecanismos patogénicos para la enterocolitis bacteriana: ingestión de toxinas preformadas presentes en alimentos contaminados; infección por microorganismos toxigénicos, que proliferan en el lumen intestinal y sintetizan una enterotoxina, o infección por microorganismos enteroinvasivos, que proliferan en el lumen e invaden y destruyen las células del epitelio mucoso. Los efectos patogénicos de las infecciones bacterianas dependen de la capacidad del microorganismo para adherirse a las células del epitelio mucoso, sintetizar enterotoxinas y luego invadir a las células de la mucosa.

En general, las infecciones bacterianas generan efectos más graves que las infecciones virales. Las complicaciones de la enterocolitis bacteriana se deben a la pérdida masiva de líquidos o a la destrucción de la mucosa intestinal, e incluyen deshidratación, septicemia y perforación. Entre los microorganismos que generan enterocolitis bacteriana se encuentran *Staphylococcus aureus* (toxinas asociadas con la «intoxicación alimentaria»), *Escherichia coli*, especies de *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*[71]. Dos variantes en particular graves de enterocolitis bacteriana se deben a *Clostridium difficile* y a *E. coli* O157:H7.

Colitis por *Clostridium difficile*. Este tipo de colitis se relaciona con el tratamiento antibiótico[72 a 74]. *Clostridium difficile* es un bacilo grampositivo formador de esporas, que es parte de la flora normal en 1% a 3% de los humanos[51]. Las esporas son resistentes al ambiente ácido del estómago y se convierten en formas vegetativas en el colon. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro predispone a la disrupción de la flora bacteriana protectora normal del colon, lo que permite la colonización por *C. difficile*, junto con la liberación de toxinas que generan daño e inflamación en la mucosa. Casi cualquier antibiótico puede inducir colitis por *C. difficile*, pero los de amplio espectro que tienen actividad contra las bacterias entéricas gramnegativas son los medicamentos causales más frecuentes. Una vez que el tratamiento antibiótico deja al intestino susceptible la infección, tiene lugar la colonización por *C. difficile* por vía orofecal. La infección por *C. difficile* suele adquirirse

en el hospital, donde a menudo se encuentra el microorganismo.

En general, *C. difficile* no es invasivo. El desarrollo de colitis y diarrea por *C. difficile* requiere de una alteración de la flora intestinal normal, la adquisición y la germinación de las esporas, el crecimiento excesivo de *C. difficile* y la síntesis de toxinas. Las toxinas se unen a la mucosa intestinal y la dañan, lo que produce hemorragia, inflamación y necrosis. Las toxinas también interfieren con la síntesis de proteínas, atraen células inflamatorias, incrementan la permeabilidad capilar y estimulan la peristalsis intestinal. Por lo regular, la infección se manifiesta por diarrea leve o moderada; en ocasiones se acompaña de dolor cólico intestinal en el hemiabdomen inferior. De manera característica, los síntomas comienzan en el transcurso de 4 a 9 días, tras el inicio del tratamiento antibiótico y en la mayoría de los casos no existen manifestaciones sistémicas y los síntomas ceden una vez que se suspende el tratamiento con antibióticos[75].

Una variante más grave de colitis, la *colitis seudomembranosa*, se caracteriza por el desarrollo de una membrana inflamatoria adherente que cubre las regiones que presentan daño mucoso. Se trata de una variante de la enfermedad que pone en riesgo la vida. Las personas que la desarrollan se observan muy enfermas y presentan letargo, fiebre, taquicardia, dolor y distensión abdominales, así como deshidratación. El tono del músculo liso del colon puede perderse, lo que da origen a la dilatación tóxica de esa estructura. Se requiere tratamiento con prontitud a fin de prevenir la perforación intestinal.

El diagnóstico de la diarrea asociada a *C. difficile* hace necesaria una anamnesis cuidadosa, con énfasis particular en el empleo de antibióticos. Los hallazgos diagnósticos incluyen el antecedente de empleo de antibióticos y pruebas de laboratorio que confirman la presencia de toxinas de *C. difficile* en las heces. El tratamiento incluye la suspensión inmediata del tratamiento con antibióticos. El tratamiento específico, que se dirige a la erradicación de *C. difficile*, se administra cuando los síntomas son graves o persistentes. El metronidazol es el fármaco de elección, en tanto la vancomicina se reserva para las personas que no toleran ese medicamento, no responden al mismo o tienen síntomas graves. El metronidazol puede administrarse por vía intravenosa u oral. Cuando se administra por esta última vía se absorbe a partir del tubo GI proximal y puede inducir efectos colaterales, como náuseas. La vancomicina puede administrarse por vía oral o mediante enema. Su absorción sistémica es deficiente y sus acciones se limitan al tubo GI, lo que genera un número menor de efectos colaterales[76].

Infección por *Escherichia coli* O157:H7. *Escherichia coli* O157:H7 se reconoce como una causa importante de colitis epidémica y esporádica[77]. *Escherichia coli* O157:H7 es una cepa de *E. coli* que se identifica en las heces y en la leche contaminada del ganado bovino saludable para producción láctea y de carne, aunque también se ha identificado en el puerco, la carne de ave y la carne de cordero contaminadas. La infección suele derivar de la transmisión alimentaria, muchas veces por el consumo de hamburguesas mal cocinadas. El microorganismo también puede trasladarse a productos distintos a la carne, como las frutas y los vegetales. Además, se ha referido su transmisión en personas que nadan en un lago contaminado y en visitantes de granjas y zoológicos que permiten el contacto con los animales, donde los niños entran en contacto directo con éstos. La transmisión directa entre personas es posible, en especial en asilos, guarderías y hospitales. Los individuos muy jóvenes y adultos mayores se encuentran en riesgo particular de desarrollar la infección y sus complicaciones.

La infección puede no generar síntomas o inducir manifestaciones diversas, como diarrea aguda no sanguinolenta, colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico (SUH) y púrpura trombocitopénica trombótica. Muchas veces la infección se manifiesta por dolor cólico intestinal y diarrea acuosa, que de manera subsecuente puede evolucionar a una diarrea sanguinolenta. La diarrea suele persistir entre 5 y 10 días[78].

La mayor parte de las cepas de *E. coli* son inocuas. Sin embargo, *E. coli* enterohemorrágica es capaz de liberar toxinas similares a las de *Shigella*, que se adhieren al recubrimiento mucoso del intestino y lo dañan. De manera subsecuente, las toxinas semejantes a las de *Shigella* ingresan al sistema circulatorio y viajan en el plasma, y sobre la superficie de las plaquetas y los monocitos. Las toxinas similares a las de *Shigella* se unen a los receptores de gran afinidad que contienen galactosa en las membranas de las células endoteliales glomerulares, cerebrales o microvasculares; de igual forma que las células mesangiales y tubulares del riñón, y los monocitos y las plaquetas[79]. Dos complicaciones de la infección, el SUH y la púrpura trombocitopénica trombótica, derivan de los efectos de las toxinas similares a las de *Shigella*. El SUH se caracteriza por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal. Se presenta de manera predominante en lactantes y niños pequeños, y es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en niños. Un estudio reciente encontró que los pacientes con SUH presentan una tasa mortalidad del 4,6%[80]. La púrpura trombocitopénica trombótica se manifiesta por trombocitopenia, insuficiencia renal, fiebre y síntomas neurológicos. Con

frecuencia se le considera la complicación grave de la enfermedad, dado que conduce al desarrollo de SUH y a diversos problemas neurológicos.

No se dispone de tratamiento específico para la infección por *E. coli* O157:H7. Éste es en gran medida sintomático y se dirige al manejo de los efectos de las complicaciones. Se ha demostrado que el consumo de antibióticos o de fármacos que inhiben la motilidad o las evacuaciones en las fases tempranas del cuadro diarreico incrementa el riesgo de SUH, ya que el intestino se expone a una cantidad mayor de toxinas durante un período más prolongado.

Debido a la gravedad de la infección y sus complicaciones, resulta importante la instrucción al público sobre las técnicas para limitar la transmisión primaria de la infección a partir de las fuentes animales. Las carnes mal cocinadas y la leche no pasteurizada son fuentes de transmisión. Quienes manipulan los alimentos y los consumidores deben estar conscientes de las técnicas apropiadas para el manejo de la carne cruda, a fin de prevenir la contaminación cruzada de otros alimentos. Debe prestarse particular atención a la higiene en las guarderías y los asilos, donde la diseminación de la infección a personas muy jóvenes o a adultos mayores puede implicar complicaciones graves.

Infección por protozoarios

La amibiasis (entamoebosis) alude a la infección por *Entamoeba histolytica*, que afecta el colon y en ocasiones el hígado[30]. Los humanos son el único reservorio conocido de *E. histolytica* que se reproduce en el colon y se elimina en las heces. Si bien, la infección por *E. histolytica* tiene lugar en todo el mundo, es más frecuente y grave en las regiones tropicales y subtropicales, donde prevalecen el hacinamiento y condiciones deficientes de saneamiento. La amibiasis intestinal varía desde la infección del todo asintomática hasta la enfermedad disentérica grave.

Entamoeba histolytica tiene 2 fases distintas: la fase de trofozoíto (forma ameboide) y la de quiste[81]. Los trofozoítos se desarrollan en el colon; se alimentan de las bacterias y de las células del humano. Pueden colonizar cualquier porción del intestino grueso, pero el área que se afecta al máximo suele ser el ciego. Las personas con enfermedad sintomática eliminan tanto quistes como trofozoítos en sus heces, pero estos últimos mueren con rapidez al exponerse al aire fuera del cuerpo. Sólo los quistes son infectantes, porque pueden sobrevivir a la acidez gástrica que destruye a los trofozoítos. Una vez establecidos, los trofozoítos invaden las criptas de las glándulas colónicas y se

entierran hasta la submucosa; el microorganismo se despliega entonces para generar una úlcera con forma de botón en ojal, con un cuello estrecho y una base amplia. Los microorganismos que invaden las venas submucosas del colon ingresan a la vena porta y embolizan al hígado para dar origen a abscesos hepáticos solitarios y, con menos frecuencia, a pequeños abscesos hepáticos múltiples[82].

Algunas personas desarrollan diarrea de inicio agudo incluso 8 días (por lo regular de 2 a 4 semanas) después de la infección[83]. Otras pueden permanecer asintomáticas o mostrar sólo síntomas intestinales leves durante meses o varios años antes de que aparezcan síntomas intestinales o un absceso hepático. Las manifestaciones incluyen malestar abdominal, hipersensibilidad a la palpación abdominal y fiebre, muchas veces acompañados de náuseas, vómito y flatulencias fétidas. Pudieran presentarse evacuaciones frecuentes líquidas que contienen moco y sangre, pero la diarrea no suele durar tanto como para causar deshidratación. La infección a menudo persiste durante meses o años, y desencadena emaciación y anemia. En los casos graves, la destrucción masiva de la mucosa colónica puede generar hemorragia, perforación o peritonitis. Las personas con abscesos hepáticos amibianos muchas veces presentan dolor intenso en el cuadrante superior derecho, febrícula y pérdida ponderal[82].

Entre las estrategias diagnósticas se encuentran el análisis microscópico de las heces para la identificación de *E. histolytica*, las pruebas de anticuerpos séricos y la colonoscopia para toma de muestra o biopsia. El tratamiento incluye la administración de los medicamentos antimicrobianos tinidazol y metronidazol, que actúan contra los trofozoítos y diloxanida (que no está disponible en Estados Unidos), que es efectiva contra los quistes.

Enfermedad diverticular

La diverticulosis es una afección que con frecuencia se presenta en la región distal del colon descendente y el colon sigmoides, en la que la capa mucosa del colon se hernia a través de la capa muscular[84]. Por lo regular, existen divertículos múltiples, la mayoría de los cuales se identifica en el colon sigmoides (figura 45-12). La enfermedad diverticular es frecuente en la sociedad occidental y afecta a cerca del 40% de la población al llegar a los 60 años, y al 60% de la población al llegar a los 80[84]. Si bien, el trastorno tiene gran prevalencia los países desarrollados, es casi inexistente en muchas naciones africanas y en los países en vías de desarrollo. Esto sugiere que

factores como la carencia de fibra en la dieta, la disminución de la actividad física y los hábitos intestinales deficientes (p. ej., hacer caso omiso de la urgencia para defecar), junto con los efectos del envejecimiento, contribuyen al desarrollo del trastorno.

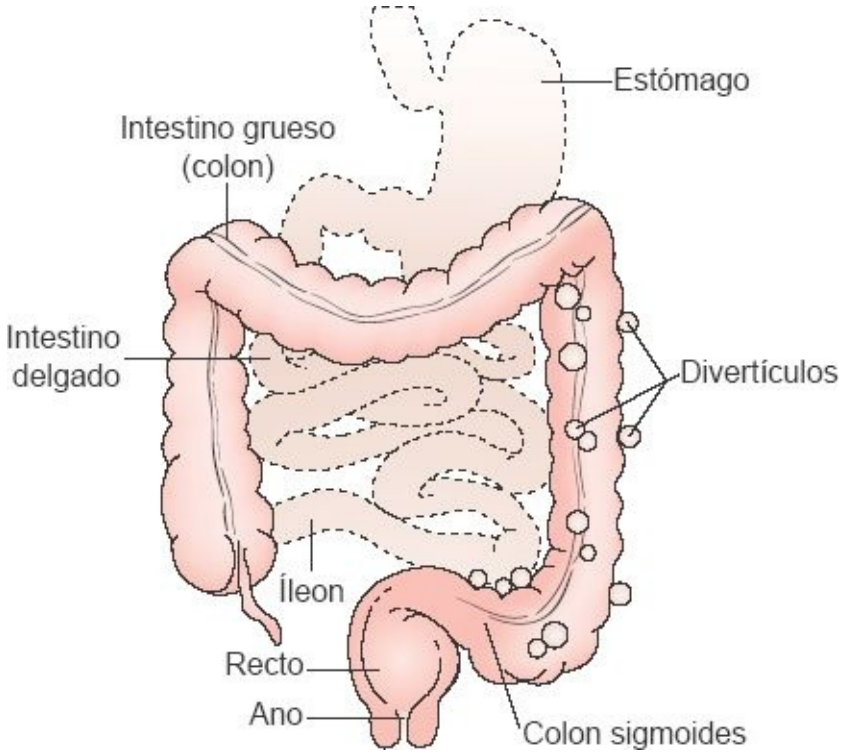


FIGURA 45-12 • Ubicación de los divertículos en el colon sigmoides.

En el colon, el músculo longitudinal no forma una capa continua, como lo hace en el intestino delgado. En vez de esto, existen 3 bandas longitudinales independientes de músculo, denominadas *tenias del colon.* De manera similar a lo que ocurre en el intestino delgado, las bandas de músculo circular constriñen el intestino grueso. Al tiempo que el músculo circular se contrae en cada uno de estos puntos (casi cada 2,5 cm), el lumen del intestino se estrecha, de tal forma que casi se ocluye. La contracción combinada del músculo circular y la carencia de una capa continua de músculo longitudinal hacen que el intestino protruya hacia afuera en regiones abolsadas denominadas *haustras*. Los divertículos se desarrollan entre las bandas de músculo longitudinal en las haustras, en la región en que los vasos sanguíneos perforan la capa muscular circular para llevar la sangre a la capa mucosa. Un incremento de la presión intraluminal en las haustras genera la fuerza necesaria para producir estas herniaciones. Se cree que el aumento de la presión se relaciona con el volumen del contenido colónico. A menor contenido, más vigorosas son las

contracciones y mayor es la presión en las haustras.

La mayoría de las personas con enfermedad diverticular permanece asintomática[86]. La enfermedad a menudo se identifica cuando se realizan estudios radiológicos con otros propósitos. En los casos en que se desarrollan síntomas, éstos suelen atribuirse al SII o a otras causas. Son comunes el malestar mal definido en hemiabdomen inferior, el cambio de los hábitos intestinales (p. ej., diarrea y estreñimiento), la distensión y la flatulencia.

La diverticulitis es una complicación de la diverticulosis, en la que existe inflamación y perforación macroscópica o microscópica del divertículo. Uno de los malestares más frecuentes es el dolor en el cuadrante inferior izquierdo, que se acompaña de náuseas y vómito; el dolor a la palpación en el mismo cuadrante, la febrícula y la elevación del conteo leucocitario[87]. Estos síntomas suelen persistir varios días, a menos que se presenten complicaciones, y tienden a derivar de la inflamación localizada de los divertículos, con perforación y desarrollo de abscesos pequeños localizados. Entre las complicaciones, se encuentran la perforación con peritonitis, hemorragia y obstrucción intestinal. Pueden formarse fístulas que afectan la vejiga (p. ej., fístula vesicosigmoidea), pero en ocasiones afectan la piel, la región perianal, la vagina o el intestino delgado. La neumaturia (es decir, salida de aire junto con la orina) es un signo de fístula vesicosigmoidea.

El diagnóstico de la enfermedad diverticular se basa en la anamnesis y en las manifestaciones clínicas de presentación. El trastorno puede confirmarse mediante TC o estudios ultrasonográficos. La TC es la técnica más segura y costeable[87]. Si bien en el pasado se recurría al enema baritado, ya no se recomienda, debido al riesgo de extravasación del medio de contraste en caso de que exista perforación[87]. Es posible solicitar una placa simple de abdomen para detectar complicaciones relacionadas con la diverticulitis aguda.

El tratamiento usual de la enfermedad diverticular consiste en la prevención de los síntomas y las complicaciones. Esto incluye el incremento del volumen de fibra en la dieta y el reentrenamiento intestinal, de manera que la persona presenta, por lo menos, una evacuación cada día. El incremento de la fibra en la dieta promueve la defecación a intervalos regulares, e incrementa el contenido y el diámetro del colon, con lo que disminuye la presión intraluminal. La diverticulitis aguda se maneja mediante el retiro temporal de los alimentos sólidos y la administración de un antibiótico de amplio espectro[87]. Pudiera requerirse hospitalización en personas que muestran inflamación intensa, no pueden tolerar líquidos por vía oral, se encuentran febriles o cursan con signos y síntomas que sugieren afectación sistémica[87].

Dos fármacos inmunomoduladores, como la mesalamina y los probióticos, son medicamentos que se utilizan cada vez con más frecuencia para el manejo de la enfermedad diverticular[87, 88]. El tratamiento quirúrgico se reserva para las personas que experimentan síntomas persistentes y complicaciones[84].

Apendicitis

La apendicitis aguda es en extremo común. En Estados Unidos el riesgo de desarrollar apendicitis es del 12% para varones y del 25% para mujeres[89]. El apéndice se inflama, edematiza y gangrena y, por último, se perfora si no recibe tratamiento. La apendicitis se relaciona con la obstrucción intraluminal en el apéndice por un fecalito (es decir, trozo de heces induradas), litos biliares, tumores, parásitos o tejido linfático.

Suele tener inicio abrupto, con dolor referido al epigastrio o la región periumbilical. Este dolor se debe a la distensión del apéndice durante el proceso inflamatorio temprano. Casi al mismo tiempo que el dolor aparece, existen 1 o 2 episodios de náuseas. Al inicio, el dolor es vago, pero en un período de 2 h a 12 h se intensifica de manera gradual y puede volverse de tipo cólico. Cuando el proceso inflamatorio se extiende para afectar la capa serosa del apéndice y el peritoneo, el dolor se localiza en el cuadrante inferior derecho. Puede existir elevación del conteo leucocitario, pero no en todos los casos[90]. La palpación del abdomen suele revelar hipersensibilidad a la palpación profunda en el cuadrante inferior derecho, que se limita a un área pequeña cercana al tamaño de la punta de un dedo. Suele localizarse casi en el mismo sitio que el apéndice inflamado. La persona con apendicitis con frecuencia es capaz de situar su dedo justo por encima del área donde se manifiesta el dolor. Son comunes el dolor de rebote, aquel que se presenta cuando se aplica presión sobre el área y luego se libera, y el espasmo de los músculos abdominales suprayacentes.

El diagnóstico suele tener como base el interrogatorio clínico y los hallazgos de la exploración física. La ecografía o la TC pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico en los casos en que se sospechan causas alternativas de dolor abdominal[91]. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del apéndice. Entre sus complicaciones se encuentran la peritonitis, la formación de un absceso periapendicular localizado y la septicemia.

Alteraciones de la motilidad intestinal

El desplazamiento del contenido del tubo GI está controlado por neuronas ubicadas en los plexos submucoso y mientérico del intestino. Los axones de los cuerpos celulares en el plexo mientérico inervan las capas de músculo liso circular y longitudinal del intestino. Estas neuronas reciben impulsos de receptores locales de la mucosa y las capas musculares del intestino, así como impulsos extrínsecos provenientes de los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. Como regla general, el sistema nervioso parasimpático tiende a incrementar la motilidad del intestino, en tanto que la estimulación simpática tiende a disminuir la velocidad de su actividad.

El colon cuenta con esfínteres en ambos extremos: el esfínter ileocecal, que separa al intestino grueso del delgado y el esfínter anal, que impide el desplazamiento de las heces hacia el exterior del organismo. El colon actúa como reservorio de la materia fecal. Por lo regular, cada día se absorben en el colon alrededor de 400 ml de agua, 55 mEq de sodio, 30 mEq de cloruro y 15 mEq de bicarbonato. Al mismo tiempo, cerca de 5 mEq de potasio se secretan hacia el lumen del colon. La cantidad de agua y electrolitos que permanece en las heces corresponde a la absorción o la secreción que se presentan en el colon. El adulto promedio que ingiere una dieta estadounidense típica evacúa alrededor de 100 g a 200 g de heces cada día.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

- El contenido luminal se desplaza en dirección distal en el tubo GI como consecuencia de los movimientos peristálticos, que se regulan por una interacción compleja de mecanismos de control eléctricos, neurales y hormonales.
- La irritación local, la composición y los constituyentes del contenido GI influyen sobre la motilidad por medio de las neuronas aferentes.

Diarrea

De manera usual, la *diarrea* se define como la eliminación con frecuencia excesiva de heces reblandecidas o no formadas. La referencia de diarrea es común y puede relacionarse con distintos factores patológicos y no patológicos. Puede ser aguda o crónica, y derivar de distintos microorganismos infecciosos, intolerancia a los alimentos, fármacos o

enfermedad intestinal. Las diarreas agudas que duran menos de 4 días la mayoría de las veces se deben a agentes infecciosos y tienen una evolución autolimitada[92].

Diarrea aguda. La diarrea con inicio agudo y persiste menos de 2 semanas a menudo se debe a agentes infecciosos (v. el análisis previo sobre la enterocolitis infecciosa). Con base en las características de las heces diarreicas, la diarrea aguda suele dividirse en diarrea no inflamatoria (de gran volumen) e inflamatoria (de bajo volumen). Los microorganismos entéricos generan diarrea por varios mecanismos. Algunos no son invasivos y no causan inflamación, pero secretan toxinas que estimulan la secreción de líquidos[91]. Otros invaden y destruyen las células epiteliales del intestino, con lo que alteran el trasporte de líquidos, de tal forma que la actividad secretoria continúa, en tanto que la actividad de absorción se detiene[93].

La *diarrea no inflamatoria* se asocia a heces acuosas y no sanguinolentas de gran volumen, cólico periumbilical, distensión abdominal y náuseas o vómito. Muchas veces se debe a bacterias productoras de toxinas (p. ej., *S. aureus*[94], *E. coli* enterotoxigénica, *Cryptosporidium parvum* y *Vibrio cholerae*) u otros agentes (p. ej., virus y giardia) que alteran la absorción normal o el proceso secretorio del intestino delgado[95].

La presencia de vómito prominente sugiere una enteritis viral o una intoxicación alimentaria con *S. aureus*. Si bien de ordinario leve, la diarrea (que se origina en el intestino delgado) puede tener gran volumen y generar deshidratación con hipopotasemia y acidosis metabólica (p. ej., cólera). Dado que no se presenta invasión tisular, no existen leucocitos en las heces.

La *diarrea inflamatoria* suele caracterizarse por la presencia de fiebre y diarrea sanguinolenta (disentería). Se debe a la invasión de las células intestinales (p. ej., por *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*) o a las toxinas asociadas a la infección antes descrita por *C. difficile* o *E. coli* O157:H7. Debido a que las infecciones que se relacionan con estos microorganismos afectan de manera predominante al colon, las evacuaciones son frecuentes y de bajo volumen[96], y se asocian con dolor cólico en el cuadrante inferior izquierdo, urgencia para la defecación y tenesmo. La disentería infecciosa debe distinguirse de la colitis ulcerosa aguda, que puede presentarse con diarrea sanguinolenta, fiebre y dolor abdominal. La diarrea que persiste durante 14 días no puede atribuirse a patógenos bacterianos (excepto por *C. difficile*) y la persona debe ser evaluada por un cuadro de diarrea crónica.

Diarrea crónica. La diarrea se considera crónica cuando los síntomas persisten durante 4 semanas o más[92]. La diarrea crónica con frecuencia se relaciona con condiciones como EII, SII, síndrome de malabsorción, trastornos endocrinos (hipertiroidismo y neuropatía diabética autonómica) o colitis por radiación. Existen 4 causas primordiales para diagnosticar diarrea crónica: presencia de contenido luminal hiperosmolar, incremento de los procesos secretorios intestinales, condiciones inflamatorias y procesos infecciosos (cuadro 45-1)[92]. La diarrea artificial se debe al consumo indiscriminado de laxantes o a la ingesta excesiva de alimentos con propiedades laxantes.

En la *diarrea osmótica* el agua es atraída hacia el interior del intestino por la naturaleza hiperosmolar de su contenido, en una cantidad tal que el colon es incapaz de reabsorber el exceso de líquido. Tiene lugar cuando no se absorben partículas con actividad osmótica. En personas con insuficiencia de lactasa, la lactosa de la leche no puede degradarse y absorberse. Las sales de magnesio, las que contiene la leche de magnesia y muchos antiácidos, se absorben de manera deficiente y generan diarrea cuando se ingieren en cantidades suficientes. Otra causa de diarrea osmótica es la disminución del tiempo de tránsito intestinal, que interfiere con la absorción. La diarrea osmótica suele desaparecer con el ayuno.

La *diarrea secretora* se presenta cuando se intensifican los procesos secretores del intestino. La diarrea secretora también tiene lugar cuando un exceso de ácidos biliares permanece en el contenido intestinal, al tiempo que éste ingresa al colon. Esta situación se observa con frecuencia en los procesos patológicos del íleon, puesto que las sales biliares se absorben en ese sitio. También puede presentarse con el crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado, que interfiere con la absorción de la bilis. Algunos tumores, como los que generan el síndrome de Zollinger-Ellison y el síndrome carcinoide, sintetizan hormonas que inducen actividad secretora en el intestino[97].

RECUADRO 45-1 DIARRHEA CRÓNICA

Diarrea hiperosmolar
- Catárticos salinos.
- Insuficiencia de lactasa.

Diarrea secretora
- Diarrea infecciosa aguda.

Incapacidad para absorber las sales biliares.
Malabsorción de grasas.
Abuso crónico de laxantes.
Síndrome carcinoide.
Síndrome de Zollinger-Ellison.
Impactación fecal.
Enfermedad intestinal inflamatoria
Enfermedad de Crohn.
Colitis ulcerosa.
Enfermedad infecciosa
Shigelosis.
Salmonelosis.
Colon irritable

La *diarrea inflamatoria* a menudo se relaciona con una inflamación crónica o aguda, o alguna enfermedad intrínseca del colon, como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Suele evidenciarse por aumento de la frecuencia y urgencia para la defecación, así como dolor abdominal cólico. Es común que se presente acompañada de tenesmo (es decir, esfuerzo doloroso al defecar), manchado fecal de la ropa y despertares nocturnos por la urgencia para defecar.

Las infecciones parasitarias crónicas pueden inducir diarrea crónica mediante distintos mecanismos. Los patógenos que se relacionan con más frecuencia con diarrea crónica incluyen a los protozoarios *Giardia*, *E. histolytica* y *Cyclospora*. Las personas con inmunocompromiso son en particular susceptibles a la infección por microorganismos que pueden generar diarrea aguda y crónica, entre otros, *Cryptosporidium*, citomegalovirus (CMV) y el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la diarrea se basa en las referencias de evacuaciones frecuentes y el antecedente de factores acompañantes, como enfermedad concurrente, consumo de medicamentos y exposición a patógenos intestinales potenciales. Trastornos como la EII y la enfermedad celíaca deben descartarse[92]. Si el inicio de la diarrea se relaciona con un viaje fuera de Estados Unidos, debe considerarse la posibilidad de que se trate de diarrea del viajero.

Si bien la mayoría de las variantes agudas de diarrea es autolimitada y no requiere tratamiento, la diarrea puede ser en particular grave en lactantes y

niños pequeños, personas con otras enfermedades o añosas, e incluso, de ser persistente, en personas antes saludables. Así, la restitución de líquidos y electrolitos se tiene como una meta terapéutica central en el tratamiento de la diarrea.

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la diarrea incluyen los opioides difenoxilato y loperamida. Estos medicamentos disminuyen la motilidad GI y estimulan la absorción de agua y electrolitos. Los adsorbentes, como el caolín y la pectina, adsorben irritantes y toxinas a partir del intestino. Estos ingredientes se incluyen en muchas preparaciones antidiarreicas de venta sin receta, debido a que adsorben las toxinas responsables de ciertos tipos de diarrea. El subsalicilato de bismuto puede utilizarse para reducir la frecuencia de las evacuaciones diarreicas e incrementar la consistencia de las heces, en particular en los casos de diarrea del viajero. Se piensa que el fármaco inhibe la secreción intestinal que inducen *E. coli* enterotoxigénica y las toxinas del cólera. Los medicamentos antidiarreicos no deben administrarse en personas con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o signos de toxicidad, dado el riesgo de agravar la enfermedad. Los antibióticos deben reservarse para individuos con enfermedad por patógenos entéricos identificados.

Enfermedad diarreica aguda en niños. En todo el mundo, cada año se atribuyen 1,5 millones de muertes a la diarrea en niños menores de 5 años de edad[98]. Aunque las enfermedades diarreicas tienen menor prevalencia en Estados Unidos que en otros países, generan una carga sobre el sistema de atención de la salud. La diarrea también es la principal causa de desnutrición en niños y afecta con más frecuencia a los menores de 2 años de edad[98].

La causa de la diarrea aguda en los niños varía según la ubicación geográfica, la época del año y la población estudiada. Se reconoce cada vez más una serie creciente de patógenos que genera diarrea en niños. Los virus son los patógenos que más a menudo inducen enfermedad diarreica[99].

Los rotavirus y los norovirus son patógenos que se observan con frecuencia. Otros virus observados en las heces de niños incluyen astrovirus y adenovirus entéricos. Muchos de estos patógenos se transmiten con facilidad por medio de los alimentos y el agua, o de una persona a otra. La prevención sigue siendo la medida más importante en el manejo de la enfermedad diarreica en niños. Algunas medidas básicas para prevenir la diseminación de los patógenos son las técnicas adecuadas para higiene, procesamiento y preparación de los alimentos, las provisiones sanitarias de agua, la higiene apropiada de las manos; también, evitar que las personas infectadas manipulen

alimentos o proporcionen cuidados de salud, y excluir a los individuos con diarrea del contacto con el agua para recreación pública (es decir, albercas, estanques y lagos).

Los objetivos principales del manejo de un niño con diarrea aguda es valorar el grado de deshidratación, prevenir la diseminación de la infección, determinar la naturaleza del agente etiológico y aportar un tratamiento específico, según se requiera. El estado de hidratación de los niños puede valorarse con base en signos y síntomas de observación simple. Las preguntas relativas al consumo oral, la frecuencia y el volumen del gasto de heces, el aspecto general y la actividad del niño, así como la frecuencia miccional aportan información esencial sobre la hidratación. La sed, la presencia de sequedad en las membranas mucosas y la disminución de la turgencia cutánea son síntomas comunes de deshidratación[99]. Deben obtenerse datos sobre la atención en guarderías, el viaje reciente a regiones en que la diarrea es endémica, el consumo de fármacos antimicrobianos y la exposición al agua contaminada, frutas o vegetales no lavados, o carnes mal cocinadas, ya que pudieran revelar la etiología del trastorno. La fiebre sugiere la presencia de un proceso inflamatorio, pero también se manifiesta junto con la deshidratación[99].

El manejo de la deshidratación sigue siendo la piedra angular del tratamiento de los niños con diarrea. En particular, los lactantes son más susceptibles a la deshidratación debido a su área de superficie mayor, su tasa metabólica más alta y su incapacidad para concentrar la orina de manera efectiva. El tratamiento para rehidratación oral (TRO) suele ser la estrategia de elección para los neonatos y los niños con diarrea no complicada que pueden recibir atención en casa.

Aplicada primero para el tratamiento de la diarrea en los países en desarrollo, la TRO puede considerarse un caso de tecnología inversa, en que los protocolos por lo regular implementados en estos países han modificado los cuidados de la salud también en los países industrializados[100]. Las soluciones completas para TRO contienen carbohidratos, sodio, potasio, cloruro y bases para restituir las pérdidas en las heces diarreicas[100]. No se recomiendan las bebidas de consumo común, como las de cola y los jugos de manzana, que tienen osmolaridad alta por su elevado contenido de carbohidratos y bajo en electrolitos. La efectividad de la TRO depende del transporte acoplado de sodio y glucosa, así como de otras moléculas orgánicas pequeñas que sufren transporte activo (capítulo 44). Se dispone de soluciones de TRO embotelladas, pero son costosas, en especial en los casos

en que se requieren grandes volúmenes de líquidos para restitución. El costo puede representar una carga importante para las familias en desventaja socioeconómica. Se dispone de sobres menos costosos, con dosis y recetas predeterminadas para la preparación de soluciones rehidratantes. El consumo de la TRO para el tratamiento de la diarrea en lactantes y niños pequeños suele ser una labor intensiva que hace necesaria la alimentación frecuente, a veces con una cuchara o una sonda para alimentación nasogástrica[99]. Más importante aún es que la diarrea no cesa con rapidez una vez que se inicia la administración de TRO; esto puede resultar frustrante para los padres y los cuidadores, que desean prontos resultados para sus esfuerzos. Los niños con deshidratación intensa y cambios en los signos vitales o en la condición mental requieren reanimación de urgencia con soluciones intravenosas. Después del tratamiento inicial con tales soluciones, estos niños pueden recibir TRO.

La evidencia sugiere que la alimentación debe continuarse durante la enfermedad diarreica, en particular en los niños[100]. Se ha demostrado que las dietas no restringidas no agravan la evolución o los síntomas de la diarrea leve, y pueden disminuir el gasto fecal[101]. Se cree que el almidón y las proteínas simples aportan moléculas para cotransporte con poca actividad osmótica, lo que incrementa la captación de líquidos y electrolitos en las células intestinales. El contenido luminal que se relaciona con la realimentación temprana también es un factor de crecimiento conocido para los enterocitos y ayuda a facilitar su reparación después de la lesión. Se recomienda que los niños que requieran tratamiento para rehidratación por la presencia de diarrea sean alimentados con una dieta apropiada según su edad. Si bien existe poco acuerdo sobre qué alimentos son mejores, es preferible evitar los grasosos y los que son ricos en azúcares simples. Casi todos los lactantes con gastroenteritis aguda pueden tolerar la alimentación con leche materna. Para los lactantes que se alimentan con fórmula, su dilución no ofrece ventaja alguna respecto del consumo de la fórmula con dilución normal.

Estreñimiento

El estreñimiento puede Definirse como la evacuación infrecuente, incompleta o difícil de heces[92]. La dificultad en torno a esta definición deriva de las muchas variaciones de la función que resultan normales para las personas. Lo que se estima normal en una persona (p. ej., 2 o 3 evacuaciones por semana) puede considerarse evidencia de estreñimiento para otra. El estreñimiento puede presentarse como un trastorno primario de la motilidad intestinal, como efecto colateral de los medicamentos, como problema relacionado con otra

condición patológica, o como un síntoma de lesiones obstructivas en el tubo GI. Algunas causas frecuentes de estreñimiento son: la incapacidad para responder a la urgencia para defecar, el volumen inadecuado de fibra en la dieta, el consumo inadecuado de líquidos, la debilidad de los músculos abdominales, la inactividad y el reposo en cama, el embarazo y las hemorroides. La fisiopatología del estreñimiento puede clasificarse en 3 categorías: estreñimiento con tránsito normal, estreñimiento con tránsito lento y trastornos de la evacuación defecatoria o rectal. El estreñimiento con tránsito normal (o estreñimiento funcional) se caracteriza por una dificultad percibida para defecar y suele responder al incremento en el consumo de líquidos y fibra[94]. El estreñimiento de tránsito lento, que se caracteriza por evacuaciones poco frecuentes, suele derivar de alteraciones de la función motora del colon[102]. La enfermedad Hirschsprung es una variante extrema de estreñimiento de tránsito lento, en la que no existen células ganglionares en el intestino distal por un defecto adquirido durante el desarrollo embrionario; el intestinos se estrecha en la región que carece de células ganglionares[103]. Si bien la mayoría de las personas con este trastorno lo manifiesta durante la edad neonatal, la lactancia o la niñez temprana, aquellas en quienes el segmento afectado del colon es relativamente corto no presentan síntomas sino hasta una fase posterior de la vida. La mayoría de las veces, los trastornos para la defecación se deben a insuficiencias en la coordinación muscular que afectan al piso pélvico o al esfínter anal.

Las enfermedades asociadas con estreñimiento crónica incluyen trastornos neurológicos como lesión medular, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple; trastornos endocrinos como hipotiroidismo y lesiones obstructivas en el tubo GI. Algunos medicamentos, como los narcóticos, los fármacos anticolinérgicos, los bloqueadores de los canales del calcio, los diuréticos, el calcio (antiácidos y complementos), los complementos de hierro y los antiácidos que contienen aluminio tienden a inducir estreñimiento. Los adultos mayores con estreñimiento de larga evolución y esfuerzo para la defecación pueden desarrollar dilatación del recto, el colon o ambos. Esta condición permite que se acumulen grandes cantidades de heces, sin que se genere alguna sensación o ésta sea leve. En el contexto del cambio de los hábitos intestinales, el estreñimiento puede ser un signo de cáncer colorrectal.

El diagnóstico del estreñimiento suele basarse en el antecedente de evacuaciones infrecuentes, esfuerzo para la defecación, evacuación de heces induradas y escíbalos, o sensación de evacuación incompleta. La exploración rectal se utiliza para determinar si existen impactación fecal, estenosis anal o

masas rectales. El estreñimiento como signo de otra condición patológica debe descartarse. Las pruebas que cuantifican el tiempo de tránsito colónico y la función para la defecación se reservan para los casos resistentes.

El tratamiento del estreñimiento suele dirigirse al alivio de la causa. Debe hacerse un esfuerzo consciente para responder a la necesidad de evacuar. Para tener una evacuación, debe designarse un horario después de alguna comida, cuando es más probable que se presenten los movimientos en masa del colon. La simulación de la posición en cuclillas mientras se permanece sentado en la tasa del baño, al elevar los pies, puede ayudar a promover la evacuación[102]. Debe fomentarse el consumo de un volumen adecuado de líquidos en la dieta. El ejercicio moderado resulta esencial, las personas en cama se benefician con los ejercicios pasivos y activos. Los laxantes y los enemas deben utilizarse de manera juiciosa; no deben utilizarse de manera regular para tratar el estreñimiento simple, puesto que interfieren con el reflejo para la defecación y, de hecho, pueden dañar la mucosa rectal.

Impactación fecal

Es la retención de heces induradas o similares al mastique en el recto y el colon, lo que interfiere con la evacuación normal de éstas. Si no se retiran, pueden inducir una obstrucción intestinal parcial o completa. Puede desarrollarse en cualquier grupo de edad, pero es más frecuente en adultos mayores incapacitados. La impactación fecal puede derivar de una enfermedad anorrectal dolorosa, tumores o enfermedad neurogénica; del consumo de antiácidos que causan estreñimiento o laxantes generadores de volumen; de una dieta baja en residuos; estancamiento colónico inducido por fármacos o del reposo en cama prolongado y la debilidad. En los niños, la impactación puede verse favorecida por un descuido habitual en la necesidad de defecar en la escuela, debido a la limpieza de las instalaciones[104], vergüenza, o interferencia con el juego.

Las manifestaciones pueden corresponder a las de el estreñimiento grave, pero con frecuencia existe antecedente de diarrea acuosa, manchado e incontinencia fecal[105]. Esto se debe al incremento de la actividad secretora del intestino, que corresponde a un esfuerzo del organismo para romper la masa, de tal manera que pueda evacuarse. El abdomen puede distenderse y pueden encontrarse sangre y moco en las heces. La masa fecal puede comprimir la uretra y dar origen a incontinencia urinaria. La impactación fecal debe descartarse en adultos mayores o personas inmovilizadas que desarrollan evacuaciones diarreicas con incontinencia fecal o urinaria.

La exploración digital del recto se realiza para valorar la presencia de una masa fecal. A veces es necesario romperla y desalojarla de manera manual, o mediante el empleo de un sigmoidoscopio. Es frecuente el empleo de enemas oleosos para reblandecer la masa antes de su retiro. La prevención es el mejor tratamiento.

Obstrucción intestinal

La obstrucción intestinal designa una disfunción del movimiento del contenido intestinal en dirección distal. Las causas pueden clasificarse como mecánicas o paralíticas. La estrangulación con necrosis del intestino puede presentarse y generar una perforación, peritonitis y septicemia.

La obstrucción mecánica puede derivar de distintas condiciones, intrínsecas o extrínsecas, que limitan la permeabilidad del lumen intestinal (figura 45-13). Las etiologías posquirúrgicas, como la hernia externa (p. ej., inguinal, femoral o umbilical) y las adherencias posoperatorias, son responsables del 75% de los cuadros de obstrucción intestinal[10]. Otras causas menos frecuentes son las estenosis, los tumores, los cuerpos extraños, la intususcepción y el vólvulo.

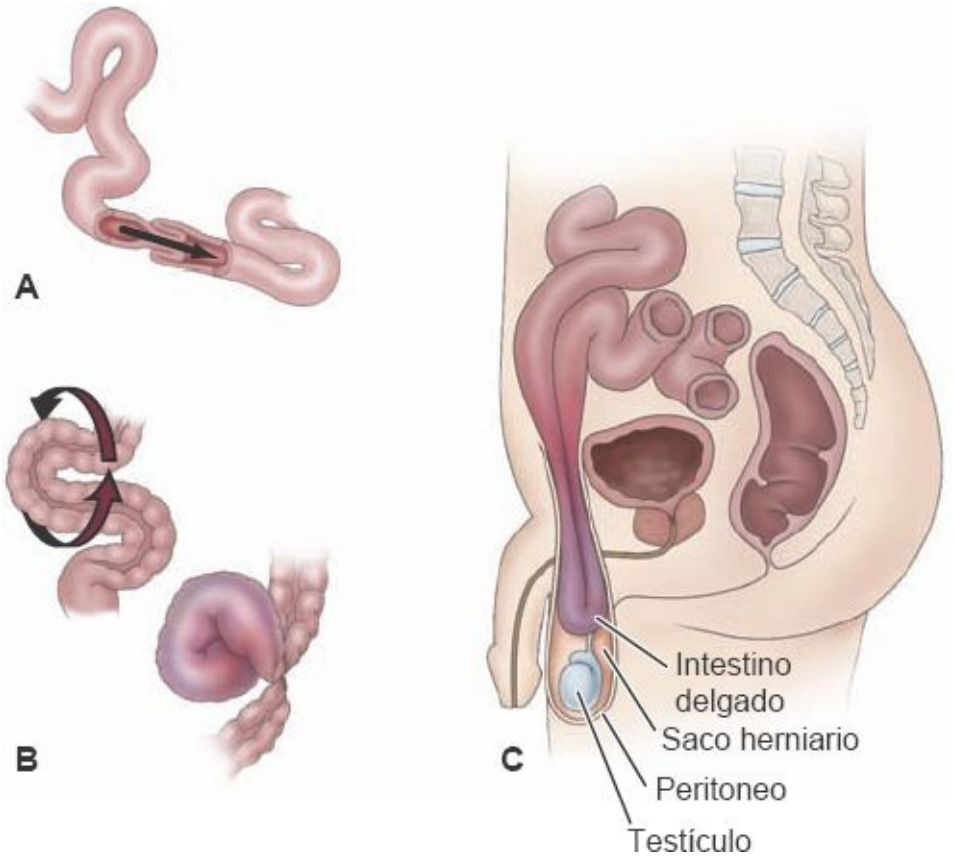


FIGURA 45-13 • Tres causas de obstrucción intestinal. (**A**) Intususcepción con invaginación o acortamiento del intestino debido al desplazamiento de uno de sus segmentos hacia el interior de otro. (**B**) Vólvulo del colon sigmoides; el giro se presenta en la mayoría de los casos en sentido contrario a las manecillas del reloj. Obsérvese la sección edematosa del intestino. (**C**) Hernia (inguinal). El saco herniario es una continuación del peritoneo del abdomen. El contenido de la hernia corresponde a intestino, epiplón u otras estructuras abdominales que ingresan a través de la abertura de la hernia hacia el saco herniario (de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J., y cols. (2010) *Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 1097). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).



¿Recuerda a la Sra. Rytel, el caso de estudio que abre la unidad? Lo más probable es que ella esté experimentando una obstrucción relacionada con la formación de adherencias como consecuencia de las reparaciones que requirió tras la colisión en un vehículo motor. En este momento, a ella se le vigila en forma estricta y se le coloca una sonda nasogástrica para descomprimir la porción proximal de su tubo digestivo. También se le mantiene en ayuno y sus náuseas se controlan mediante la administarción intravenosa de antieméticos. Si sus signos vitales comenzaron a deteriorarse, se le prepararía para ingresar al quirófano para una exploración abierta del abdomen, para una posible lisis de adherencias.

La intususcepción implica el ingreso de un segmento intestinal en el segmento adyacente (figura 45-14). Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal en niños menores de 2 años de edad[107]. La variante más común es la intususcepción del íleon terminal en el colon derecho, pero pueden encontrarse afectadas otras regiones del intestino. En la mayoría de los casos se desconoce la causa del trastorno. La condición también puede presentarse en adultos, cuando una masa o tumor intraluminal actúa como fuerza de tracción y jala a un segmento, al tiempo que se introduce en el segmento distal. El vólvulo alude a un torcimiento completo del intestino sobre un eje formado por su mesenterio (figura 45-13B). Puede ocurrir en cualquier región del tubo GI, pero casi siempre afecta al colon sigmoides (75%) y enseguida al ciego (22%)[108]. La obstrucción mecánica del intestino puede ser una obstrucción simple, en que no existe alteración del flujo sanguíneo, o una obstrucción estrangulada, en que existe compromiso del flujo sanguíneo y necrosis del tejido intestinal.

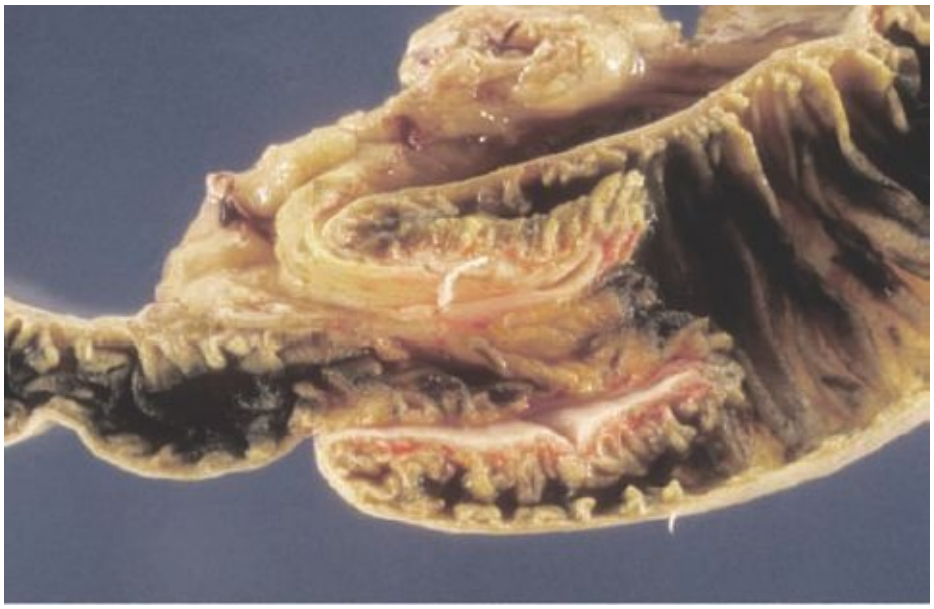


FIGURA 45-14 • Intususcepción. Corte transversal a través de la región de la obstrucción que muestra al intestino delgado «en telescopio» circundado por intestino delgado dilatado (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine (6ª ed., p. 645). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La obstrucción paralítica, o adinámica, deriva de una disfunción neurógena o muscular de la peristalsis. Por lo regular, el íleo paralítico se observa tras la cirugía abdominal, pero también acompaña a condiciones inflamatorias del abdomen, la isquemia intestinal, las fracturas pélvicas y las lesiones de la espalda[109]. Se presenta en una fase temprana de la peritonitis y puede derivar de la irritación química que generan la bilis, las toxinas bacterianas, los desequilibrios electrolíticos como la hipopotasemia y la insuficiencia vascular.

Los principales efectos de ambos tipos de obstrucción intestinal son la distensión abdominal y la pérdida de líquidos y electrolitos (figura 45-15). Los gases y los líquidos se acumulan en el área; si no recibe tratamiento, la distensión que deriva de la obstrucción intestinal tiende a perpetuarse y generar atonía entérica y mayor distensión. La distensión se agrava aún más por la acumulación de gases. Al tiempo que el proceso continúa, la distensión se desplaza en sentido proximal (es decir, hacia la boca) y afecta segmentos adicionales del intestino. Con el paso del tiempo, cualquiera de las 2 variantes de obstrucción genera estrangulación (es decir, interrupción del flujo sanguíneo), cambios gangrenosos y, por último, perforación del intestino. El incremento de la presión en el intestino tiende a comprometer el flujo sanguíneo mucoso, lo que ocasiona necrosis y desplazamiento de la sangre hacia los fluidos luminales. Esto favorece un desarrollo rápido de las bacterias

en el intestino obstruido, que tienen potencial de desplazarse hacia el sistema linfático y los órganos circundantes[108]. El desplazamiento de las bacterias hacia fuera del tubo digestivo deriva en aumento de la inflamación, lo que puede inducir una mayor isquemia e insuficiencia orgánica[108].

Las manifestaciones de la obstrucción intestinal dependen del grado de obstrucción y su duración. Con la obstrucción aguda, el inicio suele ser súbito y radical. En condiciones crónicas, el inicio por lo general es más gradual. Los síntomas cardinales de la obstrucción intestinal son dolor, estreñimiento absoluto, distensión abdominal, signos de déficit en el volumen hídrico y vómito. Con la obstrucción mecánica, el dolor es intenso y de tipo cólico, en contraste con el dolor continuo y el abdomen silente del íleo paralítico. También existen borborigmos (es decir, ruidos de retumbo generados por la propulsión de gas en el intestino); peristalsis audible y de tono alto, y rachas peristálticas que tienden a relacionarse con los episodios de dolor abdominal[108]. La peristalsis es visible a lo largo del trayecto del intestino dilatado. El paciente experimenta inquietud extrema y conciencia de los movimientos intestinales, junto con debilidad, sudoración y ansiedad. En caso de que se presente estrangulación del intestino, los síntomas se Modifican. El carácter del dolor cambia del cólico intermitente generado por la peristalsis excesiva del intestino a un dolor intenso y constante. El vómito y los trastornos hidroelectrolíticos se presentan en ambos tipos de obstrucción.

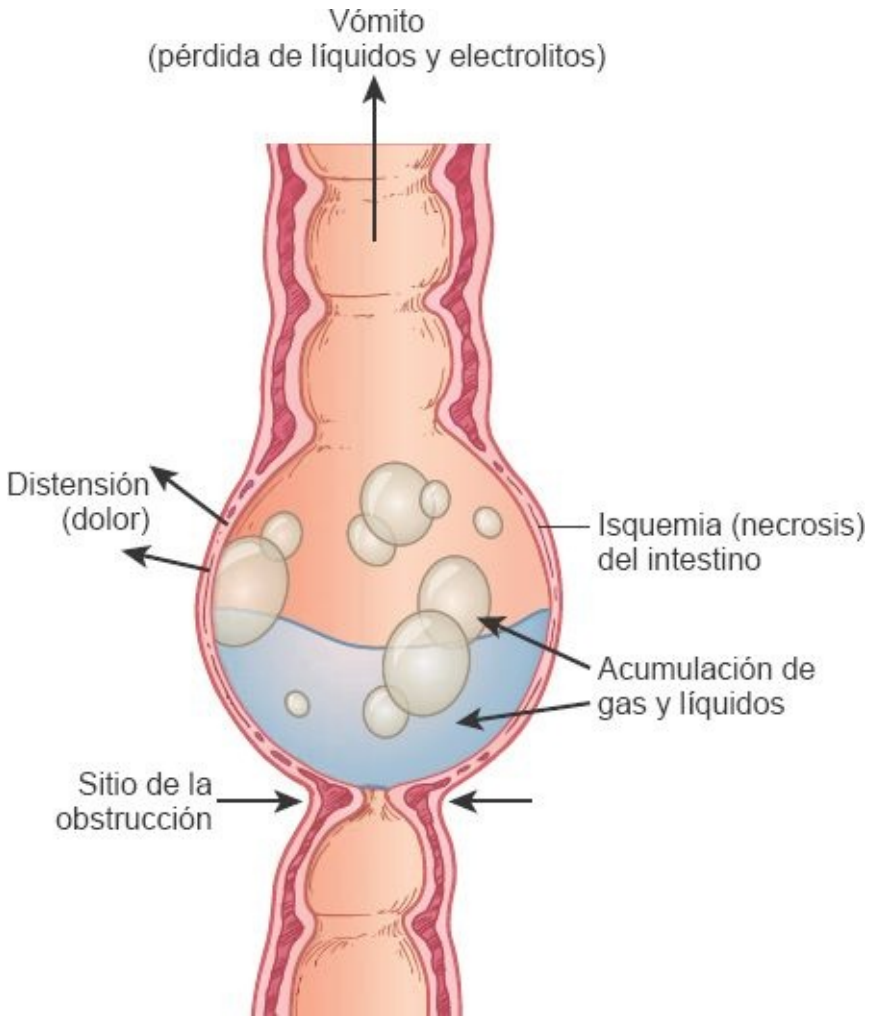


FIGURA 45-15 • Fisiopatología de la obstrucción intestinal.

El diagnóstico de la obstrucción intestinal suele basarse en el interrogatorio clínico y la exploración física. La radiografía simple de abdomen puede utilizarse para determinar la presencia de una obstrucción y para diferenciar entre una de tipo parcial y una completa, mediante el análisis de los patrones del gas dentro del intestino[106]. Los estudios de TC y ultrasonido pueden utilizarse también para detectar la presencia de obstrucción mecánica.

El tratamiento depende de la causa y el tipo de obstrucción. Se recomiendan la corrección de los desequilibrios de líquidos y electrolitos hasta alcanzar las concentraciones de base, así como la cuantificación del gasto utilizando una sonda de Foley. La mayoría de los casos de obstrucción adinámica responde a la descompresión del intestino mediante succión nasogástrica. La estrangulación y la obstrucción intestinal completa requieren intervención quirúrgica. Durante el procedimiento, se revisa el intestino para que recupere su coloración y peristalsis normales. En caso de que exista tejido

necrótico, se seca y se hace una anastomosis.

Peritonitis

Es una respuesta inflamatoria de la membrana serosa que recubre la cavidad abdominal y los órganos viscerales. Puede deberse a la invasión bacteriana o a una irritación química. La mayoría de las veces, las bacterias entéricas ingresan al peritoneo debido a la presencia de un defecto en la pared de alguno de los órganos abdominales. Entre las causas de la peritonitis se encuentran la úlcera péptica perforada, la ruptura apendicular, la perforación diverticular, la gangrena intestinal, la enfermedad pélvica inflamatoria y la gangrena vesicular. Otras causas ambientales son el traumatismo abdominal, la ingestión de cuerpos extraños y el empleo de catéteres para diálisis peritoneal infectados. La peritonitis generalizada, si bien, ya no es el problema radical que fue en alguna época, sigue siendo una causa importante de muerte tras la cirugía abdominal.

El peritoneo tiene varias características que incrementan su vulnerabilidad a los efectos de la peritonitis o lo protegen de ella. Una debilidad de la cavidad peritoneal es que se trata de un espacio amplio y continuo que facilita la diseminación de los contaminantes. Por la misma razón, tiene un área de superficie grande que permite la absorción rápida de las toxinas bacterianas hacia la sangre. De manera particular, el peritoneo se encuentra bien adaptado para generar una respuesta inflamatoria, como medio para controlar la infección. Tiende, por ejemplo, a exudar una sustancia fibrinosa espesa y adherente, que se adhiere a otras estructuras, como al mesenterio y el epiplón, y sella la víscera perforada, además de hacer más fácil la localización del proceso. La localización se ve favorecida por la estimulación simpática, que limita la motilidad intestinal. Si bien la peristalsis disminuida o ausente que se presenta tiende a suscitar problemas asociados, inhibe el movimiento de los contaminantes por la cavidad peritoneal.

Una de las manifestaciones más importantes de la peritonitis es la translocación del fluido extracelular hacia la cavidad peritoneal (por medio del exudado o de la formación de líquido seroso a partir del peritoneo inflamado) y hacia el intestino, como consecuencia de la obstrucción intestinal. Las náuseas y el vómito incrementan en mayor medida las pérdidas hídricas. La pérdida de líquido puede favorecer el desarrollo de la hipovolemia y el *shock*. El inicio de la peritonitis puede ser agudo, como en el caso de la ruptura apendicular, o mostrar un inicio más gradual, como en el caso de la enfermedad pélvica inflamatoria. El dolor y la hipersensibilidad a la palpación son síntomas comunes. Por lo regular, el dolor es más intenso sobre el área

inflamada. En general, la persona con peritonitis se mantiene recostada y quieta, debido a que cualquier movimiento intensifica el dolor. La respiración suele ser superficial para impedir el movimiento de los músculos abdominales. El abdomen puede encontrarse indurado, y a veces se describe como «en tabla», debido a la presencia de defensa muscular refleja. El vómito es frecuente, así como la fiebre, la elevación del conteo leucocitario, la taquicardia y la hipotensión. Puede desarrollarse hipo por irritación del nervio frénico. El íleo paralítico se presenta poco después de la instauración de la peritonitis diseminada y se acompaña de distensión abdominal. La peritonitis que evoluciona y no recibe tratamiento conduce al desarrollo de toxemia y *shock*.

Tratamiento. Las medidas terapéuticas para la peritonitis se dirigen a prevenir la diseminación de la respuesta inflamatoria, a la corrección por vía intravenosa de los desequilibrios de líquidos y electrolíticos que se presentan, y a minimizar los efectos del íleo paralítico y la distensión abdominal. La reanimación por vía oral se evita debido a una considerable probabilidad de que se requiera una intervención quirúrgica. Ésta puede ser necesaria para resolver la fuente de la inflamación; por ejemplo, para extirpar un apéndice con inflamación aguda o cerrar el defecto causado por una úlcera péptica perforada.

La succión nasogástrica, que implica la inserción de una sonda a través de la nariz y hasta el estómago o el intestino, se utiliza para descomprimirlo y aliviar la distensión abdominal. La restitución de líquidos y electrolíticos es esencial. Estos líquidos se prescriben con base en determinaciones frecuentes de la química sanguínea. Se administran antibióticos para combatir la infección. A menudo se requieren narcóticos para controlar el dolor.

Alteraciones de la absorción intestinal

La malabsorción es la incapacidad para transportar los constituyentes de la dieta, como las grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales, desde el lumen del intestino hasta el compartimento de líquido extracelular, para ser transportados a distintas partes del cuerpo. Puede afectar de manera selectiva un solo componente, como la vitamina B_{12} o la lactosa, o su efecto puede de afectar a todas las sustancias que se absorben en un segmento específico del intestino. Cuando afecta un segmento del intestino, puede compensar otro. Por ejemplo, el íleon puede compensar la malabsorción que tiene lugar en el

segmento proximal del intestino delgado, al absorber cantidades sustanciales de grasas, carbohidratos y aminoácidos. De manera similar, el colon, que por lo regular absorbe agua, sodio, cloruro y bicarbonato, puede compensar la malabsorción del intestino delgado, al absorber productos terminales adicionales del metabolismo bacteriano de carbohidratos.

Las condiciones que afectan uno o más de los pasos implicados en la digestión y absorción de los nutrimentos pueden dividirse en 3 categorías amplias: digestión intraluminal inapropiada, trastornos del transporte transepitelial y obstrucción linfática. La digestión intraluminal inapropiada implica un defecto en el procesamiento de los nutrimentos en el lumen del intestino. Las causas más frecuentes son la insuficiencia pancreática, la enfermedad hepatobiliar y el crecimiento bacteriano intraluminal. Los trastornos del transporte transepitelial se deben a lesiones mucosas que alteran la captación y el trasporte de los nutrimentos intraluminales disponibles a través de la superficie mucosa del intestino. Incluyen afecciones como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn. La obstrucción linfática interfiere con el trasporte de los productos de la digestión de los lípidos hacia la circulación sistémica una vez que se absorben en la mucosa intestinal. El proceso puede interrumpirse por defectos congénitos, neoplasias, traumatismos y enfermedades infecciosas específicas.

Síndrome de malabsorción

Las personas con malabsorción intestinal suelen tener síntomas que pueden referirse de manera directa al tubo GI, e incluyen diarrea, flatulencia, distensión, dolor abdominal cólico y ascitis[110]. Debilidad, desgaste muscular, pérdida ponderal y distensión abdominal se observan con frecuencia. La pérdida ponderal muchas veces tiene lugar no obstante un consumo calórico normal o excesivo. Las heces esteatorreicas contienen un exceso de grasa. El contenido graso genera la formación de heces voluminosas, de color amarillo-grisáceo, malolientes. En una persona que consume una dieta que contiene entre 80 g y 100 g de grasa cada día, la excreción de entre 7 g y 9 g de grasa indica esteatorrea[110].

Junto con la pérdida de grasa en las heces, existe incapacidad para absorber las vitaminas liposolubles. Esto puede generar tendencia a la formación de equímosis y hemorragia (es decir, insuficiencia de vitamina K), dolor óseo y predisposición al desarrollo de fracturas y tetania (es decir, insuficiencia de vitamina D y calcio), anemia macrocítica[110] y glositis (es decir, insuficiencia de ácido fólico). Pueden desarrollarse neuropatía, atrofia

cutánea y edema periférico. La tabla 45-2 describe los signos y los síntomas de las anomalías en la absorción de los constituyentes de la dieta.

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca, también conocida como *esprúe celíaco* y *enteropatía sensible al gluten*, es un trastorno de mediación inmunitaria desencadenada por la ingestión de granos que contienen gluten (entre otros trigo, cebada y centeno)[112, 113]. Hasta fecha reciente, la enfermedad celíaca se consideraba un síndrome por malabsorción raro que se manifestaba durante la niñez temprana, pero en la actualidad se sabe que es uno de los trastornos genéticos más frecuentes, con una prevalencia promedio del 1% al 6% en la población general[114 a 116].

La enfermedad deriva de una respuesta inmunitaria inapropiada mediada por células T contra la gliadina-α (un componente de la proteína del gluten) en personas con predisposición genética. Casi todos los individuos con el trastorno comparten el alelo HLA-DQ2 o HLA-DQ8 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II[117]. Las personas con el trastorno presentan aumento en las concentraciones de anticuerpos contra distintos antígenos, como transglutaminasa, endomisio y gliadina. La respuesta inmunitaria que resulta genera una reacción inflamatoria intensa que conlleva la pérdida de las vellosidades para absorción en el intestino delgado (figura 45-16). Cuando las lesiones formadas son extensas pueden alterar la absorción de los macronutrimentos (es decir, proteínas, carbohidratos y lípidos) y micronutrimentos (es decir, vitaminas y minerales). La afectación del intestino delgado es más prominente en la región proximal, donde es mayor la exposición al gluten.

Existen distintas poblaciones con un mayor riesgo de padecer enfermedad celíaca. Incluyen a personas con diabetes mellitus tipo 1, otras endocrinopatías autoinmunitarias, dermatitis herpetiforme, familiares en primero y segundo grados con enfermedad celíaca y pacientes con síndrome de Turner[118, 119]. Distintas afecciones malignas también parecen ser resultado directo de la enfermedad celíaca, en tanto que se ha identificado un aumento en su incidencia en personas con enfermedad celíaca, que recupera la cifra propia de la población general después de varios años de recibir una dieta libre de gluten. Estas afecciones malignas incluyen el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el adenocarcinoma del intestino delgado y el linfoma no hodgkiniano.

La variante clásica de la enfermedad celíaca se presenta durante la

lactancia y se manifiesta por detención del crecimiento y el desarrollo; diarrea, desgaste muscular, distensión abdominal y, en ocasiones, desnutrición grave[120]. Después de la lactancia, las manifestaciones tienden a ser menos dramáticas. Los niños mayores pueden presentar anemia, complexión pequeña, defectos en el esmalte dental y estreñimiento. En los adultos, se pueden manifestar síntomas GI como diarrea, constipación y otros datos de malabsorción, como distensión, flatulencia o aerofagia.

TABLA 45-2 SITIOS Y ELEMENTOS NECESARIOS PARA LA ABSORCIÓN DE LOS CONSTITUYENTES DE LA DIETA Y MANIFESTACIONES DE MALABSORCIÓN

CONSTITUYENTE	SITIO DE ABSORCIÓN	ELEMENTOS NECESARIOS	MANIFESTACIONES
Agua y electrolitos	Ante todo, intestino delgado	Gradiente osmótico	Diarrea Deshidratación Dolor cólico
Grasas	Segmento proximal del yeyuno	Lipasa pancreática	Pérdida ponderal
		Sales biliares	Esteatorrea
		Canales linfáticos funcionales	Insuficiencia de vitaminas liposolubles
Carbohidratos			
Almidones	Intestino delgado	Amilasa Maltasa Isomaltasa, α-dextrinas	Diarrea Flatulencia Malestar abdominal
Sacarosa	Intestino delgado	Sacarasa	
Lactosa	Intestino delgado	Lactasa	
Maltosa	Intestino delgado	Maltasa	
Fructosa	Intestino delgado		
Proteínas	Intestino delgado	Enzimas pancreáticas (p. ej., tripsina, quimiotripsina, elastina)	Pérdida de la masa muscular Debilidad Edema
Vitaminas			
A	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	Ceguera nocturna Xerostomía Irritación corneal
Ácido fólico	Duodeno y yeyuno	Absorción; puede comprometerse con el consumo de ciertos fármacos (p. ej., anticonvulsivos)	Queilosis Glositis Anemia megaloblástica
B_{12}	Íleon	Factor intrínseco	Glositis Neuropatía Anemia megaloblástica
D	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	Dolor óseo Fracturas Tetania
E	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	Inciertas
K	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	Tendencia a la formación de equimosis y hemorragia
Calcio	Duodeno	Vitamina D y hormona paratiroidea	Dolor óseo Fracturas Tetania
Hierro	Duodeno y yeyuno	pH normal (secreción de ácido clorhídrico)	Anemia ferropénica Glositis

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en sus manifestaciones clínicas, se respalda en las pruebas serológicas y se confirma mediante biopsia intestinal[112, 118]. Con base en su sensibilidad tan alta, las pruebas disponibles más apropiadas son las de inmunoglobulina (Ig) A contra transglutaminasa tisular humana (TGT) y la de inmunofluorescencia de anticuerpos tipo IgA contra el endomisio (EMA, por sus siglas en inglés)[102]. Las biopsias de la

región proximal del intestino delgado se indican en personas con resultados positivos de anticuerpos para la enfermedad celíaca[118]. Por lo general, se solicitan pruebas de laboratorio adicionales para determinar si el trastorno generó afectación nutricional, como anemia por insuficiencia de hierro.

El tratamiento primario de la enfermedad celíaca consiste en el retiro del gluten y las proteínas relacionadas en la dieta. El gluten es la proteína principal del trigo, la cebada y el centeno. Los productos de avena, que no son tóxicos, pueden contaminarse con trigo durante su procesamiento. Se dispone de muchos tipos de pan, cereales, galletas y otros productos libres de gluten[113]. Carnes, vegetales, frutas y productos lácteos carecen de gluten en tanto no se contaminen durante su procesamiento. La exclusión completa del gluten de la dieta por lo regular permite una recuperación rápida y completa de la mucosa intestinal.

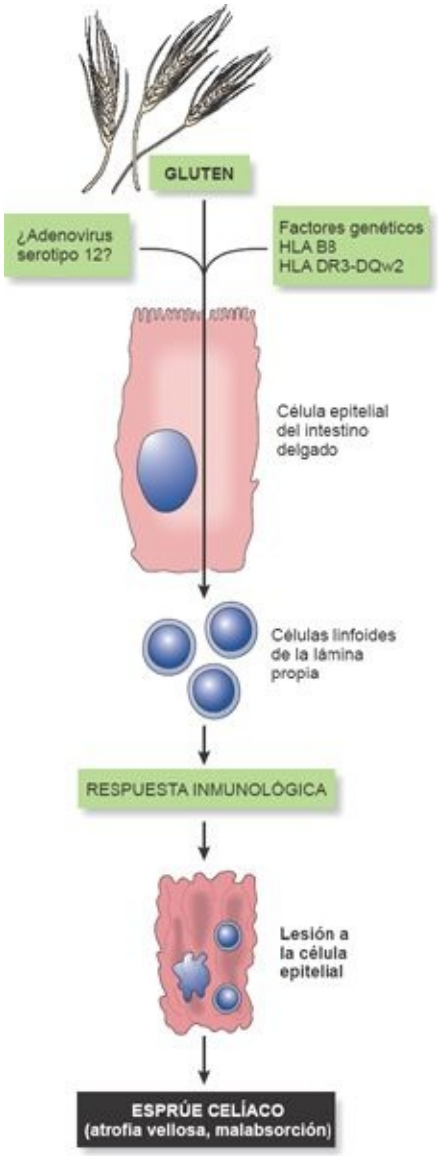


FIGURA 45-16 • Enfermedad celíaca (atrofia vellosa, malabsorción). Mecanismo hipotético en la patogénesis de la enfermedad celíaca. ALH, antígeno leucocitario humano (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine (6ª ed., p. 642). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Neoplasias

Los tumores de células epiteliales de los intestinos son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El colon es el lugar donde más se ubican neoplasias primarias, en comparación con cualquier otro órgano del cuerpo[121]. Si bien el intestino delgado tiene cerca del 75% de la longitud del tubo GI, es un sitio poco común para los tumores benignos o malignos.

Pólipos adenomatosos.

Por mucho, los tipos más frecuentes de neoplasia en el intestino son los pólipos adenomatosos. Un pólipo GI puede describirse como una masa que protruye hacia el lumen del intestino[12]. Los pólipos puede subdividirse con base en la forma de su unión con la pared del intestino (sésiles [nódulos mucosos elevados] o pedunculados [unidos por medio de un tallo]), su aspecto histopatológico (hiperplásicos o adenomatosos) y su potencial neoplásico (benignos o malignos)[12].

Los pólipos adenomatosos (adenomas) son neoplasias benignas que derivan del epitelio mucoso del intestino. Están compuestos por células neoplásicas que proliferaron en exceso, en comparación con las que se requieren para restituir las células que de manera normal se eliminan a partir de la superficie mucosa (figura 45-17). La patogénesis de la formación del adenoma implica una alteración neoplásica de la multiplicación de las células del epitelio de las criptas. Puede observarse disminución de la apoptosis, persistencia de la multiplicación celular e incapacidad para la maduración y la diferenciación de las células que migran hacia la superficie de las criptas[9]. En condiciones normales, la síntesis de ADN cesa al tiempo que las células alcanzan los 2 tercios superiores de las criptas, después de lo cual maduran, migran hacia la superficie y se vuelven senescentes. Luego desarrollan apoptosis y se exfolian a partir de la superficie[12]. Los adenomas derivan de una anomalía de esta secuencia, de tal manera que las células epiteliales retienen su capacidad de proliferación en toda la extensión de la cripta. Las alteraciones en la diferenciación celular pueden conducir a la displasia y evolucionar hasta el desarrollo de un carcinoma invasivo.

Más de la mitad de todos los pólipos adenomatosos se ubica en el recto sigmoides y puede detectarse mediante tacto rectal o sigmoidoscopia[12]. El resto presenta una distribución uniforme en las otras partes del colon. Los adenomas pueden variar en tamaño, desde un nódulo apenas visible, hasta una masa sésil grande. Pueden clasificarse como adenomas tubulares, vellosos o tubulovellosos.

Los *adenomas tubulares*, que constituyen alrededor del 65% de los adenomas benignos del intestino grueso, se caracterizan por ser esferas de superficie lisa, por lo general, con menos de 2 cm de diámetro, que se encuentran adheridos a la superficie mucosa mediante un tallo[12]. Si bien, la mayoría de los adenomas tubulares muestra displasia epitelial escasa, alrededor del 20% tiene cambios displásicos variados, desde los cambios nucleares leves hasta el carcinoma invasivo franco. Los *adenomas vellosos*

constituyen un 10% de los adenomas del colon[12]. Se encuentran en forma predominante en el recto sigmoides. De manera característica, son lesiones elevadas con base ancha, con una superficie irregular similar a la de una coliflor. En contraste con los adenomas tubulares, tienen más probabilidad de contener células malignas. Cuando se desarrolla un carcinoma invasivo, carecen de un tallo para aislar al tumor, y la invasión tiene lugar de manera directa hacia la pared del colon. Los *adenomas tubulovellosos* muestran una arquitectura tanto tubular como vellosa. Son una variante intermedia de los adenomas tubulares y los vellosos en términos del riesgo de desarrollar carcinoma invasivo.

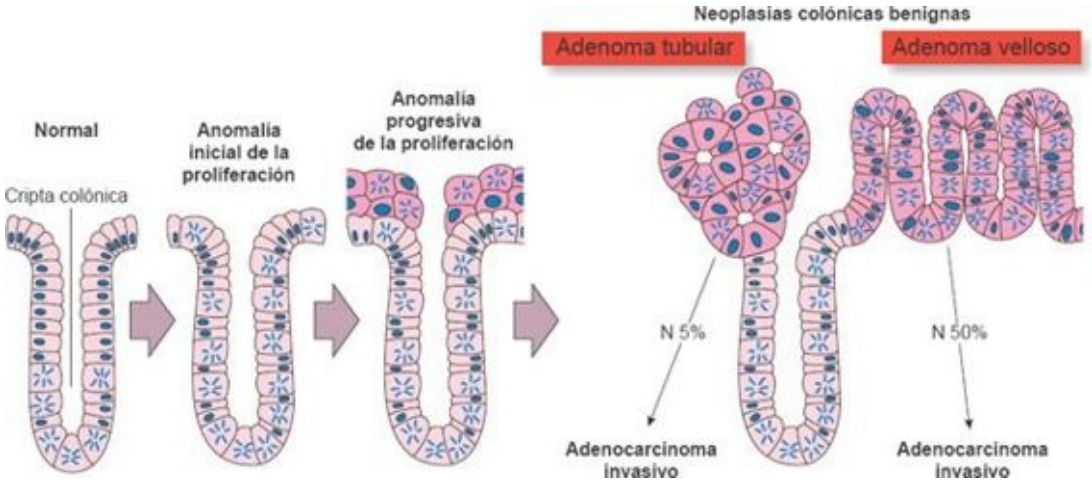


FIGURA 45-17 • Histogénesis de los pólipos adenomatosos del colon. La anomalía proliferativa inicial de la mucosa colónica, la extensión de la zona de mitosis en las criptas, conduce a la acumulación de células de la mucosa. La formación de los adenomas puede ser un reflejo de las interacciones entre el epitelio y el mesénquima (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 663). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La mayoría de los casos de cáncer colorrectal inicia como un pólipo colónico adenomatoso benigno. La frecuencia de poliposis se incrementa a la par de la edad y la prevalencia de pólipos adenomatosos aumenta en grado significativo después de los 60 años de edad[122]. Los varones y las mujeres se afectan por igual. La incidencia máxima de poliposis adenomatosa precede algunos años a la edad pico correspondiente al cáncer colorrectal. Los programas que dan seguimiento detallado para las personas con pólipos adenomatosos y el retiro de las lesiones sospechosas han reducido en grado sustancial la incidencia del cáncer colorrectal[2].

Cáncer colorrectal

Es el tercer cáncer en frecuencia en varones y mujeres, y la tercera causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, donde la incidencia anual de cáncer de colon y recto se aproxima a 141 210 casos, con 49 380 muertes[121]. La tasa de muerte por cáncer colorrectal ha mostrado descenso constante desde los primeros años de la década de los 80. Esto pudiera deberse a una disminución del número de casos, un diagnóstico más temprano y a mejores tratamientos.

La causa del cáncer del colon y recto se desconoce en gran medida. Su incidencia se incrementa con la edad, según lo evidencia el hecho de que cerca del 90% de las personas que desarrollan esta variante de cáncer es mayor de 50 años de edad[121]. Es más frecuente en individuos con antecedente familiar de cáncer, personas con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y aquéllas con poliposis adenomatosa familiar del colon. Las personas con riesgo familiar—aquéllas con 2 o más familiares en primer o segundo grado (o ambos) con cáncer colorrectal—constituyen alrededor del 20% de toda la población con cáncer colorrectal[123]. La poliposis adenomatosa familiar se hereda como un rasgo autosómico dominante vinculado con una mutación en el brazo largo del cromosoma 5. Quienes presentan este trastorno desarrollan pólipos adenomatosos múltiples en el colon a edad temprana[123]. El carcinoma del colon es inevitable, con frecuencia antes de los 40 años de edad, a menos que se realice una colectomía total.

También se sospecha que la dieta desempeña algún papel[121]. Se ha concentrado la atención en el consumo dietético de grasas, azúcar refinada, fibra y la ingestión adecuada de micronutrimentos protectores, como las vitaminas A, C y E en la dieta. Existe la hipótesis de que una concentración elevada de grasas en la dieta aumenta la síntesis de ácidos biliares en el hígado; éstos, pueden convertirse en carcinógenos potenciales por la acción de la flora bacteriana en el colon. En particular, se sospecha que los microorganismos bacterianos convierten los ácidos biliares en carcinógenos. Su proliferación se favorece con un consumo elevado de azúcares refinados. Se piensa que en la dieta la fibra aumenta el volumen de las heces, con lo que diluye y retira los carcinógenos potenciales. Las dietas refinadas muchas veces contienen cantidades menores de vitaminas A, C y E, que pueden capturar los radicales libres de oxígeno.

Existen informes que indican que el ácido acetilsalicílico pudiera proteger contra el cáncer colorrectal[124, 125]. Si bien el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico se desconoce, puv diera guardar relación con su efecto sobre la síntesis de prostaglandinas, una o más de las cuales pudieran estar involucradas en los sistemas internos que influyen en la proliferación

celular o el crecimiento tumoral. El ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa, la enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico de las membranas celulares en prostaglandinas. Una variante de la ciclooxigenasa, la COX-2, promueve la inflamación y la proliferación celular; los cánceres colorrectales a menudo expresan en exceso esta enzima. La administración a intervalos regulares de ácido acetilsalicílico parece reducir el riesgo de cánceres colorrectales que muestran expresión excesiva de COX-2, pero no el riesgo de aquellos con expresión débil o ausente de la COX-2. También se proponen como fármacos quimioprotectores potenciales los complementos de folato y calcio, ciertas vitaminas[126] y el tratamiento para restitución hormonal (estrógenos) tras la menopausia[127]. Todos estos medicamentos requieren un estudio más amplio antes que puedan recomendarse para la quimioprevención a largo plazo del cáncer colorrectal.

Por lo general, el cáncer del colon y recto se encuentra presente durante un período prolongado antes de generar síntomas. La hemorragia es un síntoma temprano muy significativo y suele ser el que lleva a la persona a buscar atención médica. Otros síntomas son la modificación de los hábitos intestinales, la diarrea o estreñimiento, y a veces una sensación de urgencia o vaciamiento incompleto del intestino. El dolor suele ser una manifestación tardía.

El pronóstico para las personas con cáncer colorrectal depende en gran medida de la extensión de la afectación del intestino y de la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. El cáncer colorrectal se clasifica a menudo en varias fases, TGM (tumor, ganglios y metástasis). En este sistema, el tumor en estadio I se encuentra limitado a las capas mucosa y submucosa del colon y se relaciona con una tasa de sobrevivencia a 5 años del 90% al 100%[14]. Un tumor en estadio II (sin ganglios linfáticos) infiltra la muscular propia pero no la atraviesa, y tiene una tasa de sobrevivencia a 5 años del 80%[14]. En el tumor en estadio III (con ganglios linfáticos positivos), en que existe invasión de la capa serosa y afectación de los ganglios linfáticos regionales, la tasa de sobrevivencia a 5 años es del 30% al 50%[14]. Los tumores en estadio IV (metastásicos) penetran la serosa o los órganos adyacentes, y tienen un pronóstico mucho menos esperanzador.

Detección, diagnóstico y tratamiento. El indicador pronóstico aislado más importante del cáncer colorrectal es la extensión (estadio) del tumor en el momento del diagnóstico[121]. Por ende, el reto es descubrir los tumores en sus fases más tempranas. Entre las técnicas utilizadas para la detección de los

cánceres colorrectales se encuentran el tacto rectal y la prueba de sangre oculta en heces, que por lo general se realizan durante las exploraciones físicas de rutina; las radiografías con bario (p. ej., enema baritado), y la sigmoidoscopia y la colonoscopia flexibles[121]. El tacto rectal es más útil para detectar las neoplasias en el recto. La exploración rectal debe considerarse parte rutinaria de una exploración física adecuada. La American Cancer Society recomienda que todos los varones y mujeres asintomáticos mayores de 40 años se practiquen un tacto rectal cada año como parte de su exploración física. A partir de los 50 años de edad, tanto varones como mujeres deben seguir una de estas 5 opciones para detección: prueba de sangre oculta en heces cada año; exploración con sigmoidoscopia flexible cada 5 años; enema baritado con doble contraste cada 5 años; colonoscopia cada 10 años[121]. Quienes presenten mayor riesgo de cáncer colorrectal deben practicarse exámenes de detección a edad más temprana y con mayor frecuencia. La colonoscopia se recomienda siempre que una prueba de detección es positiva.

Casi todos los cánceres del colon y el recto sangran de mane ra intermitente; no obstante, la cantidad de sangre es pequeña y suele no ser visible sobre las heces. Así, es factible realizar detecciones para cáncer colorrectal mediante el empleo de pruebas preparadas de tipo comercial para la detección de sangre oculta en las heces[14, 121]. Deben prepararse 2 frotis obtenidos de 3 evacuaciones consecutivas. Para reducir la posibilidad de resultados falsos negativos, se recomienda a las personas evitar el consumo de AINE, como el ibuprofén y ácido acetilsalicílico, durante 7 días antes de la prueba; evitar el consumo de vitamina C en dosis superior a los 150 mg, ya sea mediante complementos o jugos cítricos durante 3 días previos a la prueba, y evitar el consumo de carnes rojas durante 3 días antes de la detección. Las pruebas que se utilizan más a menudo son las de guaiaco para sangre oculta en heces, que son simples y pueden procesarse en el consultorio del proveedor de atención de la salud. También existen pruebas inmunoquímicas que pueden procesarse en un laboratorio o en un consultorio, pero a éstas se recurre con menos frecuencia. Las personas con una prueba positiva de sangre oculta en heces deben ser referidas con su médico para estudios adicionales. Por lo general, se llevan a cabo una exploración física, un tacto rectal y una sigmoidoscopia o colonoscopia flexibles.

La sigmoidoscopia flexible implica la exploración del recto y el colon sigmoides con un tubo hueco iluminado que se inserta a través del recto. El procedimiento se realiza sin sedación y es bien tolerado. Alrededor del 40% de los cánceres y los pólipos se encuentra fuera del alcance del

sigmoidoscopio, lo que subraya la necesidad de realizar pruebas de sangre oculta en heces. Durante el procedimiento, los pólipos pueden retirarse, o puede obtenerse tejido para biopsia.

La colonoscopia aporta un medio para visualizar en forma directa el recto y el colon. El colonoscopio está conformado por un haz de fibra de vidrio flexible, con diámetro de 4 cm, que contiene alrededor de 250 000 fibras ópticas y una lente en cada extremo para enfocar y magnificar la imagen. La luz de una fuente externa se transmite por medio del haz de visualización de fibra óptica. Se dispone de instrumentos para permitir la exploración directa del colon sigmoides o de todo el colon. Esta técnica se utiliza para la detección en personas con riesgo elevado de desarrollar cáncer del colon (p. ej., personas con colitis ulcerosa) y en aquéllas sintomáticas. La colonoscopia también es útil para obtener una biopsia y extirpar los pólipos. Si bien esta técnica es una de las más precisas para la detección de los cánceres colorrectales tempranos, no resulta apropiada para la detección masiva debido a que es costosa, implica tiempo, y debe realizarse por una persona con entrenamiento intensivo en el empleo del instrumento.

El único tratamiento reconocido para el cáncer del colon y el recto es la extirpación quirúrgica de éstos[129]. Puede utilizarse radioterapia preoperatoria, que en algunos casos ha demostrado incrementar las tasas de sobrevivencia a 5 años, o quimioterapia adyuvante postoperatoria. La radioterapia y la quimioterapia se utilizan como tratamientos paliativos.

EN RESUMEN

Los trastornos de los intestinos delgado y grueso incluyen SII, EII, enfermedad diverticular, trastornos de la motilidad (p. ej., diarrea, estreñimiento, impactación fecal y obstrucción intestinal), alteraciones de la absorción intestinal y cáncer colorrectal.

El SII es un trastorno funcional que se caracteriza por una combinación variable de síntomas intestinales crónicos y recurrentes que no se explican a partir de anomalías estructurales o bioquímicas. El término *enfermedad intestinal inflamatoria* se utiliza para designar 2 condiciones inflamatorias: la enfermedad de Crohn, que afecta al intestino delgado y grueso, y la colitis ulcerosa, que afecta al colon y al recto. Ambas son crónicos y se caracterizan por remisiones y exacerbaciones de diarrea, pérdida ponderal, anomalías hídricas y electrolíticas, y signos sistémicos de inflamación.

Las variantes infecciosas de enterocolitis incluyen las infecciones virales (p. ej., rotavirus), bacterianas (p. ej., *C. difficile* y *E. coli* O157:H7) y por protozoarios (*E. histolytica*). La enfermedad diverticular incluye la diverticulosis, una condición en que la capa mucosa del colon se hernia a través de la capa

muscular y la diverticulitis, en que existe inflamación y perforación macroscópica o microscópica del divertículo.

La diarrea y el estreñimiento representan trastornos de la motilidad intestinal. La diarrea se caracteriza por una eliminación de heces en extremo frecuente. Puede ser aguda o crónica y deberse a microorganismos infecciosos, intolerancia a los alimentos, fármacos o enfermedad intestinal. Las diarreas agudas que duran menos de 4 días se deben de manera predominante a agentes infecciosos y tienen una evolución autolimitada. La diarrea crónica persiste más de 3 a 4 semanas, y es debida a la presencia de un contenido hiperosmolar en el lumen intestinal, aumento en los procesos secretores del intestino, condiciones inflamatorias y procesos infecciosos. El estreñimiento puede Definirse como la evacuación poco frecuente de heces; en muchas ocasiones se debe a la incapacidad para responder

a la urgencia para defecar, el consumo inadecuado de fibra o líquidos, la debilidad de los músculos abdominales, la inactividad y el reposo en cama, el embarazo, las hemorroides y la enfermedad GI. La impactación fecal es la retención de heces induradas o similares al mastique, en el recto y el colon, que interfieren con la evacuación normal. La obstrucción intestinal alude a una anomalía en el desplazamiento del contenido intestinal en dirección distal, como consecuencia de mecanismos mecánicos o paralíticos. La peritonitis es una respuesta inflamatoria de la membrana serosa que recubre la cavidad abdominal y los órganos viscerales. Puede derivar de una invasión bacteriana o de la irritación química producida por la perforación de las vísceras o los órganos abdominales.

La malabsorción es consecuencia de las anomalías de la absorción de los nutrimentos y otros constituyentes de la dieta a partir del intestino. Puede

afectar a un solo constituyente de la dieta, como la vitamina B_{12} o afectar a todas las sustancias que se absorben en una región particular del intestino delgado. Puede derivar de un trastorno en éste y de afecciones que comprometen la digestión y, en algunos casos, obstruyen el flujo linfático por medio del cual los lípidos se transportan hacia la circulación general. La enfermedad celíaca es un trastorno de mediación inmunitaria derivada de la ingestión de granos que contienen gluten (entre otros trigo, cebada y centeno).

El cáncer colorrectal, el segundo tipo de cáncer mortal en frecuencia, se identifica por lo regular en personas mayores de 50 años de edad. La mayoría los cánceres del colon y el recto, si no es que todos, se originan a partir de pólipos adenomatosos preexistentes. Los programas que dan un seguimiento cuidadoso a las personas con pólipos adenomatosos y el retiro

de todas las lesiones sospechosas han reducido en grado sustancial la incidencia del cáncer colorrectal.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 40 años de edad acude con su proveedor de atención de la salud y le refiere «agruras» tras la alimentación; éstas, dice, también lo despiertan por la noche. Presenta sobrepeso, admite disfrutar los alimentos grasosos, y suele recostarse en el sillón y ver la televisión después de la comida. Además, señala que a últimas fechas ha presentado tos y algunas sibilancias. Se establece el diagnóstico de ERGE.
   A. Explique la causa de la pirosis y la razón por la cual se intensifica tras la alimentación.
   B. A las personas con ERGE se les recomienda perder peso, evitar los alimentos grasosos, permanecer sentadas después comer y dormir con una elevación ligera de la cabeza. Explique la relación potencial entre estas situaciones y el desarrollo de reflujo.
   C. Explique la relación potencial entre la ERGE y los síntomas respiratorios que este varón presenta.
2. Una mujer de 36 años de edad que ha estado tomando ácido acetilsalicílico por dolor en la espalda experimenta un cuadro súbito de taquicardia y sensación de desmayo, síntomas a los que acompañan un vómito en posos de café y una evacuación de color negruzco. Niega haber presentado algún signo de «úlcera gástrica», como dolor o pirosis.
   A. Relacione los efectos protectores de las prostaglandinas sobre la mucosa con el desarrollo de la úlcera péptica vinculada con la administración de ácido acetilsalicílico o AINE.
   B. Explique la aparente manifestación súbita de la hemorragia y el que la mujer no haya experimentado dolor como señal de alerta.
   C. Entre los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales se encuentra un valor elevado del nitrógeno de urea en sangre (NUS).

Explique la razón de esta elevación.

3. Una mujer de 29 años de edad tiene diagnóstico de enfermedad de Crohn. Sus antecedentes médicos revelan que comenzó a desarrollar síntomas de la enfermedad a los 24 años de edad y que su madre murió por complicaciones del trastorno a los 54 años. Refiere diarrea y dolor abdominal crónico tipo cólico.
   A. Defina el término enfermedad intestinal inflamatoria y compare los procesos fisiopatológicos, y las manifestaciones de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
   B. Describa la asociación potencial entre los factores genéticos y ambientales en la patogénesis de la enfermedad de Crohn.
   C. Relacione el empleo del anticuerpo monoclonal infliximab con la patogénesis de las lesiones inflamatorias que se presentan en la enfermedad de Crohn.

Referencias

1. Kochanek M. A., Xu J., Murphy S. L. (2011). Deaths: Preliminary data for 2009. *National Vital Statistics Reports* 59(4), 1–57. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_04.pdf. Accessed April 7, 2011
2. National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services (2009). *Opportunities and challenges in digestive diseases research: Recommendations of the National Commission on Digestive Diseases*. Bethesda, MD: National Institutes of Health. NIH Publication 08–6514. Available: http://www2.niddk.nih.gov/NR/rdonlyres/722FC3D9-B5EC-47AE-8BF5-6DBB8900EAB3/0/NCDD_04272009_ResearchPlan_CompleteResearchPlan.pdf. Accessed April 7, 2011.
3. Hassler W. L. (2008). Nausea, vomiting, and indigestion. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.). Available: http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2863966. Assessed March 31, 2011.
4. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall: Textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
5. Goyal A., Jones M. O., Couriel J. M., et al. (2006). Oesophageal atresia, tracheoesophageal fistula. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 91, 381–384.
6. Teitelbaum J. E. (2010). Congenital abnormalities. In Kleinman R. E., Sanderson I. R., Goulet O., et al. (Eds.), *Walker's pediatric gastrointestinal disease: Physiology, diagnosis, management* (pp. 1–17). Hamilton, ON: BC Decker.
7. Devault K. R. (2010). Symptoms of esophageal disease. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (9th ed., pp. 173–181). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
8. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al., (Eds.). (2010). *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 223–226). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
9. Francis D. L., Katzka D. A. (2010). Achalasia: Update on the disease and its treatment. *Gastroenterology* 139(2), 369–374.
10. Kahrilas P. J., Pandolfino J. E. (2010). Esophageal neuromuscular function and motility disorders. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver*

disease: Pathophysiology, diagnosis, management (9th ed., pp 677–704). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

11. Savides T. J., Jensen D. M. (2010). Gastrointestinal bleeding. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (9th ed., pp 285–322). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
12. Mitos F. A., Rubin E. (2008). The gastrointestinal tract. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 557–576, 727–746). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Herbella F. A., Patti M. G. (2010). Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastroenterology* 16(30), 3749–3749.
14. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., et al. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *The American Journal of Gastroenterology* 101(8), 1900–1920, 1943.
15. Richter J. E. (2010). Gastroesophageal reflux disease. In Yamada Y. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (pp. 772–801). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
16. Bansal A., Kahrilas P. J. (2010). Treatment of GERD complications (Barrett's, peptic stricture) and extra oesophageal syndromes. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 24(6), 691–698.
17. Spechler J. S., Souza R. F. (2010). Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. In Yamada Y. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (pp. 826–848). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
18. Rudolph C. D. (2011). Gastroesophageal reflux other causes of esophageal inflammation. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1405–1412). New York, NY: McGraw-Hill.
19. Falconer J. (2009). GOR and GORD in infants. *Community Practitioner* 80(10), 42–43.
20. Vandenplas Y., Rudolph C. D., Di Lorenzo C., et al. (2009). Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 49(4), 498–547.
21. American Cancer Society. (2010). Esophageal cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org. Assessed April 23, 2011.
22. Demeester S. R. (2009). Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointestinal Cancer Research* 3(Suppl. 2), S2–S5.
23. Wang D. H., Souza R. F. (2011). Biology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 21(1), 25–38.
24. Das A. (2010). Tumors of the esophagus. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (9th ed., pp 745–770). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
25. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
26. Yeomans N. D. (2011). Aspirin: Old drug, new uses and challenges. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26(3), 426–431.
27. Farhadi A., Keshavarian A., Kwasny M. J., et al. (2010). Effects of aspirin on gastroduodenal permeability in alcoholics and controls. *Alcohol* 44(5), 447–456.
28. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., et al. (2007). *Rang and Dale's pharmacology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
29. Defoneska A., Kaunitz J. D. (2010). Gastroduodenal mucosal defense. *Current Opinion in Gastroenterology* 26(6), 604–610.
30. Turner J. R. (2011). The gastrointestinal tract. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al. (Eds.), *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 763–831). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
31. The Department of Health and Human Services: Centers for Disease Control and Prevention. (2006).

Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/ulcer/keytocure.htm. Accessed May 15, 2011.
32. Marshall B. J., & Warren J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1, 1311–1314.
33. Kumar P., Clark M. (2005). *Clinical medicine*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
34. Blaser M. J. (2010). *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. (Eds.), *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease* (7th ed., pp. 2803–2814). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier.
35. Vakil N. (2010). Peptic ulcer disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 861–868). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
36. Yeomans N. D, Lanas A. I., Talley N. J., et al. (2005). Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 22, 795–801.
37. Feinstein L. B., Holman R. C., Yorita Christensen K. L., et al. (2010). Trends in hospitalizations for peptic ulcer disease, United States, 1998–2005. *Emerging Infectious Diseases* 16(9), 1410–1418.
38. Beall D. P., Henslee H. B., Webb H. R., et al. (2006). Milk-alkali syndrome: A historical review and description of the modern version of the syndrome. *American Journal of Medical Science* 331(5), 233–242.
39. Chan F. K., Lau J. Y. (2010). Treatment of peptic ulcer disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 869–886). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
40. Jenson R. T., Norton J. A. (2010). Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 491–522). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
41. Jenson R. T., Niederle B., Mirty E., et al. (2006). Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 84, 173–182.
42. Del Valle J. (2009). Zollinger-Ellison syndrome. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 982–1004). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
43. Del Valle J. (2008). Peptic ulcer disease and related disorders. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1855–1872). New York: McGraw Hill.
44. Sesler J. M. (2007). Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: An update on prophylaxis. *AACN Advanced Critical Care* 18(2), 119–126.
45. Globocan (IARC). (2008). Stomach cancer incidence and mortality worldwide in 2008: Summary. Retrieved May 17, 2011. [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/stomach.asp
46. American Cancer Society. (2010). What are the key statistics about stomach cancer? Retrieved May 18, 2011. [Online]. Available: http://www.cancer.org
47. Abrams J. A., Wang T. C. (2010). Adenocarcinoma and other tumors of the stomach. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 887–906). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
48. Lee E. L., Feldman M. (2010). Gastritis and gastropathies. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 845–860). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
49. Mayer R. J. (2008). Gastrointestinal tract cancer. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 570–580). New York: McGraw Hill.
50. International Foundation for Functional Intestinal Disorders. (2010). Facts about irritable bowel syndrome. Retrieved May 17, 2011. [Online]. Available: http://www.aboutibs.org
51. Owyang C. (2008). Irritable bowel syndrome. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.),

Harrison's principles of internal medicine (17th ed., pp. 1899–1903). New York: McGraw Hill.
52. Rome Foundation. (2011). Appendix B: Comparison table of Rome II and Rome III adult diagnosis criteria. Retrieved May 17, 2011. [Online]. Available: http://www.romecriteria.org
53. Henderson P. K., DiPalma J. A. (2011). Diagnosing IBS: A changing clinical paradigm. *Southern Medical Journal* 104(3), 195–199.
54. Drisko J., Bischoff B., Hall M., et al. (2006). Treating irritable bowel syndrome with food election diet followed by food challenge and probiotics. *Journal of the American College of Nutrition* 25(6), 515–522.
55. Lewis J. H. (2010). Alosetron for severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Safety and efficacy in perspective. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 4(1), 13–29.
56. Lakatos P. L. (2010). Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease: Up or down? *World Journal of Gastroenterology* 12(38), 6102–6108.
57. Sands B. E., Sengel C. A. (2010). Crohn's disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1941–1973). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
58. Stenson W. F., Hanauer S. B., Cohen R. D. (2009). Inflammatory bowel disease. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 1386–1472). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
59. Halfvarson J. (2011). Genetics in twins with Crohn's disease: Less pronounced than previously believed? *Inflammatory Bowel Diseases* 17(1), 6–12.
60. Thoreson R., Cullen J. J. (2007). Pathophysiology of inflammatory bowel disease: An overview. *Surgical Clinics of North America* 87, 575–585.
61. Friedman S., Blumberg R. S. (2008). Inflammatory bowel disease. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1886–1899). New York: McGraw Hill.
62. Vasseur F. Gower-Rousseau C., Vernier-Massouille G., et al. (2010). Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: A population based study. *American Journal of Gastroenterology* 105(8), 1893–1900.
63. Prefontaine E., Sutherland L. R., MacDonald J. K., et al. (2009). Azathioprine or 6-mercaptrpoirine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1), CD000067.
64. Osterman M. T., Lichtenstein G. R. (2010). Ulcerative colitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1975–2013). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
65. Risques R. A., Rabinovitch P. S., Brentnail T. A. (2006). Cancer surveillance in inflammatory bowel disease: New molecular approaches. *Current Opinions in Gastroenterology* 22, 382–390.
66. Eaden J. A., Abrams K. R., Mayberry J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 48, 526–535.
67. Farraye F. A., Odze R. D., Eaden J., et al. (2010). AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 138(2), 738–745.
68. Laurens M. B., Donnenburg M. S. (2011). Gastrointestinal Infections. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 945–947). New York: McGraw Hill.
69. Parashar U. D., Burton A., Lanata C., et al. (2009). Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *Journal of Infectious Disease* 200(Suppl. 1), S9–S15.
70. The Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Rotavirus. Accessed May 24, 2011. [Online]. Available: http://www.cdc.gov.
71. Butterton J. R., Calderwood S. B. (2008). Acute infectious diarrheal diseases and bacterial food poisoning. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 813–818.). New York: McGraw Hill.
72. Cook P. P., Rizzo S., Gooch M., et al. (2010). Sustained reduction in antimicrobial use and decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* infections following

implementation of an electronic medical record at a tertiary hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66(1), 205–209.
73. Shannon-Lowe J., Matheson N. J., Cooke F J., et al. (2010). Prevention and management of *Clostridium difficile* infection. *British Medical Journal* 340, G41.
74. Lesperance K., Causey M. W., Spencer M., et al. (2011). The morbidity of *Clostridium difficile* infection after elective colon resection: Results from a national population database. *The American Journal of Surgery* 201(2), 141–148.
75. Tarr P. I., Bass D. M., Hecht G. A. (2010). Bacterial, viral and toxic causes of diarrhea, gastroenteritis and anorectal infections. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 1157–1274). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
76. Kelly C. P., Lamont J. T. (2010). Antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous enterocolitis and clostridium-associated diarrhea and colitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1889–1903). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
77. Giannella R. A. (2010). Infectious enteritis and protocolitis and bacterial food poisoning. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1843–1888). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
78. Russo T. A., Johnson J. R. (2008). Diseases caused by Gram negative enteric bacilli. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 937–945). New York: McGraw Hill.
79. Zoja C., Buelli S., Morigi M. (2010). Shiga toxin associated HUS: Pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatric Nephrology* 25(11), 2231–2240.
80. Gould L. H., Demma L., Jones T. F., et al. (2009). Hemolytic uremic syndrome and death in person's with *Escherichia coli* 0157:H7. Infection, foodborne disease active surveillance network sites, 2000–2006. *Clinical Infectious Diseases* 49(10), 1480–1485.
81. Reed S. L. (2010). Amebiasis and infection with free-living amebas. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1275–1280). New York: McGraw Hill.
82. Schwartz D. A., Genta R. M., Bennett D. P., et al. (2008). Infectious and parasitic diseases. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 363–365). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
83. Goldsmith R. S. (2007). Infectious diseases: Protozoal and helminthic. In Tierney L. M., McPhee S. J., Papadakis M. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (46th ed., pp. 1498–1503). New York: McGraw-Hill Medical.
84. McNevin M. S. (2009). Diverticulitis. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Accessed May 27. Available: http://www.fascrs.org
85. West B. A. (2008). The pathology of diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 42(10), 1137–1138.
86. Thorson A. G., Goldberg S. M. (2007). Benign colon: Diverticular disease. In Wolff B. G., Fleshman J. W., Beck D. E., et al. (Eds.), *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*. New York: Springer. Accessed May 27, 2011.
87. Hall J., Hammerich K., Roberts P. (2010). New paradigms in the management of diverticular disease. *Current Problems in Surgery* 47(9), 680–735.
88. Trivedi C. D., Das K. M. (2008). Emerging therapies for diverticular disease of the colon. *Journal of Clinical Gastroenterology* 42(10), 1145–1157.
89. Yeh B. (2008). Does the adult have appendicitis? *Annals of Emergency Medicine* 52, 301.
90. Feng Y., Lai Y., Su Y., et al. (2008). Acute perforated appendicitis with leukopenic presentation. *American Journal of Emergency Medicine* 26, 735.
91. DeKoning E. P. (2011). Acute appendicitis. In Tintinalli J. E., Stapczynski J. S., Cline D. M., et al. (Eds.), *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide* (7th ed.). Accessed May 27, 2011.

Available: http://www.accessmedicine.com/
92. Camilleri M., Murray J. A. (2008). Diarrhea and constipation. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 245–255). New York: McGraw Hill.
93. Lapointe T. K., O'Connor P. M., Buret A. G. (2009). The role of epithelial malfunction in the pathogenesis of enteropathogenic *E. coli*-induced diarrhea. *Laboratory Investigation* 89(9), 964–970.
94. Gorklewicz G. (2009). Nosocomial and antibiotic-associated diarrhea caused by organisms other than *Clostridium difficile*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 33(1), S37–S41.
95. Navaneethan U., Giannella R. A. (2008). Mechanisms of infectious diarrhea. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 5(11), 637–647.
96. Schiller L. R., Sellin J. H. (2010). Diarrhea. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 211–232). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
97. Chang F. Y., Liao K. Y., Wu L., et al. (2010). An uncommon cause of abnormal pain and diarrhea-gastrinoma in an adolescent. *European Journal of Pediatric* 169(3), 355–357.
98. World Health Organization. (2009). Diarrhoeal disease. Accessed May 28, 2011. [Online]. Available: http://www.who.int
99. Caicedo R. A., Hill I. D. (2011). Diarrhea. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1381–1389). New York: McGraw Hill.
00. King C. K., Glass R., Brewer J. S., et al. (2003). Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 52(RR-16), 1–16.
01. Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. Accessed May 28, 2011. [Online]. Available: http://www.cdc.gov
02. Lembo A. J., Ullman S. P. (2010). Constipation. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2259–2284). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
03. Kenny S. E., Tam P. K., Garcia-Barcelo M. (2010). Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery* 19(3), 194–200.
04. Sood M. R. (2011). Constipation and fecal incontinence. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1386–1389). New York: McGraw Hill.
05. McQuaid K. R. (2007). Alimentary tract. In Tierney L. M., McPhee S. J., Papadakis M. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (42nd ed., pp. 555, 567–585, 617–623, 652–658). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
06. Gearhart S. L., Silen W. (2008). Acute intestinal obstruction. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th Ed., pp. 1912–1917). New York: McGraw Hill.
07. Densmore J. C., Lal D. R. (2011). Intussusception. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1428–1429). New York: McGraw Hill.
08. Turnage R. H., Heldmann M. (2010). Intestinal obstruction. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2105–2120). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
09. Carlson G. L., Dark P. (2010). Acute intestinal failure. *Current Opinion in Critical Care* 16(4), 347–352.
10. Hogenauer C., Hammer H. F. (2010). Maldigestion and malabsorption. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2105–2120). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
11. Kaferle J., Strzoda C. E. (2009). Evaluation of macrocytosis. *American Family Physician* 79(3), 203–

208.

12. Kagnoff M. F. (2006). AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 131, 1977–1980.
13. Celiac.com. (2011). *Celiac disease and gluten-free diet information*. [Online]. Available: www.celiac.com/index.html. Accessed March 29, 2011.
14. Vilppula A., Kaukinen K., Loustarinen L., et al. (2009). Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: A population based study. *Journal of Gastroenterology* 9, 49–53.
15. Green P. H., Cellier C. (2007). Celiac disease. *New England Journal of Medicine* 357, 1731–1734.
16. Biagi F., Kiersy C., Balduzzi C., et al. (2010). Are we not over estimating the prevalence of celiac disease in the general population? *Annals of Medicine* 42(8), 557–561.
17. Dubois P. C., Trynka G., Franke L., et al. (2010). Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nature Genetics* 42(4), 295–302.
18. Binder H. J. (2008). Disorders of absorption. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1872–1886). New York: McGraw Hill.
19. Farrell R. J., Kelly C. P. (2010). Celiac disease and refractory celiac disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1797–1820). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
20. Hill I. D., Caicedo R. A. (2011). Disorders of absorption and absorption. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1438–1453). New York: McGraw Hill.
21. American Cancer Society. (2011). Colorectal cancer facts and figures, 2011-2013. Accessed May 29, 2011. [Online]. Available: http://www.cancer.org
22. Itzkowitz S. H., Potack J. (2010). Colonic polyps and polyposis syndromes. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2155–2190). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
23. Guttmacher A. E., de la Chapelle A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 348, 919–932.
24. Chan A. T., Ogino S., Giovannucci E. L., et al. (2010). Inflammatory markers are associated with the risk of colorectal cancer and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, 140(3), 799–808.
25. Bergman M., Djaldetti M., Salman H., et al. (2011). Inflammation and colorectal cancer: Does aspirin affect the interaction between cancer and immune cells? *Inflammation* 34(1), 22–28.
26. Cooper K., Squires H., Carroll C., et al. (2010). Chemoprevention of colon cancer: Systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 14(32), 1–206.
27. Parks M., Tillhon M., Dona F., et al. (2011). 2-methoxyestradiol: New perspectives in colon carcinoma treatment. *Molecular and Cellular Endocrinology* 331(1), 119–128.
28. Bresalier R. S. (2010). Colorectal cancer. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2191–2238). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función hepatobiliar y del páncreas exocrino

46

Zachary Krom

HÍGADO Y SISTEMA HEPATOBILIAR
- Funciones metabólicas del hígado
  - *Metabolismo de carbohidratos*
  - *Síntesis de proteínas y conversión del amoníaco en urea*
  - *Vías para el metabolismo lipídico*
- Producción de bilis y colestasis
  - *Colestasis*
- Eliminación de bilirrubina e ictericia
  - *Ictericia*
- Pruebas de función hepatobiliar

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y BILIAR
- Trastornos por hepatotoxicidad
  - *Metabolismo de fármacos y hormonas*
  - *Hepatopatía inducida por fármacos*
- Hepatitis viral
  - *Etiología y patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Hepatitis A*
  - *Hepatitis B*

Hepatitis C
Hepatitis D y E
Hepatitis viral crónica
Hepatitis autoinmunitaria
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Trastornos biliares intrahepáticos
Cirrosis biliar primaria
Cirrosis biliar secundaria
Hepatopatía inducida por alcohol
Metabolismo del alcohol
Hepatopatía alcohólica
Hepatopatía grasa no alcohólica
Cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática
Cirrosis
Hipertensión portal
Insuficiencia hepática
Cáncer hepático
Cánceres primarios del hígado
Tumores metastásicos
TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR Y DEL PÁNCREAS EXOCRINO
Trastornos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepático
Colelitiasis
Colecistitis aguda y crónica
Colédoco litiasis y colangitis
Cáncer de la vesícula biliar
Trastornos del páncreas exocrino
Pancreatitis aguda
Pancreatitis crónica
Cáncer del páncreas

El hígado, la vesícula biliar y el páncreas exocrino se clasifican como órganos accesorios del sistema gastrointestinal. Además de producir secreciones digestivas, el hígado y el páncreas tienen otras funciones importantes. El páncreas endocrino, por ejemplo, aporta la insulina y el glucagón que se requieren para el metabolismo celular, en tanto que el hígado sintetiza glucosa,

proteínas plasmáticas y factores de coagulación, y es responsable de la degradación y la eliminación de medicamentos y hormonas, entre otras funciones. Este capítulo se centra en las funciones y los trastornos del hígado, el árbol biliar y la vesícula biliar, así como el páncreas exocrino.

HÍGADO Y SISTEMA HEPATOBILIAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las estructuras lobulillares del hígado.
- Describir la función del hígado en términos del metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas.
- Relacionar el mecanismo de producción y eliminación de bilis con el desarrollo de la colestasis.

El hígado es el órgano visceral más grande del cuerpo; pesa alrededor de 1,3 kg en el adulto. Se ubica por debajo del diafragma y ocupa gran parte del hipocondrio derecho (figura 46-1). Una cápsula fibroelástica resistente, denominada cápsula de Glisson, lo circunda. Desde la perspectiva anatómica, el hígado se divide en 2 lóbulos grandes (lóbulos derecho e izquierdo) y 2 lóbulos más pequeños (los lóbulos caudado y cuadrado). Excepto por la porción que se ubica en el área epigástrica, el hígado se encuentra contenido por la caja torácica y, por lo regular, no puede palparse en personas saludables.

El hígado recibe el 25% del gasto cardíaco en reposo[1]. Entre los órganos abdominales es el único que cuenta con una irrigación sanguínea doble, constituida por una irrigación venosa (portal) que llega por la vena porta hepática, y una irrigación arterial derivada de la arteria hepática. Alrededor del 25% de la sangre que ingresa cada minuto al hígado llega por la arteria hepática; el 75% restante ingresa por medio de la vena porta, que carece de válvulas[2]. La sangre venosa que llega por la vena porta hepática proviene del tubo digestivo y de los órganos abdominales principales, entre otros, el páncreas y el bazo (figura 46-2). La circulación sanguínea portal lleva nutrimentos y materiales tóxicos que se absorben en el intestino, células hemáticas y sus productos de degradación a partir del bazo e insulina y glucagón del páncreas. Si bien la sangre de la vena porta muestra una saturación incompleta de oxígeno, cubre alrededor del 75% de los

requerimientos de oxígeno del hígado[1].

El flujo venoso de salida del hígado tiene lugar a través de las venas hepáticas que carecen de válvulas y drenan en la vena cava inferior justo por debajo del diafragma. A menudo la diferencia de presión entre la vena hepática y la vena porta es tal, que el hígado tiene capacidad para almacenar alrededor de 500 ml a 1 000 ml de sangre[3]. Esta sangre puede movilizarse hacia la circulación general durante los períodos de hipovolemia y *shock*. En la insuficiencia cardíaca derecha, cuando la presión en la vena cava aumenta, la sangre retrocede y se acumula en el hígado.

Los *lobulillos* son las unidades funcionales del hígado. Cada uno es una estructura cilíndrica que mide alrededor de 0,8 mm a 2 mm de diámetro, y varios milímetros de longitud. Existen alrededor de 50 000 a 100 000 lobulillos en el hígado[3]. Cada lobulillo se organiza en torno a una vena central que drena en las venas hepáticas, drenar es correcto y de ahí en la vena cava. Los conductos biliares terminales y las ramificaciones pequeñas de la vena porta y la arteria hepática se ubican en la periferia de lobulillos. Placas de células hepáticas irradian en sentido centrífugo a partir de la vena central, como los radios de una rueda (figura 46-3). Estas placas hepáticas se encuentran separadas por capilares sinusoidales anchos, de pared delgada, denominado *sinusoides*, que se extienden de la periferia de lobulillos hacia su vena central. Los sinusoides reciben irrigación de la sangre de la vena porta y de la arteria hepática. Se encuentran en contacto íntimo con las células hepáticas, y participan en el intercambio de sustancias entre la sangre y los hepatocitos. Están recubiertos con 2 tipos de células: las células endoteliales capilares típicas y las *células de Kupffer*. Estas últimas son células reticuloendoteliales capaces de eliminar y fagocitar células hemáticas viejas y defectuosas, bacterias y otros materiales extraños que llegan en la sangre portal al tiempo que fluyen por el sinusoide. Esta acción fagocítica elimina los bacilos entéricos y otras sustancias lesivas que se filtran hacia la sangre a partir del intestino.

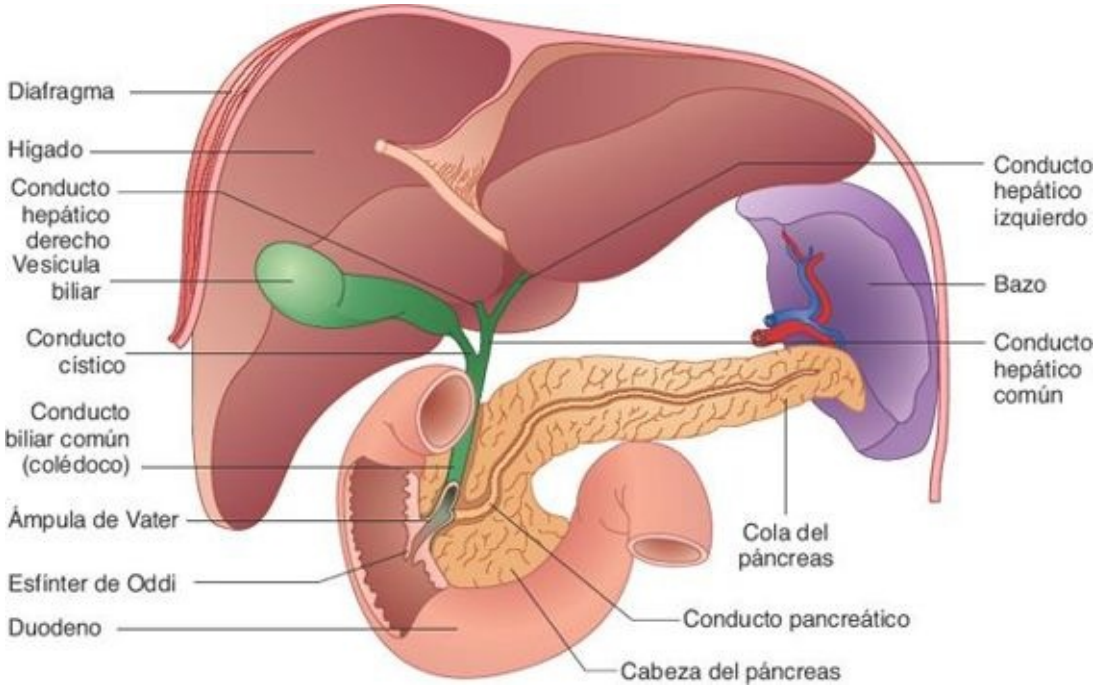


FIGURA 46-1 • El hígado y el sistema biliar, que incluye a la vesícula biliar y los conductos biliares.

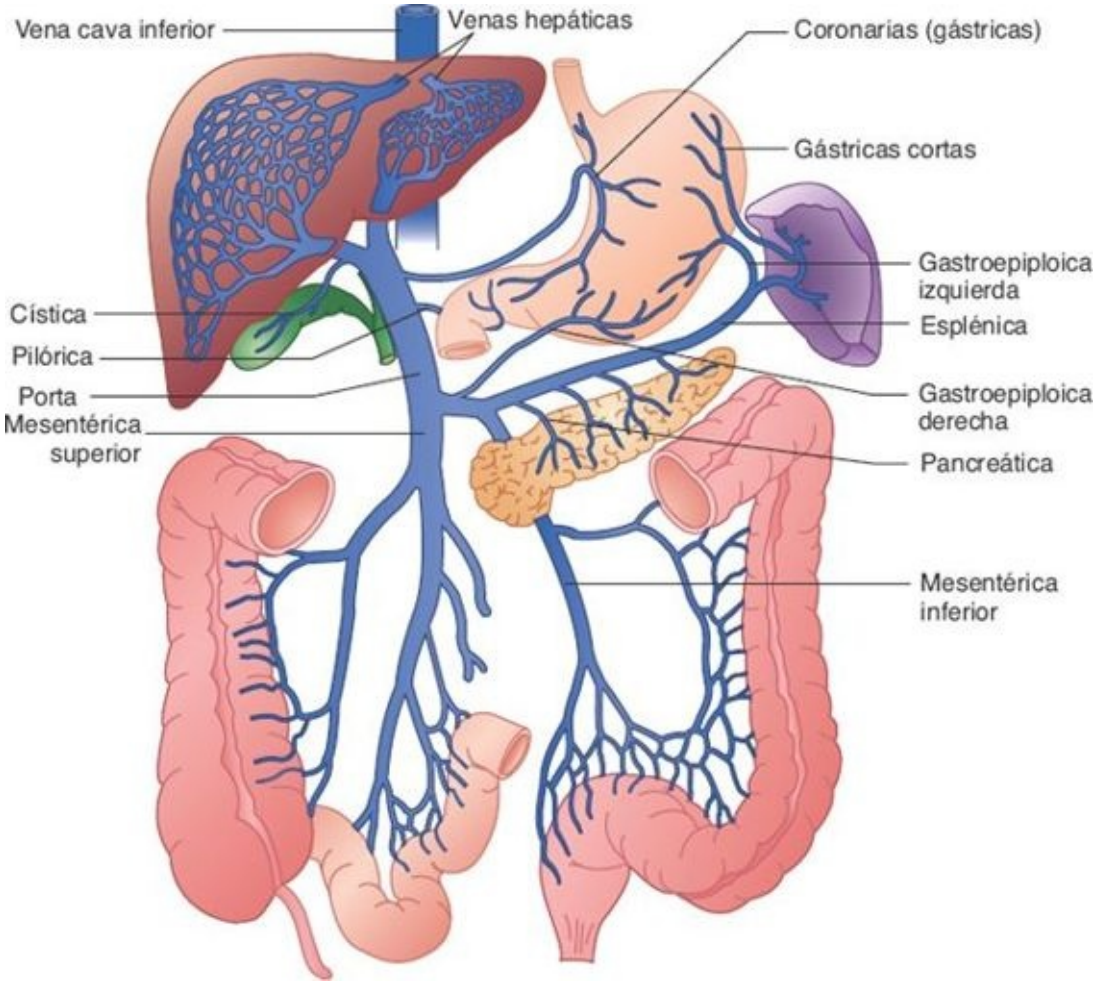


FIGURA 46-2 • Circulación portal. La san gre del tubo gastrointestinal, el bazo y el páncreas viaja hacia el hígado por la vena porta antes de ingresar a la vena cava para regresar al corazón.

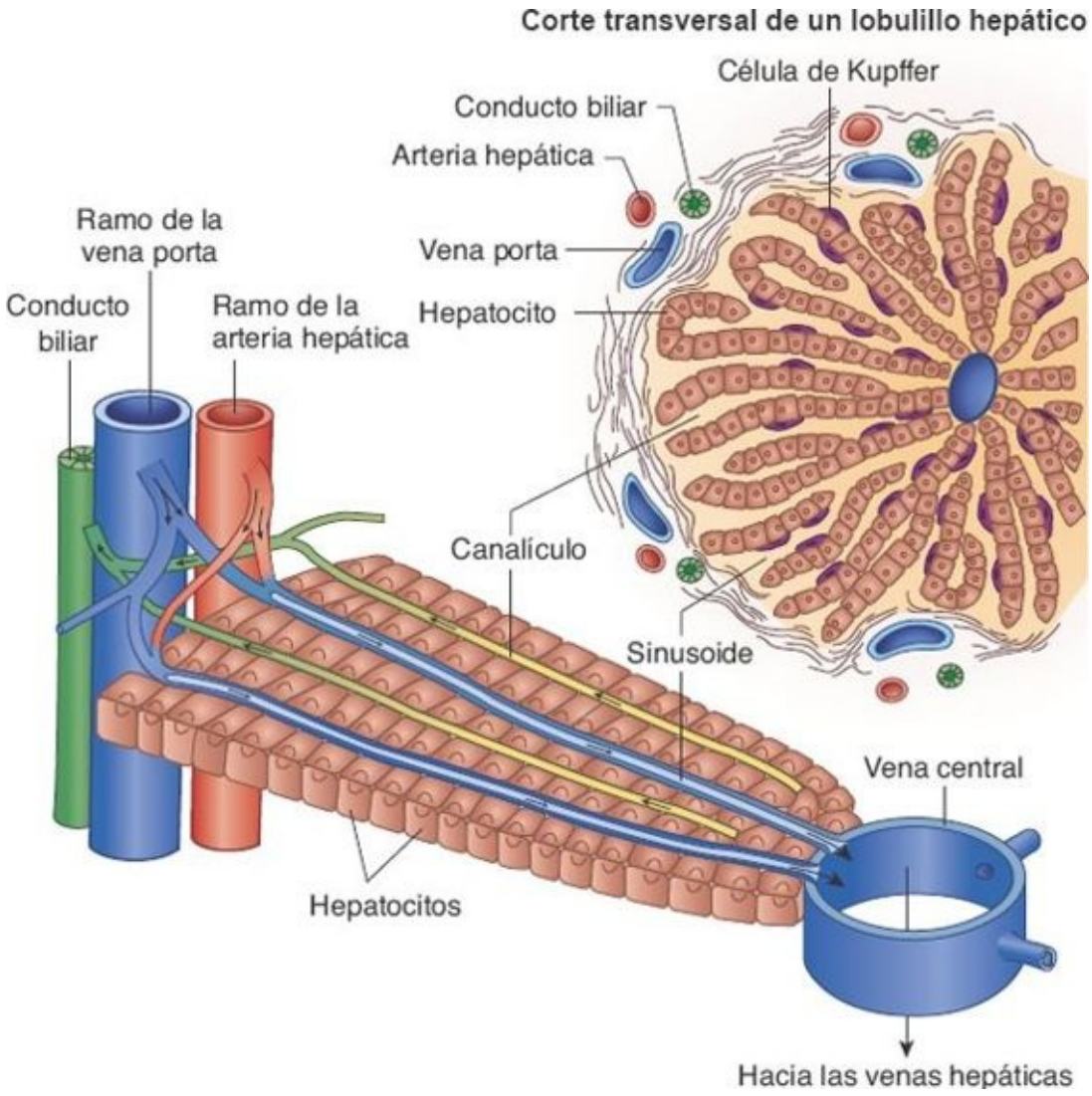


FIGURA 46-3 • Corte de un lobulillo hepático que muestra la ubicación de las venas hepáticas, las células hepáticas, los sinusoides hepáticos; las ramificaciones de la vena porta y la arteria hepática.

Una importante función exocrina del hígado es la secreción de bilis. Pequeños canales tubulares, denominados *canalículos biliares*, ubicados entre las membranas celulares de los hepatocitos adyacentes, también suplen a los lóbulos. La bilis que producen los hepatocitos fluye hacia los canalículos y luego hacia la periferia de los lobulillos, para drenar en conductos cada vez mayores, hasta que llegan a los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Con frecuencia, los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos se denominan, en conjunto, *árbol hepatobiliar*. Estos conductos se unen para constituir el conducto biliar común, que tiene alrededor de 10 cm a 15 cm de longitud, se orienta en dirección caudal, pasa por detrás del páncreas e ingresa al duodeno. El conducto pancreático se une al conducto biliar común en un

conducto corto dilatado llamado *ámpula hepatopancreática* (ámpula de Vater), que drena en el duodeno a través de la papila duodenal. El tejido muscular en la unión de la papila, que en ocasiones se denomina *esfínter de Oddi*, regula el flujo de bilis hacia el duodeno. Cuando este esfínter se encuentra cerrado, la bilis se desplaza en dirección retrógrada hacia el conducto biliar común y la vesícula biliar.

Funciones metabólicas del hígado

El hígado es uno de los órganos más versátiles y activos del organismo. Produce la bilis, metaboliza hormonas y fármacos; sintetiza proteínas, glucosa y factores de la coagulación; almacena vitaminas y minerales; transforma en urea el amoníaco que se produce por la desaminación de los aminoácidos, y convierte los ácidos grasos en cetonas. También degrada los nutrimentos excedentes y los convierte en sustancias esenciales para el organismo. En su capacidad para metabolizar los fármacos y las hormonas, el hígado funge como un órgano excretor. En este sentido, la bilis, que transporta los productos finales de las sustancias que se metabolizan en el hígado, es en gran medida como la orina, que lleva los desechos corporales que filtran los riñones. Las funciones del hígado se resumen en la tabla 46-1.

TABLA 46-1 FUNCIONES DEL HÍGADO Y MANIFESTACIONES DE SU ALTERACIÓN

FUNCIÓN	MANIFESTACIONES DE DISFUNCIÓN
Producción de sales biliares	Malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles
Eliminación de la bilirrubina	Elevación de la bilirrubina sérica e ictericia
Metabolismo de hormonas esteroides	
Hormonas sexuales	Trastornos de la función gonadal, entre otras ginecomastia en el varón
Glucocorticoides	Signos de incremento en las concentraciones de cortisol (es decir, síndrome de Cushing)
Aldosterona	Signos de hiperaldosteronismo (es decir, retención de sodio e hipopotasemia)
Metabolismo de fármacos	Disminución del metabolismo de fármacos
	Disminución de la unión de los fármacos a la albúmina plasmática debido a una reducción de la síntesis de la proteína
Metabolismo de carbohidratos	Hipoglucemia cuando se comprometen la glucogenólisis y la gluconeogénesis
Almacena glucógeno y sintetiza glucosa a partir de aminoácidos, ácido láctico y glicerol	Curva anómala de tolerancia a la glucosa debido al compromiso de la captación y la liberación de glucosa en el hígado
Metabolismo lipídico	
Síntesis de lipoproteínas	Anomalías en la síntesis de lipoproteínas
Conversión de carbohidratos y proteínas en grasas	
Síntesis, reciclado y eliminación del colesterol	Anomalías en las concentraciones de colesterol
Formación de cetonas a partir de ácidos grasos	
Metabolismo proteico	
Desaminación de las proteínas	
Formación de urea a partir del amoníaco	Elevación en las concentraciones de amoníaco
Síntesis de proteínas plasmáticas	Disminución de las concentraciones de proteínas plasmáticas, en particular albúmina, que contribuye a la formación de edema
Síntesis de factores de la coagulación (fibrinógeno, protrombina, factores V, VII, IX y X)	Tendencia hemorrágica
Almacenamiento de minerales y vitaminas	Signos de insuficiencia de vitaminas liposolubles y de otros tipos, que se almacenan en el hígado
Filtración de la sangre y eliminación de bacterias y materia particulada por la acción de las células de Kupffer	Aumento de la exposición del organismo a las bacterias colónicas y otros tipos de materia extraña

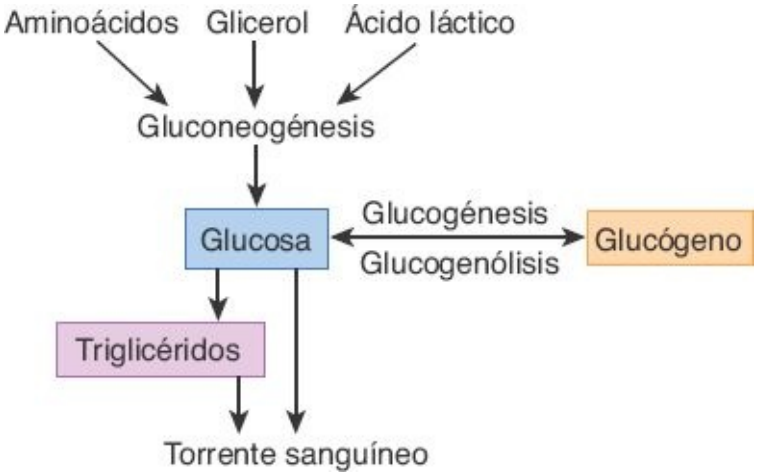


FIGURA 46-4 • Vías hepáticas para el almacenamiento y síntesis de la glucosa, y conversión de la glucosa en ácidos grasos.

Metabolismo de carbohidratos

El hígado desempeña un papel esencial en el metabolismo de los carbohidratos y la homeostasis de la glucosa (figura 46-4). Los hepatocitos tienen la capacidad de almacenar grandes cantidades de glucosa en forma de glucógeno,

mediante un proceso denominado glucogénesis. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son bajas, el glucógeno vuelve a convertirse en glucosa por medio de la glucogenólisis, proceso en que participa una enzima fosfatasa específica de las *células hepáticas. El hígado también produce glucosa a partir de los aminoácidos, el glicerol y el* ácido láctico, como medio para mantener la glucemia durante los períodos de ayuno o incremento de la demanda. El hígado, además, convierte el exceso de carbohidratos en triglicéridos, para permitir su almacenamiento en el tejido adiposo.

Síntesis de proteínas y conversión del amoníaco en urea

El hígado es un sitio importante para la síntesis y degradación de las proteínas. Produce las proteínas para cubrir sus propios requerimientos celulares, y también las proteínas secretoras que se liberan hacia la circulación. La albúmina es la más importante de las proteínas secretoras; contribuye de manera significativa a la presión coloidosmótica del plasma, así como a la unión y el trasporte de numerosas sustancias, entre éstas, algunas hormonas, ácidos grasos, bilirrubina y otros aniones. El hígado produce asimismo otras proteínas importantes, como el fibrinógeno y los factores de la coagulación.

Mediante distintos procesos anabólicos y catabólicos, el hígado es el sitio principal para la interconversión de aminoácidos (figura 46-5). El catabolismo y la degradación en el hígado implican 2 reacciones básicas: la transaminación y la desaminación[3]. En la *transaminación* se transfiere un grupo amino (NH_2) a una sustancia aceptora. Como consecuencia de la transaminación, los aminoácidos pueden participar en el metabolismo intermedio de los carbohidratos y los lípidos. Durante los períodos de ayuno o inanición, los aminoácidos se utilizan en la producción de glucosa (es decir, la gluconeogénesis). La mayor parte de los aminoácidos no esenciales se sintetiza en el hígado mediante transaminación, un proceso que es catalizado por las *aminotransferasas*, enzimas que se encuentran en grandes cantidades en este órgano.

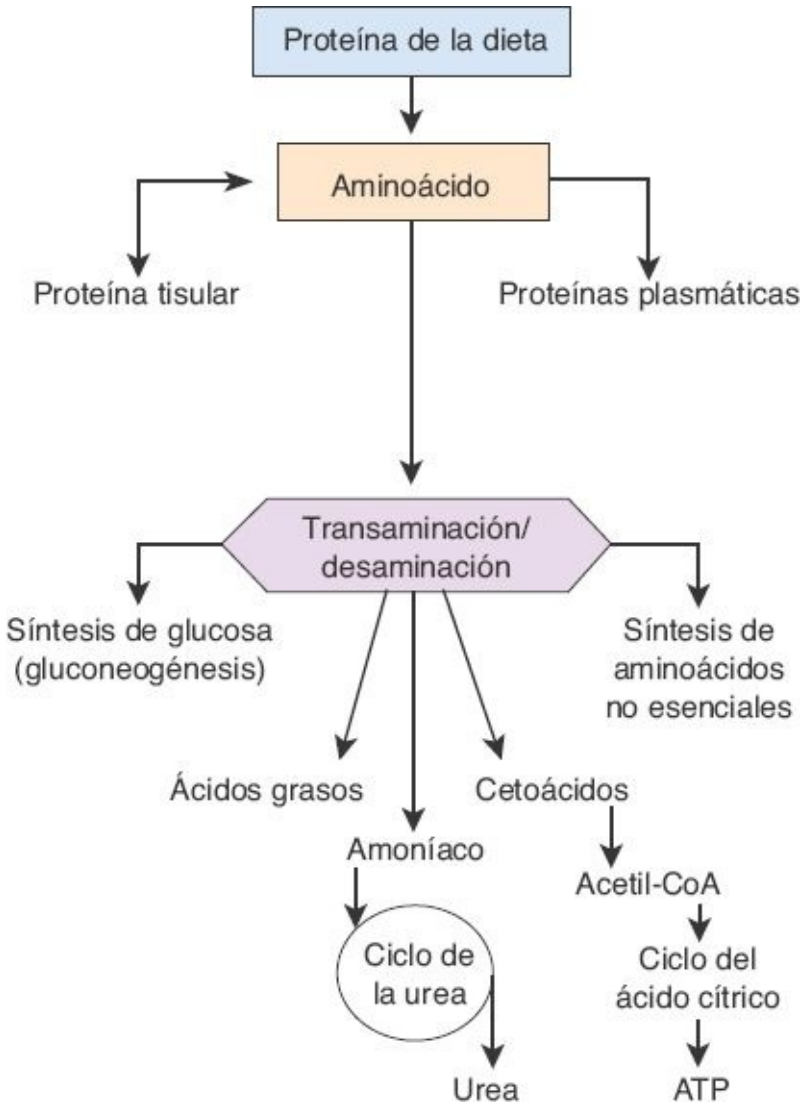


FIGURA 46-5 • Vías hepáticas para la conversión de los aminoácidos en proteínas, ácidos nucleicos, cetoácidos y glucosa. El ciclo de la urea convierte en urea al amoníaco generado mediante desaminación de los aminoácidos (Acetil-CoA, acetilcoenzima A; ATP, trifosfato de adenosina).

La *desaminación* oxidativa implica el retiro de grupos amino a partir de los aminoácidos, y la conversión de estos últimos en cetoácidos y amoníaco. Esto sucede sobre todo mediante transaminación, en la que se retiran grupos amino y luego se transfieren a otra sustancia aceptora que, entonces, puede trasladar el grupo amino a otra sustancia más, o liberarlo en forma de amoníaco. Dado que el amoníaco es muy tóxico para los tejidos corporales, en particular para las neuronas, el que se libera durante la desaminación se retira de la sangre en el hígado con rapidez y se convierte en urea. En esencia, toda la urea que se forma en el organismo se obtiene por medio del ciclo de la urea en el hígado, y luego se excreta, sobre todo, a través de los riñones[3]. Cierta cantidad se

difunde hacia el intestino, donde se convierte en amoníaco por la acción de las bacterias entéricas. La producción intestinal de amoníaco también deriva de la desaminación bacteriana de los aminoácidos y las proteínas de la dieta que no se absorben, de las células exfoliadas o de la sangre en el tubo gastrointestinal. Este amoníaco pasa a la circulación portal y se transporta hacia el hígado, donde se convierte en urea antes de alcanzar la circulación sistémica. La producción intestinal de amoníaco se incrementa después de la ingestión de alimentos ricos en proteínas y con la hemorragia gastrointestinal. En la hepatopatía avanzada es frecuente el compromiso de la síntesis de urea, lo que origina la acumulación del amoníaco en la sangre.

Vías para el metabolismo lipídico

Si bien la mayoría de las células del organismo metaboliza los lípidos, algunos aspectos de este metabolismo tienen lugar sobre todo en el hígado, lo que incluye la oxidación de los ácidos grasos libres para obtener cetoácidos que aportan energía para otras funciones corporales; la síntesis del colesterol, los fosfolípidos y las lipoproteínas, y la formación de triglicéridos a partir de carbohidratos y proteínas (figura 46-6). Para obtener energía a partir de los triglicéridos, la molécula debe, primero, dividirse en glicerol y ácidos grasos, para luego escindir a los ácidos grasos en unidades de 2 carbonos de acetilcoenzima A (acetil-CoA) mediante un proceso denominado β -*oxidación*. El acetil-CoA se canaliza con facilidad hacia el ciclo del ácido cítrico para generar trifosfato de adenosina (ATP). Dado que el hígado no puede utilizar todo el acetil-CoA que se forma, convierte el exceso en ácido acetoacético, un cetoácido muy soluble que se libera hacia el torrente sanguíneo y se transporta hacia otros tejidos, donde se usa para obtener energía. Durante los períodos de inanición, las cetonas se convierten en una fuente importante de energía, al tiempo que los ácidos grasos liberados a partir del tejido adiposo se convierten en cetonas en el hígado.

Las unidades de acetil-CoA derivadas del metabolismo de las grasas también se emplean para sintetizar colesterol y ácidos biliares en el hígado. En este órgano, el colesterol puede utilizarse en distintas formas: puede esterificarse y almacenarse; puede exportarse unido a lipoproteínas, o puede convertirse en ácidos biliares. El paso limitante de la velocidad para la síntesis del colesterol es el que cataliza la reductasa de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (reductasa de la HMG-CoA). Los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, o estatinas (fluvastatina, lovastatina, pravastatina y atorvastatina), se utilizan para controlar las concentraciones elevadas de colesterol, al inhibir este paso en la síntesis de la sustancia.

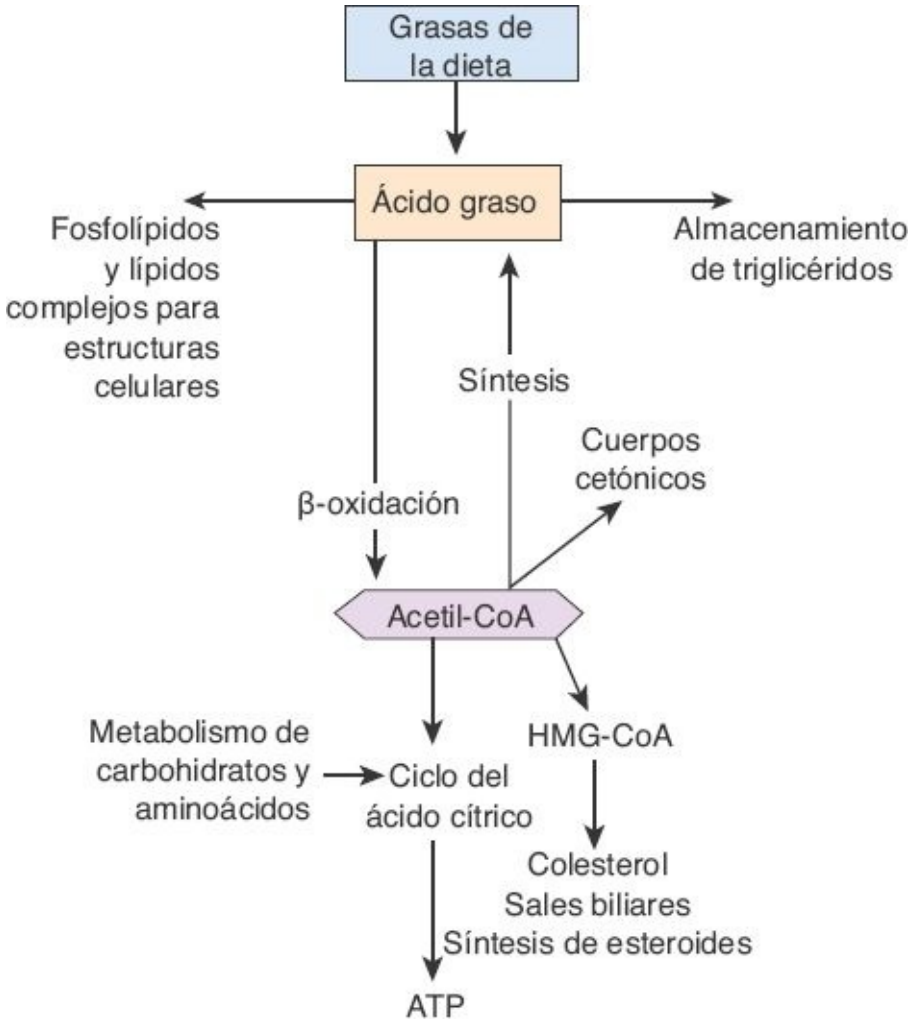


FIGURA 46-6 • Vías hepáticas para el metabolismo lipídico. La β-oxidación degrada los ácidos grasos en unidades de 2 carbonos de acetil-CoA, que se utilizan en el ciclo del ácido cítrico para generar ATP, o para la síntesis de colesterol o cetoácidos que son liberados hacia la sangre para usarse en otros tejidos como fuente de energía.

En el organismo, casi toda la síntesis de lípidos a partir de carbohidratos y proteínas tiene lugar en el hígado. Así, siempre que ingresa una cantidad de carbohidratos mayor a la que puede utilizarse de inmediato, el exceso se convierte en triglicéridos en el hígado. Estos triglicéridos se transportan sobre todo en lipoproteínas de baja densidad (LBD) hacia el tejido adiposo, donde se almacenan.

Producción de bilis y colestasis

La secreción de bilis es esencial para la digestión de las grasas de la dieta y la absorción de éstas y de las vitaminas liposolubles a partir del intestino. El

hígado produce a diario alrededor de 500 ml a 600 ml de bilis de color amarillo-verdoso[4]. La bilis contiene agua, sales biliares, bilirrubina, colesterol y ciertos productos colaterales del metabolismo. De éstos, sólo las sales biliares, que se forman a partir del colesterol, son importantes para la digestión. Los otros componentes dependen de la secreción de sodio, cloruro, bicarbonato y potasio en los conductos biliares.

Las sales biliares tienen un papel importante en la digestión; facilitan la emulsificación de las grasas de la dieta, y son necesarias para la formación de los micelios que transportan a los ácidos grasos y a las vitaminas liposolubles hacia la superficie de la mucosa intestinal para su absorción. El sistema para la recirculación de la bilis, la *circulación enterohepática*, incluye componentes múltiples. El hígado, el árbol biliar, la vesícula biliar, la circulación venosa portal, el intestino delgado, el colon y los riñones, desempeñan algún papel en grado variable. Más del 90% de las sales biliares que ingresan al intestino se reabsorbe hacia la circulación portal por medio de un proceso de transporte activo que tiene lugar en la región distal del íleon[4]. A partir de la circulación portal, las sales biliares se desplazan hacia el interior de las células hepáticas, y se reciclan. Por lo general, las sales biliares pasan por todo este circuito alrededor de 17 veces antes de ser expulsadas en las heces[3].

Colestasis

La colestasis representa una disminución del flujo biliar por los canalículos intrahepáticos, y una reducción en la secreción de agua, bilirrubina y ácidos biliares a partir de los hepatocitos. Como consecuencia, los materiales que por lo regular se transfieren hacia la bilis, entre otros la bilirrubina, el colesterol y los ácidos biliares, se acumulan en la sangre[5]. La condición puede derivar de una hepatopatía intrínseca, en cuyo caso se denomina colestasis intrahepática, o de la obstrucción de los conductos biliares mayores, que origina lo que se conoce como *colestasis extrahepática*.

Distintos mecanismos están implicados en la patogénesis de la colestasis. La cirrosis biliar primaria (un trastorno autoinmunitario) y la colangitis esclerosante primaria se deben a trastornos de los canalículos intrahepáticos pequeños y los conductos biliares. En el caso de la obstrucción extrahepática, que puede derivar de afecciones como la colelitiasis, las estenosis del conducto biliar común o de las neoplasias que generan obstrucción, los efectos comienzan con un incremento de la presión dentro de los conductos biliares grandes. Los trastornos genéticos que pueden producir colestasis incluyen la colestasis benigna recurrente, el síndrome de Byler y el síndrome de Alagille.

La colestasis benigna recurrente afecta al transporte de bilis hacia los canalículos[6]. El síndrome de Byler también se conoce como colestasis intrahepática familiar progresiva tipo i. La mutación genética responsable de la enfermedad induce diarrea, prurito e insuficiencia hepática. El gen también se ubica en el intestino delgado y el páncreas, y afecta los sistemas gastrointestinal y endocrino[7]. El síndrome de Alagille es un trastorno autosómico dominante que da origen a una hipoplasia intrahepática que afecta de manera específica los conductos biliares interlobares[8, 9]. Los pacientes con el síndrome presentan anomalías cardíacas y oftálmicas aunadas a malformaciones esqueléticas, de manera específica en los huesos faciales[8, 9].

Las características morfológicas de la colestasis varían según la causa subyacente. La acumulación de pigmento biliar en el hígado es común a todos los tipos de colestasis obstructiva y hepatocelular. En los canalículos biliares dilatados pueden observarse tapones elongados de bilis de color verde-pardo. La ruptu ra de los canalículos conduce a la extravasación de la bilis y a cambios degenerativos subsecuentes en los hepatocitos circundantes. La colestasis obstructiva prolongada no sólo determina cambios grasos en los hepatocitos, sino la destrucción del tejido conectivo de soporte, lo que da origen a reservorios de bilis que contienen de tritos celulares y pigmento[10]. La obstrucción no resuelta conduce a la fibrosis de las vías biliares y, por último, a la cirrosis biliar en fase terminal.

El prurito es el síntoma más frecuente en las personas con colestasis, y quizá esté relacionado con un incremento de los ácidos biliares en el plasma. Pueden desarrollarse xantomas cutáneos (acumulaciones localizadas de colesterol), resultado de la hiperlipidemia y de las anomalías para la excreción del colesterol. Un hallazgo de laboratorio característico es la elevación en la concentración sérica de fosfatasa alcalina, una enzima presente en el epitelio del conducto biliar y la membrana canalicular de los hepatocitos. Otras manifestaciones de la disminución del flujo biliar se asocian con la absorción intestinal, e incluyen insuficiencias nutricionales de las vitaminas liposolubles A, D y K.

Eliminación de bilirrubina e ictericia

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hem que contienen los eritrocitos viejos. Es la sustancia que confiere a la bilis su color. En el proceso de degradación, la hemoglobina que deriva del eritrocito se degrada para formar biliverdina, que se convierte con rapidez en bilirrubina

libre (figura 46-7). Ésta, que es insoluble en el plasma, se transporta en la sangre unida a la albúmina plasmática, pero incluso cuando se da esta unión se sigue nombrando *bilirrubina libre*, para distinguirla de la bilirrubina conjugada. Al tiempo que pasa por el hígado, la bilirrubina libre se traslada a través de la membrana de los hepatocitos y se libera de su molécula de albúmina portadora. Dentro de los hepatocitos, la bilirrubina libre se convierte en bilirrubina conjugada, lo que la hace soluble en la bilis. La bilirrubina conjugada se excreta como un constituyente de la bilis, y en esta forma pasa por los conductos biliares hacia el intestino delgado donde, debido a la acción de la flora intestinal, cerca de la mitad de la bilirrubina se convierte en una sustancia muy soluble denominada *urobilinógeno*. Alrededor de una quinta parte del urobilinógeno que se produce se absorbe hacia la circulación portal, y el remanente se excreta en las heces[10]. La mayor parte del urobilinógeno que se absorbe regresa al hígado para volver a excretarse hacia la bilis.

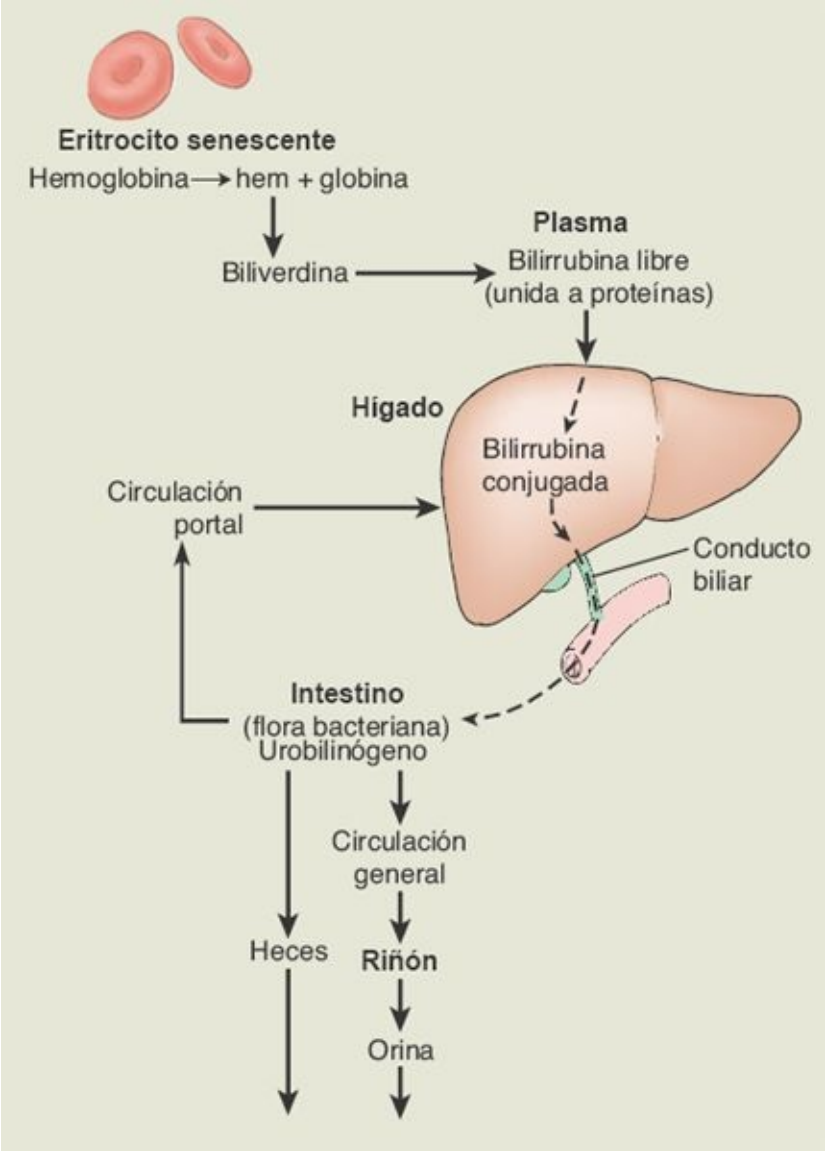


FIGURA 46-7 • Proceso de síntesis, circulación y excreción de la bilirrubina.

Por lo general, en la sangre sólo se detecta una cantidad escasa de bilirrubina; la concentración normal de bilirrubina sérica total es menor de 1,5 mg/dl (17 µmol a 20,5 µmol)[11]. Las mediciones de bilirrubina realizadas en el laboratorio suelen cuantificar tanto la bilirrubina libre como la conjugada, y también la bilirrubina total. Estos resultados se informan como bilirrubina directa (conjugada) y bilirrubina indirecta (no conjugada o libre).

Ictericia

La ictericia, o la pigmentación amarillenta de la piel y los tejidos profundos, deriva de las concentraciones elevadas anómalas de bilirrubina en la sangre.

Se desarrolla cuando existe un desequilibrio entre la síntesis de bilirrubina y su eliminación. La ictericia se hace evidente cuando las concentraciones de bilirrubina sérica se elevan por encima de 2 mg/dl a 2,5 mg/dl (34,2 µmol a 42,8 µmol)[5,10]. Debido a que la piel normal tiene un tono amarillo, los signos tempranos de la ictericia son muchas veces difíciles de detectar, en particular en personas de piel oscura. La bilirrubina tiene afinidad singular por el tejido elástico. La esclerótica del ojo, que contiene una proporción alta de fibras elásticas, suele ser una de las primeras estructuras en que puede detectarse la ictericia (figura 46-8).



FIGURA 46-8 • Ictericia en la esclerótica, por hepatitis (de Jensen S (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 374). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las 5 causas principales de ictericia son la destrucción excesiva de eritrocitos, las anomalías en la captación de la bilirrubina en los hepatocitos, la disminución de la conjugación de la bilirrubina, la obstrucción al flujo biliar en los canalículos de los lobulillos hepáticos o en los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos, y la excesiva síntesis extrahepática de bilirrubina[12]. Desde el punto de vista anatómico, la ictericia puede clasificarse como prehepática, intrahepática y poshepática. El cuadro 46-1 enumera las causas comunes de estos tipos de ictericia.

La causa primordial de ictericia prehepática es la hemólisis excesiva de los eritrocitos. La ictericia hemolítica se desarrolla cuando los eritrocitos se destruyen a una velocidad que excede la capacidad del hígado para eliminar la bilirrubina de la sangre. Puede presentarse tras una reacción hemolítica posterior a una transfusión sanguínea, por una disminución del período de vida de los eritrocitos donados, o en trastornos como la esferocitosis

hereditaria, en la que las membranas eritrocitarias son defectuosas, o bien en la enfermedad hemolítica del recién nacido. Cuando se presenta una hemorragia interna también puede existir una producción excesiva de bilirrubina al tiempo que tiene lugar la reabsorción de la sangre. Además, los trastornos que generan una eritropoyesis ineficaz pueden incrementar la generación de bilirrubina[10]. La hiperbilirrubinemia neonatal se debe a un aumento en la producción de bilirrubina en los recién nacidos y a su capacidad limitada para excretarla entre los días 0 y 14 de vida[10]. Los neonatos prematuros se encuentran en un riesgo particu lar debido a que sus eritrocitos tienen una vida más corta y una tasa de recambio mayor. En la ictericia prehepática el trastorno pigmentario es leve, se eleva la bilirrubina no conjugada, las heces tienen coloración normal y no se detecta bilirrubina en la orina.

La ictericia intrahepática o hepatocelular se debe a trastornos que afectan de manera directa la capacidad del hígado para retirar la bilirrubina de la sangre o conjugarla, de tal forma que pueda ser eliminada en la bilis. La enfermedad de Gilbert se hereda como rasgo dominante y provoca una disminución, del 66% en promedio, del retiro de la bilirrubina de la sangre. El trastorno es benigno y bastante común, con una tasa de prevalencia aproximada del 8%[12]. Las personas afectadas son asintomáticas, excepto por una concentración un poco elevada de bilirrubina no conjugada e ictericia leve. La conjugación de la bilirrubina se encuentra comprometida siempre que las células hepáticas se dañan, cuando el trasporte de bilirrubina hacia el interior de los hepatocitos se vuelve deficiente o cuando se carece de las enzimas necesarias para conjugar la bilis. Las hepatopatías, como la hepatitis y la cirrosis, son las causas más frecuentes de ictericia intrahepática. Los fármacos, como el anestésico halotano, anticonceptivos orales, estrógenos, esteroides anabólicos, isoniazida, rifampicina y clorpromazina también pueden estar implicados en este tipo de ictericia. La ictericia intrahepática o hepatocelular suele interferir con todas las fases del metabolismo de la bilirrubina: captación, conjugación y excreción. Tanto la bilirrubina conjugada como la no conjugada se encuentran elevadas; con frecuencia la orina es oscura debido a la presencia de bilirrubina en ella, y la fosfatasa alcalina sérica muestra un aumento ligero.

RECUADRO 46-1 CAUSAS DE ICTERICIA

Prehepáticas (destrucción excesiva de eritrocitos)
Reacción hemolítica a la hemotransfusión
Trastornos hereditarios del eritrocito
- Drepanocitosis.
- Talasemia.
- Esferocitosis.

Trastornos hemolíticos adquiridos.
Enfermedad hemolítica del recién nacido.
Anemias hemolíticas autoinmunitarias.

Intrahepáticas
Disminución de la captación de bilirrubina en el hígado.
Disminución de la conjugación de la bilirrubina.
Daño hepatocelular.
- Hepatitis.
- Cirrosis.
- Cáncer hepático.

Colestasis inducida por fármacos.

Poshepáticas (obstrucción al flujo biliar)
Trastornos estructurales del conducto biliar.
Colelitiasis.
Atresia congénita de los conductos biliares extrahepáticos.
Obstrucción del conducto biliar por tumores.

La ictericia poshepática u obstructiva, también denominada *ictericia colestásica*, tiene lugar cuando existe obstrucción al flujo biliar entre el hígado y el intestino; la obstrucción podría ubicarse en cualquier punto entre la unión del conducto hepático derecho o izquierdo y el sitio en que el conducto biliar se abre en el intestino. Entre las causas se encuentran la estenosis del conducto biliar, los litos vesiculares y los tumores del conducto biliar o del páncreas. La bilirrubina conjugada suele mostrar elevación; las heces tienen color blanquecino debido a la carencia de bilirrubina en la bilis; la orina es oscura; las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina muestran incremento marcado, y los niveles de aminotransferasa muestran aumento discreto. Las concentraciones sanguíneas de ácidos biliares suelen ser altas en la ictericia obstructiva. Al tiempo que los ácidos biliares se acumulan en la sangre, se desarrolla prurito. El prurito que precede a la ictericia es común en la ictericia obstructiva.

Pruebas de función hepatobiliar

En la mayoría de los casos, la anamnesis y exploración física aportan información clave sobre la función hepática. Las pruebas diagnósticas ayudan a evaluar la actividad del hígado y el grado de daño que presenta el órgano. Las pruebas de laboratorio se utilizan con frecuencia para valorar la función hepática y confirmar el diagnóstico de hepatopatía.

Las pruebas de función hepática, que incluyen las concentraciones séricas de enzimas hepáticas, se usan para facilitar el diagnóstico de la enfermedad, diferenciar entre los distintos trastornos, determinar la gravedad del padecimiento existente y vigilar las respuestas al tratamiento establecido[13]. Los valores elevados en las pruebas de enzimas séricas suelen indicar la existencia de lesión hepática antes que otros indicadores de la función hepática. Las enzimas clave son la aminotransferasa de alanina (ATL) y la aminotransferasa de aspartato (ATS), que se encuentran en todos los hepatocitos. La ATL es específica del hígado, en tanto que la ATS deriva de órganos distintos al hígado. En la mayor parte de los casos de daño hepático existen incrementos paralelos de la ATL y la ATS. El aumento más radical se observa en los casos de lesión hepatocelular aguda, como sucede en la hepatitis viral, la lesión hipóxica o isquémica, la lesión tóxica aguda o el síndrome de Reye.

La capacidad de síntesis del hígado se refleja en las mediciones de las concentraciones de proteínas séricas y el tiempo de protrombina (es decir, síntesis de factores de la coagulación). La hipoalbuminemia secundaria a la depresión de la síntesis puede complicar la hepatopatía grave. Suelen presentarse insuficiencias de los factores de la coagulación V y los dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X).

La bilirrubina sérica, la gammaglutamiltransferasa (GGT), la 5'-nucleotidasa y la fosfatasa alcalina miden la función excretora del hígado. La fosfatasa alcalina y la 5'-nucleotidasa se identifican en las membranas ubicadas entre los hepatocitos y el conducto biliar, y son liberadas por trastornos que afectan al conducto biliar[3]. La GGT se localiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y en las células epiteliales del conducto biliar. Se cree que participa en el transporte de los aminoácidos y los péptidos hacia el interior de los hepatocitos. La cuantificación de la GGT puede resultar útil para el diagnóstico de consumo excesivo de alcohol y es un indicador de enfermedad hepatobiliar[14].

La ecografía aporta información sobre el tamaño, la composición y el flujo sanguíneo del hígado. Ha sustituido en gran medida a la colangiografía para la detección de litos en la vesícula biliar o el árbol biliar. La tomografía

computarizada (TC) aporta información similar a la que se obtiene con la ecografía. Las imágenes por resonancia magnética (IRM) han probado ser útiles en algunos trastornos. La angiografía selectiva de las arterias celíaca, mesentérica superior o hepática, puede utilizarse para visualizar la circulación hepática o portal. Una biopsia hepática constituye un medio para analizar el tejido hepático sin cirugía. Existen varias técnicas para obtener tejido hepático: biopsia hepática percutánea, que recurre a una aguja para succión, corte, o corte de carga con resorte[11]; biopsia hepática laparoscópica, y biopsia con aguja fina, que se lleva a cabo con guía ultrasonográfica o con TC[15]. El método a utilizar depende del número de especímenes que se requiere y de la cantidad de tejido necesario para la evaluación. La biopsia hepática laparoscópica constituye un medio para examinar las masas abdominales, evaluar la ascitis de causa desconocida y realizar el estadiaje de los cánceres hepáticos.

EN RESUMEN

El sistema hepatobiliar está conformado por el hígado, la ve sícula biliar y los conductos biliares. El hígado es el órgano más grande del organismo y, en relación con sus funciones, uno de los más versátiles. Se localiza entre el tubo gastrointestinal y la circulación sistémica; la sangre venosa del intestino fluye a través del hígado antes de regresar al corazón. De esta manera, los nutrimentos pueden ser extraídos para su procesamiento y

almacenamiento, y las bacterias y otros materiales extraños pueden ser retirados por las células de Kupffer antes de que la sangre regrese a la circulación sistémica.

El hígado sintetiza grasas, glucosa y proteínas plasmáticas. Otras de sus funciones importantes incluyen la desaminación de los aminoácidos, la conversión del amoníaco en urea, y la interconversión de los aminoácidos y otros compuestos que son fundamentales para los procesos metabólicos del organismo. El hígado produce a diario entre 500 ml y 600 ml de bilis amarilloverdosa. La bilis funge como un vehículo para la excreción de la bilirrubina, el colesterol y ciertos productos del metabolismo orgánico, y contiene sales biliares esenciales para la digestión de las grasas y la absorción de las vitaminas liposolubles. El hígado también retira, conjuga y secreta la bilirrubina hacia la bilis. La ictericia se presenta cuando la bilirrubina se acumula en

la sangre. Esto puede presentarse debido a una destrucción excesiva de eritrocitos, incapacidad del hígado para retirar y conjugar la bilirrubina, o a la obstrucción del flujo biliar.

Las pruebas de función hepática, en las que se incluyen las concentraciones séricas de aminotransferasas, se utilizan para valorar la lesión a los hepatocitos. La bilirrubina sérica, la GGT, la 5'-nucleotidasa y la fosfatasa alcalina se usan como medidas de la función de excreción hepática; la ecografía, la TC y la IRM para evaluar las estructuras hepáticas. La angiografía puede usarse para visualizar la circulación hepática o portal, mientras que la biopsia hepática permite obtener especímenes tisulares para el análisis microscópico.



TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y BILIAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Indicar 3 vías por las que los medicamentos y otras sustancias se metabolizan o inactivan en el hígado, y dar ejemplos de hepatopatías relacionadas con los efectos tóxicos de los fármacos y los químicos.
- Comparar las hepatitis A, B, C, D y E en términos de la fuente de infección, período de incubación, manifestaciones agudas de la enfermedad, desarrollo de enfermedad crónica y estado del portador.
- Describir la base fisiológica de la hipertensión portal y relacionarla con el desarrollo de la ascitis, las várices esofágicas y la esplenomegalia.

Las estructuras del sistema hepatobiliar se encuentran sujetas a muchas de las mismas condiciones patológicas que afectan a otros sistemas corporales: lesión por medicamentos y toxinas; infección, inflamación y respuestas inmunitarias; trastornos metabólicos y neoplasias. Esta sección se centra en las alteraciones de la función hepática que derivan de la lesión inducida por fármacos; la hepatitis viral y autoinmunitaria; los trastornos intrahepáticos del árbol biliar; la enfermedad hepática inducida por alcohol; la cirrosis, la hipertensión portal y la insuficiencia hepática; y el cáncer hepático.

Trastornos por hepatotoxicidad

En virtud de sus muchos sistemas enzimáticos implicados en las transformaciones y las modificaciones bioquímicas, el hígado desempeña un papel importante en el metabolismo de muchos fármacos y sustancias químicas. El hígado es en particular importante en función del metabolismo de sustancias liposolubles que no pueden excretarse de manera directa a través de los riñones. Es central para la disposición metabólica de casi todos los medicamentos y las sustancias extrañas. Por ende, la toxicidad hepática inducida por fármacos es una complicación potencial del consumo de muchos medicamentos.

Metabolismo de fármacos y hormonas

Se reconocen 3 tipos principales de reacciones que están implicadas en la destoxificación hepática y el metabolismo de los fármacos y otros químicos:

1. Reacciones de fase 1, que implican la modificación o la inactivación química de una sustancia.
2. Reacciones de fase 2, que implican la conversión de sustancias

liposolubles en derivados hidrosolubles.

3. Reacciones de fase 3, que implican la secreción de la sustancia, sus metabolitos o sus conjugados como parte de la bilis[16].

Los 3 tipos de reacciones pueden estar vinculados, lo que depende de la composición de la sustancia que se va a eliminar. Por ejemplo, muchos reactantes de la fase 1 no son hidrosolubles y, así, deben experimentar una reacción subsecuente de fase 2 para poder eliminarse. Estas reacciones, que se denominan *biotransformaciones*, son elementos importantes a considerar en el tratamiento farmacológico.

Reacciones de fase 1. Las *reacciones de fase 1* generan la modificación de grupos de medicamentos reactivos mediante oxidación, reducción, hidroxilación u otras reacciones químicas. Casi todas las enzimas que metabolizan fármacos se ubican en las membranas lipofílicas del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos. Cuando las membranas se degradan y separan en el laboratorio, se reconstituyen en vesículas denominadas *microsomas*. Las enzimas en estas membranas a menudo se denominan *enzimas microsómicas*. Las enzimas implicadas en la mayoría de los procesos de oxidación-reducción de fase 1 son productos de una superfamilia de genes que cuenta con casi 300 miembros[17]. Estos genes codifican una serie de isoenzimas microsómicas que constituyen el sistema citocromo (CYP) P450 (el nombre citocromo P450 deriva de las propiedades espectrales [absorción de luz a 450 nm] de las hemoproteínas que participan en los procesos de oxidación-reducción). Los productos genéticos de muchos de los genes *CYP* se han identificado y seguido hasta el metabolismo de fármacos específicos y a interacciones potenciales entre los medicamentos. Cada familia de genes es responsable de ciertos procesos del metabolismo de fármacos, y cada miembro de la familia toma a su cargo funciones específicas del metabolismo medicamentoso. Por ejemplo, la familia del gen *CYP3* contiene una subfamilia A y varios genes numerados 1, 2, 3 y así, sucesivamente. Por ejemplo, la enzima principal para el metabolismo de la eritromicina en el humano es CYP3A4[17].

Muchos miembros genéticos del sistema CYP pueden sufrir inducción o supresión de su actividad al tiempo que se realiza la tarea de metabolizar fármacos. Por ejemplo, estimulantes como el alcohol y los barbitúricos pueden inducir a ciertos miembros para incrementar la producción de enzimas, acelerar el metabolismo farmacológico y disminuir la acción farmacológica de la sustancia y los fármacos coadministrados que recurren al

mismo miembro del sistema CYP. En el caso de los fármacos que se metabolizan para obtener productos intermedios reactivos, la inducción enzimática puede exacerbar la toxicidad tisular mediada por fármacos. En el sistema del citocromo las enzimas también pueden ser inhibidas por fármacos. Por ejemplo, los medicamentos que contienen imidazoles, como la cimetidina (un fármaco bloqueador de los receptores de histamina tipo 2 utilizado para reducir la secreción de ácido gástrico) y el ketoconazol (un antimicótico) inhiben de manera efectiva el metabolismo de la testosterona[17]. Los contaminantes ambientales son asimismo capaces de inducir la actividad de los genes *CYP*. Por ejemplo, la exposición al benzo[a]pireno, que se identifica en el humo del tabaco, la carne asada con carbón y otros productos orgánicos de la pirólisis, induce a los miembros de la familia *CYP* y altera las tasas de metabolismo de algunos fármacos.

Reacciones de fase 2. Las *reacciones de fase 2*, que implican la conversión de derivados liposolubles en sustancias hidrosolubles, pueden seguir a las reacciones de fase 1 o proceder de manera independiente. La conjugación, que catalizan las enzimas del retículo endoplásmico que acoplan al medicamento con algún compuesto endógeno activado para hacerlo más hidrosoluble, es una de las reacciones más comunes de esta fase. Si bien muchos fármacos hidrosolubles y sustancias endógenas se excretan sin cambios en la orina o la bilis, las sustancias liposolubles tienden a acumularse en el organismo, a menos que se conviertan en compuestos menos activos o metabolitos hidrosolubles. En general, los conjugados son más solubles que el compuesto original y carecen de actividad farmacológica. Debido a que los sustratos endógenos que se utilizan para el proceso de conjugación se obtienen a partir de la dieta, la nutrición desempeña un papel crítico en las reacciones de fase 2.

Una vía alternativa para la conjugación que depende del citocromo P450 es importante para la destoxificación de productos reactivos del metabolismo intermedio. Esta vía recurre al tiol, una sustancia con sulfuro denominada *glutatión*, que se usa para la conjugación de fármacos que forman grupos electrofílicos con potencial dañino. El glutatión se depleta durante el proceso de destoxificación y debe restituirse de manera constante mediante compuestos obtenidos de la dieta o con fármacos que contienen cisteína, como la *N*-acetilcisteína[17]. La vía del glutatión es central para la destoxificación de distintos compuestos, entre otros, el acetaminofén (paracetamol), un medicamento analgésico de venta sin receta. El metabolismo del acetaminofén implica una reacción de fase 2. Por lo regular, la capacidad de los reactantes de esta fase 2 es mucho mayor que la que se requiere para metabolizar las dosis

recomendadas del medicamento. Sin embargo, en situaciones en que las dosis de acetaminofén son excesivas, la capacidad del sistema de fase 2 se excede y el fármaco se transforma en metabolitos tóxicos que pueden inducir necrosis del hígado si se les permite acumularse. En esta situación, la vía del glutatión desempeña un papel fundamental en la destoxificación de estos metabolitos. Dado que las reservas de glutatión se depletan con rapidez, el medicamento *N*-acetilcisteína, que actúa como un sustituto del glutatión, se utiliza como tratamiento en caso de sobredosis de acetaminofén[18]. El consumo crónico de alcohol disminuye las reservas de glutatión e incrementa el riesgo de toxicidad por acetaminofén.

Reacciones de fase 3. Las *reacciones de fase 3* implican la secreción de los medicamentos, los metabolitos de los medicamentos o los conjugados de los fármacos hacia la bilis. Las proteínas del cajón de unión al ATP tienen participación intrincada en este proceso. Un ejemplo lo constituyen las proteínas de resistencia a fármacos múltiples de los tipos 1, 2 y 3, que transportan medicamentos catiónicos y sus conjugados hacia la bilis[16].

Además de su papel en el metabolismo de los medicamentos y los químicos, el hígado es responsable de la inactivación o la modificación de las hormonas. La insulina y el glucagón se inactivan por medio de proteólisis o desaminación. La tiroxina y la triyodotironina se metabolizan mediante reacciones que implican desyodación. Las hormonas esteroides, como los glucocorticoides, se inactivan primero por medio de una reacción de fase 1, y luego se conjugan por medio de una reacción de fase 2.

Hepatopatía inducida por fármacos

Como órgano principal para el metabolismo de los fármacos y la destoxificación en el organismo, el hígado se encuentra sujeto a un potencial de daño por una enorme variedad de químicos farmacéuticos y ambientales. Muchos de los fármacos de consumo de tratamiento amplio, entre otros los productos «naturales» que se venden sin receta, pueden inducir lesión hepática. En un estudio multicéntrico reciente, el 10% de 300 casos de lesión hepática inducida por fármacos pudo atribuirse al consumo de productos herbolarios[19].

Distintos factores del hospedero contribuyen a la susceptibilidad a la hepatopatía inducida por fármacos, entre otros, la predisposición genética, las diferencias de edad, la hepatopatía crónica subyacente, la dieta y el consumo de alcohol, así como el consumo de fármacos con interacciones múltiples. En un estudio reciente en que se analizó a 1198 pacientes con insuficiencia hepática aguda, se identificó la lesión hepática inducida por fármacos como causa de la

insuficiencia en el 11,1% de los casos[20]. El diagnóstico temprano de la hepatopatía inducida por fármacos es importante, ya que el retiro de la sustancia resulta curativo en la mayoría de los casos.

Los medicamentos y químicos pueden ejercer sus efectos al inducir lesión o muerte en el hepatocito, o por daño hepático colestásico, secundario al daño a las estructuras de drenaje biliar[16]. Las reacciones medicamentosas pueden ser predecibles a partir de la estructura química de la sustancia y sus metabolitos, o bien impredecibles (idiosincrásicas), es decir, que dependen de características individuales de la persona que recibe el fármaco.

Lesión hepatotóxicas directa. Se sabe que algunos medicamentos tienen efectos tóxicos sobre el hígado; esto, como consecuencia de su estructura química y la forma en que se metabolizan en ese órgano. El daño hepático directo con frecuencia depende de la edad y la dosis. Las reacciones hepatotóxicas directas suelen ser una característica reconocida en ciertos medicamentos. Por lo general, derivan del metabolismo de la sustancia y la generación de metabolitos tóxicos. Dada la mayor actividad de las enzimas para metabolizar los fármacos en las zonas centrales del hígado, éstos a menudo inducen necrosis centrolobulillar. El acetaminofén, los antimicrobianos, los medicamentos antipsicóticos, los hipolipemiantes y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los que la mayoría de las veces se asocian a la lesión hepática aguda[21]. La toxicidad por acetaminofén se caracteriza por elevaciones marcadas de los valores de ATL y ATS, con elevación mínima de la fosfatasa alcalina. Las concentraciones de bilirrubina muestran incremento en forma invariable, y el pronóstico a menudo es peor cuando la necrosis hepatocelular está acompañada por ictericia.

Reacciones idiosincrásicas. En contraste con las reacciones medicamentosas hepatotóxicas directas, las reacciones por idiosincrasia son impredecibles, no se relacionan con la dosis y en ocasiones se acompañan de características que sugieren una reacción alérgica. En algunos casos, la reacción deriva de manera directa de un metabolito que se produce sólo en determinadas personas, según una predisposición genética. Por ejemplo, ciertos individuos tienen capacidad de acetilar con rapidez la isoniazida, un fármaco antifímico.

Reacciones colestásicas. Las reacciones medicamentosas colestásicas dan origen a una disminución en la secreción de la bilis o a la obstrucción del árbol biliar. La colestasis intrahepática aguda es uno de los tipos más frecuentes de reacción idiosincrásica medicamentosa. Entre los fármacos en

que se reconoce la inducción de estas reacciones se encuentran el estradiol; la clorpromazina, un antipsicótico, y algunos antibióticos, como amoxicilina/ ácido clavulánico, eritromicina y nafcilina. En forma característica, las reacciones medicamentosas colestásicas se distinguen por un desarrollo temprano de ictericia y prurito, con alteraciones escasas en la sensación de bienestar general de la persona. Los síntomas de colestasis aguda inducida por fármacos ceden una vez que la sustancia se retira, pero la función secretora biliar se recupera a una velocidad más lenta que la que se observa para la función del hígado mismo[22].

Hepatitis crónica. Algunos fármacos inducen una variante más indolente de daño hepático que tiene similitud estrecha con la hepatitis autoinmunitaria. La identificación temprana de la hepatitis crónica relacionada con medicamentos suele ser difícil. La cirrosis puede desarrollarse antes de que se diagnostique la hepatitis. Reconocer el medicamento responsable del daño hepático puede ser complejo en forma retrospectiva si la persona ha estado consumiendo alcohol o utilizando distintos fármacos.

PUNTOS CLAVE

ENFERMEDADES DEL HÍGADO

- Las enfermedades de los hepatocitos alteran las funciones metabólicas y de síntesis del hígado, para generar trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas; en el metabolismo y la eliminación de fármacos, hormonas, toxinas, amoníaco y bilirrubina de la sangre, y para la interconversión de los aminoácidos y la síntesis de proteínas. El aumento en las concentraciones de aminotransferasas en el suero revela la presencia de daño al hepatocito.
- Las enfermedades del sistema de drenaje biliar obstruyen el flujo de la bilis e interfieren con la eliminación de las sales biliares y la bilirrubina para generar daño hepático colestásico, debido a la acumulación de bilis en los lóbulos del hígado. El incremento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina señala la presencia de daño hepático colestásico.

Hepatitis viral

La hepatitis hace referencia a la inflamación del hígado. Puede ser causada por virus hepatotrópicos que afectan de manera primordial las células hepáticas o hepatocitos, por mecanismos autoinmunitarios o reacciones por fármacos y toxinas, o bien ser secundaria a otros trastornos sitstémicos. Los virus que inducen enfermedad sistémica y pueden afectar al hígado incluyen al virus Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa), capaz de generar hepatitis leve durante la fase aguda; el citomegalovirus, en particular en neonatos y personas con inmunosupresión; los herpesvirus, y los enterovirus.

Los virus hepatotrópicos conocidos incluyen al virus de la hepatitis A (VHA), al virus de la hepatitis B (VHB), al virus δ asociado con el virus de la hepatitis B (VHD), al virus de la hepatitis C (VHC) y al virus de la hepatitis E (VHE). Si bien todos éstos pueden inducir hepatitis aguda, difieren en cuanto al modo de transmisión y período de incubación; el mecanismo, grado y cronicidad del daño hepático, y la capacidad para evolucionar al estado de portador. La presencia de antígenos virales y sus anticuerpos puede determinarse mediante pruebas de laboratorio. Los estudios epidemiológicos han indicado que algunos casos de hepatitis infecciosa se deben a otros factores. Un agente viral similar al VHC se clonó e identificó como virus de la hepatitis G (VHG), también denominado GBV-C[23]. Se ha identificado evidencia de VHG en el 2% de los donadores de sangre en Estados Unidos[24]. Sin embargo, el VHG no se vincula con alguna hepatopatía o con exacerbaciones de la enfermedad hepática[23].

Etiología y patogénesis

Existen 2 mecanismos de lesión hepática en la hepatitis viral: la lesión celular directa y la inducción de respuestas inmunitarias contra los antígenos virales. Los mecanismos de la lesión han sido estudiados en forma más detallada para el VHB. Se piensa que el grado de inflamación y necrosis depende de la respuesta inmunitaria de la persona. En concordancia, podría esperarse que una respuesta inmunitaria rápida durante la fase aguda de la infección indujera lesión celular, pero que al mismo tiempo eliminara al virus. Así, los pacientes que responden con menos síntomas y con una respuesta inmunitaria marginal tienen menos probabilidad de eliminar al virus, por lo que los hepatocitos que expresan a los antígenos virales persisten, lo que conduce a un estado de cronicidad o de portación crónica. La hepatitis fulminante puede explicarse desde la perspectiva de una respuesta inmunitaria acelerada con necrosis hepática intensa.

La evolución clínica de la hepatitis viral determina distintos síndromes, lo que incluye la infección asintomática con sólo evidencia serológica del trastorno, la hepatitis aguda, el estado de portador sin enfermedad clínica aparente o con hepatitis crónica, la hepatitis crónica con o sin evolución a cirrosis, o a la enfermedad fulminante con desarrollo temprano de insuficiencia hepática. No todos los virus hepatotrópicos provocan cada uno de los síndromes clínicos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones agudas de la hepatitis viral pueden dividirse en 3 fases: el período prodrómico o preictérico, el período ictérico y el período de recuperación. Las manifestaciones del primer período varían de lo abrupto a lo insidioso, con malestar general, mialgias, artralgias, tendencia a la fatiga y anorexia[25]. También pueden presentarse síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito y diarrea o constipación[25]. Las concentraciones séricas de ATS y ATL muestran incrementos variables durante el período preictérico de la hepatitis aguda y preceden la elevación de la bilirrubina que acompaña al inicio de la fase ictérica o de ictericia de la infección. En caso de presentarse, la fase ictérica suele seguir a la fase prodrómica, entre 7 y 14 días después. Las personas desarrollan hipersensibilidad a la palpación en torno al área del hígado, pérdida ponderal leve y angiomas en araña[25]. La ictericia tiene menos probabilidad de presentarse en la infección por VHC[26]. La fase de recuperación se caracteriza por un incremento en la sensación de bienestar, la recuperación del apetito y la resolución de la ictericia. La enfermedad aguda suele ceder de manera gradual en un período de 2 a 12 semanas, con una recuperación clínica completa en un lapso que va de 1 a 4 meses, según el tipo de hepatitis[25]. La infección por VHB y VHC puede inducir un *estado de portador*, en que la persona no presenta síntomas pero alberga al virus y puede, por ende, transmitir la enfermedad[27, 28]. También hay evidencia que indica que existe un estado de portador para la infección por VHD, pero no para la infección por VHA. Existen 2 tipos de portadores: los sanos, que tienen escasos efectos o carecen de ellos, y los que presentan enfermedad crónica, que pueden o no presentar síntomas. Los factores que incrementan el riesgo de desarrollar el estado de portador son la edad en el momento de la infección y la condición inmunitaria. Para las infecciones que se desarrollan en una fase temprana de la vida, como en los neonatos con madres con infección por VHB, el estado de portador puede presentarse hasta en el 90% de los casos[25]. Otras personas con riesgo elevado de convertirse en portadores son las que

presentan anomalías de la inmunidad, las que han recibido transfusiones o hemoderivados en ocasiones múltiples, quienes se encuentran en hemodiálisis y las personas con adicción a drogas.

Hepatitis A

La hepatitis A se debe al VHA, un virus pequeño y sin cubierta que cuenta con una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN). Por lo general es una enfermedad benigna y autolimitada; no obstante, puede inducir hepatitis fulminante aguda y muerte, o hacer necesario el trasplante en el 0,15% al 0,2% de los casos[29].

Etiología y patogénesis. La hepatitis A se contrae de manera primordial por vía orofecal[30]. Cuenta con un período breve de incubación, de 14 a 28 días[31]. El virus se multiplica en el hígado y se excreta en la bilis, para eliminarse en las heces. La eliminación fecal del VHA tiene lugar durante las 2 primeras semanas de la enfermedad[30]. Ésta se presenta a menudo de manera esporádica o en epidemias. El consumo de leche o agua contaminadas, así como de moluscos obtenidos de aguas infectadas, son vías bastante comunes para la transmisión. Las personas que viajan a otros países y no se han expuesto antes al virus corren un riesgo especial. Debido a que los niños pequeños se mantienen asintomáticos, desempeñan un papel importante en la diseminación de la enfermedad. Las instituciones que albergan a gran número de personas (por lo general, niños) a veces son afectadas por alguna epidemia de hepatitis A. La conducta oral y la falta de entrenamiento para las evacuaciones favorecen la infección viral entre niños que acuden a guarderías preescolares, que luego llevan el virus a casa, hasta sus hermanos mayores y progenitores. Por lo regular, la hepatitis A no se transmite mediante la transfusión de sangre o de derivados del plasma, lo que, se presume, se debe a que su período corto de viremia suele coincidir con la enfermedad clínica, así que el trastorno resulta aparente y no se aceptan las donaciones de sangre.

Manifestaciones clínicas. El inicio de los síntomas suele ser abrupto, e incluir fiebre, malestar general, náuseas, anorexia, malestar abdominal, coluria e ictericia. Los síntomas de presentación varían según la edad, y la gravedad de éstos aumenta en los grupos de mayor edad[31]. Los niños menores de 6 años con frecuencia son asintomáticos y pocos desarrollan ictericia. La enfermedad en niños mayores y adultos es por lo regular sintomática, y la ictericia se desarrolla en alrededor del 70% de los casos[31]. En general, los síntomas persisten durante alrededor de 2 meses, pero pueden durar más. El VHA no

genera hepatitis crónica ni induce un estado de portador.

Marcadores serológicos. Los anticuerpos contra el VHA (anti-VHA) aparecen en una fase temprana de la enfermedad y tienden a persistir en el suero (figura 46-9). Los anticuerpos tipo inmunoglobulina (Ig) M suelen presentarse durante la primera semana de la enfermedad sintomática y disminuyen con lentitud en un período de 3 a 4 meses. Su presencia coincide con una disminución de la eliminación fecal del virus. Las concentraciones máximas de IgG se desarrollan después de un mes de iniciada la enfermedad y pueden persistir durante toda la vida; aportan inmunidad protectora a largo plazo contra la reinfección[30]. La IgM anti-VHA revela la presencia de hepatitis A aguda, en tanto que la IgG anti-VHA sólo permite documentar una infección previa.

Inmunización. Se dispone de una vacuna contra el virus de hepatitis A[32]. La inmunización pretende sustituir el consumo de inmunoglobulina en personas con riesgo elevado de exposición al VHA; entre otras, quienes viajan a otros países, a regiones en donde el saneamiento es deficiente y existen tasas altas de infección endémica por VHA; los niños que viven en comunidades con tasas altas de infección por VHA, los varones homosexuales activos y los usuarios de drogas ilícitas. Las personas con hepatopatía crónica preexistente también pudieran beneficiarse con la inmunización. La vacunación de quienes muestran un aumento en el potencial de transmitir la enfermedad (p. ej., manipuladores de alimentos) también pudiera derivar en beneficio para la salud pública. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron en fecha reciente la vacunación de los niños en los estados, condados y comunidades con tasas altas de infección[33]. Dado que la vacuna aporta poco beneficio para la prevención de la hepatitis en personas con exposición conocida al VHA, en ellas se recomienda la administración de IgG.

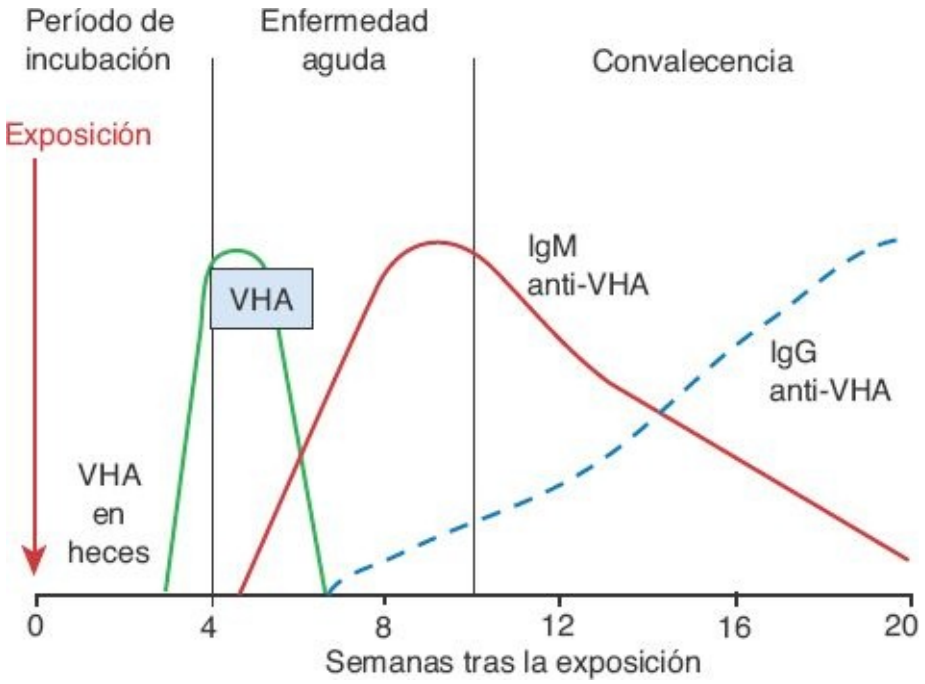


FIGURA 46-9 • Secuencia de eliminación fecal del virus de la hepatitis A (VHA), viremia por VHA, y cambios de los anticuerpos contra el VHA (anti-VHA IgM e IgG) en la hepatitis A.

Hepatitis B

La hepatitis B se debe al VHB, un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena[34]. El virión completo, también conocido como *partícula Dane*, está constituido por una cubierta externa y una nucleocápside interna que contiene el ADN del VHB y la polimerasa del ADN (figura 46-10)[35]. La infección por VHB puede inducir hepatitis aguda, hepatitis crónica, evolución de hepatitis crónica a cirrosis, hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva y estado de portador. También participa en el desarrollo de la hepatitis D (hepatitis δ).

En todo el mundo, 350 millones de personas padecen infecciones a largo plazo por el VHB[36]. En Estados Unidos, la incidencia de hepatitis B aguda disminuyó en un 82% desde 1991, debido a una iniciativa nacional[37]. En 2006, la incidencia general (1,6 casos por 100 000 personas) fue la más baja registrada hasta el momento, y representa un descenso del 81% desde que en 1991 se implementara la estrategia de vacunación infantil a nivel nacional[38]. Si bien la incidencia ha disminuido en personas de 25 a 44 años, las tasas para este grupo de edad, en particular en varones, sigue siendo sustancialmente superior que para otros grupos de edad, lo que señala la necesidad de contar con programas de vacunación que tengan como blanco las poblaciones de alto riesgo.

La hepatitis B tiene un período de incubación mayor y representa un problema de salud más grave que la hepatitis A. El virus suele transmitirse por medio de la inoculación con sangre o suero infectados. Sin embargo, el antígeno viral puede identificarse en casi todas las secreciones corporales y diseminarse mediante contacto oral o sexual. En Estados Unidos, la mayoría de las personas con hepatitis B adquiere la infección durante la edad adulta o la adolescencia. El trastorno tiene gran prevalencia entre los usuarios de drogas intravenosas, los heterosexuales con múltiples pa rejas sexuales, y los varones que mantienen relaciones sexuales con varones[38, 39]. Los trabajadores de la atención de la salud se encuentran en riesgo debido a la exposición a la sangre y las lesiones accidentales con agujas. Si bien el virus puede diseminarse por medio de la transfusión o la administración de he moderivados, las técnicas de rutina para detección han reducido en grado significativo la transmisión por esta ruta. El riesgo de hepatitis B en los neonatos cuyas madres cursan con infección por VHB varía entre el 10% y el 85%, lo que depende de la condición de la madre en relación con el virus. Los lactantes que desarrollan infección tienen un riesgo del 90% de convertirse en portadores crónicos, y hasta el 25% muere por hepatopatía crónica durante la edad adulta[39].

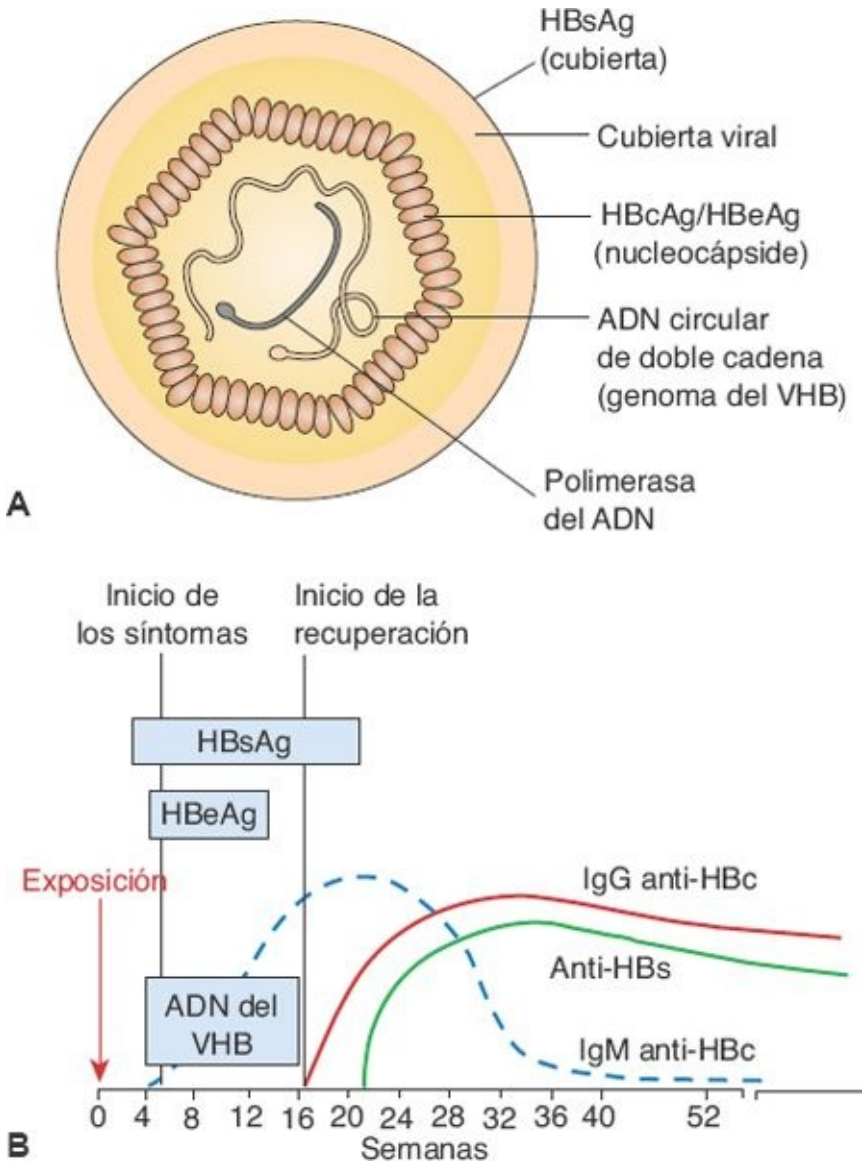


FIGURA 46-10 • (**A**) El virus de la hepatitis B (VHB). (**B**) Secuencia de los cambios de los antígenos virales del VHB (HBsAg, HBeAg), ADN del VHB y anticuerpos contra VHB (IgM, IgG, anti-HBc y anti-HBs) en la hepatitis B aguda en resolución.

Marcadores serológicos. Tres antígenos bien identificados se relacionan con el virus: un antígeno nuclear, el HBcAg, que se ubica en la nucleocápside; un transcrito polipeptídico más largo con regiones prenucleares y nucleares, que se designa HBeAg; y un antígeno de superficie, el HBsAg, que se localiza en la cubierta externa del virus. La región prenuclear dirige al polipéptido HBeAg hacia la sangre, en tanto que el HBcAG permanece en los hepatocitos para controlar el ensamblaje de los viriones nuevos.

Los antígenos del VHB evocan la síntesis de anticuerpos específicos: los anti-HBs, los anti-HBc y los anti-HBe. Estos antígenos (el HBcAg no circula

libre en la sangre) y sus anticuerpos sirven como marcadores serológicos para dar seguimiento a la evolución de la enfermedad (figura 46-10)[40]. El *HBsAg* es el antígeno viral que, como rutina, se cuantifica en la sangre la mayoría de las veces. Aparece antes del desarrollo de los síntomas, alcanza un valor máximo durante la enfermedad clínica y luego disminuye hasta alcanzar niveles indetectables en 3 a 6 meses. Su persistencia después de los 6 meses señala una multiplicación viral persistente, la infectividad y el riesgo de desarrollar hepatitis crónica. El HBeAg aparece en el suero poco después del HBsAg, e implica la presencia de multiplicación viral activa. La IgM anti-HBc se vuelve detectable poco después del inicio de los síntomas, en forma concurrente al inicio de la elevación de las transaminasas séricas. En el transcurso de los meses, el anticuerpo tipo IgM es sustituido por IgG anti-HBc. El anti-HBe se vuelve detectable poco después de la desaparición del HBeAg, y su aparición señala el inicio de la resolución de la enfermedad aguda. La IgG anti-HBs, un anticuerpo específico contra el HBsAg, aparece en casi todas las personas una vez que se elimina este último. El desarrollo de anti-HBs señala la recuperación de la infección por VHB, la carencia de infectividad y la protección contra la infección de VHB en el futuro. El anti-HBs es el anticuerpo que se encuentra en personas que tuvieron una inmunización exitosa contra el VHB.

La presencia de ADN viral (ADN del VHB) en el suero es el indicador más certero de hepatitis B. Tiene presencia transitoria durante el período presintomático y por un período breve durante la enfermedad aguda. La presencia de la polimerasa del ADN, la enzima que sirve para la multiplicación del virus, suele ser transitoria, pero persiste durante años en individuos que son portadores crónicos y es un indicador de que la infectividad persiste.

Inmunización. La vacuna contra la hepatitis B aporta protección a largo plazo (hasta 20 años en algunos casos) contra la infección por VHB[37]. El HBsAg es el antígeno que se utiliza para las vacunas contra la hepatitis B. Las vacunas disponibles en Estados Unidos recurren a tecnología de ADN recombinante para expresar el HBsAg en una levadura, que luego se purifica mediante técnicas bioquímicas y biofísicas. La vacuna se encuentra disponible como una formulación que contiene un solo antígeno y también en una combinación fija con otras vacunas. Se dispone de inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIg)[34]. Preparada a partir de donadores de plasma con concentraciones elevadas de anti-HBs, se utiliza como adyuvante a la vacuna de la hepatitis B para la inmunoprofilaxia posexposición y así prevenir la infección por VHB en poblaciones de alto riesgo.

Los CDC recomiendan la vacunación de todo los niños de 0 a 18 años de edad como medio para prevenir la transmisión del VHB[37]. También se sugiere para los adultos que no han sido vacunados y se encuentran en una de las siguientes categorías:

1. Personas con riesgo elevado de infección por exposición sexual, lo que incluye a las parejas sexuales de personas positivas a HBsAg, individuos con actividad sexual que no se encuentran en una relación monógama mutua a largo plazo, personas que solicitan valoración para tratar enfermedades de transmisión sexual, y varones que tienen relaciones sexuales con varones.
2. Personas con riesgo elevado de infección por exposición percutánea o mucosa a la sangre, lo que incluye a usuarios activos y recientes de drogas inyectables, contactos casuales con personas con positividad HBsAg, residentes y personal de instituciones para personas con discapacidad del desarrollo, trabajadores de la atención de la salud y de la seguridad pública con un riesgo anticipado razonable de exposición a la sangre o a fluidos corporales contaminados por sangre, y personas con nefropatía crónica (prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y pacientes que se dializan en casa).
3. Otros individuos, lo que incluye a quienes viajan fuera de Estados Unidos a regiones con niveles altos e intermedios de infección endémica por VHB, personas con hepatopatía crónica, con infección por el virus del inmunodeficiencia humana (VIH), y todas las personas que solicitan protección contra la infección por VHB[34]. Los CDC también recomiendan que las mujeres embarazadas se sometan, por rutina, a la detección del HBsAg durante una consulta prenatal temprana, y que los neonatos con madres con HBsAg positivo reciban dosis apropiadas de HBIg y la vacuna contra la hepatitis B[37].

La HBIg puede ser efectiva en personas que no están vacunadas y se encuentran expuestas a la infección, siempre y cuando se administre en el transcurso de 7 días después de la exposición. La vacunación contra la hepatitis se recomienda para la profilaxis preexposición y posexposición.

Hepatitis C

El VHC es la etiología más frecuente de la hepatitis crónica, la cirrosis y el cáncer hepatocelular en el mundo. Alrededor de 3,2 a 5 millones de estadounidenses se encuentran infectados por VHC[41]. Antes de 1990, la

principal vía de transmisión del VHC eran las transfusiones sanguíneas o los hemoderivados contaminados. Con la implementación de las pruebas para el VHC en los bancos de sangre, el riesgo de infección por el virus derivado de una transfusión hemática casi se eliminó en Estados Unidos y en otros países desarrollados[42, 43]. Sin embargo, los procedimientos médicos inseguros y las transfusiones hemáticas realizadas sin detección pueden ser las fuentes más importantes de infección por VHC en países menos desarrollados del mundo. En la actualidad, el consumo recreacional de drogas inyectables es la modalidad más frecuente de transmisión del VHC en Estados Unidos y Canadá[42, 43]. Las conductas sexuales de alto riesgo, que se definen como la práctica de relaciones sexuales con parejas múltiples o aquellas que se mantienen con una pareja con infección por VHC, ocupan en la actualidad el segundo lugar como factor de riesgo en Estados Unidos. La tasa de transmisión a neonatos nacidos de madres positivas al ARN del VHC varía del 4,6% al 10%[42]. El VHC también puede diseminarse mediante exposición en el ámbito de la atención de la salud, de manera primordial por lesiones por punción con aguja. Asimismo, existe inquietud sobre la posibilidad de que la transmisión de pequeñas cantidades de sangre durante la realización de tatuajes, la acupuntura y el perforado corporal pudiera facilitar la transmisión del VHC.

El VHC es un virus de ARN monocatenario, con propiedades similares a las de los flavivirus, un género de la familia *Flaviviridae* que incluye los virus de la fiebre amarilla y de la encefalitis de San Luis[44]. Su genoma contiene un marco de lectura abierto único que codifica una poliproteína con alrededor de 3 000 aminoácidos[44]. El producto de la transcripción se escinde en proteínas independientes, lo que incluye a 3 de tipo estructural (una proteína de la cápside y 2 de la cubierta) y 4 de tipo no estructural. El virus presenta inestabilidad genética, lo que conduce a la presencia de genotipos y subtipos múltiples. Se han reconocido 6 genotipos distintos y más de 70 subtipos del virus[45]. Los genotipos 1a y b generan la mayor parte de las infecciones en Estados Unidos[46]. Es probable que la diversidad amplia de genotipos contribuya a la patogenicidad del virus, al permitirle escapar de las acciones de los mecanismos inmunitarios del hospedero y a los fármacos antivirales, al igual que a las dificultades para el desarrollo de una vacuna profiláctica[44]. El desarrollo de una vacuna y de medidas terapéuticas también se ha visto impedido ante la carencia de un sistema de cultivo confiable, reproducible y eficiente para la propagación del virus[44].

Manifestaciones clínicas. El período de incubación del VHC varía entre 2 y 26 semanas (promedio, 6 a 12 semanas)[47]. Casi todos los niños y adultos que adquieren la infección suelen mantenerse sintomáticos. La ictericia es rara y sólo el 10% de los adultos sintomáticos la desarrolla[45]. Estos síntomas suelen durar entre 2 y 12 semanas. La insuficiencia hepática fulminante es rara, y sólo existen algunos casos informados. Una minoría de personas con infección reciente por VHC elimina la infección, pero casi todas (del 85% al 90%) desarrollan hepatitis crónica[25]. Entre los factores asociados con la eliminación espontánea de la infección por VHC parecen encontrarse la edad menor, el sexo femenino y ciertos genes de histocompatibilidad. Las complicaciones más graves de la infección crónica por VHC son la fibrosis hepática progresiva que conduce al desarrollo de cirrosis, la hepatopatía en fase terminal y el cáncer hepatocelular. Los factores del hospedero que pudieran exacerbar el avance de la hepatopatía incluyen la edad mayor al inicio de la infección, el sexo masculino, un estado de inmunosupresión, la infección concurrente por VHB, el consumo de alcohol y el consumo de fármacos hepatotóxicos.

Marcadores serológicos. Se dispone de pruebas de anticuerpos y virales para detectar la presencia de infección por VHC (figura 46-11). Pueden obtenerse resultados negativos falsos en personas con inmunocompromiso y en una fase temprana de la evolución de la enfermedad, antes de que se desarrollen anticuerpos. La cuantificación directa del VHC en el suero sigue siendo la prueba más precisa para identificar la infección. Las pruebas virales son muy sensibles y específicas, pero más costosas que las de anticuerpos. Con las técnicas más recientes para análisis de anticuerpos, a menudo la infección puede detectarse incluso entre 6 y 8 semanas después de la exposición, o bien en 1 o 2 semanas con las pruebas virales que recurren a las técnicas de polimerasa de reacción en cadena. A diferencia de la hepatitis B, los anticuerpos contra el VHC no son protectores, pero sirven como marcadores de la enfermedad[45].

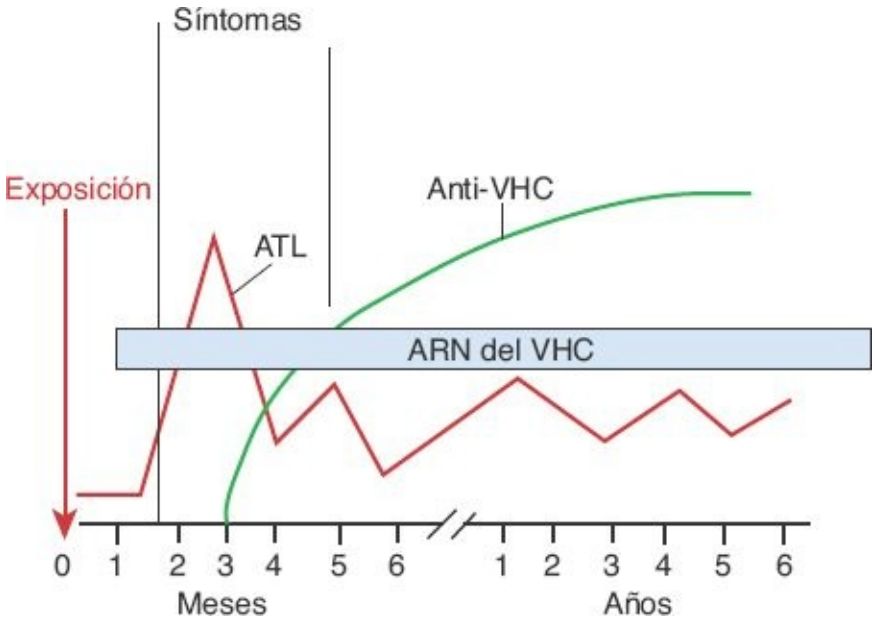


FIGURA 46-11 • Secuencia de cambios serológicos en la hepatitis C crónica, con persistencia del ARN del VHC y exacerbaciones y remisiones de los síntomas clínicos, indicados por los cambios de las concentraciones séricas de ATL.

Hepatitis D y E

El virus de la hepatitis D, de la familia *Deltaviridae*, es el único virus de ARN del género[34]. Es incompleto, en el sentido de que requiere la asistencia del VHB para poder multiplicarse[48]. Puede inducir hepatitis aguda o crónica. La infección depende de la presencia de infección concurrente por VHB; de manera específica, la presencia de HBsAg[33]. La hepatitis D aguda tiene 2 variantes: la coinfección primaria, que se presenta de manera simultánea a un cuadro de hepatitis B aguda, y la sobreinfección, en la que la hepatitis D se sobrepone a una hepatitis B crónica[34]. El factor δ con frecuencia incrementa la gravedad de la infección por VHB. Puede convertir una infección leve por VHB en una hepatitis fulminante grave, inducir hepatitis aguda en portadores asintomáticos o incrementar la tendencia de evolución a la hepatitis crónica y la cirrosis.

Las vías de transmisión de la hepatitis D son similares a las de la hepatitis B. En Estados Unidos, la infección se restringe en gran medida a personas con riesgo elevado de presentar infección por VHB, en específico los usuarios de drogas inyectables. El riesgo más alto se identifica en portadores de VHB. Estas personas deben ser informadas sobre los riesgos de la sobreinfección por VHD.

La hepatitis D se diagnostica mediante la detección de anticuerpos contra

VHD (anti-VHD) en el suero o de ARN de VHD en el suero. Se carece de tratamiento específico para la enfermedad. Dado que la infección se vincula con la hepatitis B, la infección por hepatitis D debe iniciar con la prevención de la hepatitis B mediante la vacunación.

El VHE es un virus de ARN de una sola cadena que carece de cubierta. Se transmite por vía orofecal y genera manifestaciones de hepatitis aguda similares a las de la hepatitis A. El virus con el genotipo 3 se ha vinculado con la infección crónica por VHE. Los receptores de trasplante de órgano sólido, la infección por VIH, la quimioterapia y las condiciones hematológicas se han identificado junto con variantes crónicas de la enfermedad[49, 50]. La característica distintiva del VHE es su tasa de mortalidad elevada. En regiones como el sur de Asia, donde la enfermedad muestra prevalencia considerable, la tasa de mortalidad en mujeres embarazadas es del 51%, debido al desarrollo de hepatitis fulminante[51]. En Estados Unidos, los casos informados afectan a personas que en fecha reciente visitaron un área endémica. Los individuos sin antecedente de viaje se afectan en casos muy poco frecuentes[52].

Hepatitis viral crónica

La hepatitis crónica se define como una reacción inflamatoria crónica del hígado con más de 3 a 6 meses de duración. Se determina por la persistencia de concentraciones elevadas de aminotransferasas séricas y hallazgos histológicos característicos en la biopsia hepática. Las características clínicas de la hepatitis viral crónica son muy variables y no predicen la evolución. Los síntomas más frecuentes son fatiga, malestar general, pérdida del apetito y episodios ocasionales de ictericia. La elevación en las concentraciones de las aminotransferasas en el suero depende del nivel de actividad de la enfermedad.

La hepatitis viral crónica es la causa principal de hepatopatía crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular en el mundo, y en la actualidad ocupa el primer lugar entre las causas que obligan a recurrir al trasplante hepático en el adulto[53]. Entre los virus hepatotrópicos, sólo 3 se reconocen como causantes de hepatitis crónica, VHB, VHC y VHD. La hepatitis B, que en comparación con la hepatitis C tiene menos probabilidad de convertirse en una infección crónica, genera entre el 5% y el 10% de los casos de hepatopatía crónica y cirrosis en Estados Unidos[53]. Se caracteriza por la persistencia del ADN del VHB y, por lo general, del HBeAg en el suero, que señalan la multiplicación viral activa. Muchas personas se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico, y el primer signo de infección es la elevación en las concentraciones de aminotransferasas en el suero. La infección crónica por

hepatitis D depende de la infección concurrente por VHB.

La hepatitis B crónica genera la mayoría de los casos de hepatitis viral crónica. La infección por VHC se vuelve crónica en el 60% al 85% de los pacientes[42]. La infección crónica por VHC con frecuencia mantiene una intensidad baja durante varios años, mientras destruye de manera silenciosa las células hepáticas. Casi todas las personas con hepatitis C crónica se encuentran asintomáticas, y el diagnóstico suele establecerse tras la detección de concentraciones elevadas de aminotransferasas en el suero, o por referencias de fatiga o debilidad inespecíficas. Debido a que la evolución de la hepatitis C aguda es a menudo leve, muchas personas no recuerdan los episodios de la infección aguda.

Tratamiento. No existen estrategias terapéuicas simples y efectivas para la hepatitis viral crónica. Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la infección crónica por VHB incluyen los interferones (2α-interferón recombinante y peginterferón) y los fármacos antirretrovirales análogos nucleótidos y nucleósidos (lamivudina, entecavir y tenofovir)[34, 53]. Las personas con multiplicación viral activa pueden recibir tratamiento con interferón (α-2a-interferón pegilado). Los peginterferones tienen una semivida prolongada en el suero y se administran una vez a la semana[34]. El 50% de las personas tratadas responde con una normalización sostenida en las concentraciones de enzimas hepáticas, la desaparición del HBeAg y el ADN del VHB del suero, la aparición de anti-HBe y una mejoría en la sobrevivencia[53]. Los análogos nucleósidos y nucleótidos pueden utilizarse como alternativa al interferón para el tratamiento de la infección crónica por VHB y se toleran mejor. La lamivudina puede administrarse por vía oral y suele ser bien tolerada; no obstante, se relaciona con una tasa más alta de resistencia viral, una tasa más baja de respuesta duradera y una mayor necesidad de tratamiento prolongado, en comparación con el interferón. El entecavir, otro análogo nucleósido, puede usarse para el tratamiento de personas con resistencia a la lamivudina o cirrosis. El tenofovir, un medicamento empleado para el tratamiento de la infección por VIH, también tiene actividad considerable contra el VHB. Otros medicamentos antivirales se encuentran en estudio y es probable que se investiguen estrategias que recurren a fármacos múltiples. En personas con hepatitis D concurente, el tratamiento con interferón puede inducir la normalización en las concentraciones de aminotransferasas, un mejoramiento histológico y la eliminación del ARN del VHD del suero en cerca del 50% de los casos, pero es frecuente la recaída una vez que se suspende el tratamiento[53]. La lamivudina no es efectiva en la

hepatitis D crónica.

El tratamiento actual para las personas que no han sido tratadas por hepatitis C crónica es una combinación de las nuevas variantes pegiladas del interferón (2b-α o 2a-α) combinado con ribavirina (un análogo nucleósido)[53]. El tratamiento con peginterferón y ribavirina es costoso y sus efectos colaterales, que incluyen síntomas similares a la influenza, son casi universales. Los efectos colaterales más graves, entre otros los síntomas psiquiátricos (depresión), la disfunción tiroidea y la depresión de la médula ósea, son menos frecuentes[53]. Si bien casi todas las personas con infección por VHC son candidatas para el tratamiento, muchas tienen otros problemas de salud que constituyen contraindicaciones a éste.

El trasplante hepático es una opción terapéutica para la hepatopatía en fase terminal debida a la hepatitis viral. Ha tenido más éxito en individuos con hepatitis C que en aquellos que padecen hepatitis B. Si bien es frecuente que el injerto se reinfecte, la enfermedad parece evolucionar con más lentitud.

Hepatitis autoinmunitaria

Es una variante grave de hepatitis crónica de origen desconocido; se relaciona con hepatitis de interfase, autoanticuerpos circulantes e hipergammaglobulinemia[54]. Si bien el trastorno suele identificarse en mujeres jóvenes, puede presentarse en personas de ambos sexos y a cualquier edad[55].

Las observaciones clínicas y de laboratorio llevaron a la hipótesis de que la hepatitis autoinmunitaria es un trastorno multifactorial, con factores genéticos y ambientales que desempeñan papeles importantes. La mayor parte del conocimiento sobre la genética del trastorno deriva de los genes del antígeno leucocitario humano (ALH) que residen en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. Los factores ambientales que, se asume, inducen hepatitis autoinmunitaria no se han identificado, pero incluyen virus y químicos.

Existen 2 tipos distintos de hepatitis autoinmunitaria. La hepatitis autoinmunitaria tipo I, la variante más común del trastorno, se caracteriza por un incremento en las concentraciones de autoanticuerpos dirigidos contra el músculo liso y el núcleo. Alrededor del 78% de los casos se presenta en mujeres y el 38% de los afectados padece otros trastornos autoinmunitarios[55]. La susceptibilidad a la hepatitis autoinmunitaria tipo I depende sobre todo del gen *HLA-DRB1*[56]. La hepatitis autoinmunitaria tipo II se presenta de manera especial en niños de 2 a 14 años y se caracteriza por la presencia de

anticuerpos contra los microsomas del hígado y el riñón, y el citosol hepático. Con frecuencia, el trastorno se acompaña de otras enfermedades autoinmunitarias, sobre todo, diabetes mellitus tipo 1, vitiligo y tiroiditis[56]. El componente genético de este tipo de hepatitis autoinmunitaria se encuentra menos bien definido.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del trastorno cubren un espectro que se extiende de la ausencia de síntomas aparentes hasta los signos propios de la hepatopatía inflamatoria o la cirrosis[55]. La exploración física pudiera no revelar anomalías, pero también puede permitir la detección de hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y datos de hepatopatía crónica. En los casos asintomáticos es posible descubrir el trastorno al identificar, en suero, concentraciones anómalas de enzimas durante la práctica de pruebas para vigilancia de rutina.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico diferencial incluye las medidas para excluir otras causas de hepatopatía, entre otras, hepatitis B y C. Un hallazgo característico de laboratorio es la elevación marcada de las gammaglobulinas en el suero. La biopsia se utiliza para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de elección para este tipo de hepatitis lo constituyen los corticoesteroides y los fármacos inmunosupresores. Si bien algunas personas permanecen en remisión una vez que se suspende el tratamiento, la mayoría requiere tratamiento para mantenimiento a largo plazo. El trasplante hepático puede ser necesario en individuos resistentes o con intolerancia al tratamiento inmunosupresor, y en quienes se desarrolla hepatopatía en fase terminal.

Trastornos biliares intrahepáticos

Las enfermedades biliares intrahepáticas alteran el flujo de bilis en el hígado, con lo que generan colestasis y cirrosis biliar. Entre las causas de la enfermedad biliar intrahepática se encuentran la cirrosis biliar primaria y la cirrosis biliar secundaria.

Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica del hígado; se caracteriza por la destrucción autoinmunitaria de los conductos biliares

intralobares, e induce colestasis[57]. El trastorno se identifica con más frecuencia en mujeres de 40 a 60 años de edad. Se detectan casos familiares en padres e hijos, y entre hermanos. Sin embargo, a diferencia de otros trastornos autoinmunitarios, hay una relación escasa, en caso de existir, con algún alelo específico del MHC. Además, con la posible excepción de un riesgo más alto referido en cuanto a la presencia de un polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D, no existen factores genéticos claros que influyan sobre la enfermedad. Al igual que con otros trastornos autoinmunitarios, los posibles desencadenantes ambientales incluyen elementos infecciosos y químicos.

Manifestaciones clínicas. El trastorno se caracteriza por la cicatrización y la destrucción de inicio insidioso y progresivo del tejido hepático. El hígado aumenta su tamaño y adquiere una tonalidad verdosa debido a la bilis acumulada. Los síntomas más tempranos son el prurito inexplicable, la pérdida ponderal y la fatiga; tras éstos se desarrollan coluria y acolia. La osteoporosis se presenta en el 51% de las mujeres[58]. La ictericia es una manifestación tardía del trastorno, al igual que otros signos de insuficiencia hepática. Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina son altas en personas con cirrosis biliar primaria.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se establece cuando la persona tiene 2 de los 3 signos y síntomas siguientes: destrucción de los conductos biliares y presencia de colangitis no supurativa en la biopsia hepática; colestasis con elevación de la fosfatasa alcalina durante por lo menos 6 meses, y presencia de anticuerpos antimitocondriales en las pruebas en sangre[59].

El tratamiento es en gran medida sintomático. El ácido ursodesoxicólico (ursodiol), el único fármaco autorizado para el tratamiento de la CBP, incrementa el flujo biliar, disminuye la toxicidad de los contenidos biliares y, se ha probado, reduce la ve lo ci dad de deterioro clínico. La colestiramina, un fármaco quelante de ácidos biliares, pudiera resultar benéfica para el manejo del prurito. La colchicina, que actúa para impedir la migración leucocitaria y la fagocitosis, y el metotrexate, un medicamento con propiedades inmunosupresoras, también han generado beneficios en términos del alivio sintomático. Se ha demostrado que los corticoesteroides mejoran la histología hepática y las pruebas de función hepáticas en suero, pero conllevan efectos colaterales graves a largo plazo[60]. El trasplante hepático sigue siendo el único tratamiento para la enfermedad avanzada[60]. La CBP no reincide tras el trasplante hepático si se implementa una inmunosupresión apropiada.

Cirrosis biliar secundaria

La cirrosis biliar secundaria deriva de la obstrucción prolongada del árbol biliar extrahepático. La causa más frecuente es la colelitiasis. Otras causas son las neoplasias malignas del árbol biliar o la cabeza del páncreas, así como las estenosis del conducto biliar común inducidas por procedimientos quirúrgicos previos. La cirrosis biliar extrahepática pudiera mejorar con procedimientos quirúrgicos diseñados para aliviar la obstrucción.

Hepatopatía inducida por alcohol

El espectro de la hepatopatía alcohólica incluye al hígado graso, la hepatitis alcohólica y la cirrosis. La mayoría de las muertes por cirrosis alcohólica puede atribuirse a insuficiencia hepática, hemorragia de las várices esofágicas o insuficiencia renal. Se calcula que existen alrededor de 14 millones de alcohólicos en Estados Unidos. Cerca del 10% de los alcohólicos desarrolla cirrosis al persistir en el consumo abundante de alcohol[61].

Metabolismo del alcohol

El alcohol se absorbe con facilidad a partir del tubo gastrointestinal; es una de las pocas sustancias que puede absorberse a partir del estómago. Como sustancia, el alcohol ocupa un sitio entre un alimento y un fármaco. Aporta calorías, pero no puede degradarse o almacenarse como proteínas, grasas o carbohidratos. El metabolismo del alcohol aporta 7,1 kcal/g como alimento[62].

Entre el 80% y el 90% del alcohol que bebe una persona se metaboliza en el hígado. El resto se excreta por los pulmones, los riñones y la piel.

El metabolismo del alcohol (alcohol etílico o etanol) procede de manera simultánea por 2 vías: la del sistema de la deshidrogenasa alcohólica (DHasaA), que se ubica en el citoplasma de los hepatocitos, y la del sistema microsómico para oxidación del etanol (MEOS), que se ubica en el retículo endoplásmico[62,63]. Las vías de la DHasaA y el SMOE producen trastornos metabólicos y tóxicos específicos. Una tercera vía con menor importancia, la vía de la catalasa, que tiene lugar en los peroxisomas, es capaz de degradar el etanol en circunstancias inusuales[62].

La vía principal para el metabolismo del etanol implica a la DHasaA, una enzima que cataliza la conversión del alcohol en acetaldehído. En la oxidación del alcohol mediada por la DHasaA se obtienen tanto acetaldehído como hidrógeno. El hidrógeno (H^+) se transfiere al cofactor dinucleótido de nicotinamida adenina (DNA), que se convierte a su forma reducida (DNAH). El

acetaldehído formado pierde de nuevo hidrógeno y se metaboliza en acetato; gran parte de éste se libera al torrente sanguíneo. Como consecuencia, el metabolismo del etanol genera un exceso de DNAH, que, se piensa, contribuye al daño hepático que muchas veces acompaña al consumo excesivo de alcohol.

El DNA también es necesario para muchos otros procesos metabólicos, como el metabolismo del piruvato, el urato y los ácidos grasos. Puesto que el alcohol compite por el consumo del DNA, tiende a alterar otras funciones metabólicas del hígado. El consumo preferencial de DNA para el metabolismo del alcohol puede generar un aumento en la producción y la acumulación de ácido láctico en la sangre. Al reducirse la disponibilidad de DNA, el alcohol también compromete la capacidad del hígado para sintetizar glucosa a partir de aminoácidos y de otros precursores. Es posible el desarrollo de hipoglucemia inducida por alcohol cuando se presenta una ingesta excesiva durante los períodos de disminución de las reservas hepáticas de glucógeno.

La vía del SMOE, que se identifica en el retículo endoplásmico liso, genera acetaldehído y radicales libres. La ingesta prolongada y excesiva de alcohol da origen a la inducción enzimática y al aumento de la actividad del SMOE. Una de las enzimas más importantes del SMOE, miembro del sistema CYP P450, también oxida distintos compuestos adicionales, entre otros, varios fármacos (p. ej., acetaminofén e isoniazida), toxinas (p. ej., tetracloruro de carbono y halotano), las vitaminas A y D, y fármacos carcinógenos (p. ej., aflatoxina y nitrosaminas). El aumento en la actividad de este sistema favorece la susceptibilidad de los individuos que consumen alcohol en exceso a los efectos hepatotóxicos de otras sustancias.

Los productos finales del metabolismo del alcohol (p. ej., a acetaldehído y radicales libres) son responsables de distintas alteraciones metabólicas capaces de inducir daño hepático. El acetaldehído, por ejemplo, tiene efectos tóxicos múltiples sobre los hepatocitos y la función hepática. La edad y el sexo desempeñan un papel sobre el metabolismo del alcohol y la producción de metabolitos lesivos. El sistema de la DHasaA se deprime por la acción de la testosterona. Así, las mujeres tienden a producir mayores cantidades de acetaldehído y tienen mayor predisposición al daño hepático inducido por el alcohol que los varones[62]. La edad también parece afectar las capacidades para metabolismo del alcohol del hígado y la resistencia a los efectos hepatotóxicos. Por otra parte, los factores genéticos pueden influir sobre la intensidad de la hepatopatía inducida por alcohol. Existen isoenzimas múltiples de la DHasaA, cuyo polimorfismo genético se está estudiando desde la perspectiva de las implicaciones clínicas potenciales[62].

Hepatopatía alcohólica

El metabolismo del alcohol conduce al ataque químico contra ciertas membranas del hígado, pero se desconoce si el daño es causado por el acetaldehído o por otros metabolitos. Se sabe que el acetaldehído impide la actividad del sistema de transporte de electrones en las mitocondrias, responsable del metabolismo oxidativo y la generación de ATP; como consecuencia, los hidrogeniones que se generan en las mitocondrias se desvían para la síntesis de lípidos y las cetogénesis[63]. En los hepatocitos se identifican acumulaciones anómalas de estas sustancias (p. ej., hígado graso), al igual que en la sangre. La unión del acetaldehído a otras moléculas compromete la destoxificación de los radicales libres y la síntesis de proteínas. El acetaldehído también promueve la síntesis de colágeno y la fibrogénesis. La lesiones hepatocelulares tienden a tener mayor prevalencia en el área centrolobulillar que circunda la vena central, sitio en que se concentran las vías para el metabolismo del alcohol. Se trata de la región del lobulillo que tiene la tensión de oxígeno más baja; se cree que la concentración baja de oxígeno en esta área del hígado pudiera contribuir al daño.

La cantidad de alcohol que se requiere para producir hepatopatía crónica varía en gran medida, y depende de la complexión corporal, la edad, el sexo y el origen étnico; no obstante, el valor superior del intervalo se aproxima a 80 g por día durante 10 a 12 años[64]. Esta cantidad de alcohol puede consumirse en 240 ml de whisky de 86° (41% de alcohol), 2 botellas de vino o 6 envases de cerveza de 360 ml cada uno. Incluso una vez que se suspende el consumo de alcohol y éste se ha metabolizado, los procesos que dañan a los hepatocitos pueden continuar durante muchas semanas y meses. Los efectos clínicos y químicos con frecuencia empeoran antes de que la enfermedad se resuelva. La acumulación de grasa suele desaparecer en el transcurso de algunas semanas, y la colestasis y la inflamación también ceden al pasar el tiempo. Sin embargo, la fibrosis y la cicatrización persisten. Los lobulillos hepáticos se distorsionan al tiempo que se producen células hepáticas nuevas y generan nódulos.

Si bien el mecanismo por el que el alcohol ejerce sus efectos tóxicos en las estructuras hepáticas es de alguna manera incierto, los cambios que se desarrollan pueden dividirse en 3 fases: cambios grasos, hepatitis alcohólica y cirrosis[64].

El *hígado graso* se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos, condición que se denomina *esteatosis* (figura 46-12). El hígado adquiere un color amarillo y aumenta su volumen debido a la acumulación excesiva de grasa. La patogénesis del hígado graso no se comprende del todo

y pudiera variar según la cantidad de alcohol consumida, el contenido de grasas en la dieta, las reservas corporales de grasa, la condición hormonal y otros factores. Existe evidencia de que la ingestión de grandes cantidades de alcohol es capaz de inducir cambios propios del hígado graso, incluso con una dieta adecuada. Los cambios grasos que tienen lugar con la ingestión de alcohol no suelen generar síntomas y son reversibles una vez que el consumo de la sustancia se suspende.

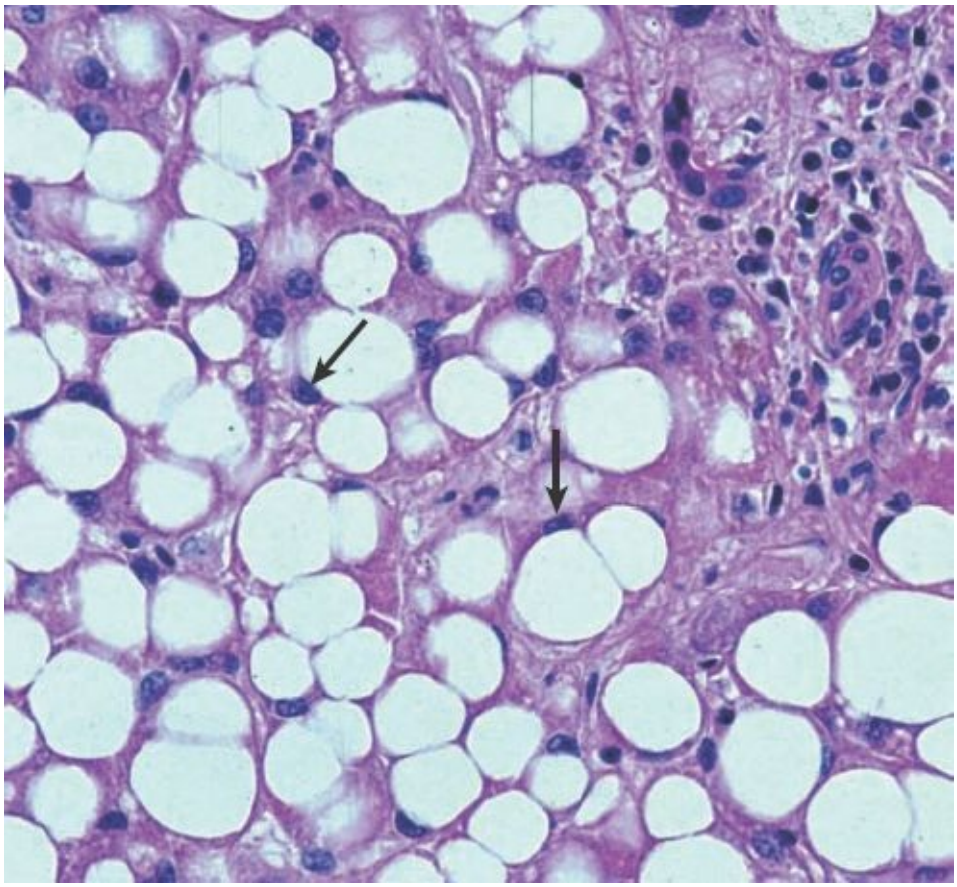


FIGURA 46-12 • Hígado graso alcohólico. Microfotografía que muestra que el citoplasma de casi todos los hepatocitos se encuentra distendido por grasa, que desplaza al núcleo hacia la periferia (flechas) (de Rubin E., Strayer D. (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 708). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven).

La *hepatitis alcohólica* es el estadio intermedio entre los cambios grasos y la cirrosis. Con frecuencia se observa después de un incremento abrupto en el consumo de alcohol y es común en los consumidores de alcohol. Una revisión reciente encontró que tiene una tasa de mortalidad aproximada del 34%[65]. La hepatitis alcohólica se caracteriza por inflamación y necrosis de los hepatocitos. Esta fase suele distinguirse por hipersensibilidad a la palpación

hepática, dolor, anorexia, náuseas, fiebre, ictericia, ascitis, insuficiencia hepática; aunque algunas personas pueden mantenerse asintomáticas. La condición siempre es grave y en ocasiones mortal. El pronóstico inmediato se correlaciona con la gravedad de la lesión a la célula hepática. En algunos casos, el trastorno evoluciona con rapidez hacia la insuficiencia hepática y la muerte. En personas que sobreviven y siguen bebiendo, la fase aguda es muchas veces seguida por una hepatitis alcohólica persistente, que evoluciona a cirrosis en cuestión de 1 o 2 años.

La cirrosis alcohólica es el resultado final de los episodios repetidos de lesión hepática relacionada con el consumo de alcohol y señala el inicio de la hepatopatía alcohólica de fase terminal. El aspecto macroscópico del hígado con cirrosis temprana se caracteriza por nódulos finos y uniformes en la superficie del órgano. De manera tradicional, la condición se ha denominado *cirrosis micronodular* o *de Laennec*. En la cirrosis más avanzada, los procesos de regeneración hacen que los nódulos crezcan y se vuelvan más irregulares en tamaño y configuración. Al tiempo que esto ocurre, los nódulos hacen que el hígado desarrolle lobulillos nuevos mediante la formación de tractos portales nuevos y canales venosos de flujo de salida. Los nódulos pueden comprimir las venas hepáticas, lo que aleja al flujo sanguíneo del hígado y genera hipertensión portal, desarrollo de cortocircuitos portosistémicos extrahepáticos y colestasis.

Hepatopatía grasa no alcohólica

El término *hepatopatía grasa no alcohólica* (HGNA) se debe a la disfunción metabólica que afecta al hígado. En Estados Unidos se trata de la variante más frecuente de hepatopatía crónica[10]. La condición puede variar desde la esteatosis simple (infiltración grasa del hígado) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (esteatosis con inflamación y necrosis de los hepatocitos). Si bien la esteatosis aislada no parece ser progresiva, alrededor del 10% al 15% de las personas con esteatohepatitis no alcohólica evoluciona a cirrosis[66]. La obesidad, la dia betes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico y la hi perlipide mia son factores que a menudo coexisten con la hepatopatía grasa. La enfermedad también se relaciona con otras anomalías nutricio nales, condiciones quirúrgicas, fármacos y exposición laboral a toxi nas. Tanto la pérdida ponderal rápida como la nutrición parenteral pudieran conducir a la HGNA. El puenteo yeyunoileal, un procedimiento quirúrgico que se utiliza para la pérdida ponderal, se ha abandonado en gran medida por esta causa.

Patogénesis. Se piensa que la patogénesis de la HGNA implica tanto la

acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos como la formación de radicales libres, de manera similar a lo que tiene lugar con el metabolismo del alcohol. Las anomalías metabólicas principales que conducen a la acumulación de lípidos se conocen poco, pero se piensa que incluyen alteraciones de las vías para la captación, síntesis, degradación y secreción de los lípidos hepáticos, como consecuencia de la resistencia a la insulina. La obesidad incrementa la síntesis de ácidos grasos libres y limita su oxidación. La diabetes mellitus tipo 2 o la resistencia a la insulina también aumentan la lipólisis en el tejido adiposo y la producción subsecuente de ácidos grasos libres[67]. Cuando se rebasa la capacidad del hígado para exportar los triglicéridos, los ácidos grasos excedentes contribuyen al desarrollo del hígado graso[67]. Tanto las cetonas como los ácidos grasos libres son inductores de las antes descritas enzimas CYP P450 de la vía del SMOE, lo que tiene como consecuencia la formación de radicales libres, entre otros, peróxido de hidrógeno y superóxido. A continuación tiene lugar una peroxidación anómala de los lípidos; le siguen la lesión directa a los hepatocitos, la liberación de productos colaterales tóxicos, inflamación y fibrosis.

Manifestaciones clínicas. La HGNA suele ser asintomática; no obstante, pueden existir fatiga y malestar en el cuadrante superior derecho del abdomen. Los hallazgos anómalos de laboratorio más comunes y con frecuencia únicos son la elevación leve o moderada en las concentraciones séricas de ATS, ATL o ambas. Otras anomalías, como hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina e hiperbilirrubinemia, pueden presentarse en personas con hepatopatía en fase cirrótica. Para el diagnóstico de la HGNA se requiere una biopsia hepática y excluir el alcohol como etiología del trastorno.

Tratamiento. El objetivo del tratamiento es reducir la velocidad de progresión de la HGNA y prevenir la enfermedad relacionada con el hígado. Tanto la pérdida ponderal como el ejercicio mejoran la resistencia a la insulina y se recomiendan a la par del tratamiento de los trastornos metabólicos asociados. Debe evitarse el consumo de alcohol. El avance de la enfermedad es lento, y la magnitud de la morbilidad y la mortalidad que se relacionan con ella es incierta. Un estudio reciente demostró que la administración de estatinas y antioxidantes, como vitaminas A y E, ha sido efectiva para reducir el riesgo de desarrollar esteatosis hepática en pacientes con HGNA[68]. El trasplante hepático es una alternativa para algunos individuos con hepatopatía en fase terminal, pero la HGNA puede reincidir hasta en el 39% de los receptores de trasplante hepático[69].

Cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática

Cirrosis

La cirrosis representa la fase terminal de la hepatopatía crónica, en la que gran parte del tejido hepático funcional ha sido sustituido por tejido fibroso. Si bien suele relacionarse con el alcoholismo, puede desarrollarse durante la evolución de otros trastornos, como la hepatitis viral, las reacciones tóxicas por medicamentos y químicos, la obstrucción biliar y la HGNA. La cirrosis también acompaña a trastornos metabólicos que inducen el depósito de minerales en el hígado, como la hemocromatosis (es decir, depósito de hierro) y la enfermedad de Wilson (es decir, depósito de cobre).

La cirrosis se caracteriza por una fibrosis difusa y la conversión de la arquitectura hepática normal en nódulos que contienen hepatocitos en proliferación circundados por fibrosis. La formación de los nódulos, que varían en tamaño desde los muy pequeños (<3 mm, micronódulos) hasta los grandes (varios centímetros, macronódulos), representa un eq uilibrio entre la actividad de regeneración y la cicatrización constrictiva[10]. El tejido fibroso que reemplaza al tejido hepático con funcionamiento normal forma bandas constrictivas que interrumpen el flujo en los sistemas de canales vasculares y de conductos biliares del hígado. El compromiso de los canales vasculares predispone a la hipertensión portal y sus complicaciones, a la obstrucción de los canales biliares y la exposición a los efectos destructivos de la estasia biliar, así como a la pérdida de los hepatocitos, lo que conduce a la insuficiencia hepática.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la cirrosis son variables, desde la hepatomegalia asintomática hasta la insuficiencia hepática (figura 46-13). Por lo regular no existen síntomas hasta que el trastorno se encuentra muy avanzado[10]. Los signos y síntomas más frecuentes son la pérdida ponderal (en ocasiones enmascarada por la ascitis), la debilidad y la anorexia. Es frecuente la diarrea, aunque algunas personas pueden referir constipación. La hepatomegalia y la ictericia también son signos comunes de cirrosis. Puede existir dolor abdominal por el crecimiento hepático o la distensión de la cápsula de Glisson. Este dolor se localiza en la región epigástrica o en el cuadrante superior derecho, y se describe como sordo, opresivo y generador de una sensación de plenitud.

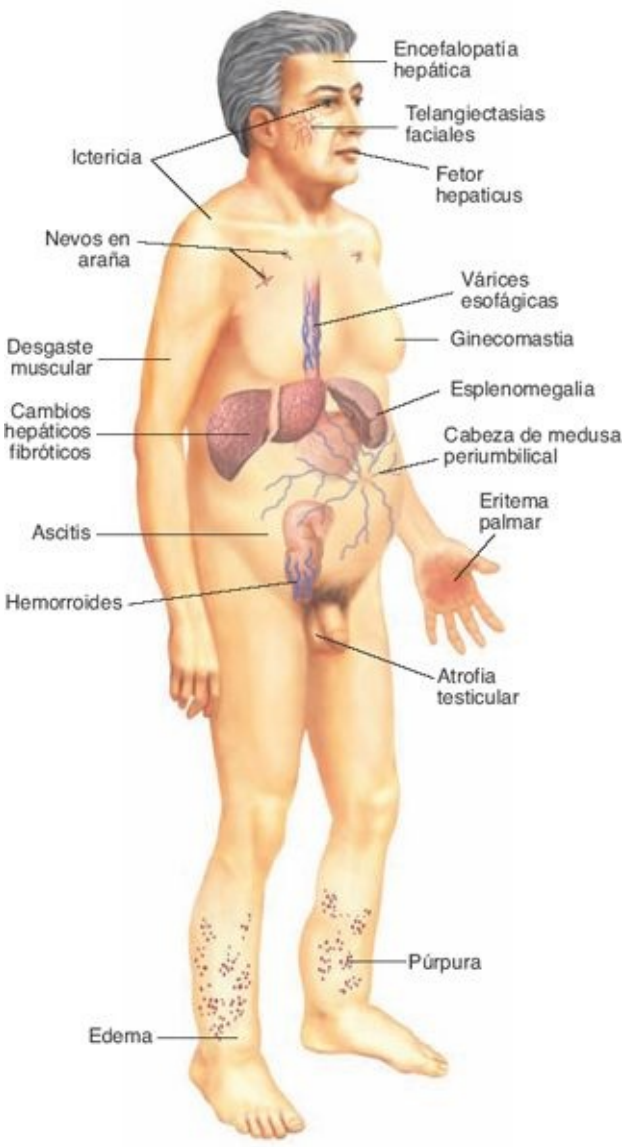


FIGURA 46-13 • Manifestaciones clínicas de la cirrosis.

Las manifestaciones tardías de la cirrosis se vinculan con la hipertensión portal y la insuficiencia de los hepatocitos. Esplenomegalia, ascitis y cortocircuitos portosistémicos (es decir, várices esofágicas, hemorroides y cabeza de medusa) derivan de la hipertensión portal[10]. Otras complicaciones incluyen la hemorragia por disminución de los factores de la coagulación, la trombocitopenia secundaria a la esplenomegalia, ginecomastia y distribución ginecoide del vello púbico en el varón por efecto de la atrofia testicular, angiomas en araña, eritema palmar y encefalopatía, con asterixis y signos neurológicos.

Hipertensión portal

Se caracteriza por el aumento de la resistencia al flujo en el sistema venoso portal y una presión sostenida en la vena porta. Por lo regular, la sangre venosa que regresa hacia el corazón desde los órganos abdominales se conjunta en la vena porta y viaja por el hígado antes de ingresar a la vena cava. La hipertensión portal puede derivar de distintas condiciones que incrementan la resistencia al flujo sanguíneo hepático, entre otras, obstrucciones prehepáticas, poshepáticas e intrahepáticas (casos en que el término *hepático* hace referencia a los lobulillos hepáticos y no a todo el hígado). Las causas prehepáticas de hipertensión portal incluyen la trombosis de la vena porta y la compresión externa por cáncer o adenomegalias, que generan obstrucción de la vena porta antes de que ingrese al hígado.

La obstrucción poshepática se refiere a cualquier obstrucción al flujo sanguíneo por las venas hepáticas más allá de los lobulillos hepáticos, ya sea dentro del hígado o en algún punto distal. Se debe a condiciones como la trombosis de las venas hepáticas, la enfermedad venooclusiva, y a la insuficiencia cardíaca derecha grave que impide el flujo de salida de la sangre venosa del hígado. El *síndrome de Budd-Chiari* alude a la enfermedad hepática congestiva secundaria a la oclusión de venas hepáticas múltiples o a la porción hepática de la vena cava inferior[10]. La causa principal del síndrome de Budd-Chiari es la trombosis de las venas hepáticas, en asociación con distintos trastornos, como la policitemia vera, los estados de hipercoagulabilidad relacionados con los tumores malignos, el embarazo, la infección bacteriana, la enfermedad metastásica hepática y el traumatismo. El *síndrome de obstrucción sinusoidal* o *enfermedad venooclusiva hepática* es una variante del síndrome de Budd-Chiari, que la mayoría de las veces se identifica en personas tratadas con ciertos fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer, la radiación hepática o el trasplante de médula ósea[70, 71].

Las etiologías intrahepáticas de hipertensión portal incluyen condiciones que inducen la obstrucción del flujo sanguíneo dentro del hígado. En la cirrosis alcohólica, que es la causa principal de hipertensión portal, bandas de tejido fibroso y nódulos fibrosos distorsionan la arquitectura del hígado y aumentan la resistencia al flujo sanguíneo portal, lo que conduce a la hipertensión portal.

Las complicaciones de la hipertensión portal derivan del aumento de la presión y la dilatación de los canales venosos ubicados en un punto proximal a la obstrucción (figura 46-14). Además, se abren canales colaterales que conectan a la circulación portal con la circulación sistémica. Las

complicaciones principales del aumento de la presión en la vena porta y la apertura de los canales colaterales son la ascitis, esplenomegalia, encefalopatía hepática y la formación de cortocircuitos portosistémicos, con hemorragia a partir de las várices esofágicas[10].

PUNTOS CLAVE

HIPERTENSIÓN PORTAL

- El flujo venoso del tubo gastrointestinal fluye por la vena porta y transita por el hígado antes de llegar a la circulación venosa general.
- La obstrucción al flujo sanguíneo en la vena porta genera un incremento de la presión hidrostática dentro de los capilares peritoneales, lo que contribuye al desarrollo de la ascitis, la ingurgitación esplénica con secuestro y destrucción de células hemáticas y plaquetas, y la desviación de la sangre hacia canales venosos colaterales, que da origen a varicosidades en las venas hemorroidales y esofágicas.

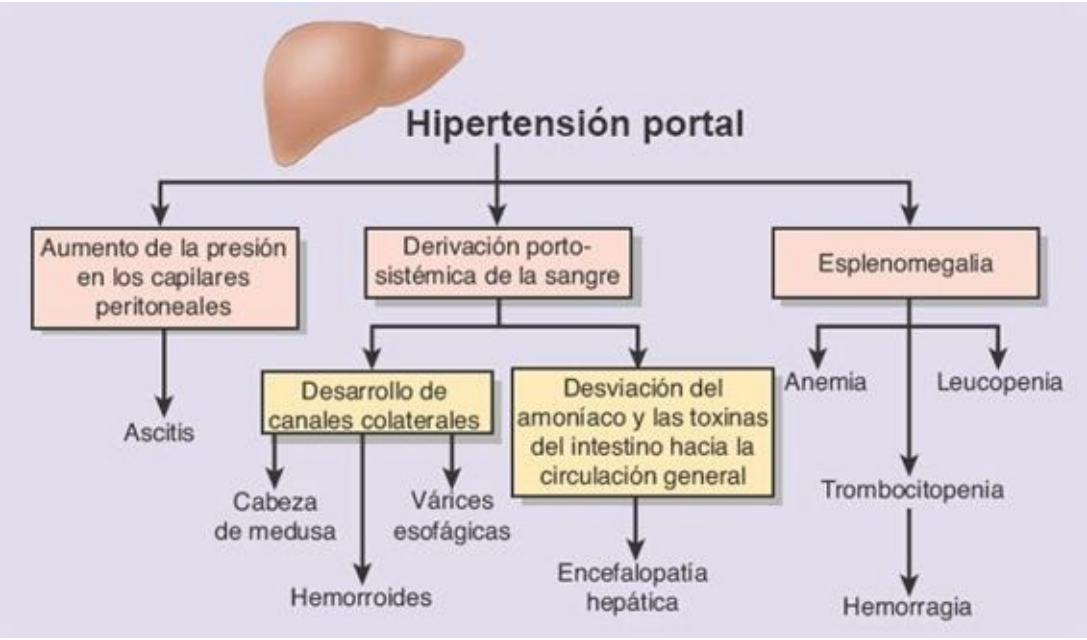


FIGURA 46-14 • Mecanismos de la disfunción hepática relacionada con la hipertensión portal.

Ascitis. Se presenta cuando se incrementa la cantidad del líquido en la cavidad

peritoneal, y constituye una manifestación de fase tardía de la cirrosis y la hipertensión portal[72].

No es raro que las personas con cirrosis avanzada presenten una acumulación de 15 L o más de líquido ascítico. Estos individuos con frecuencia experimentan malestar abdominal, disnea e insomnio. También pueden cursar con dificultad para caminar o vivir en forma independiente.

Si bien los mecanismos responsables del desarrollo de la ascitis no se comprenden en su totalidad, varios factores parecen contribuir a la acumulación del líquido, entre otros, el aumento de la presión capilar secundario a hipertensión portal y obstrucción al flujo venoso a través del hígado, la retención de sal y agua en el riñón, y la disminución de la presión coloidosmótica debida a la síntesis de albúmina en el hígado. La disminución del volumen sanguíneo (es decir, la teoría del llenado por debajo de lo óptimo) y el volumen sanguíneo excesivo (es decir, la teoría del llenado excesivo) se han utilizado para explicar el incremento de la retención de sal y agua en el riñón. De acuerdo con la teoría del llenado por debajo de lo óptimo, la contracción del volumen sanguíneo efectivo constituye una señal aferente que hace que el riñón retenga sal y agua. El volumen sanguíneo efectivo puede disminuir debido a la pérdida de líquido hacia el interior de la cavidad peritoneal o como consecuencia de la vasodilatación inducida por la presencia de sustancias vasodilatadoras circulantes. La teoría del llenado excesivo propone que el suceso inicial para el desarrollo de la ascitis es la retención renal de sal y agua generada por trastornos que afectan al hígado mismo. Éstos incluyen la incapacidad del hígado para metabolizar la aldosterona, lo que genera un incremento en la retención de sal y agua en el riñón. Otro factor que podría tiene probabilidad de contribuir a la patogénesis de la ascitis es la disminución de la presión coloidosmótica, que limita la reabsorción del líquido a partir de la cavidad peritoneal.

El tratamiento de la ascitis suele concentrarse en la restricción de la dieta de sodio y la administración de diuréticos. También pudiera resultar necesario restringir el consumo de agua. Debido a las muchas limitaciones en torno a la restricción del sodio, el consumo de diuréticos se ha convertido en la base del tratamiento. Se utilizan 2 clases de diuréticos: uno que actúa sobre la porción distal de la nefrona para inhibir la reabsorción de sodio dependiente de aldosterona, y un diurético de asa, como la furosemida. Con frecuencia se administran complementos de potasio por vía oral para prevenir la hipopotasemia. La postura erecta se relaciona con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona; por ende, el reposo en cama podría

recomendarse en personas con grandes cantidades de ascitis[73]. La paracentesis de volumen alto (extracción de 5 L o más de líquido ascítico) puede realizarse en quienes presentan ascitis masiva y compromiso pulmonar. Dado que la eliminación del líquido genera una disminución del volumen intravascu lar, junto con un aumento en la actividad de la renina en el plasma y la reabsorción de sodio y agua mediada por aldosterona en los riñones, suele administrarse un expansor de volumen como la albúmina, para mantener el volumen circulante efectivo[74]. En pacientes con ascitis resistente es posible colocar una derivación transyugular intrahepática portosistémica (DTIP)[74].

La *peritonitis bacteriana espontánea* es una complicación que se observa en personas con cirrosis y ascitis. La infección es grave y conlleva una tasa de mortalidad elevada, incluso si recibe tratamiento con antibióticos. Se presume que el líquido peritoneal sufre la siembra de bacterias a partir de la sangre o la linfa, o por el paso de éstas a través de la pared intestinal.

Su sintomatología incluye fiebre, alteración del estado mental y dolor abdominal. Otros síntomas que pueden presentarse son agravamiento de la encefalopatía hepática, diarrea, hipotermia y *shock*. Se diagnostica con un conteo de neutrófilos de 250 células/mm^3 o más en el líquido ascítico[75].

Esplenomegalia. En la hipertensión portal, el bazo aumenta de tamaño en forma progresiva por efecto de la derivación de la sangre hacia la vena esplénica. El bazo distendido a menudo da origen al secuestro de un número significativo de elementos de la sangre, con el desarrollo de un síndrome conocido como hiperesplenismo, el que se caracteriza por una disminución del período de vida de todos los elementos formes de la sangre y una reducción subsecuente de sus cifras, lo que determina anemia, trombocitopenia y leucopenia[75]. Se cree que esta disminución se debe al aumento de la velocidad de eliminación que resulta del tiempo de tránsito prolongado a través del bazo crecido.

Cortocircuitos portosistémicos. Con la obstrucción gradual del flujo venoso o en el hígado, la presión en la vena porta aumenta y se desarrollan grandes vías colaterales entre las venas porta y las sistémicas que irrigan las regiones inferiores del recto y el esófago, así como las venas umbilicales del ligamento falciforme que se inserta en la pared anterior del abdomen. Las colaterales que existen entre las venas ilíacas inferior e interna pueden dar origen a hemorroides. En algunas personas, la vena umbilical fetal no se encuentra del todo obliterada; forma un canal en la pared abdominal anterior. Las venas dilatadas en torno al ombligo se denominan *cabeza de medusa*[76]. También es

posible el desarrollo de cortocircuitos portopulmonares, que permiten que la sangre evite pasar por los capilares pulmonares, lo que interfiere con la oxigenación hemática y provoca a cianosis.

Desde la perspectiva clínica, los canales colaterales más importantes son los que conectan a las venas porta y las coronarias estomáquicas, que conducen a la reversión del flujo y a la formación de várices de pared delgada en la submucosa del esófago (figura 46-15)[77]. Estas *várices esofágicas* de pared delgada se encuentran en riesgo de ruptura, fenómeno que genera hemorragia masiva, en ocasiones mortal. El compromiso para la sín tesis hepática de factores de coagulación y la disminución en las concentraciones plaquetarias (es decir, trombocitopenia) que son consecuencia de la esplenomegalia pueden complicar aún más el control de la hemorragia esofágica. Las várices esofágicas se desarrollan en el 5% al 15% de las personas con cirrosis, y alrededor del 33% de éstas presenta hemorragia varicosa[77].

El tratamiento de la hipertensión portal y las várices esofágicas se dirige a la prevención de la hemorragia inicial, el control de la hemorragia aguda y la prevención de la hemorragia recurrente. El tratamiento farmacológico se utiliza para reducir la presión venosa portal y prevenir la hemorragia inicial. Con este propósito, es común el consumo de fármacos bloqueadores β-adrenérgicos (p. ej., propranolol). Estos medicamentos reducen la presión venosa portal al disminuir el flujo sanguíneo esplácnico y con ello limitar el flujo de sangre a través de los canales colaterales.

Existen varios métodos para controlar la hemorragia aguda, entre otros, la administración de octreótido o vasopresina, el taponamiento con balón, la escleroterapia endoscópica, la ligadura vascular y la transección esofágica. El octreótido, un análogo sintético de acción prolongada de la somatostatina, reduce el flujo sanguíneo esplácnico y hepático, así como las presiones portales en pacientes con cirrosis. La vasopresina, una hormona del lóbulo posterior de la hipófisis, es un vasoconstrictor no selectivo, que tiene potencial de generar efectos colaterales indeseables, por lo que su consumo es limitado[78].

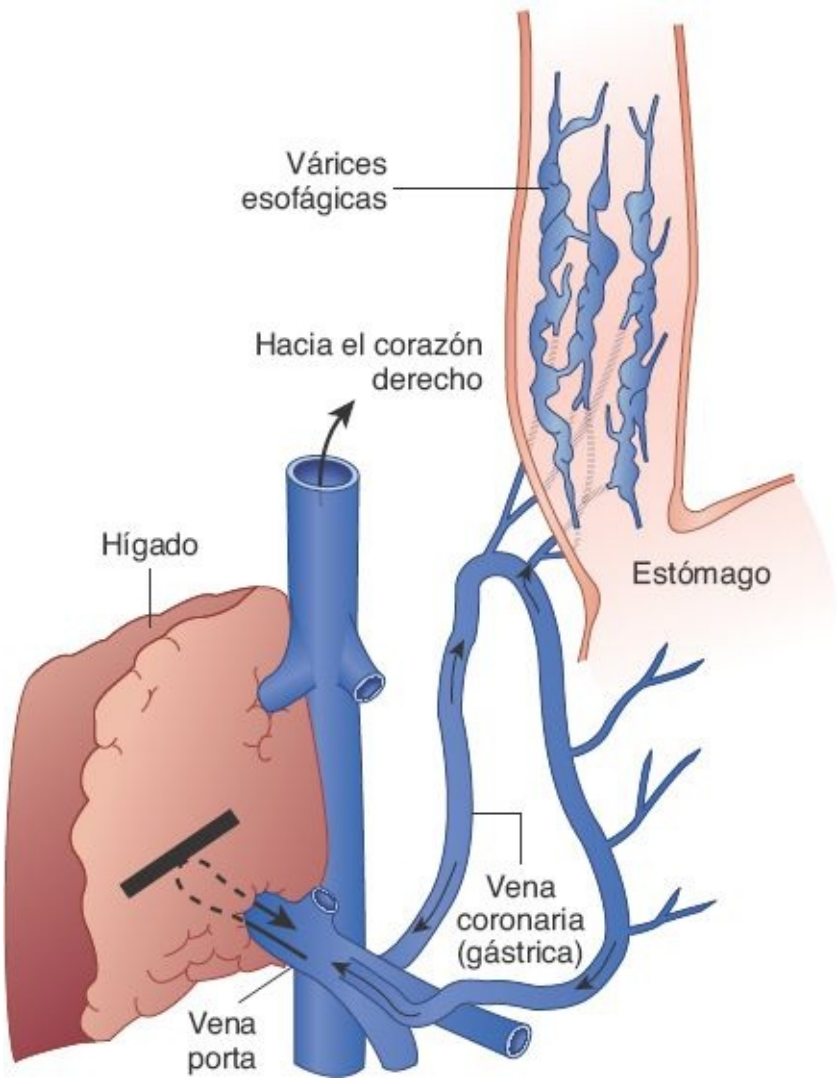


FIGURA 46-15 • Obstrucción al flujo sanguíneo en la circulación portal, con hipertensión portal y desviación del flujo sanguíneo hacia otros canales venosos, lo que incluye las venas gástricas y las esofágicas.

Toda vez que el octreótido produce menos efectos colaterales y parece ser más efectivo que la vasopresina, se ha convertido en el medicamento de elección para el manejo farmacológico de la hemorragia varicosa aguda[78]. El taponamiento con balón permite la compresión de las várices y se logra por medio de la inserción de una sonda con un balón inflable gástrico y otro esofágico. Una vez que la sonda se inserta, se inflan los balones; el balón esofágico comprime las várices esofágicas sangrantes, en tanto que el balón gástrico ayuda a mantener la sonda en posición. Durante la escleroterapia endoscópica se aplica en las várices una inyección con una solución esclerosante que oblitera el lumen vascular.

La prevención de la hemorragia recurrente se concentra en la disminución de la presión venosa portal y en la desviación del flujo sanguíneo, para alejarlo de los canales colaterales sensibles de ruptura. Pueden utilizarse 2 procedimientos con este propósito: la construcción quirúrgica de un cortocircuito portosistémico o la colocación de una DTIP. Los procedimientos para formación de *cortocircuitos portosistémicos quirúrgicos* implican la creación de una abertura entre la vena porta y una vena sistémica. Estos cortocircuitos conllevan tasas de complicaciones considerables, y la DTIP se ha convertido en el tratamiento preferido para el manejo de la hipertensión portal resistente. El procedimiento de la DTIP implica la inserción de una endoprótesis metálica expansible entre una ramificación de la vena hepática y la vena por ta, mediante el empleo de un catéter que se inserta a través de la vena yugular interna. Una limitación del procedimiento es que en la ma yoría de los casos, al pasar el tiempo se desarrollan estenosis y trombosis de la endoprótesis, lo que implica el riesgo de recurrencia del sangrado. Una complicación que se vincula con la formación de un cortocircuito portosistémico es la encefalopatía hepática que, se cree, se desarrolla cuando el amoníaco y otras sustancias nefrotóxicas derivadas de intestino pasan directamente hacia la circulación sistémica sin pasar por el hígado.

Insuficiencia hepática

La complicación clínica más grave de la hepatopatía es la insuficiencia hepática. Puede ser resultado de una destrucción súbita y masiva del hígado, como en el caso de la hepatitis fulminante, o derivar de un daño progresivo al órgano, como en la cirrosis alcohólica. Independientemente de la causa, el 80% al 90% de la capacidad funcional del hígado debe perderse para que se presente insuficiencia hepática[10]. En muchos casos, los efectos de descompensación progresiva de la enfermedad se aceleran por condiciones intercurrentes, como hemorragia gastrointestinal, infección sistémica, trastornos electrolíticos o afecciones sobrepuestas como la insuficiencia cardíaca.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la insuficiencia hepática corresponden a las distintas funciones de síntesis, almacenamiento, metabolismo y eliminación del hígado (figura 46-16). El *fetor hepaticus* hace referencia a un olor a humedad y dulzón del aliento de la persona con insuficiencia hepática avanzada; es consecuencia de los productos colaterales del metabolismo de las bacterias intestinales[10].

Trastornos hematológicos. La insuficiencia hepática puede inducir anemia, trombocitopenia, defectos de la coagulación y leucopenia. La anemia pudiera deberse a la pérdida hemática, a una destrucción excesiva de eritrocitos o al compromiso de la formación de esas células. Una insuficiencia de ácido fólico puede determinar la presencia de anemia megaloblástica grave. Los cambios en la composición lipídica de la membrana de los eritrocitos favorecen la hemólisis. Puesto que los factores V, VII, IX y X, la protrombina y el fibrinógeno se sintetizan en el hígado, su disminución en la hepatopatía incide en los trastornos hemorragíparos. La malabsorción de la vitamina K liposoluble contribuye en mayor medida al compromiso de la síntesis de estos factores de la coagulación. La trombocitopenia se presenta a menudo como consecuencia de la esplenomegalia. La persona con insuficiencia hepática se encuentra en riesgo de desarrollar púrpura, tiende a la formación de equímosis, a la hematuria y la hemorragia menstrual anómala, además de mostrar vulnerabilidad a la hemorragia a partir del esófago y de otros segmentos del tubo gastrointestinal.

Trastornos endocrinos. El hígado metaboliza las hormonas esteroides. Los trastornos endocrinos, en particular las alteraciones de la función gonadal (hormonas sexuales), son acompañantes comunes de la cirrosis y la insuficiencia hepática. Las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales (por lo general, amenorrea), pérdida de la libido y esterilidad. En los varones, las concentraciones de testosterona suelen caer; los testículos sufren atrofia, y se presentan pérdida de la libido, impotencia y ginecomastia. Una disminución del metabolismo de la aldosterona pudiera contribuir a la retención de sal y agua en el riñón, junto con una reducción de la concentración sérica de potasio, que deriva del aumento en la eliminación de este elemento.

Trastornos cutáneos. La insuficiencia hepática trae consigo múltiples trastornos cutáneos. Estas lesiones, llamadas de manera indistinta *arañas vasculares*, *telangiectasias*, *angiomas en araña* y *nevos en araña*, se observan la mayoría de las veces en el hemicuerpo superior. Están conformadas por una arteriola pulsátil central a partir de la que irradian vasos más pequeños. El eritema palmar consiste en el enrojecimiento de las palmas, quizá por un aumento del flujo sanguíneo secundario al incremento del gasto cardíaco. Puede observarse el desarrollo de dedos en palillo de tambor en personas con cirrosis. La ictericia suele ser una manifestación tardía de la insuficiencia hepática.

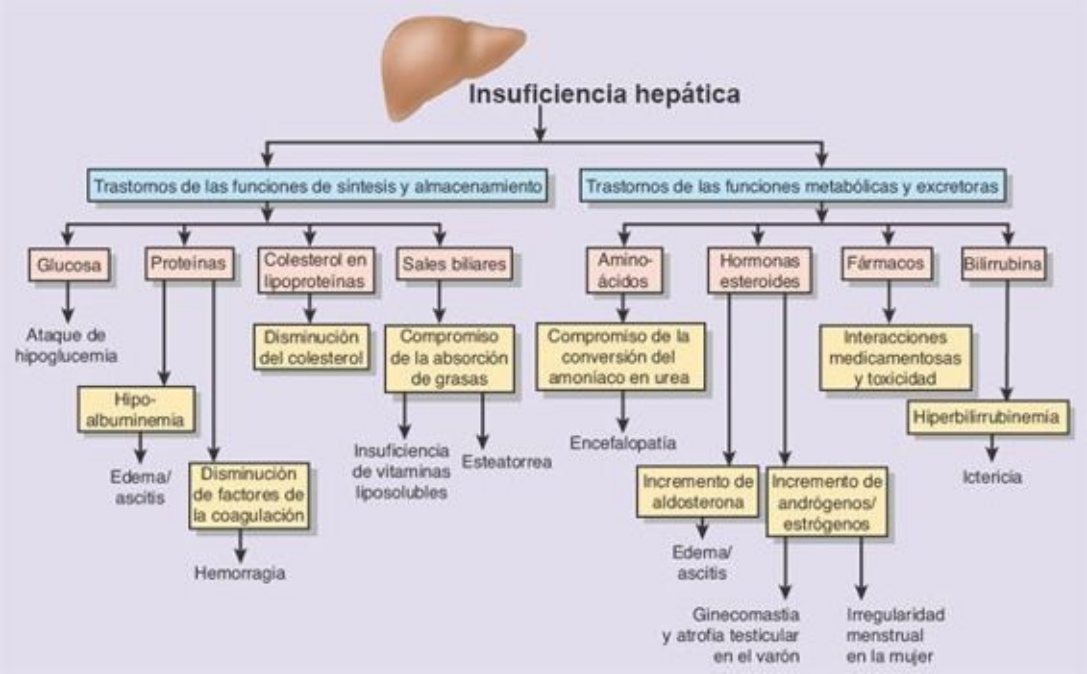


FIGURA 46-16 • Alteraciones de la función hepática y manifestaciones de insuficiencia hepática.

Síndrome hepatorrenal. El síndrome hepatorrenal alude a una insuficiencia renal funcional, que en ocasiones se observa durante las fases terminales de la insuficiencia hepática sin que existan causas funcionales de enfermedad renal[10]. Se caracteriza por azoemia progresiva, incremento de creatinina en las concentraciones séricas y oliguria. Si bien su causa básica se desconoce, se cree que una disminución del flujo sanguíneo renal desempeña algún papel. Por último, cuando la insuficiencia renal se sobrepone a la hepática, se presentan azoemia y elevación en las concentraciones del amoníaco en la sangre; se piensa que esta condición contribuye a la encefalopatía hepática y al coma.

Encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática se refiere a todas las manifestaciones del sistema nervioso central en la insuficiencia hepática. Se caracteriza por trastornos neurológicos, que van desde la falta de alerta hasta la confusión, el coma y las convulsiones. Un signo muy temprano de la encefalopatía hepática es un temblor aleteante, denominado **asterixis**. Pueden presentarse distintos grados de pérdida de la memoria, aunados a cambios en la personalidad, como euforia, irritabilidad, ansiedad y falta de preocupación sobre el aspecto personal y la persona en general. El lenguaje puede comprometerse, y el paciente pudiera ser incapaz de llevar a cabo ciertos movimientos voluntarios. La encefalopatía puede evolucionar hasta la rigidez

de descerebración y luego a un coma profundo terminal.

Si bien se desconoce la causa de la enfermedad, se cree que un factor que incide en ésta es la acumulación de neurotoxinas, que aparecen en la sangre debido a que el hígado pierde su capacidad de destoxificación. Una de las neurotoxinas sospechosas es el amoníaco. Una función en particular importante del hígado es la conversión del amoníaco, un producto colateral del metabolismo de las proteínas y los aminoácidos, en urea. El ion amonio se produce en abundancia en el tubo digestivo, en especial en el colon, por la degradación bacteriana de las proteínas y los aminoácidos contenidos en el lumen. Por lo regular, estos iones amonio se difunden hacia la sangre portal y se transportan hacia el hígado, donde se convierten en urea antes de ingresar a la circulación general. Cuando la sangre que proviene del intestino puentea al hígado, o cuando el hígado es incapaz de convertir el amoníaco en urea, éste llega en forma directa a la circulación general y de ahí alcanza la circulación cerebral. La encefalopatía hepática pudiera agravarse después de una comida rica en proteínas o una hemorragia del tubo digestivo. Los narcóticos y los tranquilizantes se metabolizan de manera deficiente en el hígado, y la administración de estos medicamentos puede inducir depresión del sistema nervioso central y precipitar la encefalopatía he pática.

Un antibiótico no absorbible como la neomicina puede administrarse para erradicar las bacterias del intestino y así prevenir la síntesis de amoníaco. Otro fármaco que puede suministrarse es la lactulosa. No se absorbe en el intestino delgado sino que se desplaza en forma directa hasta el colon, donde se cataboliza por la acción de las bacterias colónicas para obtener ácidos orgánicos pequeños que generan la producción de heces abundantes, acuosas, con un pH bajo. El pH bajo favorece la conversión del amoníaco en iones amonio, que no ingresan a la sangre. El pH ácido también inhibe la degradación intestinal de los aminoácidos, las proteínas y la sangre.

Tratamiento. El tratamiento de la insuficiencia hepática se dirige a eliminar el consumo de alcohol cuando la condición se debe a cirrosis alcohólica, a la prevención de infecciones, a la provisión de carbohidratos y calorías suficientes para prevenir la degradación de las proteínas, a la corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y en particular la hipopotasemia, y a la disminución de la producción de amoníaco en el tubo digestivo mediante el control de consumo de proteínas.

En muchos casos, el trasplante hepático sigue siendo el único tratamiento efectivo. El trasplante hepático se está convirtiendo con rapidez en una forma realista de tratamiento para muchas personas con hepatopatía crónica

irreversible, insuficiencia hepática fulminante, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colangitis esclerosante y ciertos trastornos metabólicos que generan hepatopatía en fase terminal. En 2009 la tasa de sobrevivencia a 5 años en Estados Unidos era del 74% y el 79% para personas que recibían hígados de donadores cadavéricos y vivos, respectivamente[79]. Además de una sobrevivencia mayor, los receptores de trasplante hepático experimentan ahora una mejoría en la calidad de vida, lo que incluye su regreso al empleo activo. Desafortunadamente, la escasez de donadores limita el número de trasplantes que se realizan y muchas personas mueren cada año mientras esperan un trasplante. En la actualidad existen 16 000 personas en lista de espera para la recepción de un trasplante hepático en Estados Unidos[80]. Durante los últimos años se desarrollaron distintos métodos innovadores para resolver la escasez, lo que incluye el trasplante hepático dividido, en que un hígado cadavérico se separa en 2 partes que se trasplantan a los receptores, y el trasplante de donadores vivos, en el que un segmento o lóbulo del hígado de un donador vivo se reseca e injerta en un receptor[81].

Cáncer hepático

Cánceres primarios del hígado

Existen 2 tipos principales de cáncer hepático primario: el carcinoma hepatocelular, que se origina a partir de los hepatocitos, y el colangiocarcinoma, un cáncer de las células de los conductos biliares[10].

Carcinoma hepatocelular. En 2010, en Estados Unidos el cáncer hepatocelular generó 19 000 de los casos nuevos de cáncer hepático, lo que lo convirtió en la variante más frecuente de cáncer hepático[82]. En regiones donde existen mayores recursos, como Europa, Australia y Estados Unidos, la incidencia es de entre 2,5 y 5 casos por 100 000[83]. En Tailandia, Corea, Japón y China se han identificado tasas hasta de 40 casos por 10 000[83]. También se ha encontrado aumento en la incidencia en países desarrollados, como consecuencia de la infección crónica por VHC[84]. En Estados Unidos la frecuencia se incrementó de 1,4 casos por 100 000 entre 1976 y 1980, hasta 2,4 casos entre 1990 y 1995[83]. Si bien los tumores primarios del hígado son relativamente raros en los países desarrollados, el hígado comparte con el pulmón la característica de ser la ubicación más frecuente de los tumores metastásicos.

Entre los factores que se han identificado como etiología del cáncer

hepático se encuentran la hepatitis viral crónica (es decir, por VHB, VHC y VHD), la cirrosis, la exposición a largo plazo a factores ambientales como la aflatoxina, y el consumo de agua contaminada con arsénico. La forma en que estos agentes etiológicos contribuyen al desarrollo del cáncer hepático aún no se esclarece. En el caso del VHB y el VHC, que se integran al ADN del hospedero, los ciclos repetidos de muerte celular y regeneración determinan un potencial para el desarrollo de mutaciones productoras de cáncer. En ciertas áreas donde el carcinoma hepatocelular es endémico, las aflatoxinas (sintetizadas por mohos de los desperdicios de comida), como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, son agentes carcinógenos con particular potencia[83]. Se activan en los hepatocitos y sus productos se incorporan al ADN del hospedero, lo que determina un potencial para el desarrollo de mutaciones inductoras de cáncer. Un sitio en especial susceptible para la mutación inducida por aflatoxinas[85] es el gen supresor tumoral *TP53*.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Las manifestaciones del cáncer hepatocelular son con frecuencia insidiosas en su inicio y se encuentran enmascaradas por las derivadas de cirrosis o hepatitis crónica. Los síntomas iniciales incluyen debilidad, anorexia, pérdida ponderal, fatiga, aumento del volumen abdominal, sensación de plenitud abdominal, y un dolor abdominal sordo y persistente[85, 86]. La ascitis, que muchas veces impide la detección de la pérdida ponderal, también es común. La ictericia, en caso de existir, suele ser leve. Puede observarse un incremento rápido del tamaño del hígado y la intensificación de la ascitis en personas con cirrosis preexistente. Suele haber hepatomegalia cuando estos síntomas aparecen. Distintos síndromes paraneoplásicos (es decir, trastornos derivados de la síntesis ectópica de hormonas o de factores de crecimiento en el tumor) se han relacionado con el cáncer hepatocelular, e incluyen el desarrollo de eritrocitosis (eritropoyetina), hipoglucemia (factor de crecimiento similar a la insulina) e hipercalcemia (proteína relacionada con la paratiroides). La α-fetoproteína puede identificarse a lo largo de la vida fetal, pero rara vez es detectable en el suero después de los 2 años de edad[86]. Cuando se identifican en el adulto concentraciones altas de α-fetoproteína, suelen ser indicativas de la existencia del carcinoma hepatocelular; no obstante, no todos los cánceres hepáticos primarios la sintetizan. De acuerdo con lo anterior, se recomienda la utilización de métodos adicionales para el diagnóstico, como ecografía, TC y IRM[86]. Puede recurrirse a la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento. Los cánceres primarios del hígado suelen encontrarse muy

avanzados en el momento del diagnóstico. El tratamiento de elección consiste en la hepatectomía subtotal, en caso de que la condición lo permita. La quimioterapia y la radioterapia son en gran medida paliativas. Si bien el trasplante hepático puede constituir una opción en personas con cirrosis bien compensada y tumores pequeños, a menudo resulta impráctica debido a la escasez de órganos donados.

Colangiocarcinoma. El colangiocarcinoma, con una incidencia de 1,2 a 0,5 por 100 000 en Norteamérica, se presenta con mucha menor frecuencia que el carcinoma hepatocelular[10]. La etiología, las características clínicas y el pronóstico varían en grado considerable en relación con la región del árbol biliar de la que se origina el tumor. El colangiocarcinoma se asocia con factores de riesgo distintos a los del carcinoma hepatocelular, y casi todos se vinculan con la inflamación crónica y la lesión del epitelio de los conductos biliares. El colangiocarcinoma muchas veces se manifiesta por dolor, pérdida ponderal, anorexia, aumento del volumen abdominal o sensación de masa en el hipocondrio derecho. Los tumores que afectan los conductos biliares centrales o distales pueden presentarse con ictericia.

Tumores metastásicos

Los tumores metastásicos del hígado son mucho más comunes que los tumores primarios. Entre los cánceres primarios que los originan, con frecuencia se encuentran el cáncer colorrectal y los que se diseminan a partir de la mama, colon, pulmón y el sistema urogenital. Además, algunos tumores de origen neuroendocrino se diseminan hacia el hígado. Con frecuencia es difícil distinguir los tumores primarios de los metastásicos mediante el empleo de TC, IRM o ecografía. El diagnóstico se confirma casi siempre con biopsia.

EN RESUMEN

El hígado se encuentra sujeto a la mayoría de los procesos patológicos que afectan a otras estructuras corporales, como los trastornos vasculares, la

inflamación, las enfermedades metabólicas, la lesión tóxica y las neoplasias. Como órgano relevante para el metabolismo de fármacos y la destoxificación en el organismo, el hígado está expuesto al daño potencial derivado de una enorme diversidad de fármacos y químicos ambientales. Los medicamentos y los químicos pueden ejercer sus efectos al inducir lesión o muerte en el hepatocito, o por daño colestásico al hígado por lesión de las estructuras para el drenaje biliar. Con base en la estructura química de la sustancia y sus metabolitos, las reacciones medicamentosas pueden ser predecibles o impredecibles (idiosincrásicas) y depender de las características individuales de la persona que la recibe. La identificación temprana de la hepatopatía inducida por fármacos es importante, ya que el retiro de la sustancia resulta curativo en la mayoría de los casos.

La hepatitis se

caracteriza por la inflamación del hígado. La hepatitis viral aguda se debe a los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. Si bien todos éstos inducen hepatitis aguda, difieren en cuanto a su forma de transmisión, período de incubación, mecanismo de acción, el grado de daño hepático que producen y su cronicidad, y su capacidad para generar un estado de portador. Las infecciones por VHB, VHC y VHD tienen potencial de evolucionar al estado de portador, a la hepatitis crónica y al carcinoma hepatocelular.

Las enfermedades biliares intrahepáticas alteran el flujo de bilis por el hígado, lo que genera colestasis y cirrosis biliar. Entre las causas de las enfermedades biliares intrahepáticas se encuentran la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar secundaria. Puesto que el alcohol compite por el consumo de cofactores intracelulares que por lo regular se necesitan en el hígado para otros procesos

metabólicos, tiende a obstaculizar las funciones metabólicas hepáticas. El espectro de la hepatopatía alcohólica incluye al hígado graso, la hepatitis alcohólica y la cirrosis.

La cirrosis representa la fase terminal de la hepatopatía crónica, en que gran parte del tejido hepático funcional ha sido sustituido por tejido fibroso. El tejido fibroso reemplaza al tejido hepático con funciones normales y produce bandas de constricción que interrumpen el flujo en los canales vasculares y los sistemas de conductos biliares en el hígado. La disrupción de los canales vasculares predispone a la hipertensión portal y a sus complicaciones, a la pérdida de los hepatocitos y a la insuficiencia hepática eventual. La hipertensión portal se caracteriza por un incremento en la resistencia al flujo de la sangre y al aumento de la presión dentro del sistema venoso porta; las consecuencias patológicas del trastorno incluyen ascitis, formación de canales colaterales para

derivación (p. ej., várices esofágicas) a partir de la circulación portosistémica, y esplenomegalia. La insuficiencia hepática representa la fase terminal de distintas hepatopatías y tiene lugar una vez que menos del 10% al 20% del tejido hepático conserva su funcionalidad. Las manifestaciones de la insuficiencia hepática corresponden a las distintas funciones del hígado, e incluyen trastornos hematológicos, compromiso de la función endocrina, trastornos cutáneos, síndrome hepatorrenal y encefalopatía hepática.

Existen 2 tipos de cáncer primario en el hígado: el carcinoma hepatocelular (la variante más frecuente, que deriva de los hepatocitos y de sus precursores) y el colangiocarcinoma (cáncer de los conductos biliares, que se origina a partir del epitelio biliar). El carcinoma hepatocelular, que se relaciona con la hepatitis por VHB y VHC, la cirrosis alcohólica y la contaminación de los alimentos (p. ej., con

aflatoxinas) es el quinto tipo de cáncer más común y la tercera causa de mortalidad relacionada con cáncer en el mundo. El colangiocarcinoma se observa sobre todo en adultos mayores con antecedente de trastornos crónicos de los conductos biliares. No obstante, los tumores primarios del hígado son más bien raros en los países desarrollados. El hígado comparte con el pulmón la característica de ser la ubicación más frecuente de los tumores metastásicos.



TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR Y EL PÁNCREAS EXOCRINO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar la función de la vesícula biliar en la regulación del flujo biliar hacia el duodeno y relacionarla con la formación de litos biliares (colelitiasis).
- Describir las manifestaciones clínicas de la colecistitis aguda y la crónica.
- Citar las causas posibles, y describir las manifestaciones y el tratamiento de la pancreatitis aguda así como la crónica.

Trastornos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos

El sistema hepatobiliar está conformado por la vesícula biliar; los conductos hepáticos izquierdo y derecho, que se unen para constituir el conducto hepático común; el conducto cístico, que se extiende hacia la vesícula biliar, y el conducto biliar común, o colédoco, compuesto por la unión del conducto hepático común y el conducto cístico (figura 46-17). El conducto biliar común desciende por detrás de la primera porción del duodeno, donde entra en contacto con el conducto pancreático principal. Estos conductos se unen para conformar el ámpula hepatopancreática. El músculo circular que se ubica en torno al extremo distal del conducto biliar común se engrosa para constituir un esfínter para esa estructura.

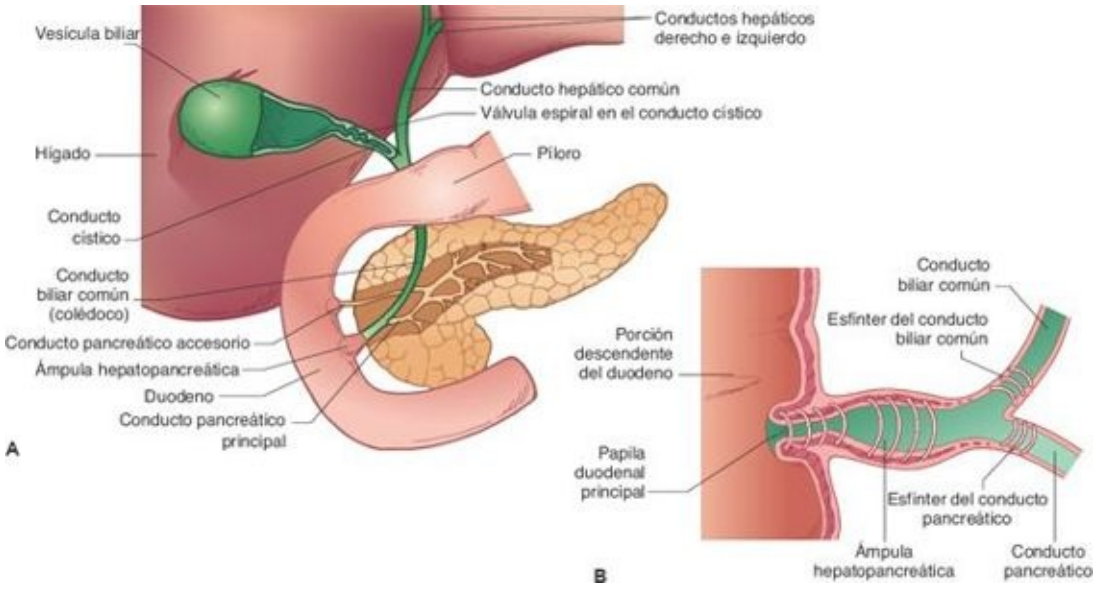


FIGURA 46-17 • (**A**) Vías biliares extrahepáticas, vesícula biliar y conductos pancreáticos. (**B**) Entrada del conducto biliar y del conducto pancreático al ámpula hepatopancreática, que se abre en el duodeno.

La vesícula biliar es un saco muscular distensible y con forma de pera que se aloja en la cara inferior del hígado. Tiene una capa serosa peritoneal externa, una capa intermedia de músculo liso y una capa mucosa interna que tiene continuidad con el recubrimiento del conducto biliar. La función de la vesícula es almacenar y concentrar la bilis. La bilis contiene sales biliares, colesterol, bilirrubina, lecitina, ácidos grasos, agua y los electrolitos que por lo regular se encuentran en el plasma. El colesterol de la bilis carece de función conocida. Se asume que es un producto colateral de la formación de sales biliares, y su presencia se vincula con la función de excreción de la bilis[85]. Por común insoluble en agua, el colesterol se vuelve soluble por la acción de las sales biliares y la lecitina, que se combinan con él para formar micelios. En la vesícula biliar, el agua y los electrolitos se absorben a partir de

la bilis hepática, lo que hace que la bilis se concentre. Dado que ni la lecitina ni las sales biliares se absorben en la vesícula biliar, se concentran a la par del colesterol; de esta manera, se conserva la solubilidad del colesterol.

El ingreso del alimento al intestino hace que la vesícula biliar se contraiga y que el esfínter del conducto biliar común se relaje, de tal manera que la bilis almacenada en la vesícula se desplaza hacia el duodeno. El estímulo para la contracción de la vesícula biliar es sobre todo hormonal. Los productos de la digestión de los alimentos, en especial los lípidos, estimulan la liberación de la hormona gastrointestinal *colecistocinina* a partir de la mucosa del duodeno, que provee un estímulo intenso para la contracción de la vesícula biliar. El papel de otras hormonas gastrointestinales en la liberación de la bilis se conoce con menos claridad.

La presión en el conducto biliar común es responsable en gran medida de regular el paso de la bilis hacia el intestino. En condiciones normales, la vesícula biliar regula esta presión. Colecta y almacena la bilis al tiempo que se relaja y la presión en el conducto biliar común disminuye, y luego vacía la bilis al intestino cuando se contrae, lo que genera un aumento de la presión en el conducto biliar común. Tras la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar, la presión en el conducto biliar común se modifica y hace que la estructura se dilate. Los esfínteres del conducto biliar común regulan entonces el flujo biliar.

Dos trastornos frecuentes del sistema biliar son la colelitiasis (es decir, formación de litos vesiculares) y la inflamación de la vesícula biliar (colecistitis) o del conducto biliar común (colangitis). En las poblaciones occidentales adultas, el 15% de las personas presenta litiasis vesicular[88]. En ambas circunstancias, la hipersecreción del colesterol biliar parece desempeñar un papel importante.

Colelitiasis

La colelitiasis o litiasis vesicular se debe a la precipitación de sustancias que contiene la bilis, de manera primordial colesterol y bilirrubina. Alrededor del 80% de los litos vesiculares se encuentra conformado por colesterol; el otro 20% lo integran litos de pigmento negro o pardo, compuestos por glucoproteínas de mucina y sales de calcio[89]. Muchos litos tienen composición mixta. En la figura 46-18 se muestra una vesícula biliar con numerosos litos de colesterol.

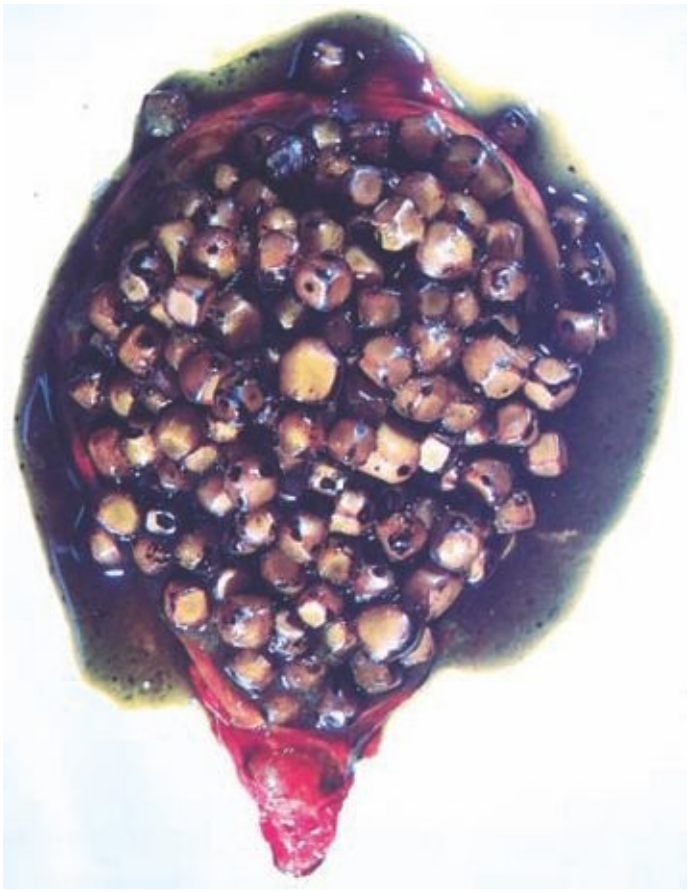


FIGURA 46-18 • Litos vesiculares de colesterol. La vesícula biliar se abrió para revelar numerosos litos vesiculares de colesterol de color amarillo (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 732). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Dos factores principales contribuyen a la formación de los litos vesiculares: las anomalías de la composición de la bilis (en particular, aumento del colesterol) y la estasia biliar[89]. La formación de los litos de colesterol se asocia con la obesidad, y se presenta con más frecuencia en mujeres, en particular en aquéllas que han tenido embarazos múltiples o están tomando anticonceptivos orales. Todos estos factores hacen que el hígado excrete más colesterol a la bilis. Los estrógenos reducen la síntesis de ácidos biliares en las mujeres. Se cree que el lodo biliar (mucoproteína espesa en la vesícula biliar con cristales diminutos de colesterol atrapados) es el precursor de los litos vesiculares. El lodo se observa a menudo durante el embarazo, los estados de inanición y la pérdida ponderal rápida. Los medicamentos que reducen las concentraciones de colesterol en el suero, como el clofibrato, también generan un aumento en la excreción del colesterol a la bilis. Los trastornos por malabsorción que derivan de la enfermedad ileal o la cirugía de puenteo

intestinal, por ejemplo, tienden a interferir con la absorción de las sales biliares, necesarias para mantener la solubilidad del colesterol. La inflamación de la vesícula biliar altera las características de absorción de la capa mucosa, lo que propicia que se presente una absorción excesiva de agua y sales biliares. Los litos vesiculares de colesterol son en extremo frecuentes entre los indios americanos, los indios chilenos y los chilenos, lo que sugiere que algún componente genético pudiera desempeñar un papel en la formación de los litos vesiculares[90]. Los litos pigmentarios que contienen bilirrubina se identifican en personas con enfermedad hemolítica (p. ej., enfermedad de células falciformes) y cirrosis hepática.

Manifestaciones clínicas. Muchas personas con litos vesiculares carecen de síntomas. Los litos vesiculares inducen síntomas cuando obstruyen el flujo biliar o inducen inflamación[89]. Los litos pequeños (es decir, <8 mm de diámetro) pasan hacia el conducto biliar común, y generan síntomas dispépticos y cólico biliar. Los litos más grandes tienen más probabilidad de obstruir el flujo e inducir ictericia. El dolor del cólico biliar suele ubicarse en el cuadrante superior derecho o en el área epigástrica, y puede referirse en la región superior de la espalda, el hombro derecho o la región interescapular. Por lo general, el dolor es de inicio abrupto, se incrementa de manera constante en intensidad, persiste entre 30 min y 5 h, y va seguido por una sensación de dolor en el cuadrante superior derecho.

Colecistitis aguda y crónica

La colecistitis aguda es una inflamación aguda de la vesícu la biliar, por lo regular secundaria a la obstrucción de la vía de salida de la vesícula. La mayoría de los casos de colecistitis aguda (del 85% al 90%) se relaciona con la presencia de litos vesiculares (colecistitis litiásica)[90]. El resto (colecistitis acalculosa), con septicemia, traumatismo grave o infección de la vesícula biliar. Existe la teoría de que la obstrucción del conducto cístico por un lito vesicular origina la liberación de fosfolipasa a partir del epitelio de la vesícula biliar. A su vez, esta enzima puede hidrolizar la lecitina y liberar lisolecitina, una toxina con actividad contra la membrana[90]. Al mismo tiempo, la disrupción del recubrimiento mucoso protector normal del epitelio deja a las células de la mucosa vulnerables al daño, debido a la acción detergente de las sales biliares concentradas. La colecistitis acalculosa aguda se desarrolla sin causa aparente en el 50% de los casos; el traumatismo, las quemaduras, el lodo biliar y la vasculitis son algunos de los posibles factores etiológicos[89]. La

colecistitis acalculosa aguda puede evolucionar con rapidez a gangrena y perforación, puesto que el proceso parece implicar un infarto transmural, más que cambios inflamatorios relacionados con la litiasis.

La colecistitis crónica se origina a partir de episodios repetidos de colecistitis aguda o irritación crónica de la vesícula biliar por la presencia de litos. Se caracteriza por grados variables de inflamación crónica. Casi siempre existen litos vesiculares. La colelitiasis con colecistitis crónica puede relacionarse con exacerbaciones agudas de inflamación de la vesícula biliar, coledocolitiasis, pancreatitis y, rara vez, carcinoma de la vesícula biliar.

Manifestaciones clínicas. Las personas con colecistitis aguda suelen experimentar dolor de inicio agudo en el cuadrante superior derecho o el epigastrio, muchas veces acompañado de febrícula, anorexia, náuseas y vómito. Mientras que el cólico biliar por obstrucción del conducto cístico es transitorio, en la colecistitis aguda el dolor es persistente. Las personas con colecistitis litiásica suelen haber experimentado episodios previos de dolor biliar, aunque esto no siempre sucede. El dolor puede aparecer en forma sorpresiva, y determinar una urgencia quirúrgica. En ausencia de atención médica, la crisis suele ceder en un período que va de 7 a 10 días. En personas que se recuperan, la recurrencia es frecuente. El inicio de la colecistitis acalculosa tiende a ser más insidioso debido a que a sus manifestaciones se sobreponen a las condiciones subyacentes precipitantes de la crisis. En personas con enfermedad grave resulta crucial el reconocimiento temprano, puesto que la tardanza para el tratamiento puede poner en riesgo la vida. Las personas con colecistitis aguda a menudo presentan elevación en el conteo leucocitario, y muestran aumentos leves de ATS, ATL, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Las manifestaciones de la colecistitis crónica son más vagas que las de la colecistitis aguda. Puede existir intolerancia a los alimentos grasosos, aerofagia y otras indicaciones de malestar. Al presentarse obstrucción al flujo biliar, derivada de los litos vesicales, con frecuencia se observan episodios de dolor crónico. La vesícula biliar, que en la colecistitis crónica suele contener litos, puede experimentar aumento o disminución de volumen, o tener tamaño normal.

Diagnóstico y tratamiento. Las técnicas que se utilizan para el diagnóstico de la enfermedad de la vesícula biliar incluyen ecografía, centelleografía vesicular (gammagrafía nuclear) y estudios de TC^{90}. La ecografía se usa en forma amplia para este propósito y ha sustituido en gran medida a la

colecistografía oral en la mayoría de los centros médicos. Puede detectar litos de hasta 1 cm a 2 cm, y su precisión general para la detección de la enfermedad vesicular es alta. Además de los litos, la ecografía puede detectar el engrosamiento de la pared, que revela inflamación. También permite descartar otras causas de dolor en el cuadrante superior derecho, como los tumores. La centelleografía vesicular, también denominada *gammagrafía vesicular*, depende de la capacidad del hígado para extraer un radionúclido que se in yecta con rapidez, el tecnesio 99m, unido a un ácido iminodiacético, que se excreta hacia los conductos biliares. Se obtienen imágenes seriadas en pocos minutos tras la inyección del marcador, y cada 10 min a 15 min durante la siguiente hora. La gammagrafía vesicular es muy preciso para la detección de la colecistitis aguda. Si bien la TC no es tan precisa como la ecografía para detectar los litos biliares, puede revelar el engrosamiento de la pared vesicular o la presencia de líquido pericolecístico relacionado con la colecistitis aguda.

La enfermedad de la vesícula biliar suele tratarse mediante la extirpación del órgano. La vesícula biliar almacena y concentra la bilis y, por lo regular, su extirpación no interfiere con la digestión. La colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el tratamiento de elección para la enfermedad vesicular sintomática[91]. El procedimiento implica la inserción de un laparoscopio a través de una incisión pequeña cerca del ombligo, mientras que los instrumentos quirúrgicos se introducen por varias heridas realizadas con bisturí en el hemiabdomen superior. Aunque esta opción implica más tiempo que el antiguo procedimiento quirúrgico abierto, suele necesitar sólo una noche de hospitalización. Una ventaja importante del colecistectomía laparoscópica es que las personas pueden reincorporarse al trabajo en una o 2 semanas, en comparación con las 4 a 6 semanas que se requieren tras la colecistectomía abierta.

Coledocolitiasis y colangitis

La *coledocolitiasis* alude a la presencia de litos en el conducto biliar común (colédoco), en tanto que la *colangitis* se refiere a la inflamación de la misma estructura. En general, los litos en el conducto biliar común se originan en la vesícula biliar, pero pueden formarse de manera espontánea en el propio conducto.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la coledocolitiasis son similares a las de la litiasis vesicular y la colecistitis aguda. Existe antecedente de cólico biliar agudo y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, con escalofríos, fiebre e ictericia relacionados con los cuadros de dolor

abdominal. En caso de obstrucción del conducto biliar común se detectan bilirrubinuria e hiperbilirrubinemia. Entre las complicaciones se encuentra la colangitis supurativa aguda, que se acompaña de líquido purulento en el conducto biliar común. Se caracteriza por el desarrollo de anomalías del sensorio, letargo y *shock* séptico[10]. La colangitis supurativa aguda representa una urgencia endoscópica o quirúrgica. Los litos en el conducto biliar común también pueden obstruir el flujo de salida del conducto pancreático y desencadenar pancreatitis secundaria.

Diagnóstico y tratamiento. La ecografía, la TC y los estudios de imagen con radionúclidos pueden utilizarse para revelar la dilatación de los conductos biliares y el compromiso del flujo sanguíneo. La ecografía endoscópica y la colangiografía por resonancia magnética se usan para detectar los litos en el conducto biliar común. Tanto la colangiografía transhepática percutánea (CTP) como la colangiopacreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) constituyen un medio directo para determinar la causa, la ubicación y el grado de la obstrucción. La CTP implica la inyección de una tinción en forma directa dentro del árbol biliar. Para esto se requiere la inserción de una aguja delgada y flexible a través de una incisión pequeña realizada en la piel, que se avanza hasta el interior del árbol biliar. La CPRE implica el paso de un endoscopio hasta el duodeno y la inserción de una sonda a través del ámpula hepatopancreática. La CPRE puede emplearse para aumentar el diámetro de la abertura del esfínter del ámpula hepatopancreática, lo que pudiera permitir el paso del lito atrapado, o la inserción de un instrumento en el conducto biliar común para extraer el lito.

En personas con colelitiasis los litos del colédoco suelen manejarse mediante extracción, a la que sigue una colecistectomía laparoscópica. Para el control de la infección se administra tratamiento antibiótico, con un fármaco que se excrete en la bilis. La descompresión de urgencia del conducto biliar común, por lo general mediante CPRE, pudiera ser necesaria en pacientes sépticos o que no mejoran con el tratamiento antibiótico.

Cáncer de la vesícula biliar

El cáncer de la vesícula biliar es el quinto en frecuencia entre los del tubo gastrointestinal. Es un poco más común en mujeres y se presenta con más frecuencia durante la séptima década de la vida. El inicio de los síntomas suele ser insidioso, y se asemejan a los de la colecistitis. Muchas veces, el diagnóstico se establece de manera inesperada en el momento de una cirugía de vesícula biliar. Alrededor del 70% al 80% de las personas con cáncer de la

vesícula biliar presenta colelitiasis[92]. Dada su capacidad para inducir irritación crónica en la mucosa de la vesícula, se piensa que la colelitiasis participa en el desarrollo del cáncer vesicular. La tasa de sobrevivencia a 5 años varía según el estadio del carcinoma, con una sobrevivencia del 80% en el estadio 0 y del 2% en el estadio IVB[93].

Trastornos del páncreas exocrino

El páncreas se encuentra dispuesto en sentido transversal, en la parte posterior del hemiabdomen superior (figura 46-1). La cabeza del páncreas se ubica a la derecha del abdomen; descansa contra la curva del duodeno, en la región del ámpula hepatopancreática y su entrada al duodeno. El cuerpo del páncreas se localiza por debajo del estómago. La cola está en contacto con el bazo. El páncreas se encuentra prácticamente escondido debido a su ubicación posterior; a diferencia de muchos otros órganos, no puede palparse. Debido a su posición y a su gran reserva funcional, los síntomas de afecciones como el cáncer del páncreas no suelen aparecer hasta que el trastorno está muy avanzado.

El páncreas es un órgano tanto endocrino como exocrino. El páncreas exocrino está formado por lobulillos constituidos por células acinares, que secretan enzimas digestivas hacia un sistema de conductos microscópicos. Estos conductos drenan en el conducto pancreático principal, que se extiende de izquierda a derecha a todo lo largo de este órgano. El conducto pancreático principal y el conducto biliar común se unen para constituir el ámpula hepatopancreática, que drena en el duodeno. El esfínter del conducto pancreático controla el flujo de las secreciones pancreáticas hacia el duodeno (figura 46-17).

Las secreciones pancreáticas contienen enzimas proteolíticas que degradan las proteínas de la dieta, entre otras, tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasa, ribonucleasa y desoxirribonucleasa. El páncreas también secreta amilasa pancreática, que degrada los almidones, y lipasas, que hidrolizan las grasas neutras en glicerol y ácidos grasos. Las enzimas pancreáticas se secretan en forma inactiva y se activan en el intestino[94]. Esto es im portante porque las enzimas digerirían el tejido del páncreas mismo si se secretaran en forma activa. Las células acinares secretan un inhibidor de la tripsina, que impide la activación de esta enzima. Puesto que la tripsina activa otras enzimas proteolíticas, el inhibidor de la tripsina impide la activación subsecuente de las otras enzimas.

Dos tipos de enfermedad pancreática se analizan en este capítulo: la pancreatitis aguda y la crónica, y el cáncer del páncreas.

Pancreatitis aguda

Representa un proceso inflamatorio reversible de los acinos pancreáticos, que se genera por la activación prematura de las enzimas pancreáticas[95, 96]. Aunque el proceso de enfermedad puede limitarse al tejido pancreático, también puede implicar a los tejidos peripancreáticos o a los de órganos distantes. En Estados Unidos, hasta 220 000 personas ingresan al hospital cada año por pancreatitis aguda[96].

La patogénesis de la pancreatitis aguda implica la autodigestión del tejido pancreático por la acción de enzimas pancreáticas que se activan de manera inapropiada. Se sospecha que el proceso comienza con la activación de la tripsina. Una vez activada, la tripsina puede activar distintas enzimas digestivas que inducen lesión pancreática, lo que origina una respuesta inflamatoria intensa. La respuesta inflamatoria aguda misma causa daño tisular sustancial y puede extenderse más allá del páncreas, para generar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fallo multiorgánico[96]. No obstante, varios factores se asocian al desarrollo de la pancreatitis aguda; la mayoría de los casos se debe a los litos vesiculares (litos en el conducto biliar común) o al consumo de alcohol[96]. En el caso de la obstrucción de la vía biliar por la presencia de litos vesiculares, se cree que la obstrucción del conducto pancreático o el reflujo biliar activan las enzimas dentro del sistema de conductos pancreáticos. Los mecanismos precisos por los que el alcohol ejerce su acción se desconocen en gran medida. La capacidad que tiene el páncreas de participar en el metabolismo oxidativo y no oxidativo del etanol y los productos colaterales lesivos que derivan de esos procesos se han relacionado con el proceso patológico[96]. Un estudio reciente que analizó la cerveza de manera específica demostró que las secreciones pancreáticas pueden ser estimuladas por los ingredientes no alcohólicos de la bebida[95]. La pancreatitis aguda también se relaciona con hiperlipidemia, hipercalcemia, infecciones (en particular, virales), traumatismo abdominal y quirúrgico, y medicamentos como los diuréticos tiazídicos[96].

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la pancreatitis aguda pueden variar desde las leves con disfunción orgánica mínima hasta las graves y que ponen en riesgo la vida. En general, alrededor del 20% de las personas con pancreatitis aguda tiene una evolución grave[98]. El dolor abdominal es una

manifestación cardinal de la enfermedad; suele ubicarse en el epigastrio o en la región periumbilical, y puede irradiarse a la espalda, el tórax o los flancos. La exploración física genera hallazgos variables, que incluyen fiebre, taquicardia, hipotensión, hipersensibilidad intensa a la palpación abdominal, dificultad respiratoria y distensión abdominal. Entre los marcadores reconocidos de la enfermedad grave se encuentran los valores de laboratorio que cuantifican la respuesta inflamatoria (p. ej., proteína C reactiva), los sistemas de calificación que valoran la inflamación o el fallo orgánico y los hallazgos en los estudios de imagen. Los hallazgos clínicos como sed, gasto urinario deficiente, taquicardia progresiva, taquipnea, hipoxemia, agitación, confusión, incremento del hematócrito y ausencia de mejoría sintomática en el transcurso de 48 h, son signos de alerta de enfermedad grave inminente. Entre sus complicaciones se citan la respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la necrosis tubular aguda y el fallo orgánico. Un trastorno importante relacionado con la pancreatitis aguda es la pérdida de un gran volumen de líquido que escapa hacia los espacios retroperitoneal y peripancreático, así como a la cavidad abdominal.

Diagnóstico y tratamiento. La amilasa sérica y la lipasa son los marcadores de laboratorio que se utilizan con más frecuencia para establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda. La lipasa sérica puede permanecer elevada un tiempo un poco mayor que la amilasa. Sin embargo, el nivel de elevación de la amilasa sérica o la lipasa no se correlaciona con la gravedad del trastorno. El conteo leucocitario puede mostrar aumento, y pueden existir hiperglucemia e hiperbilirrubinemia. La determinación de la etiología es importante para orientar el manejo inmediato y prevenir la recurrencia. La ecografía abdominal suele realizarse para descartar la presencia de litos biliares. Los estudios de TC y la TC dinámica con contraste del páncreas se emplean para detectar la necrosis y la acumulación de líquidos. Una investigación reciente se concentró en el análisis de biomarcadores potenciales para establecer la gravedad y el pronóstico de la pancreatitis. Un estudio analizó al tripsinógeno tipo 2 y a las proteasas pancreáticas, enzimas implicadas en los procesos de autodigestión[99]. Otros marcadores serológicos en investigación son el factor de necrosis tumoral, la proteína C reactiva, la procalcitonina, la fosfolipasa A_2 y las citocinas interleucina 8 e interleucina 10[100].

La estrategia terapéutica depende de la gravedad del trastorno. Las personas que presentan dolor persistente o intenso, vómito, deshidratación o signos de pancreatitis aguda grave inminente requieren hospitalización. Las

medidas terapéuticas se dirigen al alivio del dolor, a «poner en reposo el páncreas» al diferir la alimentación y la hidratación orales, y a la recuperación del volumen plasmático perdido. Suele administrarse meperidina y no morfina para aliviar el dolor, puesto que genera menos espasmos del esfínter del conducto pancreático. Se establece succión gástrica para manejar la distensión intestinal y prevenir la estimulación adicional para la secreción de enzimas pancreáticas. Se administran líquidos y electrolitos intravenosos para restituir los perdidos a partir de la circulación, y combatir la hipotensión y el *shock*. Se infunden soluciones coloides intravenosas para restituir el líquido secuestrado en el abdomen y el espacio retroperitoneal.

Complicaciones. En personas que sobreviven a un cuadro de pancreatitis aguda grave, las complicaciones incluyen la formación de acumulaciones líquidas y la infección[98]. En personas con pancreatitis necrosante aguda, el detrito necrótico se infecta, por lo general por microorganismos gramnegativos derivados del tubo digestivo, lo que complica la condición en mayor medida[101]. La acumulación líquidas con una concentración alta de enzimas pancreáticas suelen relacionarse con la pérdida de continuidad del conducto pancreático y de manera eventual convertirse en seudoquistes (una acumulaciones de líquido pancreático incluida en una capa de tejido inflamatorio). La mayoría de las veces el seudoquiste se conecta con un conducto pancreático, de tal manera que su masa sigue incrementándose. Los síntomas dependen de su ubicación; por ejemplo, puede presentarse ictericia cuando un quiste se desarrolla cerca de la cabeza del páncreas, en cercanía al conducto biliar común. Los seudoquistes pueden resolverse o, en caso de persistir, requerir intervención quirúrgica.

Pancreatitis crónica

Se caracteriza por la destrucción progresiva del páncreas exocrino, por fibrosis y, en las fases posteriores, por la destrucción del páncreas endocrino. Casi todos los factores que inducen pancreatitis aguda también tienen capacidad de inducir pancreatitis crónica. Sin embargo, existe una diferencia importante entre estas 2 condiciones, que consiste en la irreversibilidad de la disfunción pancreática característica de la pancreatitis crónica[102]. En los países occidentales la etiología más común de pancreatitis crónica es, por mucho, el consumo crónico de alcohol[98]. Otras causas menos frecuentes son la obstrucción a largo plazo del conducto pancreático por seudoquistes, cálculos o neoplasias; la pancreatitis crónica autoinmunitaria, que se presenta junto con trastornos autoinmunitarios como el síndrome de Sjögren, la colangitis

esclerosante primaria y la enfermedad intestinal inflamatoria; la pancreatitis crónica idiopática, que se asocia a la fibrosis quística, y la pancreatitis hereditaria, un trastorno autosómico dominante poco frecuente, vinculado con pancreatitis, tanto aguda como crónica.

Manifestaciones clínicas. La pancreatitis crónica se manifiesta por episodios similares a los de la pancreatitis aguda, aunque con menor gravedad. Las personas con pancreatitis crónica presentan episodios persistentes y recurrentes de dolor en epigastrio y en el cuadrante superior izquierdo; las crisis a menudo se precipitan por el consumo excesivo de alcohol y una alimentación desmesurada. Anorexia, náuseas, vómito, constipación y flatulencia son comunes. De manera esporádica, la enfermedad avanza hasta el grado de generar deficiencias en las funciones pancreáticas endocrina y exocrina. En ese momento se hacen evidentes signos de diabetes mellitus y del síndrome de malabsorción (p. ej., pérdida ponderal y esteatorrea).

Tratamiento. El tratamiento consiste en medidas para el manejo de la patología coexistente de las vías biliares. Suele prescribirse una dieta baja en grasas. Los signos de malabsorción pueden tratarse con enzimas pancreáticas. Cuando existe diabetes, se maneja con insulina. El alcohol se prohíbe debido a que con frecuencia precipita los ataques. Puesto que existen cuadros frecuentes de dolor, la adicción a narcóticos es un problema potencial en personas con pancreatitis crónica. En ocasiones se requiere una intervención quirúrgica para aliviar el dolor y suele concentrarse en resolver cualquier obstrucción que pudiera existir. En los casos avanzados pudiera hacerse necesaria una pancreatectomía subtotal o total[98].

Cáncer del páncreas

El cáncer pancreático sigue siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, con más de 44 000 casos nuevos diagnosticados cada año[103]. Considerado como una de las afecciones malignas más mortales, el cáncer pancreático se relaciona con una tasa de sobrevivencia a 5 años de tan sólo el 4%[104]. La incidencia de la enfermedad parece ir en aumento en todos los países estudiados; en Estados Unidos se ha triplicado en los últimos 50 años[95].

Etiología. La etiología del cáncer pancreático se desconoce. Edad, tabaquismo y pancreatitis crónica se identifican como factores de riesgo[98]. El cáncer pancreático rara vez se presenta en personas menores de 50 años, y el riesgo se incrementa con la edad. El factor de riesgo ambiental más significativo y

reproducible es el tabaquismo[95]. La incidencia de la enfermedad es del doble en fumadores, en comparación con no fumadores. La diabetes y la pancreatitis crónica también se relacionan con el cáncer pancreático; no obstante, ni la naturaleza ni la secuencia de la relación causa-efecto potencial se han establecido. La pancreatitis hereditaria y el síndrome familiar de mola atípica-melanoma múltiple son otras 2 afecciones vinculadas con este cáncer[98].

Manifestaciones clínicas. Casi todos los cánceres pancreáticos son adenocarcinomas del epitelio ductal, y sus síntomas se deben de manera primordial al efecto de masa más que a la pérdida de la integridad de la función exocrina o endocrina. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y la ubicación del tumor, y también de la presencia de metástasis. Dolor, ictericia y pérdida ponderal constituyen la manifestación clínica clásica del trastorno. El más frecuente es el dolor tipo sordo en el epigastrio, con frecuencia acompañado por dolor en la espalda, que muchas veces se intensifica en la posición supina y se alivia al inclinar el torso hacia adelante. Aunque el tumor puede originarse en cualquier sitio del páncreas, el punto de origen más frecuente es la cabeza (60%), a la que siguen el cuerpo (10%) y la cola (5%). El páncreas muestra afectación difusa en el 25% de los casos restantes[95]. Dada la proximidad del páncreas al conducto biliar común y el ámpula hepatopancreática, el cáncer de la cabeza del páncreas tiende a obstruir el flujo biliar. Con frecuencia la ictericia es el síntoma de presentación en la persona con cáncer de la cabeza del páncreas, y suele ir acompañada por referencia de dolor y prurito[105]. El cáncer del cuerpo del páncreas por lo regular afecta al ganglio celíaco, por lo que produce dolor, que a menudo se intensifica tras la ingestión de alimentos o al asumir la posición supina. El cáncer de la cola del páncreas por lo general presenta metástasis antes de inducir síntomas.

La tromboflebitis migratoria (trombosis venosa profunda) se desarrolla en cerca del 10% de las personas con cáncer pancreático, en particular cuando el tumor afecta el cuerpo o la cola del páncreas[95]. Los trombos se desarrollan en numerosas venas, entre otras, las venas profundas de las piernas, la vena subclavia, las venas mesentéricas inferior y superior, e incluso la vena cava. No es raro que la tromboflebitis migratoria constituya la primera evidencia del cáncer pancreático, aunque pudiera presentarse también en otros cánceres. El mecanismo responsable del estado de hipercoagulabilidad se desconoce en gran medida, pero pudiera vincularse con la activación de los factores de la coagulación debida a la acción de las proteasas liberadas a partir de las células

tumorales[95].

Diagnóstico y tratamiento. El interrogatorio clínico, la exploración física y la elevación en las concentraciones séricas de bilirrubina y fosfatasa alcalina pueden sugerir la presencia del cáncer pancreático, pero no son diagnósticos[105]. El antígeno del cáncer (AC) 19-9 en el suero, un antígeno del grupo sanguíneo de Lewis, puede ser útil para confirmar el diagnóstico en pacientes sintomáticos, y ayudar a establecer el pronóstico y la recurrencia tras la resección. Sin embargo, el AC 19-9 tiene una sensibilidad y una especificidad del 80% al 90%, de tal manera que no confirma el diagnóstico[105].

La ecografía y los estudios de TC son las técnicas de empleo más frecuente para confirmar el diagnóstico. La técnica preferida para obtener imágenes del páncreas es la TC espiral reforzada con contraste intravenoso y oral. La aspiración percutánea con aguja fina para realizar un estudio citológico del páncreas ha constituido uno de los principales avances para el diagnóstico del cáncer pancreático. Desafortunadamente, es bastante probable que esta técnica sea incapaz de detectar los tumores más pequeños y sensibles de curación. Es posible recurrir a la CPRE para evaluar a los pacientes con sospecha de cáncer pancreático e ictericia obstructiva.

La resección quirúrgica del tumor se realiza cuando éste se encuentra localizado. Sin embargo, esto sólo tiene lugar en un 10% a un 15% de las personas debido a que casi todos los cánceres del páncreas tienen ya metástasis en el momento del diagnóstico[106]. En otro sentido, la resección quirúrgica se reserva como medida paliativa. Es posible que la radioterapia resulte útil cuando la enfermedad no es resecable pero parece encontrarse localizada. El empleo de radioterapia y quimioterapia para el cáncer de páncreas sigue en investigación. El control del dolor es uno de los aspectos más importantes del manejo en pacientes con cáncer pancreático en fase terminal.

EN RESUMEN

Las vías biliares sirven como conducto de paso para la llegada de la bilis desde el hígado hasta el

intestino. Este tracto está conformado por los conductos biliares y la vesícula biliar. Las causas más frecuentes de enfermedad del árbol biliar son la colelitiasis y la colecistitis. Tres factores contribuyen al desarrollo de la colelitiasis: anomalías en la composición de la bilis, estasia de la bilis e inflamación de la vesícula biliar. La cole litiasis predispone la obstrucción del flujo biliar e induce cólico biliar y colecistitis aguda o crónica. El cáncer de la vesícu la biliar, que tiene una tasa de sobrevivencia mala a 5 años, se presenta en el 2% de las personas con enfermedad de las vías biliares.

El páncreas es un órgano endocrino y exocrino. El páncreas exocrino sintetiza enzimas digestivas que se secretan en forma inactiva y se transportan hasta el intestino delgado a través del conducto pancreático principal, que suele drenar en el ámpula hepatopancreática y luego en el duodeno, a través del esfínter del conducto

pancreático. Los trastornos más frecuentes del páncreas exocrino son las variantes aguda y crónica de la pancreatitis, así como el cáncer. Las pancreatitis aguda y crónica se relacionan con el reflujo biliar y el alcoholismo crónico. La pancreatitis aguda es una condición inflamatoria del páncreas que se debe a una inactivación inapropiada de las enzi mas pancreáticas, con manifestaciones que pueden variar desde las leves hasta las graves y que ponen en riesgo la vida. La pancreatitis crónica causa destrucción progresiva del páncreas endocrino y exocrino. Se caracteriza por episodios de dolor y malestar epigástrico que son similares, pero menos intensos que los que tienen lugar en la pancreatitis aguda. El cáncer del páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos. Suele encontrarse muy avanzado en el momento del diagnóstico y su tasa de sobrevivencia a cinco años es del 4%.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 24 años de edad acude con su profesional de atención de la salud y refiere pigmentación ictérica de la piel, pérdida del apetito y sensación de malestar en el hemiabdomen superior. Niega el consumo de medicamentos intravenosos y haber recibido hemoderivados. No recuerda haber consumido moluscos crudos o bebido agua que pudiera haber estado contaminada. Tiene una hija que asiste a la guardería.
   A. ¿Qué pruebas podrían realizarse para confirmar un diagnóstico de hepatitis A?
   B. ¿Cuál es la vía más frecuente de transmisión para la hepatitis A? Se le sugiere que la fuente pudiera proceder de la guardería a la que asiste su hija. Explique esto.
   C. ¿Qué técnicas podrían utilizarse para proteger a otros miembros de la familia de contraer la enfermedad?
2. Un varón de 56 años de edad con antecedente de un consumo intenso de alcohol y diagnóstico previo de cirrosis alcohólica e hipertensión portal ingresa al servicio de urgencias con hemorragia gastrointestinal aguda, con un diagnóstico tentativo de várices esofágicas sangrantes y signos de *shock* circulatorio.
   A. Relacione el desarrollo de las várices esofágicas con la hipertensión portal en personas con cirrosis hepática.
   B. Muchas personas con várices esofágicas presentan problemas de la coagulación. Explique esto.
   C. ¿Cuáles son las medidas terapéuticas potenciales para este hombre, en términos del control del episodio actual de sangrado y de la prevención de episodios posteriores?
3. Una mujer de 40 años de edad se presenta al servicio de urgencias con un cuadro súbito de vómito e intenso dolor epigástrico derecho, que se manifiesta después de haber consumido una cena grasosa. Si bien no existe evidencia de ictericia en su piel, las esclerótica presentan una pigmentación ictérica. La palpación revela hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho, con defensa muscular y dolor de rebote. La ecografía abdominal del cuadrante superior derecho confirma la presencia de litos vesiculares. La mujer recibe tratamiento conservador, con medicamentos analgésicos y antieméticos. Se programa de manera subsecuente para

una colecistectomía laparoscópica.

A. Relacione los síntomas de la mujer con los litos biliares y su efecto sobre la función de la ve sícula biliar.

B. Explique la aparición inicial de ictericia en la esclerótica y no en la piel. ¿Cuál de las 2 pruebas de laboratorio de bilirrubina esperaría usted que mostrara elevación: la bilirrubina directa (conjugada) o la indirecta (no conjugada o libre)?

C. ¿Qué efecto tendrá el retiro de la vesícula biliar sobre el almacenamiento y la liberación de la bilis hacia el intestino, en particular, en relación con las comidas?

Referencias

1. Segal S. S. (2008). Special circulations. In Boron W. F., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2nd ed., pp. 577–592). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
2. Suchy F. J. (2008). Hepatobiliary function. In Boron W. F., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2ed., pp. 980–1007). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
3. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 837–842). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
4. Dawson P. A. (2010). Bile secretion and enterohepatic circulation. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1075–1088). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
5. Rubin R., Rubin E. (2008). The liver and biliary system. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 617–673). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Pratt D. S., Kaplan M. M. (2008). Jaundice. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp.261–268). New York: McGraw Hill.
7. Usui M., Isaji S., Das B. C., et al. (2009). Liver retransplantation with external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1: A case report. *Pediatric Transplant* 13(5), 611–614.
8. Antsaklis A., Anastasakis E., Mousiolis A., et al. (2011). Alagille syndrome. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 31(5), 450–451.
9. Suchy F. J. (2010). Anatomy, histology, embryology, developmental anomalies, and pediatric disorders of the biliary tract. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1045–1066). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
10. Crawford J. M., Lui C. (2010). Liver and biliary tract. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al. (Eds.), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 833–890). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
11. Chernecky C. C., Berger B. J. (2008). *Laboratory tests and diagnostic procedures* (5th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
12. Wolkoff A. W. (2008). The Hyperbilirubinemias. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1927–1931). New York, NY: McGraw Hill.
13. Pratt D. S., Kaplan M. M. Evaluation of liver function. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1923–1926). New York: McGraw Hill.

14. Niemela O., Alatalo P. (2010). Biomarkers of alcohol consumption and related liver disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 70, 305–312.
15. Sporea I., Popescu A., Sirli R. (2008). Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology* 14, 3396–3402.
16. Teoh N. C., Chitturi S., Farrell G. C. (2011). Liver disease caused by drugs. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1413–1446). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
17. Katzung B. G. (2007). *Basic and clinical pharmacology* (10th ed., pp. 50–63). New York: McGraw-Hill Medical.
18. Klein-Schwartz W., Doyon S. (2011). Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opinion in Pharmacotherapy* 12, 119–130.
19. Chalasani N., Fontana R. J., Bonkovsky H. L., et al. (2008). Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 35, 1924–1934.
20. Reuben A., Koch D. G., Lee W. M. (2010). Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 52, 2065–2076.
21. Kim J. W. (2010). Drug-induced liver disease. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 22, 323–334.
22. Padda M. S., Sanchez M., Akhtar A. J., et al. (2011). Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 53, 1377–1387.
23. Feld J. J., Heathcote E. J. (2010). Hepatitis caused by other viruses. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1343–1350). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
24. Stapleton J. T., Williams C. F., Xiang J. (2004). GB virus C: A beneficial infection? *Journal of Clinical Microbiology* 42, 3915–3919.
25. Dienstag J. L. (2008). Acute viral hepatitis. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1932–1949). New York: McGraw Hill.
26. Dusheiko G. (2007). Hepatitis C. *Medicine* 35, 43–48.
27. Dudley T. (2009). Viral hepatitis. In Sargent S. (Ed.), *Liver diseases: An essential guide for nurses and healthcare professionals* (pp. 135–149). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
28. Thomas H. C. (2007). Hepatitis B and D. *Medicine* 35, 39–42.
29. Fujiwara K., Kojima H., Yasui H., et al. (2010). Hepatitis A viral load in relation to severity of infection. *Journal of Medical Virology* 83, 201–207.
30. Sjogren M. H., Cheatham J. G. (2010). In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1279–1285). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
31. World Health Organization. (2008). Hepatitis A: Fact sheet. Available: http://www.who.int. Accessed May 27, 2011.
32. Mayer C. A., Neilson A. A. (2010). Hepatitis A—prevention in travelers. *Australian Family Physician* 39, 924–928.
33. Centers for Disease Control and Prevention. (2006). Hepatitis A vaccine: What you need to know. Available: http://www.cdc.gov. Retrieved May 27, 2011.
34. Perillo R. (2010). Hepatitis B and D. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1287–1312). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
35. Gilbert R. J., Beales L., Blond D., et al. (2005). Hepatitis B small surface antigen particles are octahedral. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 102, 14783–12788.
36. World Health Organization. (2008). Hepatitis B: Fact sheet. Available: http://www.who.int. Accessed May 27, 2011.

37. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Hepatitis B FAQs for health professionals. Available: http://www.cdc.gov. Accessed May 27, 2011.
38. Wasley A., Grytdal S., Gallagher K. (2008). Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 57(SS-02), 1–24.
39. Mast E. E., Weinbaum C. M., Fiore A. E., et al., Advisory Committee on Immunization Practices. (2006). A comprehensive strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 55(RR-16), 1–28.
40. Servoss J. C., Friedman L. S. (2006). Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infectious Disease Clinics of North America* 20, 47–61.
41. Armstrong G. L., Wasley A., Simard E. P., et al. (2006). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Annals of Internal Medicine* 144, 705–714.
42. Bialek S. R., Terrault N. A. (2006). The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clinics in Liver Disease* 10, 697–715.
43. Wong T., Lee S. S. (2006). Hepatitis C: A review for primary care physicians. *Canadian Medical Association Journal* 174, 649–659.
44. Glenn J. S. (2006). Molecular virology of the hepatitis C virus: Implications for novel therapies. *Infectious Disease Clinics of North America* 20, 81–98.
45. O'Leary J. G., Davis G. L. (2010). Hepatitis C. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1313–1335). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
46. Nainan O. V., Alter M. J., Kruszon-Moran D., et al. (2006). Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology* 131, 478–484.
47. Blackard J. T., Shata M. T., Shire N. J., et al. (2008). Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* 47, 321–331.
48. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Hepatitis D. [Online]. Available: http://www.cdc.gov. Accessed May 28, 2011.
49. Aggarwal R. (2011). Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26(Suppl. 1), 72–82.
50. Kamar N., Selves J., Mansay J. M., et al. (2008). Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant patients. *The New England Journal of Medicine* 358, 811–817.
51. Bhatia V., Singhal A., Panda S. K., et al. (2008). A 20-year single center experience with acute liver failure during pregnancy: Is the prognosis really worse? *Hepatology* 48, 1577–1585.
52. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Hepatitis E: FAQs for health professionals. [Online]. Available: http://www.cdc.gov. Accessed May 28, 2011.
53. Friedman S. (2007). Liver, biliary tract and pancreas. In Tierney L. M., McPhee S. J., Papadakis M. A. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (46th ed., pp. 675–678, 644–651, 657–666). New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
54. Krawitt E. L. (2006). Autoimmune hepatitis. *The New England Journal of Medicine* 354, 54–66.
55. Czaja A. J. (2007). Autoimmune hepatitis—Part B: Diagnosis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 1, 129–143.
56. Czaja A. J. (2010). Autoimmune hepatitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1461–1476). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
57. Angulo P., Lindor K. D. (2010). Primary biliary cirrhosis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1477–1487). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
58. Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G., et al. (2008). Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: A case control study. *Journal of Bone Mineral and Metabolism* 26, 379–384.
59. Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R., et al. (2009). Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 50, 291–

308.
60. Hohenester S., Oude-Elferink R. P., Beuers, U. (2009). Primary biliary cirrhosis. *Seminars in Immunopathology* 31, 283–307.
61. Mathurin P., Beuzin F., Louvet A., et al. (2007). Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histologic features. *Alimentary Pharmacologic Therapy* 25, 1047–1054.
62. Leiber C. S. (2005). Metabolism of alcohol. *Clinics in Liver Disease* 9, 1–35.
63. Zakhari S. (2006). How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Research and Health* 29, 245–254.
64. Carithers R. L., McClain C. J. (2010). Alcoholic Liver Disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1383–1400). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
65. Yu C., Xu C., Ye H., et al. (2010). Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of the data from placebo controlled clinical trials. *World Journal of Gastroenterology* 16, 2435–2439.
66. Younossi Z. M. (2008). Review article: Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 28, 2–12.
67. Reid A. E. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. (9th ed., pp. 1401–1411). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
68. Foster T., Budhoff M. J., Saab S., et al. (2011). Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 106, 71–77.
69. Dureja P., Mellinger J., Rashmi A., et al. (2011). NAFLD reoccurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 91, 684–689.
70. Cefalo M. G., Maurizi P., Arlotta A. (2010). Hepatic veno-occlusive disease: A chemotherapy related toxicity in children with malignancies. *Paediatric Drugs* 12, 277–284.
71. Rubbia-Brandt L. (2010). Sinusoidal obstruction syndrome. *Clinical Liver Disease* 14, 651–668.
72. Runyon B. A. (2010). Ascites and Bacterial Peritonitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1517–1541). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
73. Garcia N., Sanyal A. J. (2001). Minimizing ascites: Complications of cirrhosis signals clinical deterioration. *Postgraduate Medicine* 109, 91–103.
74. Narahara Y., Kanazawa H., Fukuda T., et al. (2011). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: A prospective randomized trial. *Journal of Gastroenterology* 46, 78–85.
75. Bacon B. R. (2008). Cirrhosis and its Complications. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1971–1980). New York, NY: McGraw Hill.
76. Weber, E. C. & Vilensky, J. A. (2009). CT demonstration of Caput Medusae. *Anatomical Sciences Education* 2, 184–185.
77. Longacre A. V., Garcia-Tsao G. (2006). A commonsense approach to esophageal varices. *Clinics in Liver Disease* 10, 613–625.
78. Sass D. A., Chopra K. B. (2009). Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Medical Clinics of North America* 93, 837–853.
79. The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients. (2009). *2*009 OPTN/SRTR Annual Report: Transplant Data 1999–2008. Available: http://optn.transplant.hrsa.gov. Accessed July 09, 2011.
80. Organ Procurement and Transplantation Network. (2011). Overall Current Patient Waiting List by Organ. Available: http://optn.tranplant.hrsa.gov. Accessed July 09, 2011.
81. Martin P., Rosen H. R. (2010). Liver Transplantation. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1593–1612). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

82. American Cancer Society. (2010). Cancer Facts & Figures. 2010. Available: http://www.cancer.org. Accessed July 09, 2011.
83. Chuang S., Vecchia C. L., Boffietta P. (2009). Liver cancer: Descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Letters* 286, 9–14.
84. Parikh S., Hyman D. (2007). Hepatocellular cancer: A guide for the internist. *American Journal of Medicine* 120, 194–202.
85. Ahn J., Flamm S. L. (2004). Hepatocellular carcinoma. *Disease of the Month* 50, 556–573.
86. DiBisceglie, A. M. & Befeler, A. S. (2010). Tumors and Cysts of the Liver. In Feldman, M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1569–1592). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
87. Dikkers A., Tietge U. J. (2010). Biliary cholesterol secretion: More than a simple ABC. *World Journal of Gastroenterology* 16, 5936–5945.
88. Gurusamy K. S., Samraj K., Fusai, G., et al. (2008). Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for biliary colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, CD007196.
89. Greenberger N. J., Paumgartner G. (2008). Disease of the Gallbladder and Bile Ducts. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1991–2001). New York, NY: McGraw Hill.
90. Wang D. Q., Afdhal N. H. (2010). Gallstone disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1089–1120). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
91. Glasgow R. E., Mulvihill S. J. (2010). Treatment of gallstone disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1121–1138). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
92. Collier J. D., Webster G. (2010). Liver and biliary tract disease. In Colledge N. R., Walker B. R., Ralston S. H. (Eds.), *Davidson's principles and practice of medicine* (21st ed., pp. 919–984). New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier.
93. American Cancer Society. (2011). Survival statistics by stage. [Online]. Available: http://www.cancer.org. Accessed July 10, 2011.
94. Patton K. T., Thibodeau G. A. (2010). *Anatomy and physiology* (7th ed., pp. 901–906). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
95. Lauwers G. Y., Mino-Kenudson M., Rubin R. (2008). The pancreas. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 675–689). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
96. Clemens D. L., Mahan K. J. (2010). Alcoholic pancreatitis: Lessons from the liver. *World Journal of Gastroenterology* 16, 1314–1320.
97. Gerloff A., Singer M. V., Feick P. (2010). Beer and it's non-alcoholic compounds: Role in pancreatic exocrine secretion, pancreatitis and pancreatic carcinoma. *International Journal of Environmental Research & Public Health* 7, 1093–1104.
98. Palmer K. R., Penman I. D. (2010). Alimentary Tract and Pancreatic Disease. In Colledge N. R., Walker B. R., Ralston S. H. (Eds.), *Davidson's principles and practice of medicine*. (21st ed., pp. 835–917). New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier.
99. Walgren J. L., Mitchell M. D., Whiteley L. O., et al. (2007). Identification of novel peptide safety markers for exocrine pancreatic toxicity induced by cyanohydroxybutene. *Toxicological Sciences* 96, 174–183.
00. Harper S. J., Cheslyn-Curtis S. (2011). Acute pancreatitis. *Annals of Clinical Biochemistry* 48, 23–37.
01. Dionigi R., Rovera F., Dionigi G., et al. (2006). Infected pancreatic necrosis. *Surgical Infections* 7, S49–S52.
02. Greenberger N. J., Toskes P. P. (2008). Acute and Chronic Pancreatitis. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 2005–2017). New York, NY: McGraw Hill.

03. American Cancer Society. (2011). Pancreatic cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org. Accessed July 10, 2011.

04. American Cancer Society. (2011). Survival rates for pancreatic cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org. Accessed July 10, 2011.

05. Chua Y. J., Cunningham D. (2008). Pancreatic cancer. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 586–589). New York, NY: McGraw Hill.

06. Freelove R., Walling A. D. (2006). Pancreatic cancer: Diagnosis and management. *American Family Physician* 73, 485–492.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Alteraciones de la condición nutricional

47

Jessie Moore

ESTADO NUTRICIONAL
- Metabolismo energético
  - *Anabolismo y catabolismo*
- Almacenamiento de energía
  - *Tejido adiposo*
  - *Tejido adiposo como órgano endocrino*
- Gasto energético
  - *Tasa metabólica basal*
  - *Termogénesis inducida por la alimentación y el ejercicio*
  - *Termogénesis de la actividad distinta al ejercicio*
  - *Termogénesis relacionada con el ambiente*

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES
- Consumos en la dieta de referencia
- Requerimientos nutricionales
  - *Calorías*
  - *Proteínas*
  - *Grasas*
  - *Carbohidratos*
  - *Vitaminas y minerales*
  - *Fibra*
- Regulación del consumo de alimentos y almacenamiento de energía

Hambre, apetito y mecanismos de control del consumo de alimentos
SOBREPESO Y OBESIDAD
Índice de masa corporal
Causas de obesidad
Tipos de obesidad
Riesgos de salud relacionados con la obesidad
Prevención y tratamiento de la obesidad
Prevención
Tratamiento
NUTRICIÓN SUBÓPTIMA Y TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN
Desnutrición e inanición
Desnutrición proteicocalórica
Desnutrición en el traumatismo y la enfermedad
Diagnóstico
Tratamiento
Trastornos de la alimentación
Anorexia nerviosa
Bulimia nerviosa
Trastorno de la alimentación sin otras especificaciones

El estado nutricional hace referencia a la condición del organismo en relación con la disponibilidad y la utilización de los nutrimentos. Los nutrimentos que ingresan al organismo pueden utilizarse para proveer la energía necesaria para realizar distintas funciones corporales o pueden almacenarse para utilizarse en el futuro. La estabilidad y la composición del peso corporal en el tiempo hacen necesario que el consumo energético de la persona se encuentre equilibrado con el gasto energético. Cuando una persona se sobrealimenta y el consumo de nutrimentos excede de manera constante al gasto, la mayor parte de los nutrimentos se almacena y el peso corporal aumenta. Por el contrario, cuando el gasto energéti co excede al consumo de nutrimentos, las reservas energéticas se pierden y el peso corporal disminuye.

De igual forma, puesto que distintos alimentos contienen diferentes cantidades de proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas y minerales, es necesario aportar cantidades apropiadas de los elementos de la dieta para asegurar que todos los componentes de los sistemas metabólicos del organismo puedan ser provistos con los ma teriales que requieren. Este capítulo analiza la regulación del gasto y el almacenamiento de la energía, los

requerimientos nutricionales, el consumo excesivo y la obesidad, y la nutrición subóptima y los trastornos de la alimentación.

ESTADO NUTRICIONAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir las *calorías* e indicar el número de calorías que se obtienen a partir de la oxidación de 1 g de proteínas, grasas o carbohidratos.
- Describir los 4 tipos de gasto energético.

Los nutrimentos que el organismo utiliza para mantener su condición nutricional se obtienen a partir del tubo digestivo por medio de la ingesta de alimentos o, en algunos casos, por medio de alimentaciones líquidas que se administran de manera directa en el tubo gastrointestinal mediante una sonda sintética (es decir, alimentaciones por sonda). La excepción ocurre en personas con ciertas enfermedades en las que se omite el paso por el tubo digestivo y los nutrimentos se infunden de manera directa al sistema circulatorio. Una vez dentro del organismo, los nutrimentos se utilizan para obtener energía o como bloques de construcción para el crecimiento y la reparación de los tejidos. Cuando existe un exceso de nutrimentos, con frecuencia se almacenan para utilizarse en el futuro. Si los nutrimentos requeridos no están disponibles, el organismo se adapta mediante la conservación y la utilización de sus reservas de nutrimentos.

Metabolismo energético

La energía se cuantifica en unidades de calor denominadas *calorías*. Una caloría, palabra que se escribe con «*c*» minúscula y también se denomina caloría gramo, es la cantidad de calor o energía que se requieren para elevar 1 °C la temperatura de 1 g de agua. Una *kilocaloría* (kcal) o *gran Caloría*, que es equivalente a 1 000 calorías, es la cantidad de energía que se necesita para elevar 1 g centígrado la temperatura de 1 kg de agua[1]. Puesto que una caloría gramo es tan pequeña, la kilocaloría o gran caloría, que se escribe con «C» mayúscula, se utiliza con frecuencia al hablar sobre el metabolismo energético. La oxidación de las proteínas aporta 4 kcal/g; la de las grasas, 9 kcal/g; la de carbohidratos, 4 kcal/g; y la del alcohol, 7 kcal/g.

El *metabolismo* es un proceso organizado en el que los nutrimentos, como carbohidratos, grasas y proteínas, se degradan, transforman o convierten por otros medios en energía celular. El proceso del metabolismo es único en el sentido de que permite la liberación continua de energía, y acopla esta energía al desempeño fisiológico. Por ejemplo, la energía que se utiliza para la contracción muscular deriva en gran medida de fuentes energéticas que se encuentran almacenadas en las células musculares y luego se liberan al tiempo que el músculo se contrae. Puesto que la mayor parte de las fuentes energéticas del humano proviene de los alimentos que se consumen, la capacidad para almacenar energía y controlar su liberación es importante.

Anabolismo y catabolismo

Existen 2 fases del metabolismo: anabolismo y catabolismo. El *anabolismo* es la fase de almacenamiento metabólico y de síntesis de constituyentes celulares, no provee energía al organismo; requiere energía. El *catabolismo* implica la degradación de moléculas complejas para obtener sustancias que pueden utilizarse en la producción de energía. Los productos intermedios químicos para el anabolismo y el catabolismo se denominan *metabolitos* (p. ej., el ácido láctico es un metabolito que se obtiene cuando la glucosa se degrada en ausencia de oxígeno). Tanto el anabolismo como el catabolismo se catalizan por medio de sistemas enzimáticos ubicados en las células corporales. Un *sustrato* es una sustancia sobre la cual actúa una enzima. Los sistemas enzimáticos transforman de manera selectiva los sustratos combustible en energía celular, y facilitan la utilización de la energía en el proceso de ensamblaje de moléculas para obtener sustratos energéticos y formas para el almacenamiento de energía.

Puesto que la energía corporal no puede almacenarse como calor, los procesos celulares oxidativos que liberan energía son reacciones de baja temperatura que convierten a los componentes de los alimentos en energía química, capaz de almacenarse o disiparse. El cuerpo humano transforma a los carbohidratos, grasas y proteínas en un compuesto intermedio, el trifosfato de adenosina (ATP)[1]. Al ATP se le llama el *capital de energía de la célula* debido a que casi todas las células corporales lo almacenan y utilizan como fuente de energía. Los eventos metabólicos implicados en la síntesis del ATP permiten que se almacene, utilice y recupere la energía celular. Sin embargo, en ciertas circunstancias la disminución de la eficiencia metabólica puede incrementar el gasto energético; un desacoplamiento de la síntesis del ATP en las mitocondrias da origen a una pérdida de energía que se libera como calor. Este proceso puede tener relevancia en la obesidad (mientras mayor es la cantidad

de energía «se gasta» a manera de calor, menor es la ganancia ponderal), pero también es importante para mantener el calor corporal en los neonatos. Esto se debe a que la grasa parda que se encuentra en mayor proporción en los neonatos es mucho menos eficiente para generar ATP que la grasa blanca, lo que da origen a un incremento de producción de calor.

Almacenamiento de energía

Tejido adiposo

Más del 90% de la energía corporal se almacena en el tejido adiposo del organismo. Los *adipocitos*, o células lipídicas, se encuentran aislados o en grupos pequeños en el tejido conectivo laxo. En muchas partes del organismo, dan acolchonamiento a órganos corporales, como a los riñones. Además de grupos diseminados de adipocitos, existen regiones completas de tejido adiposo destinadas para el almacenamiento de grasa. De manera colectiva, las células adiposas constituyen un gran órgano corporal que tiene actividad metabólica para la captación, síntesis, almacenamiento y movilización de los lípidos, que son la fuente principal de combustible acumulado en el organismo. Algunos tejidos, como los hepatocitos, son capaces de almacenar pequeñas cantidades de lípidos, pero cuando éstos se acumulan (fenómeno denominado deposición ectópica, como en el caso del hígado graso) comienzan a interferir con la función celular normal. El tejido adiposo no sólo funge como sitio de almacenamiento para los combustibles corporales, si no que provee aislamiento al organismo, llena los huecos corporales y protege a los órganos.

Estudios de laboratorio realizados en adipocitos han demostrado que las células con diferenciación completa no se dividen. A pesar de esto, tales células tienen un tiempo de vida prolongado, y cualquier persona que nace con grandes cantidades de adipocitos corre el riesgo de desarrollar obesidad. Algunos adipocitos inmaduros (denominados *preadipocitos*) con capacidad para dividirse se encuentran presentes en la vida posnatal[1]. La deposición de grasas puede derivar de la proliferación de estos adipocitos inmaduros. Algunos medicamentos también pueden tener un efecto importante sobre el número de células adiposas. Los fármacos hipoglucemiantes de la clase de las tiazolidinedionas pueden estimular también la formación de adipocitos nuevos a partir de los preadipocitos, lo que permite una captación mayor de glucosa en estas células (y su almacenamiento como grasa) y da origen a la reducción deseada de la glucemia a expensas de una ganancia corporal indeseable. En

contraste, algunos medicamentos pueden inducir la pérdida de las células adiposas, lo que desencadena lipodistrofia. Esto ocurre en la lipodistrofia que se observa en personas con infección por el virus del inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben tratamiento con tratamiento antirretroviral con actividad alta. El mecanismo de la pérdida de grasa se desconoce. Sin embargo, puede deberse a un aumento de la muerte celular programada en los adipocitos (es decir, aumento de la apoptosis).

Existen 2 tipos de tejido adiposo: la grasa blanca y la grasa parda. La grasa blanca, que a pesar de su nombre tiene un color cremoso o amarillo, es la variante con mayor prevalencia de tejido adiposo en la vida posnatal. Constituye del 10% al 20% del peso corporal en los varones adultos, y del 15% al 25% en las mujeres adultas. A la temperatura corporal, el contenido lipídico de los adipocitos se conserva como aceite. Está conformado por triglicéridos, que son 3 moléculas de ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol. Los triglicéridos, que no contienen agua, cuentan con el contenido calórico más alto de todos los nutrimentos y son una forma eficiente de almacenamiento de energía. Los adipocitos sintetizan triglicéridos, la forma principal para el almacenamiento de grasas, a partir de las grasas y los carbohidratos de la dieta. Se requiere insulina para el transporte de la glucosa hacia el interior de las células adiposas. Cuando el consumo de calorías se restringe por cualquier razón, los triglicéridos de los adipocitos se degradan, y se liberan ácidos grasos y glicerol que se emplean, como fuentes de energía.

La grasa parda difiere de la grasa blanca desde la perspectiva de su capacidad termogénica o su habilidad para producir calor. La grasa parda se identifica ante todo durante el período temprano de vida neonatal en el humano y en los animales que hibernan. La función principal de la grasa parda es generar calor en los animales o los humanos que no presentan tiriteo, y contiene una concentración más alta de mitocondrias especializadas que permiten este proceso[1]. En el humano, la grasa parda disminuye con la edad, pero sigue siendo detectable incluso en la sexta década de la vida. Esta pequeña cantidad de grasa parda tiene un efecto mínimo sobre el gasto energético.

Tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo se reconoce ahora como un órgano endocrino y paracrino que secreta distintos factores importantes[2]. Estos factores se denominan *adipocinas*, y entre ellos se encuentran la leptina, ciertas citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral -α [FNT-α]), factores de crecimiento y adiponectina (relevante en la resistencia a la insulina). La figura 47-1 identifica muchas de

las sustancias producidas en el tejido adiposo.

El descubrimiento de la leptina (de la palabra griega que significa «delgado»), un péptido que se libera a partir de los adipocitos, condujo a un interés renovado en el tejido adiposo y en su papel en la homeostasis energética. Estudios recientes sugieren que la leptina actúa en el hipotálamo para disminuir el consumo de alimentos y aumentar el gasto energético promedio de un incremento de la termogénesis y de la actividad del sistema nervioso simpático. La leptina también participa en el metabolismo de la glucosa, en la maduración sexual normal y la reproducción, y tiene interacciones con los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, -tiroidal y -hormonal del crecimiento.

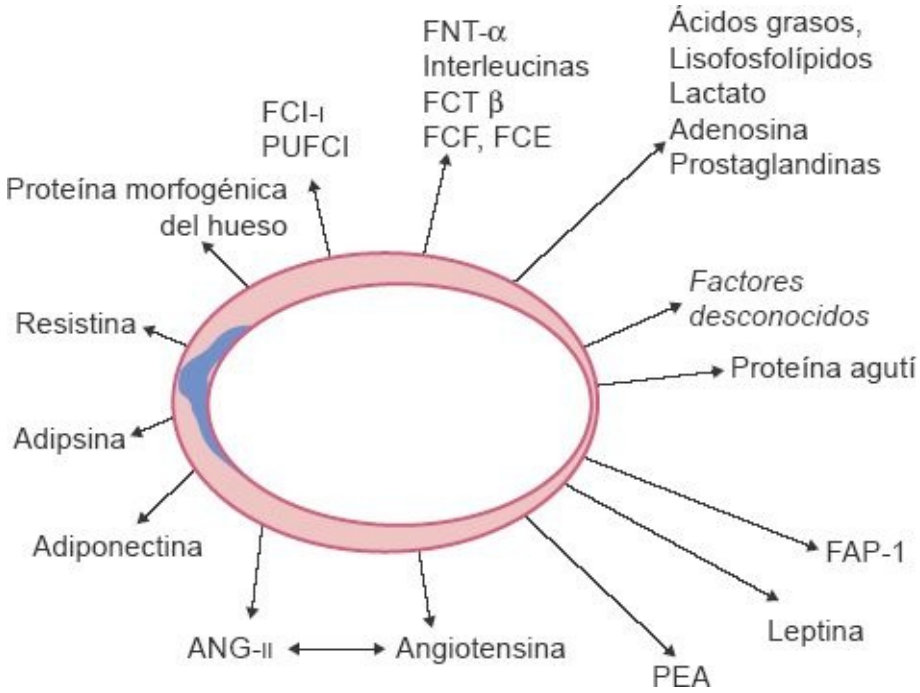


FIGURA 47-1 • Influencia de las secreciones del tejido adiposo sobre otros órganos. Se secretan proteínas y metabolitos numerosos a partir del tejido adiposo y actúan en el sitio o a distancia sobre otros órganos. Tienen impacto sobre el consumo de alimentos, señalización de la insulina, función vascular, gasto energético y otros procesos homeostáticos del cuerpo (ANG-II, angiotensina II; PEA, proteína estimuladora de la acetilación; FCE, factor de crecimiento epidérmico; FCF, factor de crecimiento de fibroblastos; FCI, factor de crecimiento similar a la insulina; PUFCI, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; FAP-1, factor activador del plasminógeno tipo 1; FCT, factor de crecimiento transformador; FNT, factor de necrosis tumoral) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 1085). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La leptina actúa al unirse y activar a receptores específicos que se distribuyen en varios tejidos periféricos y en muchas áreas del cerebro, lo que

incluye regiones específicas del hipotálamo. Se sabe que los receptores en estas regiones hipotalámicas participan en el apetito, el consumo de alimentos, la actividad del sistema nervioso simpático, la regulación de la temperatura y la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas. Las concentraciones de leptina tienden a incrementarse después del consumo de alimentos y caen durante el ayuno. El tejido adiposo señala al cerebro por medio de la leptina que se ha alcanzado un almacenamiento suficiente de calorías y que no es necesario el consumo adicional de alimentos. La *resistencia a la leptina* o la incapacidad para responder a concentraciones altas de la misma pueden tener como consecuencia la obesidad[1].

Gasto energético

El gasto de la energía corporal deriva de 5 mecanismos de producción de calor (es decir, termogénesis): tasa metabólica basal o equivalente energético en reposo, termogénesis inducida por la alimentación, termogénesis inducida por el ejercicio, termogénesis por la actividad distinta al ejercicio y termogénesis en respuesta a los cambios de las condiciones ambientales. La cantidad de energía que se utiliza varía según la edad, el tamaño corporal, la tasa de crecimiento y la condición de salud.

Tasa metabólica basal

La *tasa de metabolismo basal* (TMB) hace referencia a las reacciones químicas que ocurren cuando el organismo se encuentra en reposo[1]. Estas reacciones son necesarias para aportar energía para el mantenimiento de la temperatura corporal normal, la función cardiovascular y la respiratoria, el tono muscular, y otras actividades esenciales de los tejidos y las células en el cuerpo en reposo. La TMB determina entre el 50% y el 70% de los requerimientos energéticos. La TMB se cuantifica utilizando un instrumento denominado *calorímetro indirecto*, que cuantifica la tasa de consumo de oxígeno de la persona. El consumo de oxígeno se mide en condiciones basales: después de dormir toda una noche, después de por lo menos 12 h sin alimentos, después de mantenerse sin actividad extenuante durante 1 h, y mientras la persona se encuentra en vigilia y reposo en una habitación cálida y confortable. La TMB se calcula entonces en función de las calorías por hora, y de ordinario tiene un promedio aproximado de 65 cal/h a 70 cal/h en un varón promedio de 70 kg[1]. Las mujeres en general tienen una TMB entre el 5% y el 10% menor que los varones, como consecuencia de su porcentaje más alto de tejido adiposo. Si

bien gran parte de la TMB deriva de actividades esenciales en el sistema nervioso central, los riñones y otros órganos corporales, las variaciones de la TMB entre distintas personas se relacionan en gran medida con la masa del músculo esquelético y el tamaño corporal. En condiciones de reposo normales, el músculo esquelético es responsable de entre el 20 y el 30% de la TMB[1]. Por esta razón, la TMB generalmente se corrige con base en el tamaño corporal, al expresarla como calorías por hora por metro cuadrado de superficie corporal. Los factores que afectan a la TMB son edad, sexo, estado físico y embarazo. Con el envejecimiento se presenta un descenso progresivo de la TMB normal, y tiene probabilidad de vincularse con la pérdida de la masa muscular y su sustitución por tejido adiposo[1]. La TMB puede utilizarse para predecir los requerimientos calóricos para la nutrición de mantenimiento.

El *equivalente energético en reposo* (EER) se utiliza para predecir el gasto energético. La forma más precisa para determinar el EER es mediante calorimetría indirecta. Sin embargo, esto es costoso y se requiere personal entrenado. Al multiplicar el EER por un factor de 1,2 suele ser posible predecir de manera adecuada los requerimientos calóricos para la nutrición de mantenimiento cuando la persona se encuentre saludable. Un factor de 1,5 suele revelar los nutrimentos necesarios para los períodos de repleción y los procesos patológicos, como la neumonía, las fracturas de huesos largos, el cáncer, la peritonitis y la recuperación de la mayor parte de las cirugías.

Termogénesis inducida por la alimentación y el ejercicio

La termogénesis inducida por la alimentación, o efecto térmico de los alimentos, describe la energía que utiliza el organismo para la digestión, la absorción y la asimilación de alimentos después de su ingesta. Se trata de energía utilizada sobre y por encima del valor calórico de los alimentos, y corresponde a cerca del 8% de las calorías totales gastadas. Cuando el alimento se consume, la tasa metabólica aumenta y luego recupera la normalidad en unas cuantas horas. La ingesta de una comida rica en proteínas incrementa la tasa metabólica normal en grado más significativo, hasta por el 30%, y el fenómeno persiste entre 3 h y 12 h. A esto se denomina *acción dinámica específica de la proteína*[1].

El tipo de actividad, el período de participación, el peso y la condición física de la persona determinan la cantidad de energía que se invierte para la actividad física. Los incrementos más significativos en la tasa metabólica derivan de la actividad extenuante.

Termogénesis de la actividad distinta al ejercicio

El gasto energético también puede afectarse al aumentar la termogénesis relacionada con la actividad distinta al ejercicio (TADE). La TADE incluye la energía que se invierte en el mantenimiento de la postura y en actividades como el movimiento constante de alguna parte corporal[3]. Normalmente, la TADE corresponde al 7% del gasto energético diario. Sin embargo, esto puede variar desde el 15% de la energía diaria total en personas muy sedentarias hasta el 50% o más en quienes tienen más actividad[3]. Porcentajes más bajos de TADE pueden relacionarse con una propensión a la ganancia ponderal. Las personas con aumento de la TADE tienen menos ganancia ponderal que quienes muestran disminución de la TADE.

Termogénesis relacionada con el ambiente

El tiriteo en respuesta al frío también produce calor por medio del aumento de la actividad muscular. La termogénesis que no se relaciona con el tiriteo ocurre también en respuesta a la tensión producida por el frío, y deriva de la activación del sistema nervioso simpático, con liberación de noradrenalina y adrenalina, que inducen un aumento de la actividad metabólica. La estimulación simpática también puede hacer que la grasa parda produzca calor.

Estudios recientes demostraron que las personas obesas con consumo calórico excesivo persistente tienen aumento de la actividad simpática. En tanto el mecanismo preciso se desconoce, esto parece ser desencadenado en parte por la leptina y el resultado es el incremento de la termogénesis. Este aumento de la producción energética puede ayudar a limitar la cantidad de peso que se gana. Si bien resulta claro que no es suficiente para detener o revertir el proceso de ganancia ponderal por completo, pudiera contribuir a la velocidad de ganancia ponderal o la estabilización del sobrepeso en cierto punto.

EN RESUMEN

La condición nutricional describe el estado del organismo en relación con la disponibilidad y el consumo de los

nutrimentos. Los nutrimentos aportan la energía y los materiales necesarios para llevar a cabo las actividades de la vida cotidiana, y para el crecimiento y la reparación de los tejidos corporales. El metabolismo es el proceso organizado por el cual los nutrimentos como carbohidratos, grasas y proteínas, se degradan, transforman o convierten por otros medios en energía celular. La glucosa, grasas y aminoácidos derivados de proteínas sirven como fuentes de combustible para el metabolismo celular. Estas fuentes de combustible se ingieren durante las comidas y se almacenan para utilizarse en el futuro. La glucosa se almacena a manera de glucógeno o se convierte en triglicéridos en los adipocitos, para almacenamiento. Las grasas se almacenan en el tejido adiposo en forma de triglicéridos. El tejido adiposo también funge como un órgano endocrino al sintetizar adipocinas, como la leptina y las citocinas, que tienen efecto sobre la ganancia ponderal.

Los aminoácidos son los bloques de construcción de las proteínas, y la mayor parte de los que se almacenan se encuentran contenidos en proteínas corporales y como fuentes de energía para el metabolismo celular. La energía se mide en unidades de calor denominadas *calorías*.

El gasto de la energía corporal deriva de la producción de calor (es decir, la termogénesis) asociada con la TMB o el equivalente energético basal, la termogénesis inducida por la alimentación, la termogénesis inducida por el ejercicio, la TADE y la termogénesis en respuesta a los cambios de las condiciones ambientales.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Discutir los distintos estándares en la dieta que se utilizan para formular directrices uniformes para la dieta en cuanto a calorías, proteínas, grasas, carbohidratos, fibra, vitaminas y minerales.
- Diferenciar entre hambre, apetito y saciedad.
- Indicar las interacciones entre las neurohormonas en los mecanismos de controlar el consumo de alimentos, tanto a corto como a largo

plazo.

Consumos en la dieta de referencia

Los *consumos en la dieta de referencia* (CDR), incluyen una serie de valores de referencia con base en los nutrimentos: la *ingesta diaria recomendada* (IDR), la *ingesta diaria sugerida* (IDS), el requerimiento promedio estimado, el nivel de consumo tolerable superior y *el intervalo de distribución aceptable de macronutrimentos* (IDAM), cada uno de los cuales tiene aplicaciones específicas[4, 5]. Los CDR, que se actualizan de manera periódica, son publicados por la National Academy of Sciences. Los CDR se utilizan para dar asesoría a las personas en torno a nivel de consumo de nutrimentos que deben tener para disminuir su riesgo de enfermedad crónica. Las recomendaciones actuales de los CDR para nutrimentos específicos, vitaminas y minerales pueden consultarse en la página electrónica del Food and Nutrition Information Center del U.S. Department of Agriculture (USDA) en: http://fnic.nal.usda.gov/fnic/interactiveDRI. Este sitio contiene una herramienta interactiva que calcula las necesidades nutricionales existentes de la persona con base en el sexo, la talla, el peso, la edad y el nivel de actividad[6].

La IDR define los consumos que cubren los requerimientos de nutrimentos de casi todos los individuos saludables en un grupo específico de edad y sexo. Las directrices más recientes establecieron valores de IDR para carbohidratos, pero no para grasas. El consumo recomendado de grasa se señala en el IDAM y se expresa como porcentaje del consumo general en la dieta diaria, más que como una cifra fija[5].

Las IDS se establecen cuando no existe evidencia científica suficiente para calcular el requerimiento promedio. Las IDS se calculan a partir de datos experimentales o de observación que muestran un consumo promedio que parece permitir el mantenimiento de un indicador deseado de salud. Un *requerimiento promedio estimado* es el consumo que cubre la necesidad calculada de nutrimento en la mitad de las personas de un grupo específico. Esta cifra se utiliza como base para el desarrollo de las IDR. Los integradores de políticas alimentarias utilizan estos valores al evaluar la conveniencia de un nutrimento para un grupo específico y para planear la cantidad que ese grupo debe consumir. El *consumo tolerable superior* es el consumo máximo que se juzga carece de probabilidad de imponer un riesgo de salud en casi todos los individuos saludables de un grupo específico. Hace referencia a los consumos

totales de alimentos, alimentos fortificados y complementos nutricionales. Este valor no pretende ser un nivel recomendado de consumo y no existen beneficios definidos para las personas que consumen nutrimentos según los valores de las IDR o las IDS[4, 5].

Las etiquetas de los alimentos y los complementos muestran valores diarios (VD), que son establecidos por la U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, los VD se basan en datos más antiguos que los que se utilizan para determinar los IDR. El valor porcentual diario (%VD) indica al consumidor el porcentaje de los VD que contiene una ración de alimento o complemento.

Requerimientos nutricionales

Las proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas, minerales y fibra tienen cada uno su propia función en relación con la provisión de los requerimientos del organismo para mantener la vida y la salud.

Calorías

Los requerimientos calóricos son más altos durante los períodos de crecimiento. Una persona requiere alrededor de 115 kcal/kg de peso corporal al nacimiento, 105 kcal/kg al año de edad, y 80 kcal/kg entre el primero y los 10 años de edad. Durante la adolescencia, los varones requieren 45 kcal/kg de peso corporal, y las niñas, 38 kcal/kg. Durante el embarazo, una mujer necesita 300 kcal/día adicionales respecto de su requerimiento usual, y durante los primeros 3 meses de lactancia necesita 500 kcal adicionales[4].

Proteínas

Las proteínas son necesarias para el crecimiento y el mantenimiento de los tejidos corporales, la síntesis de enzimas y anticuerpos, el equilibrio de líquidos y electrolitos, y el transporte de nutrimentos. Las proteínas se componen de aminoácidos, 9 de los cuales son esenciales para el organismo (es decir, estos aminoácidos no pueden sintetizarse en el cuerpo y deben obtenerse a partir de fuentes en la dieta). Se trata de leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, lisina e histidina. Los alimentos proteicos completos son aquéllos que aportan estos aminoácidos esenciales en cantidades adecuadas. Las proteínas completas las más de las veces se obtienen a partir de fuentes animales e incluyen leche, huevos, carne roja, carne de pescado y carne de ave. Sin embargo, existen unas cuantas

fuentes de proteínas completas derivadas de vegetales, como la soya y la quinua. Otras proteínas vegetales, lo que incluye a las derivadas de chícharos y frijoles secos, nueces, semillas y granos, contienen todos los aminoácidos esenciales, pero en proporciones inferiores a las adecuadas. Estas proteínas necesitan combinarse entre si para cubrir los requerimientos de aminoácidos para la síntesis de proteínas (no obstante no es indispensable su combinación en una sola comida). El requerimiento proteico diario promedio es de 30 g a 50 g, en tanto la proteína sea de buena calidad y la dieta contenga una cantidad adecuada de carbohidratos y grasas. Las dietas con calorías suficientes, pero con un contenido inadecuado de proteínas pueden generar kwashiorkor. Si tanto las calorías como las proteínas son insuficientes, se desarrolla la desnutrición proteicocalórica (*v.* «Desnutrición proteicocalórica»).

Grasas

La grasa es la fuente de energía más concentrada. El Food and Nutrition Board estableció un IDAM para la grasa del 25% al 35% del consumo calórico diario en adultos, del 25% al 35% del consumo en niños entre 4 y 18 años de edad, y del 30% al 40% en niños de entre 1 y 3 años de edad[7]. La recomendación en la dieta diaria de colesterol es menor de 300 mg. El colesterol es un lípido ceroso que contienen todas las células corporales, que se sintetiza en el hígado. Se requiere para funciones corporales numerosas, entre otras la síntesis de hormonas, el metabolismo de muchas vitaminas, la función nerviosa y la permeabilidad celular. El colesterol se transporta por todo el organismo por medio de lipoproteínas; lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (LAD) y triglicéridos. El exceso de colesterol en el organismo puede inducir daño significativo sobre el sistema cardiovascular e incrementar el riesgo de cardiopatía grave. La vigilancia cuidadosa de las concentraciones de colesterol en sangre y la reducción de su consumo en la dieta ayudan a mantener sus cifras en equilibrio.

Las grasas de la dieta se componen ante todo de triglicéridos (es decir, una mezcla de ácidos grasos y glicerol). Los ácidos grasos pueden ser saturados (*AGS*), monoinsaturados (*AGMI*) o poliinsaturados (*AGPI*). Los AGS elevan el colesterol en la sangre, en tanto las grasas AGMI y AGPI reducen el colesterol. Las grasas saturadas suelen derivar de fuentes animales y permanecen en estado sólido a temperatura ambiente. A excepción de los aceites de coco y palma (que son saturados), las grasas insaturadas se encuentran en los aceites de las plantas y suelen encontrarse en estado líquido a temperatura ambiental. Los ácidos grasos trans (*AGT*) se obtienen cuando los aceites insaturados sufren hidrogenación parcial y se denominan entonces

grasas trans artificiales. Se identifican ante todo en los betunes vegetales, algunas margarinas y en alimentos que contienen cualquiera de estos ingredientes. Las fuentes naturales de AGT incluyen a los productos lácteos, algunas carnes y otros alimentos de origen animal. Los AGT incrementan el colesterol en LAD («colesterol malo» y disminuyen el colesterol en LAD («colesterol bueno»). Sin embargo, las grasas trans de origen natural pueden tener un efecto benéfico. Las grasas de la dieta aportan energía, actúan como portadoras de las vitaminas liposolubles, fungen como precursores de prostaglandinas y son una fuente de ácidos grasos.

Los AGPI, que incluyen al ácido linoleico (un ácido graso omega-6) y el ácido α-linolénico (un ácido graso omega-3) son ejemplos de ácidos grasos esenciales. Esto implica que no se sintetizan en el organismo y deben incluirse en la dieta. Se estableció una IDS tanto para el ácido linoleico como para el α-linolénico[7]. Puesto que ciertos aceites vegetales son fuentes ricas en ácidos α-linolénico y linoleico, las IDS pueden cubrirse con 2 cucharadas de aceite vegetal por día en la dieta. La insuficiencia de ácido linoleico da origen a la dermatitis, mientras que la insuficiencia de ácido α-linolénico puede inducir anomalías neurológicas y deficiencias del crecimiento.

Se encontró que los ácidos grasos omega-3 y omega-6 contribuyen tanto a la producción como al tratamiento de muchas condiciones patológicas. El ácido γ-linolénico, un derivado del ácido linoleico, puede promover la inflamación, en tanto el ácido α-linolénico ha sido efectivo para el manejo de algunos estados de enfermedad con inflamación, pero en otros no[1]. Se desconoce aún mucho en torno a los efectos de este grupo de nutrimentos. Los ácidos omega-3 se encuentran ante todo en el pescado de agua fría, la nuez de nogal y la linaza. Los ácidos grasos omega-6 se encuentran en semillas y nueces. En general, los ácidos grasos omega-6 promueven la inflamación, la coagulación de la sangre y la proliferación celular, en tanto los ácidos grasos omega-3 disminuyen estas funciones. Con frecuencia se recomienda una dieta con equilibrio de ambas sustancias.

Carbohidratos

Los carbohidratos de la dieta se componen de azúcares simples, carbohidratos complejos y carbohidratos indigeribles (p. ej., fibra). Por efecto de su contenido de vitaminas, minerales y fibra, se recomienda que el grueso del contenido de carbohidratos en la dieta se aporte a partir de azúcares complejos y no simples, que contienen pocos nutrimentos.

No existe un requerimiento específico en la dieta de carbohidratos. Todos

los requerimientos energéticos del organismo pueden cubrirse con las grasas y las proteínas de la dieta. Si bien algunos tejidos, como el sistema nervioso, requieren glucosa como fuente de energía, este requerimiento puede cubrirse por medio de la conversión de los aminoácidos y el glicerol que forma parte de la molécula de los triglicéridos en glucosa. Los ácidos grasos derivados de los triglicéridos se convierten en cetonas y se utilizan para la obtención de energía en otros tejidos corporales. Una dieta con insuficiencia de carbohidratos suele generar la pérdida de las proteínas tisulares y el desarrollo de cetosis. Puesto que el metabolismo proteico y lipídico incrementa la síntesis de desechos metabólicos con actividad osmótica que deben eliminarse a través de los riñones, existe riesgo de deshidratación y desequilibrios electrolíticos. La cantidad de carbohidratos que se requiere para prevenir el desgaste tisular y la cetosis es de 50 g/día a 100 g/día.

En la práctica, los carbohidratos deben aportar la mayor parte de los requerimientos energéticos diarios debido a que muchas fuentes proteicas también son ricas en grasa y más costosas. El IDAM indica que el consumo de carbohidratos debe constituir entre el 45% y el 65% de las calorías diarias en la dieta.

Los carbohidratos deben ingerirse en forma de granos integrales, vegetales y frutas, que tienen un contenido mayor de fibra en comparación con los productos de harina y azúcar refinados.

Vitaminas y minerales

Vitaminas. Las vitaminas son un grupo de compuestos orgánicos que actúan como catalizadores en distintas reacciones químicas. Un compuesto no puede clasificarse como vitamina a menos que se demuestre que su insuficiencia induzca enfermedad. Contrario a la creencia popular, las vitaminas no aportan energía en forma directa. Como catalizadores, forman parte de los sistemas enzimáticos que se requieren para la liberación de la energía a partir de proteínas, grasas y carbohidratos. Las vitaminas también son necesarias para la formación de eritrocitos, hormonas, materiales genéticos y del sistema nervioso. Son esenciales para el crecimiento y el desarrollo normales.

Existen 2 tipos de vitaminas: liposolubles e hidrosolubles. Las 4 vitaminas liposolubles son las vitaminas A, D, E y K. Las 9 vitaminas hidrosolubles que se requieren son tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina (vitamina B_6), ácido pantoténico, vitamina B_{12}, ácido fólico, biotina y vitamina C. Las vitaminas liposolubles se almacenan en el organismo y pueden alcanzar concentraciones tóxicas si se ingieren en cantidades superiores a las requeridas por el

organismo. Puesto que las vitaminas hidrosolubles se excretan en la orina, tienen menos probabilidad de acumularse en el cuerpo hasta alcanzar niveles tóxicos. La tabla 47-1 enumera las fuentes alimenticias más importantes de vitaminas.

Minerales. Los minerales tienen muchas funciones. Participan en el equilibrio acidobásico y en el mantenimiento de la presión osmótica en los compartimientos corporales. Los minerales son componentes de las vitaminas, las hormonas y las enzimas. Mantienen las concentraciones normales de hemoglobina, participan en la función del sistema nervioso y están implicadas en la contracción muscular, y el desarrollo y mantenimiento esquelético. Los minerales que se encuentran en cantidades relativamente altas en el organismo se denominan *macrominerales*. Incluyen el calcio, fósforo, sodio, cloruro, potasio, magnesio y azufre. Otros minerales se clasifican como *minerales traza*, e incluyen el hierro, manganeso, cobre, yodo, zinc, cobalto, flúor y selenio. La ingesta excesiva o subóptima de las cifras recomendadas de minerales puede generar enfermedad o toxicidad. La tabla 47-2 presenta un listado de las fuentes de los minerales y sus funciones.

Fibra

La fibra dietética, los carbohidratos no digeribles que se encuentran en las plantas como frutas, vegetales, frijoles, nueces y granos enteros, y la fibra funcional, los carbohidratos aislados no digeribles que cuentan con efectos fisiológicos benéficos, constituyen en conjunto la fibra total. Las fibras funcionales son de origen sintético o se extraen a partir de fuentes vegetales y se agregan a la comida. Algunos ejemplos son el *psyllium* y la metilcelulosa, y se encuentran con frecuencia en los alimentos procesados. La fibra en la dieta genera un volumen mayor, viscosidad y fermentación. El volumen disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico, por lo que incrementa la saciedad, y aumenta la velocidad de desplazamiento por el tubo gastrointestinal, con lo que incrementa el volumen de las heces y facilita la defecación normal. La viscosidad engrosa el recubrimiento del tracto intestinal ayuda a moderar las concentraciones de glucosa en la sangre y reduce las cifras de colesterol. La fermentación contribuye al crecimiento de bacterias intestinales saludables y al funcionamiento del sistema inmunitario. Se requieren más estudios para determinar si la fibra previene el cáncer del colon y promueve la pérdida ponderal. En 2002, el Food and Nutrition Board emitió su primer consumo recomendado de fibra. Las recomendaciones actuales de fibra en la dieta para varones y mujeres adultos jóvenes son de 34 g y 28 g, respectivamente, en

tanto para personas mayores de 50 años son de 28 y 22 g, respectivamente, de consumo diario[5, 6].

TABLA 47-1 FUENTES ALIMENTICIAS PRINCIPALES DE VITAMINAS

VITAMINA	FUENTES ALIMENTICIAS PRINCIPALES
Vitamina A (retinol, provitamina, carotenoides)	Retinol: hígado, mantequilla, leche entera, queso, yema de huevo; provitamina A: zanahorias, vegetales de hojas verdes, camote, calabacita italiana, calabaza de Castilla, chabacano, melón, margarina fortificada
Vitamina D (calciferol)	Productos lácteos fortificados, margarina fortificada, aceites de pescado, yema de huevo
Vitamina E (tocoferol)	Aceite vegetal, margarina, betunes, vegetales verdes y con hojas, germen de trigo, productos de granos integrales, yema de huevo, mantequilla, hígado
Vitamina C (ácido ascórbico)	Brócoli, pimientos dulces, Chile, coliflor, coles de Bruselas, col, papas, espinacas, tomates, frutas cíclicas, fresas
Tiamina (vitamina B_1)	Puerco, hígado, carne roja, granos enteros, productos de granos fortificados, legumbres, nueces
Riboflavina (vitamina B_2)	Hígado, leche, yogurt, queso cottage, carne roja, productos de granos fortificados
Niacina (nicotinamida, ácido nicotínico)	Hígado, carne roja, carne de ave, pescado, cacahuates, productos de granos fortificados
Folacina (ácido fólico)	Hígado, legumbres, vegetales de hojas verdes
Vitamina B_6 (piridoxina)	Carne roja, carne de ave, pescado, mariscos, vegetales verdes y de hojas, productos de granos integrales, legumbres
Vitamina B_{12}	Carne roja, carne de ave, pescado, mariscos, huevos, productos lácteos
Biotina	Riñón, hígado, leche, yema de huevo, la mayor parte de los vegetales frescos
Ácido pantoténico	Hígado, riñón, carnes, leche, yema de huevo, productos de granos integrales, legumbres

TABLA 47-2 FUENTES Y FUNCIONES DE LOS MINERALES

MINERAL	FUENTES PRINCIPALES	FUNCIONES
Calcio	Leche y productos lácteos, pescado con huesos, verduras	Formación y mantenimiento del hueso, formación de los dientes, absorción de la vitamina B, coagulación sanguínea, función nerviosa y muscular
Cloruro	Sal de mesa, carnes, leche, huevos	Regula el pH gástrico, el equilibrio acidobásico, la presión osmótica de los líquidos extracelulares
Cobalto	Vísceras, carnes	Facilita la maduración de los eritrocitos (como parte de la molécula B_{12})
Cobre	Cereales, nueces, legumbres, hígado, mariscos, uvas, carnes	Cataliza la formación de la hemoglobina, formación de elastina y colágeno, liberación de energía (citocromo oxidasa y catalasa), formación de melanina, formación de fosfolípidos para la cubierta de mielina de los nervios
Flúor	Agua fluorada	Fortalece los huesos y los dientes
Yodo	Sal yodada, pescado	Síntesis de hormonas tiroideas en su papel del mantenimiento de la tasa metabólica
Hierro	Carnes, corazón, hígado, almejas, ostras, frijol de Lima, espinaca, dátiles, nueces secas, cereales fortalecidos y de granos integrales	Síntesis de hemoglobina, liberación de energía celular (vía del citocromo), eliminación de bacterias (mieloperoxidasa)
Magnesio	Leche, vegetales verdes, nueces, pan, cereales	Cataliza muchos de los impulsos nerviosos intracelulares, retención de reacciones, en particular las relacionadas con las reacciones enzimáticas intracelulares; las concentraciones bajas de magnesio inducen aumento de la irritabilidad del sistema nervioso, vasodilatación y arritmias
Fósforo	Carnes, carne de ave, pescado, leche y queso, cereales, legumbres, nueces	Formación y mantenimiento del hueso; componente esencial de los ácidos nucleicos y de las moléculas para intercambio de energía, como el ATP
Potasio	Naranjas, frutas secas, plátano, carnes, papas, crema de cacahuate, café	Mantenimiento de la osmolalidad intracelular, equilibrio acidobásico, transmisión de impulsos nerviosos, catalizador en el metabolismo energético, síntesis de proteínas, síntesis de glucógeno
Sodio	Sal de mesa, carnes saladas, carnes, leche, aceitunas	Mantenimiento de la presión osmótica de los líquidos extracelulares, equilibrio acidobásico, función neuromuscular, absorción de glucosa
Zinc	Cereales de trigo integral, huevos, legumbres	Parte integral de muchas enzimas, entre otras la anhidrasa carbónica, que facilita la combinación del dióxido de carbono con el agua en los eritrocitos; componente de la deshidrogenasa láctica, que es relevante en el metabolismo celular; componente de muchas peptidasas; importante para la digestión de proteínas en el tubo digestivo

Regulación del consumo de alimentos y almacenamiento de energía

La estabilidad del peso y la composición del organismo en el tiempo hacen necesario que el consumo de energía corresponda con su utilización. Factores ambientales, culturales, genéticos y psicológicos influyen todos sobre el consumo de alimentos y el gasto energético. Además, el peso corporal se encuentra bajo la regulación estrecha de distintos sistemas de control por retroalimentación fisiológicos, que contribuyen a la modulación del hambre, el consumo de alimentos y el gasto energético[1].

Hambre, apetito y mecanismos de control del consumo de alimentos

La sensación de *hambre* se relaciona con varias percepciones sensoriales, como las contracciones rítmicas del estómago y esa «sensación de vacío» en el estómago, que estimula a la persona a buscar comida. El *apetito* de una persona es el deseo de consumir un tipo específico de alimento. Es útil para ayudar al individuo determinar el tipo de alimento que come. La *saciedad* es la sensación de plenitud o la disminución del deseo de consumir alimentos.

Interactúan 2 centros cerebrales con varias hormonas y neurotransmisores para ayudar a controlar el consumo de alimentos y la producción de energía. El núcleo arqueado del hipotálamo se identificó como el centro del hambre y la saciedad. Sin embargo, la investigación actual indica que otros centros en el tallo cerebral también contribuyen a los mecanismos[8]. Estos centros reciben impulsos neurales a partir del tracto gastrointestinal, que aporta información en torno al llenado gástrico; señales químicas de los nutrimentos (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) en la sangre; e impulsos de la corteza cerebral relativos al olor, el aspecto y el sabor de la comida. Los centros en el hipotálamo también controlan la secreción de varias hormonas (p. ej., hormonas tiroideas y adrenocorticales) que regulan el equilibrio y el metabolismo energético.

El control del consumo de alimentos se encuentra sujeto a una regulación a corto plazo, que se refiere a la cantidad de alimento que se consume en una comida o colación, y a una regulación a mediano y largo plazos, relativa al mantenimiento de las reservas energéticas en el tiempo[1].

La regulación a corto plazo del consumo de alimentos depende de las neurohormonas, que pueden incrementar la alimentación para considerarse orexigénicas o disminuir la alimentación, y clasificarse como anorexigénicas[1]. La figura 47-2 menciona varios de estos mensajeros neurales

y los efectos generales que promueven. Se han identificado más de 30 hormonas gastrointestinales que juegan algún papel en la regulación del hambre y la saciedad[9]. La investigación está aportando perspectivas adicionales en cuanto a este sistema complejo; sin embargo, aún se desconoce mucho[9, 10].

Hay 3 mensajeros importantes que promueven los efectos orexigénicos a corto plazo incluyen la grelina, que se sintetiza ante todo en el estómago, el neuropéptido Y (NPY) y la proteína agutí (AGRP, por sus siglas en inglés), se producen en el hipotálamo. Muchas de las otras hormonas intestinales tienen efectos anorexigénicos al señalar la saciedad a los centros neurales. Entre ellas se encuentran la colecistocinina (CCK), el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés), el péptido tirosinatirosina (PYY) y la oxintomodulina (OXM), todos sintetizados en el intestino delgado. El péptido pancreático (PP) se secreta en el páncreas, al igual que la amilina y la insulina, en respuesta a la presencia de alimentos. Todos éstos envían mensajes de saciedad que por último ayudan a disminuir el consumo de alimentos[8].

La regulación a mediano y largo plazos del consumo de alimentos se encuentra determinada por la cantidad de nutrimentos que existe en la sangre y en los sitios de almacenamiento. Durante mucho tiempo se ha sabido que la disminución de la glucosa induce hambre. En contraste, un incremento de la degradación de productos lipídicos, como los cetoácidos, genera disminución del apetito. Una dieta cetogénica para pérdida ponderal (p. ej., la dieta Atkins) depende en parte de los efectos de supresión del apetito que generan las cetonas en la sangre.

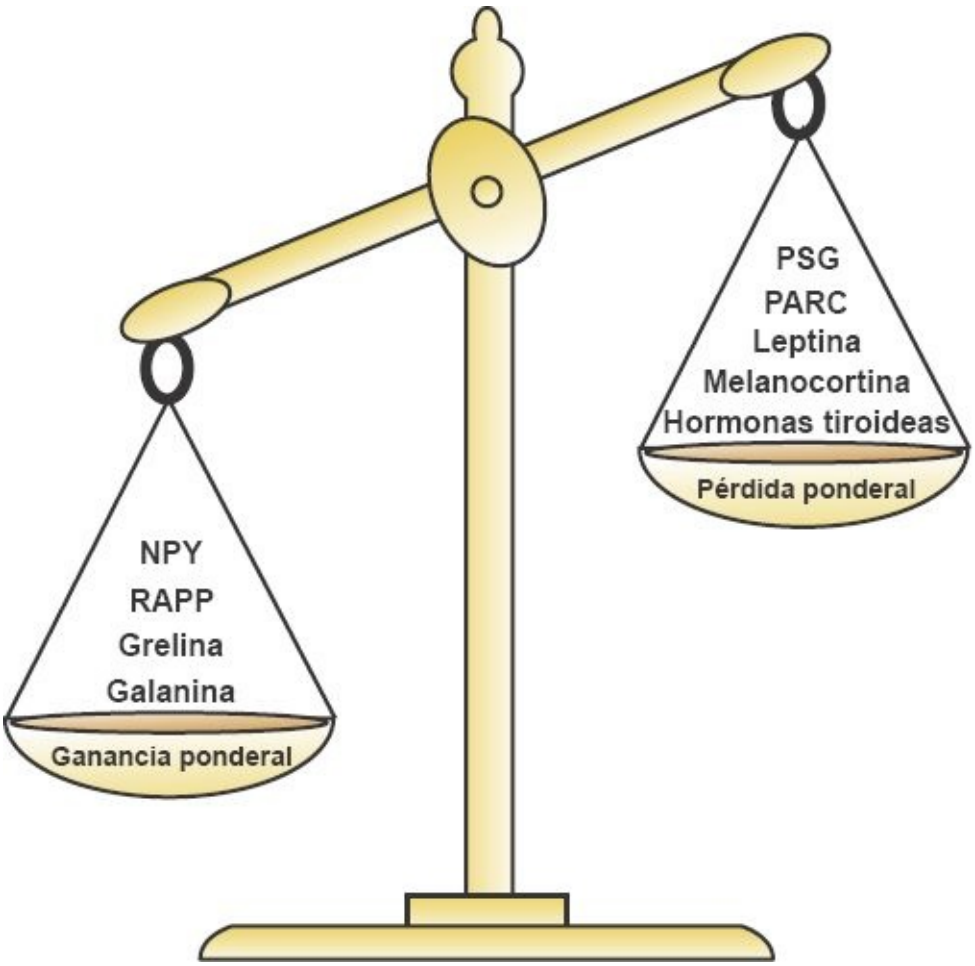


FIGURA 47-2 • Equilibrio de los mediadores químicos que tienen impacto sobre la ganancia y la pérdida ponderales (PARC, proteína de los adipocitos relacionada con el complemento; PSG, péptido similar al glucagón; NPY, neuropéptido Y; RAPP, receptor activador del proliferador del peroxisoma) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 1083). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los adipocitos liberan leptina en cantidad proporcional a las reservas de grasas. La estimulación de los receptores de leptina en el hipotálamo induce una disminución del apetito y del consumo de alimentos, así como un aumento de la tasa metabólica y del consumo energético. También determina una disminución de la liberación de insulina a partir de las células β, que reduce el almacenamiento de energía en los adipocitos[8].

EN RESUMEN

El organismo requiere más de 40 nutrimentos a diario. La condición nutricional refleja un consumo diario persistente de nutrimentos en el transcurso del tiempo, y el depósito y el consumo de estos nutrimentos en el organismo. Las CDR clasifican las cantidades de nutrimentos esenciales que se consideran adecuadas para cubrir las necesidades nutricionales conocidas de las personas saludables. Las CDR cuentan con 22 clasificaciones según la edad y el sexo, e incluyen recomendaciones para calorías, proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas y minerales. El hambre y la saciedad se controlan a través de un grupo complejo de neurohormonas, muchas de las cuales se sintetizan en el tubo gastrointestinal. Estos mensajeros actúan ya sea para estimular el hambre o señalar la saciedad, con el objetivo de controlar efectos tanto a corto como a largo plazos. Si bien se ha obtenido mucha información por medio de la investigación en años recientes, aún existe mucho que debe aprenderse para

manejar de manera más efectiva este complejo proceso.

SOBREPESO Y OBESIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar el empleo del índice de masa corporal (IMC) para la evaluación del peso corporal.
- Definir y discutir las causas y los tipos de obesidad, y los riesgos de salud que se relacionan con ella.
- Discutir el tratamiento de la obesidad desde la perspectiva de la dieta, la modificación conductual, el ejercicio, el apoyo social, farmacológica y las técnicas quirúrgicas.

La obesidad se define como un exceso de acumulación de grasa corporal, con complicaciones patológicas múltiples específicas para los órganos afectados. El sobrepeso y la obesidad se han convertido en problemas de salud mundiales. En 2008, 1,5 billones de personas se clasificaron con sobrepeso, y más de 1 de cada 10 individuos de la población mundial se calificó como obeso[11]. En Estados Unidos, más del 65% de los adultos padece en la actualidad sobrepeso u obesidad, y más del 33% de la población es obesa, teniendo la obesidad una prevalencia incluso más alta en grupos minoritarios como los afroamericanos no hispanos y los hispanos[12]. la prevalencia del sobrepeso y la obesidad es incluso más alarmante en niños y adolescentes. Alrededor del 17% de los niños de entre 2 y 19 años de edad tiene obesidad—un porcentaje que se ha triplicado desde 1980[13].

Índice de masa corporal

Desde la perspectiva clínica, la obesidad y el sobrepeso se definen en función del IMC. El IMC depende de las cuantificaciones de la talla y el peso (figura 47-3) y tienen correlación con la grasa corporal. En la actualidad se está volviendo claro que los distintos grupos étnicos tienen porcentajes diferentes

de grasa corporal para un mismo IMC[14]. En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió las distintas clasificaciones para sobrepeso (IMC ≥25) y obesidad (IMC ≥30). Los National Institutes of Health (NIH) adoptaron de manera subsecuente esta clasificación[11]. El empleo del valor de corte de IMC de 25 como referente para el sobrepeso generó cierta inquietud en cuanto a que en algunos varones la cifra pudiera derivar del peso del músculo y no de la grasa. Sin embargo, se ha demostrado que un valor de corte de 25 para la IMC permite detectar con sensibilidad a la mayor parte de las personas con sobrepeso y no identifica en forma errónea a personas de bajo peso.

La definición de obesidad en niños es la cifra de IMC que se ubica en el percentil 95 específico para el sexo y la edad, o por encima de ella, en tanto un IMC entre los percentiles 85 y 95 se define como sobrepeso[15]. Estos criterios se han seleccionado debido a que corresponden a los valores de IMC de 30 y 25 para el adulto, respectivamente.

$$\text{Índice de masa corporal} = \frac{\text{peso en kilogramos}}{\text{talla en metros}^2} \text{ O } \frac{\text{peso en libras}}{\text{talla en pulgadas}^2} \times 703$$

FIGURA 47-3 • Ecuación para calcular el índice de masa corporal.

Causas de obesidad

La epidemia de obesidad deriva de muchos factores etiológicos, y la investigación está aportando más conocimiento casi a diario.

Mientras que el sobrepeso y la obesidad resultan por último de un desequilibrio energético por consumir demasiadas calorías y no tener actividad física suficiente, muchos factores contribuyen tanto al desarrollo de la obesidad como a la respuesta corporal que pretende controlarla. Entre las causas contribuyentes que se reconocen con frecuencia se encuentran la genética, el metabolismo, la conducta, el ambiente, la cultura y la condición socioeconómica[12, 16]. Condiciones médicas, como la tiroidopatía, el síndrome de Cushing y el síndrome de ovario poliquístico, también pueden contribuir a la ganancia ponderal y la obesidad, al igual que muchos fármacos.

La relación entre la genética y la ganancia ponderal es compleja y aún no se entiende en su totalidad. La actualización más reciente en cuanto al mapa genético de la obesidad humana, terminada en 2005, sugiere que existen 100 sitios cromosómicos relevantes para la obesidad[17]. Muchos de ellos se relacionan con los controles cerebro-intestino de hambre y saciedad, el metabolismo y los mecanismos para almacenamiento corporal. Los investigadores piensan que estas teorías pudieran ayudar a explicar las diferencias en cuanto a los grados de obesidad que se observan en distintas poblaciones. La identificación de estas influencias genéticas pudiera permitir intervenciones terapéuticas mejor dirigidas en el futuro. Todavía se desconoce la forma en que los genes y las mutaciones son capaces de interactuar de manera directa o indirecta con los agentes causales ambientales de la obesidad. Una descripción de la interacción compleja entre el ambiente y la genética se atribuye a George Bray, un experto destacado en obesidad, que afirmó que «el antecedente genético carga el arma, pero el ambiente jala el gatillo»[14].

Existe nueva evidencia de que las intervenciones basadas en la conducta pueden ayudar a mantener la influencia genética a raya[10].

Si bien la investigación genética da una nueva perspectiva en cuanto a la génesis de la obesidad, las influencias ambientales siguen siendo un contribuyente importante a este problema mundial[17]. Las tasas de obesidad han alcanzado proporciones epidémicas en poblaciones en las que hay gran disponibilidad de alimentos ricos en calorías y existen pocas oportunidades para la actividad física[13, 17]. Factores como los patrones de alimentación familiar, el tiempo que se invierte frente al ordenador, ver televisión, depender del automóvil para la transportación, tener facilidades para el acceso a los alimentos, la mayor densidad energética de los alimentos, el incremento del consumo de bebidas endulzadas con azúcar y el tamaño creciente de las porciones, se han citado como factores que contribuyen a las tendencias del sobrepeso. Los estudios epidemiológicos más recientes indican que en tanto la actividad física menor desempeña un papel en el incremento de las tasas de sobrepeso y obesidad, los cambios de la dieta por el aumento de la disponibilidad de alimentos baratos, sabrosos, con promoción intensa y obesogénicos parecen haber generado un incremento mucho más abrupto de la obesidad[18].

Los factores psicológicos son otra área de influencia sobre la conducta relacionada con la ganancia ponderal. Comer puede ser una alternativa para adaptarse al estrés, el tedio o la ansiedad. Sin embargo, las relaciones entre estas conductas con la salud mental y la obesidad son complejas y se conocen

poco[19, 20]. No se han identificado rasgos de personalidad característicos en las personas obesas[20]. En tanto la relación causal de las conductas psicológicas no queda clara, las conductas del trastorno de consumo en atracones, que se describe como el consumo de grandes cantidades de alimentos sin control, se han identificado del 20% al 30% de las personas obesas que solicitan tratamiento para reducción ponderal[20].

Se piensa que la conducta y la condición socioeconómica también son factores que contribuyen a las tasas crecientes de sobrepeso y obesidad. Se identifican tasas más altas de obesidad en afroamericanos y grupos hispanos, en particular en mujeres. Si bien se han integrado muchas teorías, no queda claro el impacto que tienen las opciones de alimentos y los comportamientos culturales aceptados sobre estas tasas[16]. Está claro que será necesario desarrollar intervenciones para atender las necesidades de las distintas culturas, al mismo tiempo que atender las barreras socioeconómicas para mejorar la selección de la dieta[16]. Seguirá existiendo gran cantidad de discusión y debate en relación con los factores causales, en especial al tiempo que se buscan medios efectivos para tratar y prevenir la obesidad.

Tipos de obesidad

Se han descrito 2 tipos de obesidad con base en la distribución de la grasa: obesidad de la parte superior del cuerpo y obesidad de la parte inferior del cuerpo (figura 47-4). La *obesidad de la parte superior del cuerpo* también se denomina *central*, *abdominal*, *visceral* o con *patrón masculino* («*androide*»). La obesidad de la parte inferior del cuerpo también se conoce como *periférica*, *glúteofemoral* o *femenina* («*ginecoide*»). Se dice con frecuencia que los sujetos con obesidad central tienen una silueta similar a la de una «manzana», en comparación con los que presentan obesidad periférica, cuyo aspecto se asemeja más a una «pera». En general, los varones cuentan con más grasa intraabdominal, y las mujeres con más grasa subcutánea. Al tiempo que los varones envejecen, la proporción de la grasa intraabdominal respecto a la subcutánea se incrementa. Después de la menopausia, las mujeres tienden a adquirir una distribución más central del tejido adiposo.

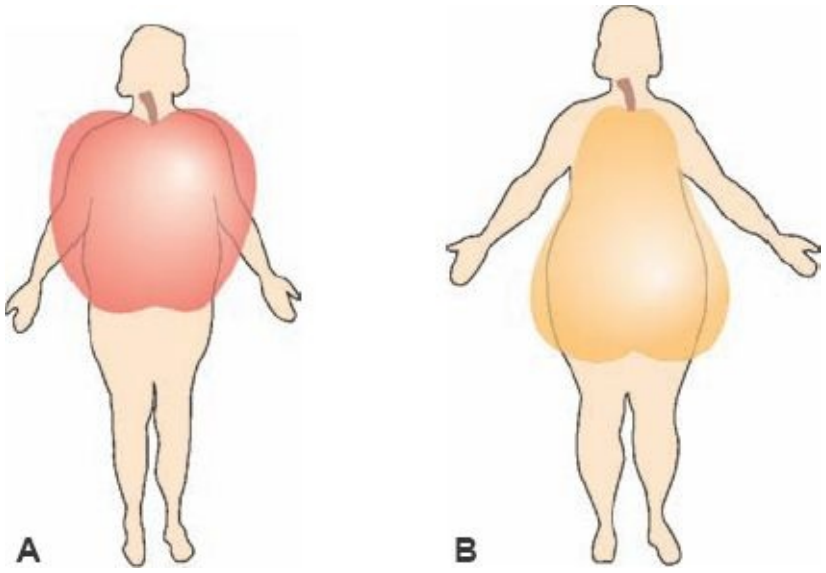


FIGURA 47-4 • Distribución del tejido adiposo en (**A**) la obesidad de la región superior del cuerpo o central (visceral) y (**B**) la obesidad de la región inferior del cuerpo o periférica (subcutánea). Las personas con obesidad central se describen con cuerpo «en forma de manzana», y las de obesidad periférica se describen con cuerpo «en forma de pera».

El tipo de obesidad se determina al dividir el perímetro abdominal (cintura) por el perímetro de la cadera. La comparación entre la medida del abdomen y la cadera permite identificar el tipo de obesidad. Una proporción abdomen-cadera superior a 1,0 en varones y 0,8 en mujeres también revela la presencia de obesidad de la porción superior del cuerpo o central. El tejido adiposo central puede diferenciarse además en tejido adiposo intraabdominal (grasa visceral) y tejido adiposo abdominal subcutáneo, mediante el empleo de la tomografía computarizada (TC) o los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN)[21]. La circunferencia abdominal, que es la medida de la distribución central de la grasa, cuantifica tanto el tejido adiposo abdominal subcutáneo como el intraabdominal. Una de las características de la grasa visceral es la liberación de adipocinas (como el FNT-α y la adiponectina) y ácidos grasos que se dirigen de manera directa al hígado antes de ingresar a la circulación sistémica, lo que tiene el potencial de generar mayor impacto sobre la función hepática (es decir, los ácidos grasos en mayor cantidad se depositan en el hígado, lo que induce el hígado graso, y da origen a la resistencia hepática a la insulina). Se piensa que las concentraciones más altas de estas adipocinas y de ácidos grasos libres circulantes en personas obesas, en particular las que presentan obesidad central, se vinculan con muchos de los efectos adversos de la obesidad[22].

La presencia un exceso de grasa en el abdomen desproporcionado a la

grasa corporal total es un factor de predicción independiente de factores de riesgo y mortalidad. Tanto la IMC como el perímetro abdominal guardan correlación positiva con el tejido adiposo corporal total, pero el perímetro abdominal es un factor de predicción más preciso del contenido de grasa abdominal o visceral que el IMC[13, 14]. Un diámetro abdominal de 88 cm o más en mujeres, y de 102 cm o más en varones se relaciona con un aumento del riesgo para la salud (tabla 47-3)[13].

La reducción ponderal genera una pérdida preferencial de grasa visceral (por un recambio más alto de las células de grasa visceral que de las cutáneas) y puede generar mejorías en las anomalías metabólicas y hormonales. Si bien la obesidad periférica se asocia a la presencia de venas varicosas en las piernas y problemas mecánicos, carece de un vínculo estrecho con el riesgo cardiometabólico. Desde la perspectiva de la reducción del peso, algunos estudios demostraron que los individuos con obesidad central son más fáciles de tratar que aquéllos con obesidad periférica. Otros estudios han demostrado que no existe diferencia entre los 2 tipos de obesidad en cuanto al éxito de los programas para reducción ponderal.

Riesgos de salud relacionados con la obesidad

El exceso de grasa corporal en la obesidad con frecuencia compromete en grado significativo la salud. Como consecuencia, la obesidad es la segunda causa de muerte prevenible en Estados Unidos en adultos menores de 70 años, y la tercera para todas las edades, después del tabaquismo y la hipertensión[23]. Se predice que los efectos de la obesidad sobre la salud traerán consigo una menor esperanza de vida para los jóvenes de hoy[13]. Las personas obesas tienen un aumento del riesgo del 50% al 100% de muerte súbita por todas las causas, en comparación con las personas con un peso saludable[24].

La obesidad afecta a casi todos los sistemas corporales (figura 47-5). La cardiopatía aumenta, así como la hipertensión, la hipertrigliceridemia y la disminución de las concentraciones de colesterol en LAD. La ganancia ponderal significativa aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño, reflujo gastroesofágico, incontinencia urinaria por esfuerzo y colecistopatía. La movilidad limitada y el aumento de los trastornos articulares son resultados funcionales del peso elevado sobre el sistema esquelético. En las mujeres, la obesidad puede contribuir a la infertilidad, los embarazos de alto riesgo, la diabetes gestacional, la hipertensión materna, y las dificultades para el trabajo de parto y el parto. Los neonatos cuyas madres

son obesas tienen más probabilidad de tener peso elevado al nacer, lo que contribuye al aumento de la tasa de nacimiento mediante cesárea. Varios tipos de cáncer se identifican con más frecuencia en personas obesas, entre otros del endometrio, el colon, la vesícula biliar, la próstata, el riñón y la mama tras la menopausia. La obesidad también induce esteatohepatitis no alcohólica e hígado graso[11, 12, 14].

TABLA 47-3 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y EL PERÍMETRO ABDOMINAL, Y RIESGO DE ENFERMEDAD ASOCIADO*

	IMC (kg/m²)	CLASE DE OBESIDAD	RIESGO DE ENFERMEDAD* RESPECTO AL PESO Y EL PERÍMETRO ABDOMINAL NORMALES	
			VARONES ≤102 CM MUJERES ≤88 CM	*VARONES ≤102 CM MUJERES ≤88 CM*
Peso subóptimo	<18,5		–	–
Normal†	18,5 a 24,9		–	–
Sobrepeso	25,0 a 29,9		Aumentado	Alto
Obesidad	30,0 a 34.9	I	Alto	Muy alto
	35,0 a 39,9	II	Muy alto	Muy alto
Obesidad extrema	≥40	III	En extremo alto	En extremo alto

*Riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular.
†El incremento del perímetro abdominal también puede ser un marcador de aumento del riesgo, incluso en individuos con peso normal.
IMC, índice masa corporal.
Expert Panel. (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health. (En línea). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/

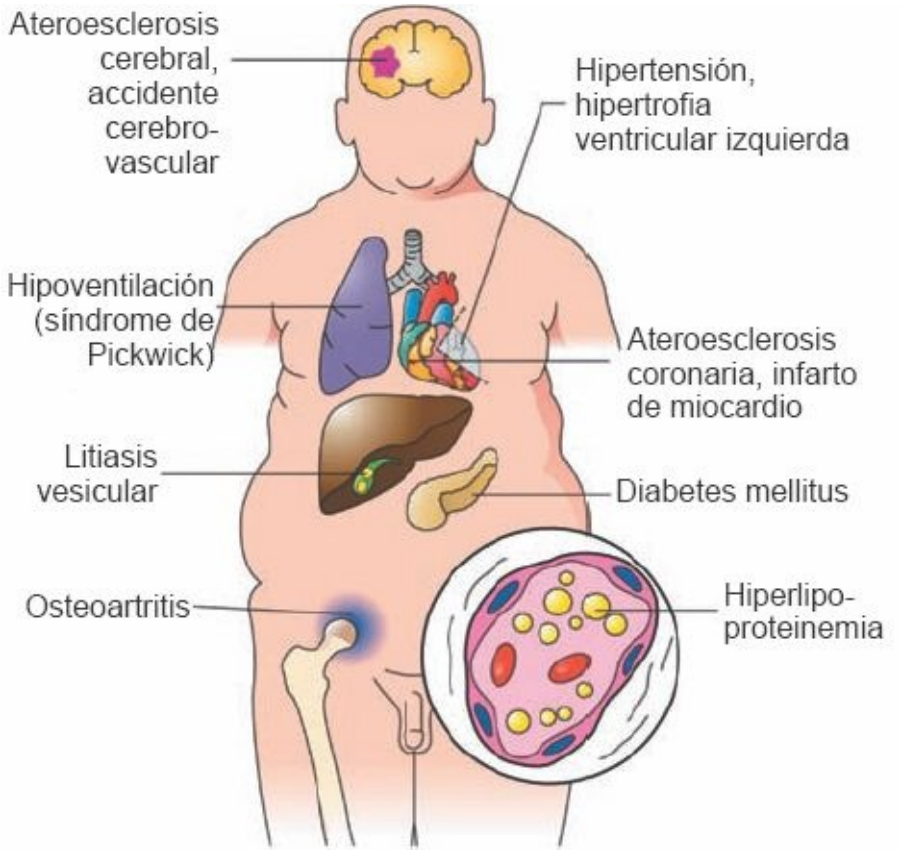


FIGURA 47-5 • Complicaciones de la obesidad (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 1085). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En Estados Unidos y también en otros países existen muchos estereotipos negativos relacionados con la obesidad[25, 26]. Se espera que las personas, en especial las mujeres, sean delgadas, y la obesidad puede percibirse como un signo de falta de autocontrol. La obesidad puede afectar en forma negativa el empleo y las oportunidades educativas, así como la condición marital[26]. La obesidad también desempeña un papel en el trato que reciben las personas de parte de los profesionales de la atención de la salud[25, 27]. No obstante las enfermeras, los médicos y otros profesionales de la atención de la salud están conscientes de la tasa baja de éxito y la dificultad para el manejo de los problemas del peso, aún así culpan a la persona obesa[25, 27].

Prevención y tratamiento de la obesidad

Prevención

La obesidad en proporciones epidémicas ha conducido a una discusión amplia sobre las estrategias para la prevención; no obstante, se han generado pocas alternativas efectivas[17]. En la actualidad una mayor cantidad de investigación se concentra en los esfuerzos para prevención dirigidos a los niños y adolescentes. Casi todas las intervenciones implican la modificación de las conductas del estilo de vida para favorecer la elección de alimentos saludables y una mayor actividad física. El debate público también se concentra en las estrategias políticas para regular la disponibilidad de opciones alimentarias menos deseables, como los bocadillos ricos en calorías y las bebidas endulzadas. Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de estas estrategias es limitada[17].

En la actualidad las agencias federales están tomando a su cargo esfuerzos importantes para educación pública y política. *We can!* es un programa nacional de educación que desarrollaron los NIH para ayudar a los niños de entre 8 y 13 años a alcanzar un peso saludable o mantenerse en el mismo, al impulsar un consumo saludable, aumento de la actividad física y disminución del tiempo frente a pantalla para la familia en su totalidad. Otro programa, denominado ChooseMyPlate.gov (figura 45-6), desarrollado por la USDA, traduce las directrices en la dieta en comportamientos de consumo demostrables. Las medidas para prevención exitosas no sólo recurrirán a las estrategias de agencias gubernamentales y las medidas regulatorias, sino

también a iniciativas del sector privado y de comunicación[18, 24].



FIGURA 47-6 • ChooseMyPlate.gov, desarrollado por la USDA, delinea un patrón de alimentación saludable al mostrar los 5 grupos de alimentos mediante el empleo de una clave familiar para la hora de la comida, la organización de los platos en la mesa.

Tratamiento

La recomendación actual es que se indique tratamiento en todos los individuos con IMC de 30 o más, y en quienes presentan un IMC de 25 a 29,9 o un perímetro abdominal alto además de 2 o más factores de riesgo[28]. El tratamiento debe centrarse en una modificación personalizada del estilo de vida, por medio de la combinación de una dieta reducida en calorías, el aumento de la actividad física y la terapia conductual. Estas 3 modalidades terapéuticas constituyen la base de todos los programas para el control del peso. El tratamiento farmacológico y la cirugía se encuentran disponibles como adyuvantes a los cambios del estilo de vida en personas que cubren criterios específicos.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una valoración del grado de sobrepeso y de la condición general en cuanto al riesgo. Esto debe incluir una valoración de los factores de riesgo siguientes o sus complicaciones: cardiopatía coronaria y otras enfermedades ateroescleróticas, apnea del sueño, anomalías ginecológicas, osteoartritis, colelitiasis, incontinencia por esfuerzo, tabaquismo, hipertensión, concentraciones elevadas de colesterol en LBD, concentraciones bajas de colesterol en LAD, hipertrigliceridemia, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, antecedente

familiar de cardiopatía coronaria prematura e inactividad física[28].

También es recomendable determinar las barreras y la disposición de la persona para la pérdida del peso. Es posible evaluar varios factores para hacer esta determinación. Incluyen las razones y las motivaciones para la pérdida ponderal, el antecedente de intentos para la reducción del peso, el apoyo social, la actitud hacia la actividad física, la habilidad para participar en la actividad física, el tiempo disponible para intentar una intervención, la comprensión de las causas de la obesidad y su contribución a la enfermedad y, por último, las barreras que presenta la persona para hacer cambios.

Tratamiento en la dieta Los 2 componentes principales de todo tratamiento en la dieta son la restricción calórica y la composición de la dieta. En tanto la modificación de la dieta y la restricción calórica son componentes importantes del tratamiento para reducción ponderal, no se ha demostrado que alguna estrategia sea más efectiva[17]. Así, el tratamiento en la dieta debe prescribirse de manera individual, con base en la condición de sobrepeso y el perfil de riesgo de la persona. La dieta debe ser un plan personalizado con metas realistas.

La restricción calórica puede variar desde las dietas bajas en calorías (DBC) hasta las dietas muy bajas en calorías (DMBC). Las DBC de manera característica restringen el consumo calórico a 1 200 kcal/día. Esto trae consigo una reducción variable, que depende del consumo en la dieta inicial del individuo. Las DMBC restringen las calorías hasta alrededor de 450 kcal/día, de manera primordial con base en proteínas. Esta dieta tiene riesgos mayores, entre otros las anomalías de la frecuencia cardíaca y la colelitiasis. Cualquier persona que reciba esta dieta debe encontrarse bajo supervisión directa de un profesional médico.

Una estrategia en la dieta más conservadora consiste en reducir el consumo diario existente entre 500 kcal/día y 1 000 kcal/día. El consumo calórico total debe distribuirse en 4 o 5 comidas, o colaciones a lo largo del día. El control de las raciones es una técnica efectiva para ayudar a lograr la reducción calórica. Muchas personas con sobrepeso pudieran no practicar o vigilar el tamaño de la ración. El mantenimiento de registros diarios sobre la dieta, en relación con todos los alimentos ingeridos, ayuda a incrementar la conciencia tanto del contenido como de la frecuencia de consumo. La sustitución de comidas, como el consumo de licuados con proteínas, vitaminas y minerales, también puede utilizarse para reemplazar los alimentos sólidos que se ingieren.

Una vez que se determina la restricción calórica, debe atenderse la

composición de la dieta. Existen muchas estrategias para modificar el contenido en la dieta, lo que incluye a las dietas bajas en grasas y las dietas bajas en carbohidratos y ricas en proteínas. Las dietas bajas en grasas buscan limitar las calorías diarias que se obtienen a partir de las grasas hasta del 10% al 15% del consumo calórico total. Este nivel puede ser difícil de alcanzar y con frecuencia va en detrimento del sabor. Las dietas bajas en carbohidratos y ricas en proteínas se volvieron populares en las décadas de los 60 y los 70. Si bien son efectivas para la pérdida ponderal, en especial en las fases iniciales, pueden contribuir a riesgos en la salud. Las dietas más ricas en proteínas pueden aumentar el riesgo de litiasis renal, y la disminución de la fibra también puede aumentar el riesgo de cáncer y elevar las concentraciones de colesterol.

Actividad física. Existe evidencia convincente de que el aumento de la actividad física disminuye el riesgo de sobrepeso y obesidad. Además, reduce el riesgo cardiovascular y de diabetes en mayor grado del que se logra con la pérdida ponderal aislada. Si bien la actividad física es un componente importante del tratamiento para la pérdida de peso y ayuda a mantener la reducción alcanzada, no conduce de manera independiente a una pérdida ponderal significativa[17]. A pesar de esto, pudiera ayudar a reducir la grasa abdominal, aumentar la condición cardiorrespiratoria y prevenir la disminución de la masa muscular que con frecuencia ocurre con la pérdida ponderal. El ejercicio debe iniciarse con lentitud, y su duración e intensidad incrementarse de manera independiente una de otra. La meta para los adultos para alcanzar y mantener un peso saludable debe ser un mínimo de 150 min a 300 min o más de actividad moderada o vigorosa por semana[7, 17].

Terapia conductual. La modificación del estilo de vida es un factor esencial para el tratamiento de la pérdida ponderal. Las estrategias incluyen el apoyo a los participantes para que aprendan a vigilar por si mismos sus hábitos de consumo, entre otros dónde y cuándo comer, y la identificación de situaciones que desencadenan la conducta de alimentación. Las técnicas para la modificación conductual incluyen el manejo del estrés, el control de estímulos, la resolución de problemas, el manejo de contingencias, la reestructuración cognitiva, el apoyo social y la prevención de recaídas[28].

Otro aspecto importante de la modificación conductual es la ayuda a la persona para establecer metas de pérdida ponderal realistas. La pérdida de peso que se logra con el tratamiento dietético, el ejercicio y la terapia conductual de manera característica corresponde a un valor del 10% por

debajo del peso inicial[17]. En muchos casos, este nivel puede reducir los riesgos de salud, pero con frecuencia no cubre las expectativas individuales.

Tratamiento farmacológico. Los medicamentos autorizados por la FDA pueden utilizarse como adyuvantes para el régimen antes mencionado en algunos individuos con IMC de 30 o más y sin factores de riesgo adicionales o patologías, así como personas con IMC de 27 o más con factores de riesgo o patologías concurrente. Los factores de riesgo y las enfermedades que se considera justifican el tratamiento farmacológico es la cardiopatía coronaria, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, las anomalías ginecológicas, la osteoartritis, la colecistopatía, la incontinencia de esfuerzo y la apnea del sueño.

Los medicamentos que se han autorizado para el tratamiento de la obesidad caen en general en una de 2 categorías:

1. Reducción del consumo de alimentos mediada por el sistema nervioso central.
2. Acción predominante fuera del cerebro.

Los fármacos que actúan ante todo a través del sistema nervioso central pueden bloquear o activar porciones de los sistemas neurotransmisores que participan en la señalización del hambre y la saciedad. Las vías, que pueden afectarse, incluyen a la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la histamina. Se sabe también que el sistema de endocanabinoides afecta el consumo de alimentos, y es el punto en que se concentra la investigación sobre el tratamiento efectivo para reducción ponderal. Muchos fármacos psicoactivos han demostrado generar pérdida ponderal o ganancia ponderal como efecto colateral a su meta terapéutica deseada, lo que enfatiza aún más la existencia de estas vías complejas. El desarrollo de medicamentos en esta categoría, si bien promisorio en sus fases tempranas, no ha generado hasta ahora tratamientos efectivos y seguros a largo plazo. Varios medicamentos simpaticomiméticos han sido autorizados para el tratamiento a corto plazo, por 12 semanas o menos.

Los fármacos que tienen acción periférica incluyen los que generan un bloqueo de la absorción de los lípidos en el tubo gastrointestinal («bloqueadores de la grasa») y fármacos más recientes que tienen como blanco regiones del páncreas y del intestino, así como del cerebro, para ayudar a limitar el consumo de alimentos, aumentar la secreción de insulina y reducir la velocidad del vaciamiento gástrico.

Un área creciente de investigación y de consumo de fármacos incluye a los medicamentos no autorizados por la FDA para este fin, pero sí para otros. Algunos ejemplos incluyen a los antidepresivos, como el bupropión y la fluoxetina, los anticonvulsivos como el topiramato, y los hipoglucemiantes como la metforfina, la pramlintida y la exenatida. Con todas esas aplicaciones, debe vigilarse en forma cuidadosa el empleo para detectar cualquier efecto colateral indeseable, así como para lograr los efectos de pérdida ponderal que se pretendan[17].

Cirugía para reducción del peso (bariátrica). En personas con obesidad clínica grave (IMC >40) y en individuos con IMC mayor de 35 con afecciones comórbidas que no responden a los esfuerzos médicos para controlar el peso, el tratamiento quirúrgico es en la actualidad el tratamiento más efectivo para la obesidad. La cirugía para reducción ponderal permite obtener una pérdida sostenida del peso con relevancia médica durante 5 años en la mayor parte de las personas[28].

Existen 3 tipos de cirugía bariátrica: (1) procedimientos restrictivos, que limitan la cantidad de comida que puede ingerirse, (2) procedimientos para malabsorción, que puentean secciones del intestino y tienen como consecuencia una disminución de los nutrimentos que se absorben, y (3) procedimientos restrictivos y para malabsorción combinados. Los procedimientos restrictivos incluyen la colocación de una banda gástrica ajustable y la gastrectomía en manga, en tanto los procedimientos para malabsorción incluyen a la derivación pancreatobiliar con anastomosis duodenal. El puenteo gástrico en Y de Roux es un procedimiento combinado para restricción y malabsorción. Cada cirugía conlleva riesgos específicos y complicaciones potenciales, y hace necesaria una vigilancia nutricional de por vida tras la cirugía. La clave para el éxito a largo plazo y el mantenimiento de la pérdida ponderal después de estos procedimientos quirúrgicos es la participación en un programa que provea orientación en cuanto a nutrición, actividad física, terapia conductual y apoyo social.

Un beneficio importante de la cirugía para pérdida ponderal es la resolución o la remisión de las condiciones patológicas comórbidas. En particular, la mejoría significativa de los síntomas de la diabetes mellitus tipo 2 llevó a la International Diabetes Federation a recomendar como elegibles para la cirugía bariátrica a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando su IMC es superior a 35, y de igual manera a los individuos con IMC superior a 30 que no han respondido de manera adecuada al tratamiento convencional[29].

EN RESUMEN

La obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa corporal con consecuencias patológicas múltiples específicas del órgano afectado. Se ha implicado a factores genéticos, socioeconómicos, culturales y ambientales, a factores de influencia psicológica, y a los niveles de actividad como factores causales en el desarrollo de la obesidad. Existen 2 tipos principales de obesidad, la central y la periférica. La obesidad central se relaciona con una incidencia más alta de riesgos de salud. Los riesgos de salud que se asocian a la obesidad afectan casi a cada sistema corporal. El tratamiento de la obesidad se concentra en el empleo de dietas nutricionales adecuadas para la pérdida ponderal, la modificación conductual, el ejercicio, el apoyo social y, en situaciones de obesidad intensa, el tratamiento farmacológico

y las estrategias quirúrgicas.



NUTRICIÓN SUBÓPTIMA Y TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Indicar la diferencia entre desnutrición proteicocalórica (marasmo) y desnutrición proteica (kwashiorkor).
- Explicar el efecto de la desnutrición sobre la masa muscular, la función respiratoria, el equilibrio acidobásico, la cicatrización de las heridas, la función inmunitaria, la mineralización ósea, el ciclo menstrual y la función testicular.
- Comparar los trastornos en la alimentación de la anorexia yla bulimia nerviosa, y las complicaciones relacionadas con cada una de ellas.

La nutrición insuficiente sigue siendo un problema importante de salud en todo el mundo. A nivel mundial, las tasas de personas desnutridas mostraron un aumento agudo hasta un cálculo de 1 023 millones de personas en 2009 después de la crisis mundial alimentaria y económica. Se esperaba que las tasas declinaran un 9,6% en 2010, hasta un estimado de 9,25 millones[30]. Los países en desarrollo tienen una prevalencia del 10% al 16% de poblaciones con desnutrición, y generan el 98% de la población total[30]. En los países desarrollados, la desnutrición se observa la mayoría de las veces en las poblaciones pediátrica y de adultos mayores[31, 32].

Desnutrición e inanición

La desnutrición y la inanición son condiciones en que una persona no recibe una cantidad adecuada de nutrimentos para su función corporal o es incapaz de utilizarla. Una dieta adecuada debe aportar energía suficiente en forma de carbohidratos, grasas y proteínas; aminoácidos esenciales y ácidos grasos para utilizar como bloques para la síntesis de proteínas y lípidos estructurales y funcionales; y vitaminas y minerales, necesarios para actuar como coenzimas u hormonas en procesos metabólicos vitales o, como en el caso del calcio y el

fosfato, como componentes estructurales importantes del hueso.

Entre las muchas causas de la desnutrición se encuentran la pobreza y la ignorancia, la enfermedad aguda y la crónica, y la restricción en la dieta autoimpuesta. Las personas sin hogar, los adultos mayores y los niños pobres demuestran con frecuencia los efectos de la desnutrición proteicocalórica, así como insuficiencias de minerales. Incluso los individuos con fluidez económica pudieran no reconocer que los neonatos y los lactantes, los adolescentes y las mujeres embarazadas tienen requerimientos nutricionales mayores. Algunos tipos de desnutrición se deben a enfermedades agudas y crónicas, como lo que ocurre en las personas con enfermedad de Crohn que son incapaces de absorber nutrimentos a partir de sus alimentos. La anorexia nerviosa y otros trastornos de la alimentación menos evidentes afectan a un gran número de personas que se preocupan por su imagen corporal o su desempeño atlético.

Desnutrición proteicocalórica

La desnutrición de proteínas y energía (calórica) representa una disminución de los tejidos magros del organismo que deriva de la inanición o de una combinación de inanición y tensión catabólica. Los tejidos magros son los tejidos libres de grasas con actividad metabólica en el organismo, de manera específica, los músculos esqueléticos, las vísceras, y las células de la sangre y el sistema inmunitario. Debido a que los tejidos magros constituyen el compartimiento corporal más grande, su tasa de pérdida es el determinante principal del peso corporal total en la mayor parte de los casos de desnutrición proteicocalórica.

Gran parte de los estudios sobre la desnutrición y la inanición se refiere a lactantes y niños en países subdesarrollados, en los que la privación de alimentos da origen a un consumo inadecuado de proteínas y calorías para cubrir los requerimientos energéticos del cuerpo. La desnutrición proteicocalórica en esta población se divide en 2 condiciones distintas: marasmo (insuficiencia de proteínas y calorías) y kwashiorkor (insuficiencia de proteínas). Los cambios patológicos de los 2 tipos de desnutrición incluyen las inmunodeficiencias humorales y celulares que derivan de la insuficiencia de proteínas y la carencia de mediadores inmunitarios. Existe compromiso de la síntesis de pigmentos del cabello y la piel (p. ej., el color del pelo pudiera modificarse y la piel desarrollar hiperpigmentación) debido a la falta de sustrato (tirosina) y coenzimas.

El *marasmo* representa una pérdida progresiva de la masa muscular y de las reservas de grasa por un consumo inadecuado de alimentos con

insuficiencia de calorías y proteínas por igual[31]. Da origen a una reducción del peso corporal ajustado según la edad y la talla. El niño con marasmo presenta un aspecto de desgaste, con pérdida de la masa muscular, detención del crecimiento y pérdida de la grasa subcutánea; abdomen protuberante (por hipotonía muscular); piel arrugada; cabello opaco escaso y seco, y depresión de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura corporal. La diarrea es frecuente. Debido a que la función inmunitaria se encuentra alterada, pueden presentarse infecciones concurrentes y generar estrés adicional sobre el cuerpo ya debilitado. Una característica importante del marasmo es la detención del crecimiento; si no se les aporta alimento suficiente, estos niños no desarrollan su potencial completo para la talla[31].

El *kwashiorkor* deriva de una insuficiencia de la proteína en dietas relativamente ricas en carbohidratos[31]. El término *kwashiorkor* proviene de una palabra africana que significa «la enfermedad que sufre el niño retirado», debido a que la condición se desarrolla poco después de que al niño se le retira del seno materno después del nacimiento de un nuevo hijo y comienza a recibir una alimentación que se basa en papillas ricas en almidón. El kwashiorkor es una variante más grave de la desnutrición que el marasmo. A diferencia del marasmo, la insuficiencia proteica intensa se relaciona con una pérdida extensa del compartimiento visceral de proteínas, cuyo resultado es la hipoalbuminemia, que da origen al edema generalizado o en regiones declive. El niño con kwashiorkor suele presentarse con edema, descamación cutánea, despigmentación del cabello, anorexia y apatía extrema (figura 45-7). Se observan lesiones de «pintura descascarada» en la piel de la cara, las extremidades y el periné, y el cabello adquiere un color arenoso o rojizo, con despigmentación lineal (signo de la bandera)[31]. Existe un fallo generalizado del crecimiento y desgaste muscular al igual que en el marasmo, pero la grasa subcutánea se encuentra conservada debido a que el consumo calórico es adecuado. Otras manifestaciones incluyen las lesiones cutáneas, la hepatomegalia y la distensión abdominal, la frialdad de las extremidades, y una disminución del gasto cardíaco y taquicardia.

El *kwashiorkor marasmático* es un déficit avanzado proteicocalórico aunado a un aumento de los requerimientos o a pérdida de proteínas. Esto da origen a una disminución rápida de las medidas antropométricas, con edema evidente y adelgazamiento, así como pérdida de la masa visceral. Un aspecto esencial de la desnutrición proteicocalórica grave es la degeneración grasa de órganos tan diversos como el corazón y el hígado. Esta degeneración induce disfunción cardíaca subclínica y franca, en particular cuando a la desnutrición

la acompaña el edema. Un segundo PEAecto dañino es la pérdida de la grasa subcutánea, que reduce en forma marcada la capacidad del cuerpo para regular la temperatura y almacenar agua. Como consecuencia, el niño desnutrido desarrolla deshidratación e hipotermia con más rapidez y con mayor intensidad que los niños con nutrición normal. La mayor parte de los niños con desnutrición proteicocalórica grave desarrollan infecciones asintomáticas debido a que su sistema inmunitario no puede responder en forma apropiada. Su sistema inmunitario se encuentra tan deprimido que muchos son incapaces de generar la fiebre que es típica de una infección aguda.

Desnutrición en el traumatismo y la enfermedad

En las sociedades industrializadas, la desnutrición proteicocalórica ocurre la mayoría de las veces como consecuencia de traumatismos o enfermedades. La desnutrición proteica similar al kwashiorkor ocurre casi siempre junto con enfermedades agudas con hipermetabolismo, como los traumatismos, las quemaduras y la septicemia[33]. La desnutrición proteicocalórica secundaria similar al marasmo de manera característica deriva de enfermedades crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, el cáncer y la infección por VIH[21]. Alrededor de la mitad de todas las personas con cáncer experimenta desgaste tisular, debido a que el tumor induce cambios metabólicos que conducen a una pérdida del tejido adiposo y de la masa muscular[1].

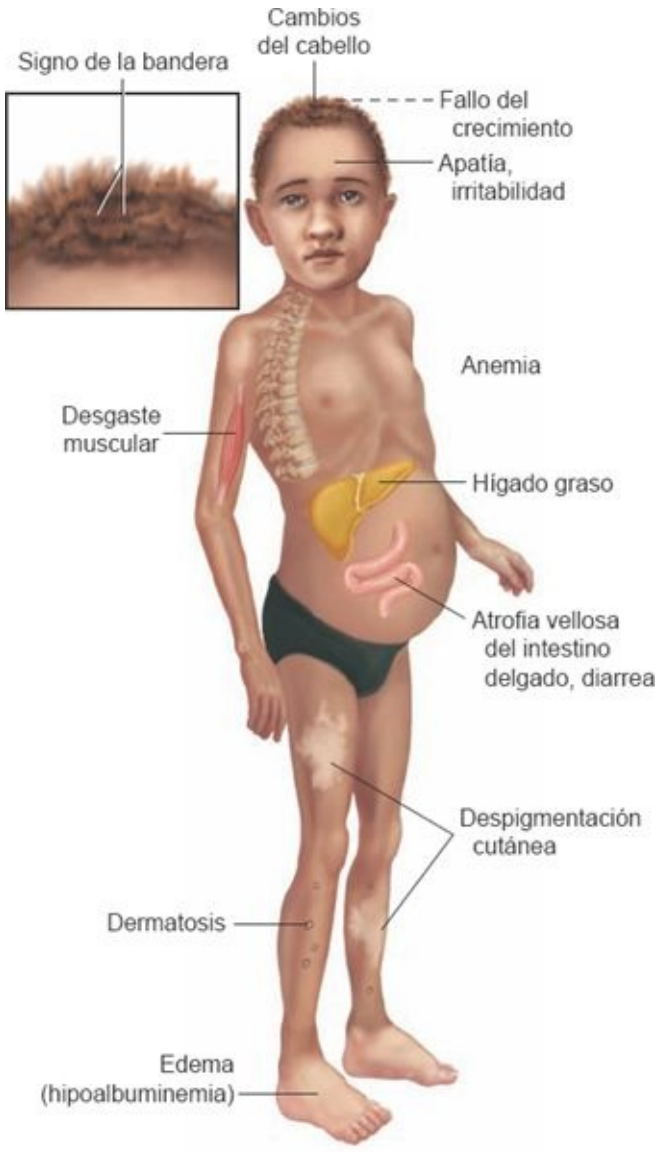


FIGURA 47-7 • Manifestaciones clínicas del kwashiorkor.

En personas con lesión o enfermedad grave, la degradación neta de proteínas se acelera y se interrumpe la reconstrucción de las mismas. La masa proteica se pierde a partir del hígado, el tubo gastrointestinal, los riñones y el corazón. Al tiempo que la proteína se pierde a partir del hígado, disminuye la síntesis hepática de proteínas séricas y se observa disminución de las concentraciones de las mismas en el suero. Existe disminución de las células inmunitarias. La cicatrización de las heridas es insuficiente, y el organismo es incapaz de luchar contra la infección por efecto de las disfunciones inmunológicas múltiples. El tubo digestivo sufre atrofia mucosa con pérdida de las vellosidades del intestino delgado, lo que genera malabsorción. La

pérdida de las proteínas a partir del músculo cardíaco determina una disminución de la contractilidad del miocardio y del gasto cardíaco. Los músculos que se utilizan para la respiración se debilitan y la función respiratoria se compromete al tiempo que las proteínas musculares se utilizan como fuente de combustible. Una reducción de la función respiratoria tiene muchas implicaciones, en especial para individuos con quemaduras, traumatismos, infección o enfermedad respiratoria crónica, así como en quienes reciben ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria.

En las personas hospitalizadas, la desnutrición incrementa las tasas de morbilidad y mortalidad, la incidencia de complicaciones y el tiempo de estancia intrahospitalaria. La desnutrición puede estar presente en el momento del ingreso o desarrollarse durante la hospitalización. La persona hospitalizada con frecuencia encuentra complicado consumir una dieta saludable, y de ordinario presenta restricciones para el consumo de alimentos y agua al prepararse para la realización de pruebas y cirugías. El dolor, medicamentos, dietas especiales y estrés pueden disminuir el apetito. Incluso cuando una persona se encuentra lo suficientemente bien para comer, el hecho de estar solo en una habitación en que pueden aplicarse tratamientos desagradables no favorece la alimentación. Si bien pudiera parecer que los pacientes hospitalizados requieren menos calorías debido a que se mantienen en reposo en cama, su requerimiento real de consumo calórico puede ser más alto debido a que enfrentan otros gastos energéticos. Por ejemplo, se gastan más calorías al presentarse fiebre, cuando la tasa metabólica se incrementa. También puede haber aumento de la necesidad de proteínas para respaldar la reparación tisular tras el traumatismo o la cirugía.

Diagnóstico

No existe una medida independiente que tenga precisión suficiente para fungir como prueba confiable para el diagnóstico de la desnutrición. Las técnicas para valoración nutricional incluyen a la evaluación del consumo dietético, las mediciones antropométricas, la exploración clínica y las pruebas de laboratorio[21]. La evaluación del peso es en particular importante. El peso corporal puede valorarse en relación con la talla mediante el empleo del IMC. Puede llevarse a cabo una evaluación de la composición corporal mediante inspección o con el empleo de medidas antropométricas, como la determinación del grosor de los pliegues cutáneos. La albúmina y la prealbúmina en el suero se utilizan para establecer el diagnóstico de desnutrición proteicocalórica. La albúmina, que se ha utilizado durante muchos años como determinante de la condición nutricional, cuenta con una

reserva corporal más bien grande y una vida media de 20 días, y es menos sensible a los cambios de la nutrición que la prealbúmina, que tiene una vida media más corta y una reserva corporal relativamente baja[21].

Tratamiento

El tratamiento de la desnutrición proteicocalórica grave implica la aplicación de medidas para corregir las anomalías de líquidos y electrolíticos, y restituir las proteínas, las calorías y los micronutrimentos[21]. El tratamiento se inicia con cantidades modestas de proteínas y calorías con base en el peso real de la persona. La administración concurrente de vitaminas y minerales es necesaria. Puede recurrirse a la vía enteral o la parenteral. El tratamiento debe iniciarse con lentitud para evitar las complicaciones. La administración de agua y sodio con carbohidratos puede sobrecargar al corazón debilitado por la desnutrición e inducir insuficiencia cardíaca. Las alimentaciones enterales pueden generar síntomas de malabsorción por las anomalías del tubo digestivo. El edema por realimentación es de tipo benigno y en zonas declive, y se genera por la reabsorción renal de sodio y las deficiencias de la integridad de la piel y los vasos sanguíneos. Se maneja con la elevación de la región declive y restricciones modestas del sodio. Los diuréticos son ineficaces y pudieran intensificar las insuficiencias electrolíticas.

Trastornos de la alimentación

Se calcula que los trastornos de la alimentación afectan a 24 millones de estadounidenses de todas las edades y sexos[34]. Estas enfermedades, que incluyen a la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por consumo en atracones (TCA) y sus variantes, incorporan trastornos graves de la alimentación, como la restricción y el consumo en atracones, con una inquietud excesiva en torno al aspecto corporal o el peso corporal[35]. Los trastornos de la alimentación se manifiestan tanto en varones como en mujeres, con una incidencia un poco más alta en las segundas. Sin embargo, el TCA tiene mayor prevalencia en varones que la AN y la BN combinadas[35].

Los trastornos de la alimentación tienen mayor prevalencia en sociedades industrializadas y ocurre en todos los grupos socioeconómicos y étnicos mayores. Se piensa que una combinación de factores genéticos, neuroquímicos, del desarrollo y socioculturales contribuyen al desarrollo de los trastornos[35]. Se han establecido criterios para el diagnóstico de la AN y la BN[36]. El TCA y los trastornos de la alimentación sin otras especificaciones

(TASOE) también se han identificado por medio de criterios diagnósticos específicos. No obstante estos criterios permiten a los clínicos establecer un diagnóstico en personas con un trastorno de la alimentación específico, los síntomas con frecuencia ocurren a lo largo de un continuo entre los de la AN y la BN. Una inquietud en torno al peso y a la autoevaluación excesiva del peso y el aspecto son comunes en todos los trastornos, y los individuos con trastornos de la alimentación pueden mostrar una mezcla de síntomas de estas afecciones[36]. Los individuos con trastornos de la alimentación pueden requerir una evaluación concurrente para descartar alguna enfermedad psiquiátrica, puesto que los primeros con frecuencia se acompañan de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y de la personalidad.

Anorexia nerviosa

La AN es un trastorno de la alimentación que suele comenzar durante la adolescencia y se caracteriza por una incurrencia determinada en la realización de dietas, que suele acompañarse de ejercicio compulsivo y, en un subgrupo de personas, una conducta de purga con o sin consumo en atracones, lo que da origen a un peso corporal bajo sostenido. Otras características incluyen los trastornos de la imagen corporal, un temor generalizado al desarrollo de obesidad y una obsesión por un consumo calórico con restricción intensa, así como con una frecuencia de ejercitación física excesiva. La AN tiene prevalencia más alta entre las mujeres jóvenes en comparación con los varones[34, 35].

Las causas de la AN parece ser multifactoriales, con determinantes que incluyen una influencia genética, rasgos de la personalidad de perfeccionismo y compulsividad, trastornos de ansiedad, antecedente familiar de depresión y obesidad, y presiones provenientes de compañeros, familias y de la cultura en relación con el aspecto. Los criterios diagnósticos para la AN son: (1) renuencia a mantener un peso corporal normal mínimo para la edad y la talla (es decir, por lo menos el 85% del peso mínimo esperado o un IMC ≥17,5); (2) un temor intenso de ganar peso o engordar; (3) un trastorno de la forma en que se percibe la dimensión corporal, el peso o el PEAecto propios; y (4) amenorrea (en niñas y mujeres tras la menarca)[37]. Otros trastornos psiquiátricos coexisten con frecuencia con la AN, entre otros depresión mayor o distimia, y el trastorno obsesivo-compulsivo. También pueden existir consumo de alcohol y sustancias, las más de las veces entre quienes desarrollan la variante con atracones y purgas de la AN[35].

Muchos sistemas orgánicos se afectan por la desnutrición que acompaña a

la AN. La gravedad de las anomalías tiende a relacionarse con el grado de desnutrición y se revierte con la realimentación. La complicación más frecuente de la anorexia es la amenorrea y la pérdida de las características sexuales secundarias, con disminución de las concentraciones de estrógenos, que de manera eventual conduce a la osteoporosis. La pérdida ósea es posible, y se han informado fracturas por compresión sintomáticas y cifosis[35]. La constipación, intolerancia al frío e incapacidad para tiritar al percibir frío, bradicardia, hipotensión, disminución del tamaño cardíaco, cambios electrocardiográficos, anomalías sanguíneas y electrolíticas, e incremento del desarrollo de lanugo (es decir, vello fino) son comunes. Las anomalías de la función cognitiva también son posibles. El cerebro pierde tanto sustancia blanca como gris en el proceso de pérdida ponderal intensa; la recuperación del peso permite la recuperación de la sustancia blanca, pero persiste cierto grado de pérdida de la sustancia gris[35]. Se ha informado de muertes súbitas; el riesgo parece incrementarse al tiempo que el peso cae a menos del 35% al 40% del peso ideal. Se piensa que estas muertes derivan de la degeneración del miocardio y de la insuficiencia cardíaca más que de la presencia de arritmias.

Uno de los aspectos que mayor reto implica en el tratamiento de la AN es la incapacidad de la persona para reconocer que existe un problema. La gente con el trastorno suele estar dispuesta a hablar sobre su preocupación en torno a la pérdida ponderal, la renuencia a ingerir alimentos y los rituales sobre la comida, así como a las rutinas excesivas de ejercitación; el consumo de purgas y laxantes; y el retiro de las actividades y de las relaciones, pero presenta dificultad para reconocer que este comportamiento es patológico[35]. Puesto que la anorexia es una variante de la inanición, puede conducir a la muerte si no se aplica tratamiento. Una estrategia multidisciplinaria parece ser la más efectiva para el tratamiento de las personas con el trastorno[35, 36]. Las metas terapéuticas son el consumo de alimentos y la ganancia ponderal; la resolución de los problemas con la familia; la resolución del dolor proveniente del pasado; los esfuerzos para trabajar en cuestiones psicológicas, relacionales y emocionales. Los programas terapéuticos especializados para los trastornos de la alimentación pueden incluir la atención intrahospitalaria, la hospitalización parcial o programas intensivos ambulatorios de especialidad para el trastorno de la alimentación, lo que depende del grado de pérdida ponderal, las complicaciones médicas y la disponibilidad del apoyo familiar.

Bulimia nerviosa

La BN se define como el consumo recurrente en atracones y la realización de

actividades como vomitar, ayunar, realizar ejercicio excesivo y utilizar diuréticos, laxantes o enemas para compensar esa conducta. Los criterios para el diagnóstico de BN son: (1) consumo recurrente en atracones (por lo menos 2 veces por semana durante 3 meses); (2) comportamientos compensatorios inapropiados, como vómito autoinducido, consumo excesivo de laxantes o diuréticos, ayuno o ejercitación excesiva tras el episodio de consumo en atracones; (3) autoevaluación con influencia exagerada del aspecto y el peso corporales; y (4) una determinación de que el trastorno de la alimentación no ocurre de manera exclusiva durante los episodios de AN[34, 37]. En contraste con la AN, que se caracteriza por un peso inferior al 85% del valor normal, casi todas las personas con BN tienen un peso normal. Los criterios diagnósticos para la BN incluyen ahora subtipos para distinguir a quienes compensan mediante el purgado (p. ej., vómito, o consumo excesivo de laxantes o diuréticos) y quienes no recurren a conductas de purgado (p. ej., ayuno o ejercicio excesivo). El trastorno puede asociarse a otras afecciones psiquiátricas, como el trastorno de ansiedad o la depresión. También existe un vínculo con el consumo de sustancias, y las conductas de riesgo y autodestructivas[35].

Las complicaciones de la BN incluyen las que derivan del consumo excesivo de alimentos, el vómito autoinducido, y el abuso de catárticos y diuréticos[35]. Entre las complicaciones del vómito autoinducido se encuentran los trastornos dentales, la parotiditis, y las anomalías de los líquidos y los electrolitos. Las anomalías dentales, como la sensibilidad dental, ocurren con el vómito frecuente debido a que el contenido ácido de la emesis disuelve el esmalte dental. Esofagitis, disfagia y estenosis esofágicas son comunes. Con el vómito frecuente existen muchas veces reflujo del contenido gástrico hacia la región inferior del esófago por efecto de la relajación del esfínter esofágico inferior. El vómito puede conducir al desarrollo de neumonía por aspiración, en particular en personas intoxicadas o debilitadas. El potasio, cloruro e hidrógeno se pierden con el vómito, y la emesis frecuente predispone a la acidosis metabólica con hipopotasemia. Una respuesta física inexplicada ante el vómito es el desarrollo de una hipertrofia benigna e indolora de la glándula parótida.

Los pesos de las personas con BN pueden fluctuar, no obstante no hasta los niveles bajos peligrosos que se observan en la AN. Sus pensamientos y sentimientos varían desde el temor de no ser capaces de dejar de comer hasta la inquietud en torno a subir demasiado de peso. También experimentan sentimientos de tristeza, ira, culpa, vergüenza y autoestima baja.

Entre las estrategias terapéuticas se encuentran los tratamientos psicológicos y farmacológicos. La terapia cognitiva-conductual y las terapias interpersonal se utilizan en forma predominante[35]. Estas terapias se diseñaron para ayudar a la persona a desarrollar conciencia de otras alternativas para adaptarse a los sentimientos que precipitan el deseo de purgarse y tratar de corregir las creencias maladaptativas vinculadas con su autoimagen. A diferencia de las personas con AN, los individuos con BN o consumo en atracones se sienten alterados por los comportamientos que practican y los pensamientos y los sentimientos que experimentan, y tienen más disposición para aceptar ayuda. Se ha encontrado que los antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, son útiles para el tratamiento de la BN y los TCA, y uno de ellos, la fluoxetina, recibió autorización de la FDA para utilizarse en su tratamiento[35].

Trastorno de la alimentación sin otras especificaciones

El TASOE es una categoría diagnóstica para personas que presentan síntomas de trastornos de la alimentación pero que no cumplen por completo los criterios para la AN o la BN. Al interior de este grupo se ubica el subgrupo de los TCA.

Trastorno de consumo en atracones. El TCA se caracteriza por episodios recurrentes de alimentación excesiva por lo menos 2 veces por semana durante 6 meses, y con por lo menos 3 de las manifestaciones siguientes: (1) consumo con rapidez; (2) consumo hasta desarrollar una sensación incómoda de plenitud; (3) consumo de grandes cantidades sin que exista hambre; (4) consumo a solas por presencia de turbación; y (5) disgusto, depresión o culpa por los episodios de consumo. La gran mayoría de los individuos con TCA tiene sobrepeso y, a su vez, los individuos obesos tienen una prevalencia más alta de TCA que la población no obesa[34, 35, 38].

La meta primaria de la terapia para el TCA es establecer un patrón de alimentación regular y saludable. Las personas con TCA que han recibido tratamiento exitoso de su trastorno de la alimentación refieren que hacer planes para las comidas, consumir una dieta balanceada con 3 alimentos regulares al día, evitar el consumo de alimentos ricos en azúcar y otros propios de los consumos en atracones, el registro del consumo de alimentos y de los episodios de consumo en atracones, la ejercitación con regularidad, la identificación de actividades alternativas, y evitar el consumo de alcohol y drogas son útiles para mantener sus comportamientos de alimentación más saludables después del tratamiento.

EN RESUMEN

La desnutrición puede variar desde una deficiencia selectiva de un solo nutrimento hasta la inanición, en que existe privación de todos los nutrimentos. La desnutrición y la inanición se encuentran entre las causas más generalizadas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La desnutrición proteicocalórica en esta población por lo general se divide en 2 condiciones distintas: marasmo (insuficiencia de proteínas y calorías) y kwashiorkor (insuficiencia de proteínas). La desnutrición es común durante los procesos de la enfermedad, la recuperación del traumatismo y la hospitalización. Los efectos de la desnutrición y la inanición sobre las funciones corporales son numerosos. Incluyen la pérdida de la masa muscular, el compromiso para la cicatrización de las

heridas, las anomalías de la función inmunológica, la disminución del apetito, la pérdida de calcio y fosfato del hueso, la anovulación y la amenorrea en mujeres, y la disminución de la función testicular en el varón.

La AN y la BN son trastornos de la alimentación que generan desnutrición. En la AN, las actitudes distorsionadas en torno a la alimentación conducen a una práctica de dietas con denuedo, pérdida ponderal hasta menos del 85% del peso corporal normal y desnutrición. La BN se caracteriza por episodios ocultos o atracones de grandes cantidades de alimentos ricos en calorías que se consumen con facilidad, a los que siguen conductas compensatorias como el ayuno, el vómito autoinducido, o el abuso de laxantes o diuréticos. El TASOE es una categoría diagnóstica nueva para los pacientes que tienen trastornos de la alimentación como el TCA, pero que no cubren del todo los criterios para la AN o la BN.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 25 años de edad mide 165 cm y pesa 136 kg. Trabaja como recepcionista en una oficina, lleva su almuerzo al trabajo, pasa la tarde viendo televisión y hace muy poco ejercicio. Refiere que ha sido gorda desde que era una niña, ha intentado «cada dieta que existe bajo el sol», y que cuando practica una dieta pierde algo de peso pero luego lo recupera todo.
   A. Calcule su IMC.
   B. ¿Cómo clasificaría usted su obesidad?
   C. ¿Cuáles son sus factores de riesgo para la obesidad?
   D. ¿Cuál sería uno de los primeros pasos para ayudarla a desarrollar un plan para reducción ponderal?
2. Una estudiante de secundaria de 16 años de edad es llevada al consultorio médico por su madre, que está preocupada porque su hija insiste en hacer dietas porque piensa que está demasiado gorda. La hija mide 170 cm de altura y pesa 43,5 kg. Su historia clínica revela que es una estudiante excelente, participa en la orquesta y se encuentra en el equipo de senderismo. Aunque sus períodos menstruales eran regulares, presenta amenorrea desde hace 4 meses. Se establece el diagnóstico tentativo de AN.
   A. ¿Cuáles son los criterios para el diagnóstico de AN?
   B. ¿Cuál es la causa fisiológica de su amenorrea?
   C. ¿Cuáles son algunas de las manifestaciones fisiológicas que se relacionan con la desnutrición y la pérdida ponderal intensa?

Referencias

1. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 807–810, 859–866, 880–887). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Alvarez-Castro P., Sangiao-Alvarellos S., Brandón-Sandá I., et al. (2011). Endocrine function in obesity. *Endocrinology Nutrition* 58, 422–432.
3. Levine J. A. (2004). Nonexercise activity thermogenesis (NEAT). *Nutritional Reviews* 62, S82–S97.
4. Otten J. J., Hellwig J. P., Meyers L. D. (2006). *Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academy Press.
5. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. (2005). *Dietary*

reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (macronutrients). Washington, DC: National Academies Press.

6. U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Information Center. (2013). [Online]. Available: http://fnic.nal.usda.gov/interactiveDRI/. Accessed September 28, 2011.
7. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. (2010). *Dietary guidelines for Americans, 2010* (7th ed.). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
8. Suzuki K., Simpson K. A., Minnion J. S., et al. (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal* 57(5), 359–372.
9. Office of Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services, Public Health genomics. (2010). Obesity and genetics. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/genomics/resources/diseases/obesity/index.htm Accessed September 27, 2011.
10. Temelkova-Kurktschiev T., Stefanov T. (2011). Lifestyle and genetics in obesity and type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 120, 1–6.
11. World Health Organization. Obesity and overweight. (2010). [Online]. Available: http://www.who.it/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html#. Accessed September 28, 2011.
12. Division of Nutrition, Physical Activity, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. (2010). [Online]. Available: http:www.cdc.gov/obesity/causes/index.html. Updated June 21, 2010. Accessed September 27, 2011.
13. Boardley D., Pobocik R. S. (2009). Obesity on the rise. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 36, 243–255.
14. Bray G. A. (2004). The epidemic of obesity and changes in food intake: The Fluoride Hypothesis. *Physiological Behavior* 82, 115–121.
15. U.S. Department of Health and Human Services. (2000). *The practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. NIH publication no. 00-4084. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; North American Association of the Study of Obesity.
16. Calzada P., Anderson-Worts P. (2009). The obesity epidemic: Are minority individuals equally affected? *Primary Care: Clinics in Office Practice* 36, 307–317.
17. Bray G. A. (2010). Obesity. In Feldman M., et al. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 100–114). Philadelphia, PA: Elsevier.
18. Swinburn B. A., Sacks G., Hall K. D., et al. (2011). The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378, 804–814.
19. Koch F. S., Sepa A., Ludvigsson J. (2008). Psychological stress and obesity. *Journal of Pediatrics* 159, 839–844.
20. Talen M. R., Mann M. M. (2009). Obesity and mental health. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 36, 287–305.
21. Baron R. B. (2011). Nutrition. In McPhee S. J., Papadakis M. A., Rabow M. (Eds.), *Current diagnosis and treatment* (50th ed., pp. 1201–1221). New York: McGraw-Hill.
22. Gallagher E. J., LeRoith D., Karnieli E. (2008). The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 37, 559–579.
23. Danaei G., Ding E. L., Mozaffarian D., et al. (2009). The preventable causes of death in the United States: Comparative risk assessment of dietary, lifestyle and metabolic risk factors. *Public Library of Science Medicine* 6(4), 1–23.
24. Gortmaker S. L., Swinburn B. A., levy D., et al. (2011). Changing the future of obesity: Science, policy and action. *Lancet* 378, 838–847.
25. Puhl R. M., Heuer C. A. (2010). The stigma of obesity: A review and update. *Obesity* 17, 941–964.
26. Puhl R. M., Heuer C. A. (2010). Obesity stigma: Important considerations for public health. *American Journal of Public Health* 100(6), 1019–1028.
27. Teixeira M. E., Budd G. M. (2010). Obesity stigma: A newly recognized barrier to comprehensive and effective type 2 diabetes management. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 10, 527–533.

28. Woodard G., Morton J. (2010). Bariatric surgery. In Feldman M., et al. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 115–119). Philadelphia, PA: Elsevier.
29. International Diabetes Federation. (2011). Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes position statement. [Online]. Available: http://www.idf.org/position-statements. Accessed November 10, 2011.
30. Food and Agricultural Organizations of the United Nations. (2010). *The state of food insecurity in the world* (pp. 8–11). Rome, Italy: FAO.
31. Grover Z., Looi C. E. (2009). Protein energy malnutrition. *Pediatric Clinics of North America* 56, 1055–1068.
32. Visvanathan R., Capman I. M. (2009). Undernutrition and anorexia in the older person. *Gastroenterology Clinics of North America* 38, 393–409.
33. Mehta N. M., Duggan C. P. (2009). Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatric Clinics of North America* 56, 1143–1160.
34. National Association of Anorexia Nervosa and Associated Disorders. Statistics on eating disorders. (2013). [Online]. Available: http://www.anad.org/get-information/about-eating-disorders/eating-disorders-statistics/. Accessed November 21, 2011.
35. Becker A. E., Baker C. W. (2010). Eating disorders. In Feldman M, et al. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 121–138). Philadelphia, PA: Elsevier.
36. American Psychiatric Association. (2006). *Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders* (3rd ed.). [Online]. Available: http://www.psychiatryonline.com/content.PEAx?aID=138722. Accessed November 21, 2011.
37. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
38. Gonzalez J. E. (2011). Genes and obesity: A cause and effect relationship. *Endocrinology Nutrition* 58, 492–496.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 12

Trastornos de la función endocrina

Emily Toronto, de 7 años de edad, ha sentido náuseas durante los últimos días, y su madre indica que ha estado sedienta y orinando con frecuencia durante los últimos 2 meses. El día de hoy vomitó 3 veces y se encuentra letárgica. Su madre indica que su aliento huele «a frutas» y que parece un poco confundida. Los antecedentes médicos de Emily no son relevantes, pero su padre padece diabetes mellitus tipo 1. Se le ingresa a la unidad de pediatría. Su análisis de gases arteriales revela que cursa con acidosis metabólica (pH arterial, 7,29; $PaCO_2$, 42 mm Hg [normal, 35 mm Hg a 45 mm Hg]). Su química sanguínea revela lo siguiente: bicarbonato (HCO_3^-), 10 mEq/l; glucosa, 650 mg/dl; calcio, 10,4 mg/dl; magnesio, 1,1 mg/dl; fosfato, 3,2 mg/dl (normal, 2,7 mg/dl a 4,5 mg/dl). Nitrógeno ureico en sangre (NUS), 44 mg/dl; creatinina, 2,4 mg/dl Su examen general de orina revela la presencia de cantidades escasas (1+) de cetonas. Su biometría hemática completa con diferencial no presenta alteraciones, pero su concentración de hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1c) es del 10% (normal, del 4% al 7%). Sus signos vitales son los siguientes: temperatura, 36,8 °C; pulso, 126 lpm, con ritmo sinusal normal; presión arterial, 118/76 mm Hg. Su frecuencia respiratoria se encuentra elevada (46 respiraciones/min), y es irregular. Se le diagnostica cetoacidosis diabética y diabetes mellitus tipo 1. La fisiopatología del trastorno de Emily se analiza con mayor detalle en los capítulos 48 y 50 (*v.* Apéndice A para comparar los resultados de las pruebas en sangre de Emily con los valores normales).

Mecanismos de control endocrino

48

Sally Gerard

SISTEMA ENDOCRINO
- Hormonas
  - *Efectos y acciones de las hormonas*
  - *Clasificación estructural*
  - *Síntesis y liberación*
  - *Transporte*
  - *Metabolismo y eliminación*
  - *Mecanismos de acción*
- Control de las concentraciones de hormonas
  - *Regulación hipotálamo-hipófisis*
  - *Regulación mediante retroalimentación*
- Pruebas diagnósticas
  - *Análisis en sangre*
  - *Análisis en orina*
  - *Pruebas de estimulación y supresión*
  - *Análisis genéticos*
  - *Estudios de imagen*

El sistema endocrino participa en todos los aspectos de integración de la vida, lo que incluye el crecimiento, la diferenciación sexual, el metabolismo y la

adaptación al ambiente siempre cambiante. Este capítulo se centra en los aspectos generales de la función endocrina, la organización del sistema endocrino, los receptores hormonales y las acciones de las hormonas y la regulación de las concentraciones de estas sustancias.

SISTEMA ENDOCRINO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Indicar la función de un receptor de hormonas y la diferencia entre los receptores hormonales de superficie celular y los receptores hormonales intracelulares.
- Describir el papel del hipotálamo en la regulación del control hipofisario de la función endocrina.
- Indicar la diferencia principal entre los mecanismos de control por retroalimentación positiva y negativa.

El sistema endocrino recurre a sustancias químicas llamadas *hormonas* como medio para regular e integrar las funciones corporales. El sistema endocrino participa en la regulación de la digestión, la utilización y el almacenamiento de los nutrimentos, el crecimiento y el desarrollo, el metabolismo de los electrolitos y el agua, y las funciones reproductivas. La red endocrina de órganos y mediadores no actúa en forma aislada. Muestra una integración estrecha con los sistemas nerviosos central y periférico, así como con los sistemas inmunitarios, de donde derivan términos de empleo actual como sistema «neuroendocrino» o «neuroendocrino-inmunitario» para describir sus interacciones[1].

Hormonas

Por lo general, se piensa en las hormonas como mensajeros químicos que se transforman en los fluidos corporales. Son moléculas orgánicas con gran especialización que se sintetizan en los órganos endocrinos y ejercen su acción sobre células blanco específicas[1]. Las hormonas no dan inicio a reacciones sino que actúan como moduladoras de la respuesta celular y sistémica. Las hormonas pueden liberarse a partir de las glándulas endocrinas, del cerebro y

de otros órganos como el corazón, el hígado y el tejido adiposo[2]. Casi todas las hormonas se encuentran en los fluidos corporales en todo momento, pero en mayor o menor cantidad de acuerdo con las necesidades del organismo.

Una característica de las hormonas es que una sola de ellas puede ejercer varios efectos sobre distintos tejidos o, por lo contrario, varias hormonas distintas pueden regular una sola función. Por ejemplo, el corazón es la fuente principal del péptido auricular natriurético, que actúa para inducir natriuresis en un órgano blanco distante: el riñón. La eritropoyetina, una hormona circulante tradicional, se sintetiza en el riñón y estimula la eritropoyesis en la médula ósea[2]. La lipólisis, que consiste en la liberación de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo, es un ejemplo de una función única regulada por varias hormonas, entre otras las catecolaminas, la insulina y el glucagón, aunque también por la citocina factor de necrosis tumoral -(α) FNT -(α). La tabla 48-1 enumera las acciones y las fuentes principales de hormonas en el organismo.

Efectos y acciones de las hormonas

Según el sitio en que el efecto biológico de una hormona ocurre en relación con el lugar a partir del cual se libera, los efectos pueden agruparse en 4 tipos: endocrinos, paracrinos, autocrinos o intracrinos (tabla 48-2). El efecto es *endocrino* cuando una hormona se libera hacia la circulación y luego viaja en la sangre hasta generar un efecto biológico en células blanco distantes[1]. De manera alternativa, algunas hormonas y sustancias similares a las hormonas nunca ingresan al torrente sanguíneo, sino, por el contrario, actúan en sitios vecinos a aquel del que fueron secretadas. Cuando su acción es local sobre células distintas a las que sintetizan la hormona, la acción se denomina *paracrina*. La acción de los esteroides sexuales sobre el ovario es una acción paracrina. El efecto de la hormona es *autocrino* cuando la sustancia genera un efecto biológico sobre la misma célula que la sintetiza[1]. Por ejemplo, la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas puede inhibir la liberación de más hormonas de esas mismas células. El tipo final del efecto de una hormona, el *intracrino*, describe al de la hormona que actúa dentro de la misma célula que la sintetiza[1].

PUNTOS CLAVE

HORMONAS

- Las hormonas actúan como mensajeros químicos, que se desplazan por medio de la sangre hasta sitios blanco de acción distantes (acción endocrina), o bien tienen acción como mensajeros paracrinos o autocrinos que incitan efectos más locales. El término intracrino hace referencia a una hormona que actúa en el interior de la célula que la sintetiza.
- Las hormonas ejercen sus acciones al interactuar con receptores de gran afinidad, que a su vez se vinculan con uno o más sistemas efectores en la célula. Algunos receptores hormonales se ubican en la superficie de la célula y actúan por medio de mecanismos de segundos mensajeros, en tanto otros se ubican dentro de la célula, donde modulan la síntesis de enzimas, proteínas de transporte o proteínas estructurales.

Clasificación estructural

Las hormonas, que cuentan con estructuras diversas que varían desde un sólo aminoácido hasta proteínas y lípidos complejos, se dividen en 3 categorías:

1. Aminas y aminoácidos.
2. Péptidos y proteínas.
3. Esteroides (recuadro 48-1).

La primera categoría, la de las aminas, incluye a la noradrenalina y la adrenalina, que derivan de un solo aminoácido (es decir, de la tirosina), y las hormonas tiroideas, que derivan de 2 residuos yodados del aminoácido tirosina[1]. La segunda categoría, la de los péptidos y las proteínas, constituyen la mayor parte de las hormonas, que pueden ser tan pequeñas como la hormona liberadora de tirotropina (HLT), que contiene 3 aminoácidos, y tan grandes y complejas como la hormona del crecimiento (HC), que cuenta con alrededor de 200 aminoácidos. Las glucoproteínas son hormonas peptídicas grandes asociadas a un carbohidrato (p. ej., la hormona estimulante del folículo (HEF). La tercera categoría está conformada por las hormonas esteroides, que son derivados del colesterol.

Síntesis y liberación

Los mecanismos para la síntesis y la liberación de las hormonas varían de acuerdo con la estructura de la hormona, y no se conocen en su totalidad. Las hormonas, como una proteína, se sintetizan y almacenan en vesículas ubicadas

en el citoplasma de la célula endocrina, hasta que se requiere su secreción. Otras hormonas, como los esteroides, se secretan una vez que se sintetizan. Las hormonas proteicas comprenden a la clase más prominente de hormonas, cuya síntesis y liberación se encuentra mediada por vesículas[1]. Por lo general, la síntesis implica la producción de una hormona precursora, que se modifica por medio de la adición de péptidos o unidades de azúcares. Estas hormonas precursoras muchas veces contienen unidades peptídicas adicionales que aseguran el plegamiento apropiado de la molécula y la inserción de enlaces esenciales. Si existen aminoácidos adicionales, como en el caso de la insulina, la hormona precursora se denomina *prohormona*[1]. La estimulación de la célula endocrina hace que las vesículas se desplacen hacia la membrana celular y liberen sus hormonas. La vía mediada por vesículas también se utiliza para la secreción de distintas hormonas no polipeptídicas y neurotransmisores, como las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina)[1]. Entre las hormonas que se sintetizan por medio de vías que no recurren a las vesículas se encuentran los glucocorticoides, andrógenos, estrógenos y mineralocorticoides, todos los esteroides que derivan del colesterol. Estas hormonas se sintetizan en el retículo endoplásmico liso y es posible identificar a las células secretoras de esteroides por su contenido abundante de retículo endoplásmico liso. Ciertos esteroides fungen como precursores para la producción de otras hormonas. En la corteza suprarrenal, por ejemplo, la progesterona y otros intermedios esteroideos se convierten por vía enzimática en aldosterona, cortisol o andrógenos (capítulo 41).

Transporte

Las hormonas que se liberan al torrente sanguíneo circulan ya sea libres o unidas a moléculas, o como hormonas unidas a portadores para transporte (figura 48-1). Las hormonas peptídicas y las proteicas suelen circular libres en la sangre[1]. Algunas proteínas portadoras específicas que se sintetizan en el hígado llevan a las hormonas esteroides y a la hormona tiroidea. El grado de unión al portador influye sobre la velocidad a la cual las hormonas salen de la sangre e ingresan a las células. La vida media de una hormona—el tiempo que se requiere para que el organismo disminuya su concentración a la mitad—guarda una correlación positiva con su porcentaje de unión a las proteínas[2]. La tiroxina, que muestra una unión a proteínas superior al 99%, tiene una vida media de 6 días. La aldosterona, de la que sólo el 15% se une, tiene una vida media de tan sólo 25 min. Los fármacos que compiten con una hormona por su unión a las moléculas transportadoras intensifican la acción de la hormona al

incrementar la disponibilidad de su forma activa libre[1]. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico compite con las hormonas tiroideas por la unión a las proteínas de transporte. Cuando este medicamento se administra a personas con concentraciones excesivas de hormonas tiroideas circulantes, como ocurre durante una crisis tiroidea, pueden presentarse efectos graves por la disociación de la hormona libre de las proteínas de unión.

TABLA 48-1 ACCIÓN PRINCIPAL Y FUENTE DE HORMONAS ESPECÍFICAS

FUENTE	HORMONA	ACCIÓN PRINCIPAL
Hipotálamo	Hormonas liberadoras e inhibidoras	Controla la liberación de hormonas hipofisarias
	HLC	
	HLT	
	HLHC	
	HLGn	
	Somatostatina	Inhibe a la HC y la HET
	Dopamina	Inhibe la liberación de prolactina a partir de la hipófisis
		Inhibe a la HEF y la HL
Lóbulo anterior de la hipófisis	HC	Estimula el crecimiento del hueso y el músculo, promueve la síntesis de proteínas y el metabolismo de los lípidos, disminuye el metabolismo de los carbohidratos
	HACT	Estimula la síntesis y la secreción de hormonas de la corteza suprarrenal
	HET	Estimula la síntesis y la secreción de hormonas tiroideas
	HEF	Mujer: estimula el crecimiento del folículo ovárico, ovulación
		Varón: estimula la producción de espermatozoides
	HL	Mujer: estimula el desarrollo del cuerpo amarillo, la liberación del ovocito, la síntesis de estrógenos y progestágenos
		Varón: estimula la secreción de testosterona, el desarrollo del tejido intersticial de los testículos
	Prolactina	Prepara las mamas femeninas para la lactancia
Lóbulo posterior de la hipófisis	HAD (arginina-vasopresina, AVP)	Incrementa la reabsorción de agua en el riñón
	Oxitocina	Estimula la contracción del útero gestante, expulsión de la leche a partir de las mamas tras el parto
Corteza suprarrenal	Mineralocorticoides, en particular aldosterona	Incrementa la reabsorción de sodio, pérdida de potasio en el riñón
	Glucocorticoides, en particular cortisol	Afecta el metabolismo de todos los nutrimentos; regula las concentraciones de glucosa en sangre, afecta el crecimiento, tiene acción antiinflamatoria y disminuye los efectos del estrés
	Andrógenos suprarrenales, en particular dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona	Tienen actividad androgénica intrínseca mínima; se convierten en testosterona y dihidrotestosterona (DHT) en la periferia
Médula suprarrenal	Adrenalina	Actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso simpático
	Noradrenalina	
Tiroides (células foliculares)	Hormonas tiroideas: triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4)	Incrementan la tasa metabólica; incrementan el recambio de proteínas y hueso; incrementan la capacidad de respuesta a catecolaminas; necesarias para el crecimiento y desarrollo fetal e infantil
	Calcitonina	Reduce las concentraciones de calcio y fosfato
Glándulas paratiroides	Hormona paratiroidea (HPT)	Regula el calcio sérico
Células del islote pancreático	Insulina	Reduce la glucemia al facilitar el transporte de glucosa a través de las membranas celulares de músculo, hígado y tejido adiposo
	Glucagón	Incrementa la glucemia al estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis
	Somatostatina	Retrasa la absorción intestinal de glucosa
Riñón	1,25-dihidroxivitamina D	Estimula la absorción de calcio a partir del intestino
Ovarios	Estrógenos	Afectan el desarrollo de los órganos sexuales femeninos y las características sexuales secundarias
	Progestágenos	Influyen sobre el ciclo menstrual; estimulan el crecimiento de la pared uterina; mantienen el embarazo
Testículos	Andrógenos, en particular testosterona	Afectan el desarrollo de los órganos sexuales y las características sexuales secundarias del varón; auxilian en la producción de espermatozoides

TABLA 48-2 EFECTOS Y ACCIONES DE LAS HORMONAS

- Endocrinos: las hormonas se liberan hacia la circulación para actuar sobre el órgano blanco.
- Paracrinos: las hormonas tienen acción local sobre las células en la vecindad del sitio a partir del cual se liberan.
- Autocrinos: las hormonas generan una acción biológica sobre la célula que las liberó.
- Intracrinos: la acción de la hormona ocurre dentro de la célula que la sintetiza.

Metabolismo y eliminación

Las hormonas que secretan las células endocrinas sufren inactivación continua para prevenir su acumulación[2]. En la terminación de la función hormonal participan mecanismos intracelulares y extracelulares. En su mayoría, las hormonas peptídicas y las catecolaminas son solubles en agua, y circulan libres en la sangre. Suelen ser degradadas por enzimas que se encuentran en la sangre o los tejidos, y luego se excretan a través de los riñones y el hígado. En general, las hormonas peptídicas también tienen una vida corta en la circulación. Su mecanismo principal de degradación depende de la unión a receptores de la superficie celular, con su captación subsecuente y degradación por enzimas, que separan los péptidos en la membrana celular o dentro de la célula[2]. Las hormonas esteroides se unen a proteínas acarreadores para su transporte, y se inactivan mientras se encuentran unidas. Su actividad depende de la disponibilidad de transportadores.

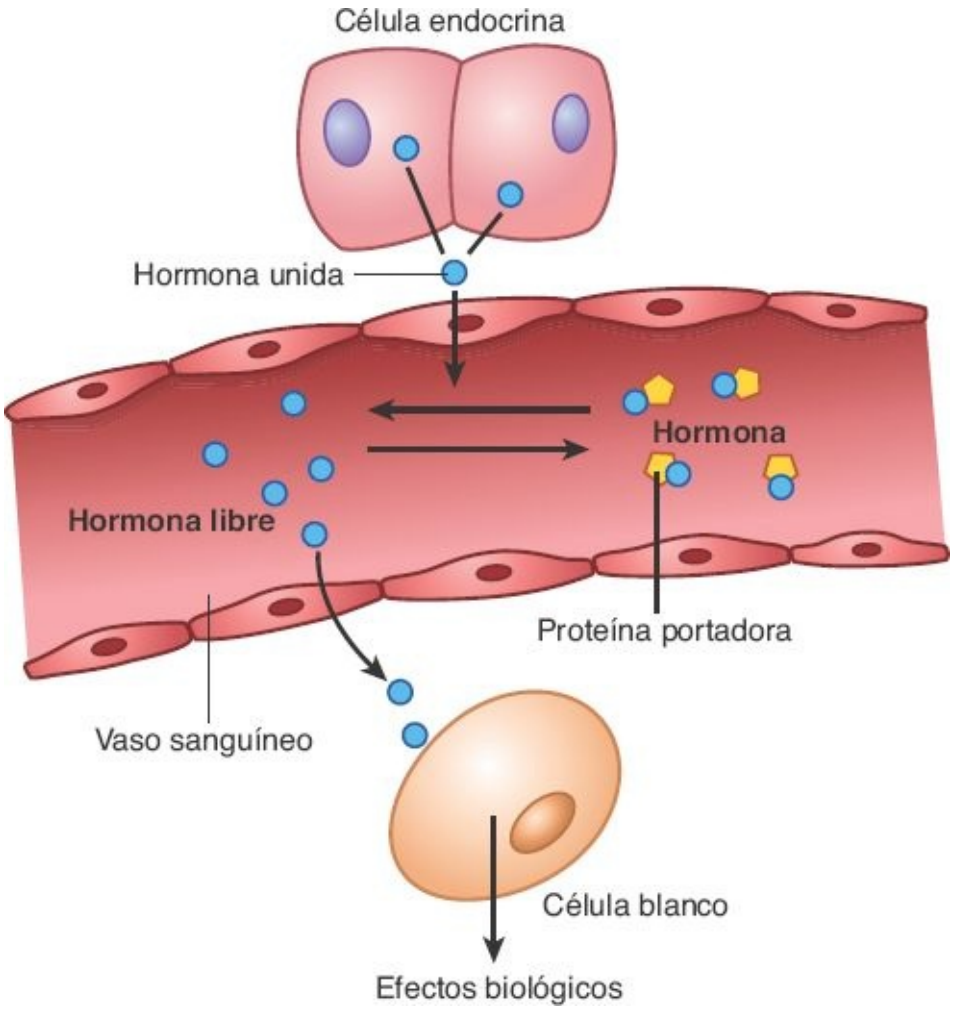


FIGURA 48-1 • Relación entre las hormonas libres y unidas a portadores.

RECUADRO 48-1 CLASES DE HORMONAS SEGÚN SU ESTRUCTURA

Aminas y aminoácidos	Péptidos, polipéptidos y proteínas	Esteroides
Dopamina	HLC	Aldosterona
Adrenalina	HLHC	Glucocorticoides
Noradrenalina	HLT	Estrógenos
Hormonas tiroideas	HACT	Testosterona
	HEF	Progestágenos
	HL	Androstenediona
	HET	1,25-dihidroxivitamina D
	HC	DHT
	HAD	DHEA
	Oxitocina	
	Insulina	
	Glucagon	
	Somatostatina	
	Calcitonina	
	HPT	
	Prolactina	

Mecanismos de acción

Las hormonas producen sus efectos por medio de su interacción con receptores de gran afinidad que, a su vez, se vinculan con uno o más sistemas efectores dentro de la célula[1]. Estos mecanismos implican a muchas de las actividades metabólicas de la célula, que van desde el trasporte de iones en la superficie celular hasta la estimulación de la transcripción nuclear de moléculas complejas. La velocidad a la cual las hormonas reaccionan depende de su mecanismo de acción. Los neurotransmisores, que controlan la apertura de los canales iónicos, tienen un tiempo de reacción de milisegundos[3]. Las hormonas tiroideas, que participan en el control del metabolismo celular y la síntesis de moléculas de señalización intracelular, requieren varios días para ejercer un efecto completo[3].

Receptores. Los receptores hormonales son estructuras moleculares complejas que se ubican ya sea en la superficie o en el interior de las células blanco[1]. La función de estos receptores es reconocer a un hormona especifica y traducir la señal hormonal en una respuesta celular. La estructura de estos receptores varía de tal manera que permite a las células blanco responder a una hormona y no a otras. Por ejemplo, los receptores en la tiroides son específicos para la hormona estimulante de la tiroides (HET), y los receptores en las gónadas responden a las hormonas gonadotrópicas[3].

La respuesta de una célula blanco a una hormona varía de acuerdo con el *número* de receptores que existen y la *afinidad* que tienen estos receptores para su unión con la hormona[1]. Existen distintos factores que influyen sobre el número de receptores presentes en las células blanco y su afinidad con la

hormona.

Existen alrededor de 2 000 a 100 000 moléculas receptoras de hormonas por célula[2]. El número de receptores hormonales en una célula puede modificarse por distintas causas. Los anticuerpos pueden destruir o bloquear a las proteínas receptoras. Es frecuente que el aumento o la disminución de las concentraciones de la hormona induzcan cambios en la actividad de los genes que regulan la síntesis de los receptores. Por ejemplo, la disminución de las concentraciones hormonales con frecuencia induce un incremento del número de receptores por medio de un proceso que se denomina *regulación positiva*. Esto incrementa la sensibilidad del organismo a las concentraciones hormonales existentes[1]. En el mismo sentido, las concentraciones excesivas sostenidas por las hormonas muchas veces generan una disminución del número de receptores mediante *regulación negativa*, que induce una reducción de la sensibilidad a la hormona[1]. En algunos casos, ocurre un efecto inverso, y el incremento de las concentraciones de la hormona parece reclutar a sus propios receptores, con lo que incrementa la sensibilidad de la célula a la sustancia. El proceso de regulación positiva y regulación negativa de los receptores se encuentra controlados en gran medida por la inducción o la represión de la transcripción de los genes que codifican los receptores[2].

Algunos receptores hormonales se ubican en la superficie de la célula y actúan por medio de mecanismos que requieren segundos mensajeros, en tanto otras se ubican dentro de la célula, donde modulan la síntesis de enzimas, proteínas de transporte o proteínas estructurales[3]. La tabla 48-2 presenta varios ejemplos de hormonas que actúan por medio de los 2 tipos de receptores.

RECUADRO 48-2 INTERACCIONES HORMONA-RECEPTOR

Interacciones con segundos mensajeros

Glucagón.
Insulina.
Adrenalina.
HPT.
HET.
HACT.
HEF.

HL.
HAD.
Secretina.

Interacciones intracelulares
Estrógenos.
Testosterona.
Progestágenos.
Hormonas de la corteza suprarrenal.
Hormonas tiroideas.

Receptores de superficie celular. Debido a su baja solubilidad en la capa lipídica de las membranas celulares, las hormonas peptídicas y las catecolaminas no pueden atravesar con facilidad la membrana celular. En vez de ello, estas hormonas interactúan con receptores de superficie de tal manera que incitan la generación de una señal o un mensaje intracelular. El sistema de señalización intracelular se denomina *segundo mensajero* y la hormona se considera el primer mensajero. Por ejemplo, el primer mensajero glucagón se une a receptores de superficie en los hepatocitos para incitar a la degradación del glucógeno por medio de un sistema de segundo mensajero.

Receptores intracelulares. Un segundo tipo de mecanismo receptor participa en la mediación de la actividad de hormonas, como las esteroides y las tiroideas. Estas hormonas son liposolubles y atraviesan con libertad la membrana celular[1]. Entonces, se unen a los receptores intracelulares y forman un complejo hormona-receptor, que viaja hacia el núcleo celular. El complejo hormona-receptor se une a los elementos de respuesta a hormonas (ERH), que luego activan o suprimen los mecanismos intracelulares, como la actividad genética, con la producción o la inhibición subsecuente de la síntesis de ARN mensajero (ARNm) y de proteínas[1].

Control de las concentraciones de hormonas

La secreción hormonal varía en gran medida en un período de 24 h. Algunas hormonas, como la HC y la hormona adrenocorticotrópica (HACT), muestran fluctuaciones diurnas a lo largo del ciclo sueño-vigilia[1]. Otras, como las hormonas sexuales femeninas, se secretan con un patrón cíclico complejo. Las concentraciones de hormonas como la insulina y la hormona antidiurética

(HAD) se regulan mediante mecanismos de retroalimentación que vigilan a sustancias como la glucosa (insulina) y el agua (HAD) en el organismo[1]. Las concentraciones de muchas de estas hormonas se encuentran reguladas por efecto de mecanismos de retroalimentación que implican al sistema de células blanco hipotálamo-hipófisis[3].

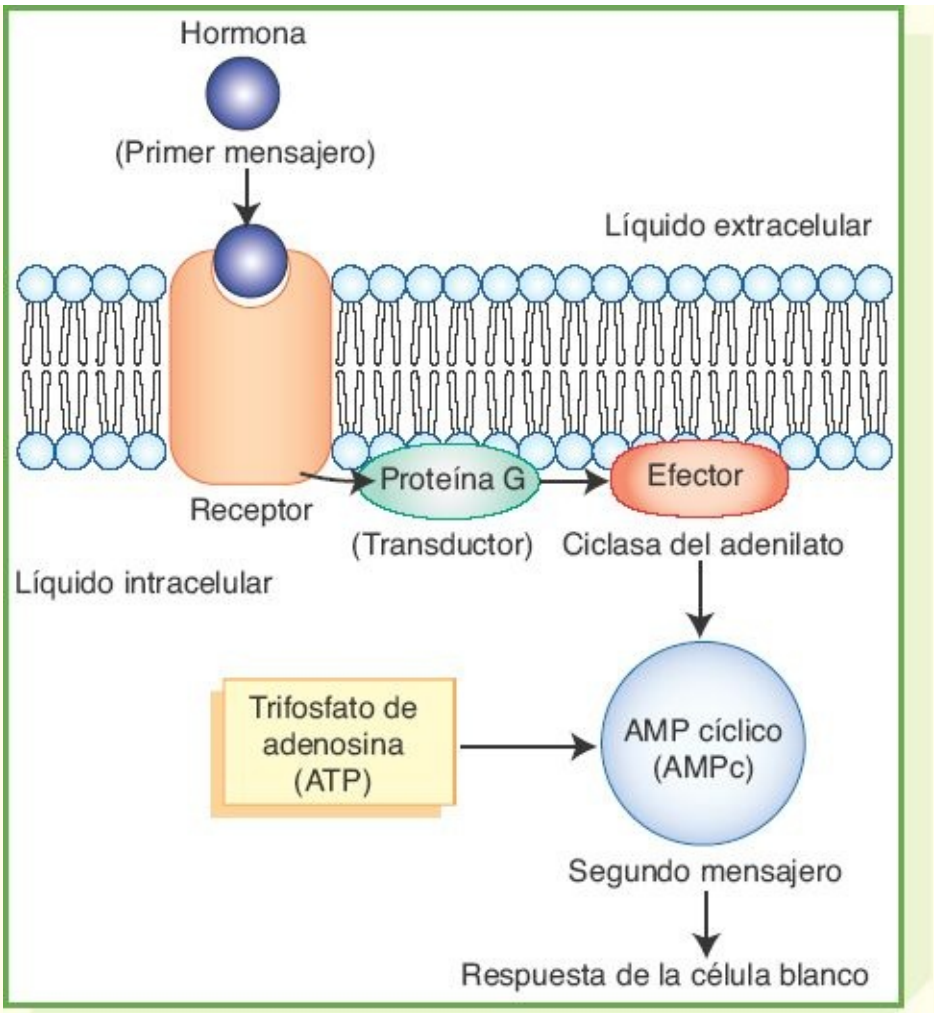
Comprensión

Receptores de hormonas

Las hormonas generan sus efectos sobre la actividad de la célula al unirse a receptores celulares específicos. Existen 2 tipos generales de receptores: (1) los receptores de superficie celular, que ejercen sus acciones por medio de sistemas citoplásmicos de segundos mensajeros y (2) los receptores intracelulares nucleares, que modulan la expresión genética mediante su unión al ADN o a promotores de los genes blanco.

Receptores de superficie celular

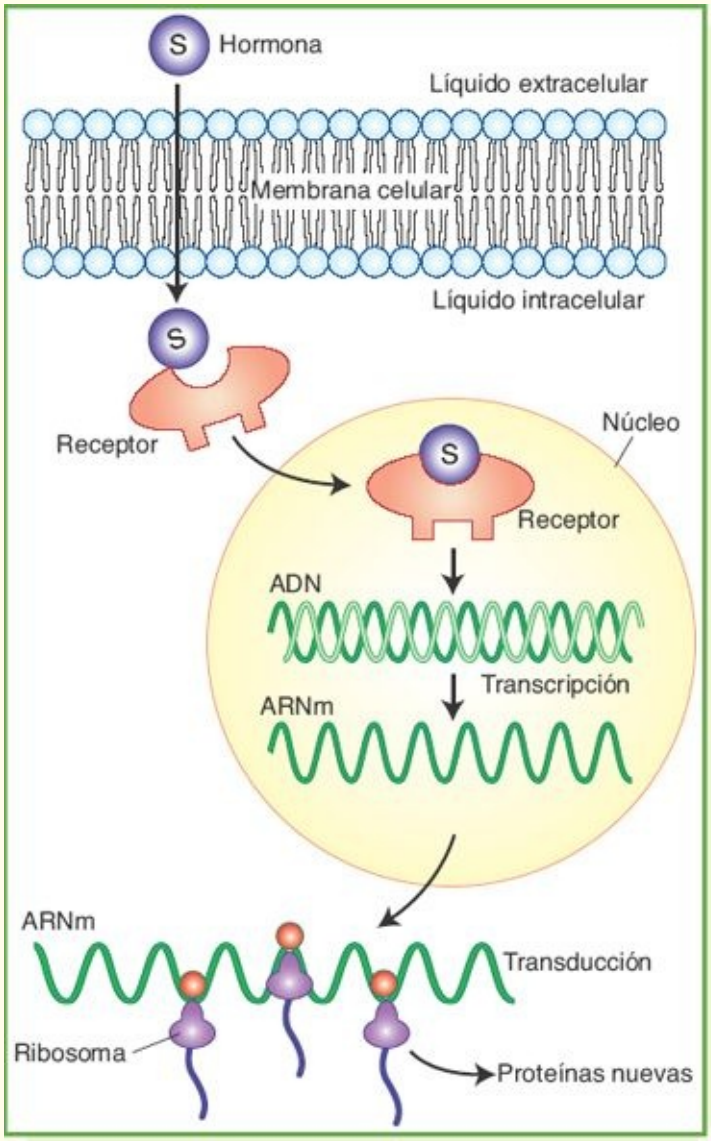
Las hormonas peptídicas hidrosolubles, como la hormona paratiroidea (HPT) y el glucagón, que no pueden penetrar la capa lipídica de la membrana plasmática de la célula, ejercen sus efectos por medio de segundos mensajeros intracelulares. Se unen a una porción de un receptor de membrana que protruye en la superficie de la célula. Esto genera un cambio estructural en la molécula receptora, lo que induce la activación del sistema de señales regulado por hormonas que se ubica en la cara interna de la membrana celular. Este sistema permite a la célula detectar sucesos extracelulares y transmitir esta información al ambiente intracelular. Existen varios tipos de receptores de superficie celular, entre otros receptores acoplados a proteínas G, que median las acciones de las catecolaminas, las prostaglandinas, la HET y otras hormonas. La unión de la hormona al receptor activa a la proteína G, que a su vez actúa como un efector para que la ciclasa del adenilato genere un segundo mensajero como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El segundo mensajero, a su vez, activa a otras enzimas que participan en la secreción celular, la activación de genes u otras respuestas en la célula blanco.



Receptores nucleares

Las hormonas esteroides, la vitamina D, las hormonas tiroideas y otras hormonas liposolubles se difunden a través de la membrana celular hacia el citoplasma de la célula blanco. Una vez dentro, se unen a un receptor intracelular que se activa por la interacción. El complejo hormona-receptor activado, se desplaza entonces hacia el núcleo, donde la hormona se une a un elemento de respuesta hormonal (ERH) en los promotores de un gen blanco, o a otro factor de transcripción. La unión al elemento de respuesta hormonal (ERH) genera la transcripción de un ARNm específico. El ARNm viaja entonces hacia el citoplasma, allí se traduce en el «mensaje transcrito» que es utilizado por los ribosomas del citoplasma para sintetizar proteínas celulares nuevas o hacer cambios en la producción de las proteínas existentes. Estas proteínas promueven una respuesta celular específica o, en algunos casos, la síntesis de una proteína

estructural que se exporta de la célula.



Regulación hipotálamo-hipófisis

El hipotálamo y la hipófisis (o pituitaria) forman una unidad que ejerce control sobre muchas funciones de varias glándulas endocrinas, y también sobre una gran variedad de funciones normales distintas. Estas 2 estructuras se conectan mediante el flujo sanguíneo del sistema porta hipofisario, que inicia en el hipotálamo y drena hacia el lóbulo anterior de la hipófisis, y por medio de los axones nerviosos que conectan a los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo con el lóbulo posterior de la hipófisis (figura

48-2)[3]. La hipófisis se encuentra incluida en la estructura ósea de la silla turca y sobre ella forma un puente la tienda de la silla.

Hormonas hipotalámicas. La síntesis y la liberación de las hormonas a partir del lóbulo anterior de la hipófisis se encuentran reguladas en gran medida por la acción de hormonas liberadoras o inhibidoras que provienen del hipotálamo, que es el centro coordinador cerebral para la función endocrina, conductual y del sistema nervioso autónomo[1]. En este nivel del hipotálamo se comunican la emoción, el dolor, la temperatura corporal y otros impulsos neurales al sistema endocrino (figura 48-4). Las hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis, como la HAD y la oxitocina, se sintetizan en los cuerpos celulares de las neuronas ubicadas en el hipotálamo pues tienen axones que viajan hasta el lóbulo posterior de la hipófisis[1].

Las hormonas hipotalámicas que regulan la secreción de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis incluyen a la hormona liberadora de HC (HLHC), la somatostatina, la dopamina, la HLT, la hormona liberadora de corticotropina (HLC) y la hormona liberadora de gonadotropinas (HLGn)[3]. Con excepción de la HC y la prolactina, las hormonas estimuladoras hipotalámicas regulan a la mayor parte de las hormonas hipofisarias. La secreción de la HC se estimula por medio de la HLHC, la de la HET por la HLT, la de la HACT por la HLC, y la de la hormona luteinizante (HL) y la HEF por la HLGn[3].

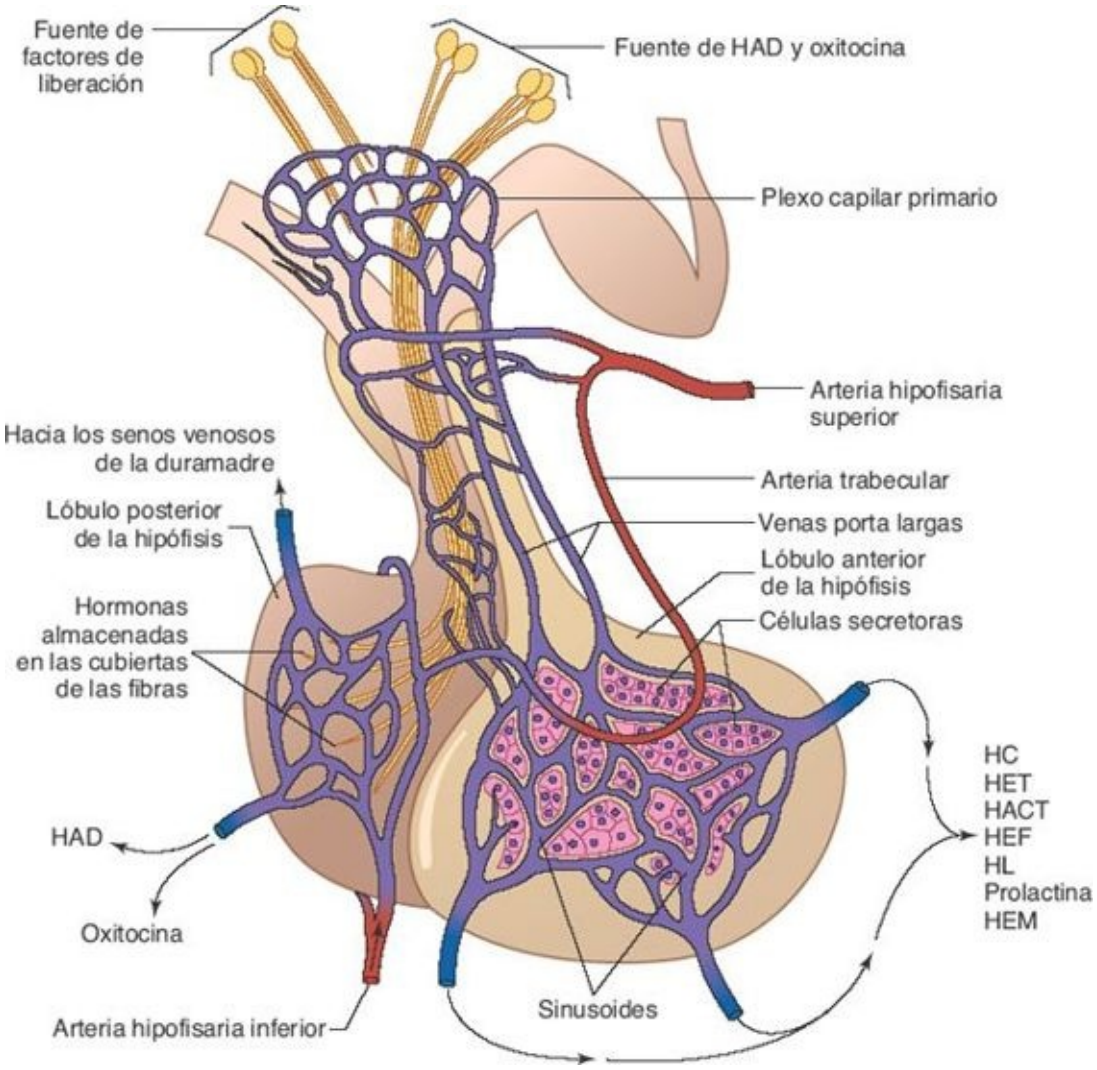


FIGURA 48-2 • El hipotálamo y los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis. Las hormonas hipotalámicas liberadoras o inhibidoras se transportan hasta el lóbulo anterior de la hipófisis por medio de los vasos porta. La HAD y la oxitocina se sintetizan en las células nerviosas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y luego se transportan por el axón de la neurona hasta la hipófisis posterior, donde se liberan hacia la circulación.

La actividad del hipotálamo se encuentra controlada tanto por señales de mediación hormonal (es decir, señales de retroalimentación negativa) como por impulsos neuronales provenientes de distintas fuentes[3]. Las señales neurales se encuentran mediadas por neurotransmisores, como la acetilcolina, la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, el ácido γ-aminobutírico (GABA) y los opioides. Las citocinas involucradas en las respuestas inmunitaria e inflamatoria, como las interleucinas, también participan en la regulación de la función hipotalámica. Esto es particularmente válido para las hormonas involucradas en el eje hipotálamohipófiso-suprarrenal. Así el

hipotálamo puede concebirse como un puente por medio del cual se relevan las señales provenientes de sistemas diversos y se envían a la glándula hipófisis (figura 48-3)[3].

Hormonas hipofisarias. La glándula hipófisis ha sido llamada la glándula maestra debido a que sus hormonas controlan las funciones de muchas glándulas y células blanco[1]. Las hormonas que produce el lóbulo anterior de la hipófisis controlan el crecimiento y el metabolismo del cuerpo (HC), la función de la glándula tiroides (HET), las concentraciones de las hormonas glucocorticoides (HACT), la función de las gónadas (HEF y HL), y el crecimiento de las mamas y la producción láctea (prolactina)[1]. Las funciones de muchas de estas hormonas se analizan en otras partes de este libro (p. ej., hormona tiroidea, HC y corticoesteroides en el capítulo 49; hormonas sexuales en los capítulos 52 y 54; HAD del lóbulo posterior de la hipófisis en el capítulo 39).

Regulación mediante retroalimentación

La concentración de muchas de las hormonas en el cuerpo humano se encuentra regulada por mecanismos de retroalimentación negativa[1]. La función de este tipo de sistema es similar al de un termostato en un sistema de calefacción. En el sistema endocrino, los sensores detectan una modificación en la concentración hormonal y ajustan la secreción de la hormona, de tal manera que sus concentraciones corporales se mantienen dentro de un intervalo apropiado[2]. Cuando los sensores detectan una disminución de las concentraciones de la hormona dan inicio a cambios que inducen un aumento de la síntesis de la hormona. Cuando las concentraciones de la hormona se elevan por encima del punto de referencia del sistema, los sensores hacen que la síntesis y la liberación de la sustancia disminuyan. Por ejemplo, los sensores en el hipotálamo o el lóbulo anterior de la hipófisis detectan un aumento de la hormona tiroidea y esto genera una limitación de la secreción de HET, con una reducción subsecuente de la liberación de hormonas tiroideas a partir de la glándula tiroides. Las asas de retroalimentación para los mecanismos de retroalimentación hipotálamo-hipófisis se ilustran en la figura 48-4.

El control mediante la retroalimentación positiva también existe, pero no se comprende bien. En un control por retroalimentación positiva, la elevación de las concentraciones de una hormona hace que otra glándula libere otra hormona que estimula a la primera[2]. Un ejemplo de un sistema de este tipo es el de la hormona estradiol del ovario. El incremento de la síntesis de estradiol

durante la fase folicular del ciclo menstrual genera una producción mayor de gonadotropina (HEF) en el lóbulo anterior de la hipófisis. Esto estimula una elevación adicional de las concentraciones de estradiol hasta que la eliminación del folículo, que es la fuente del estradiol, induce una caída de las concentraciones de gonadotropina[2].

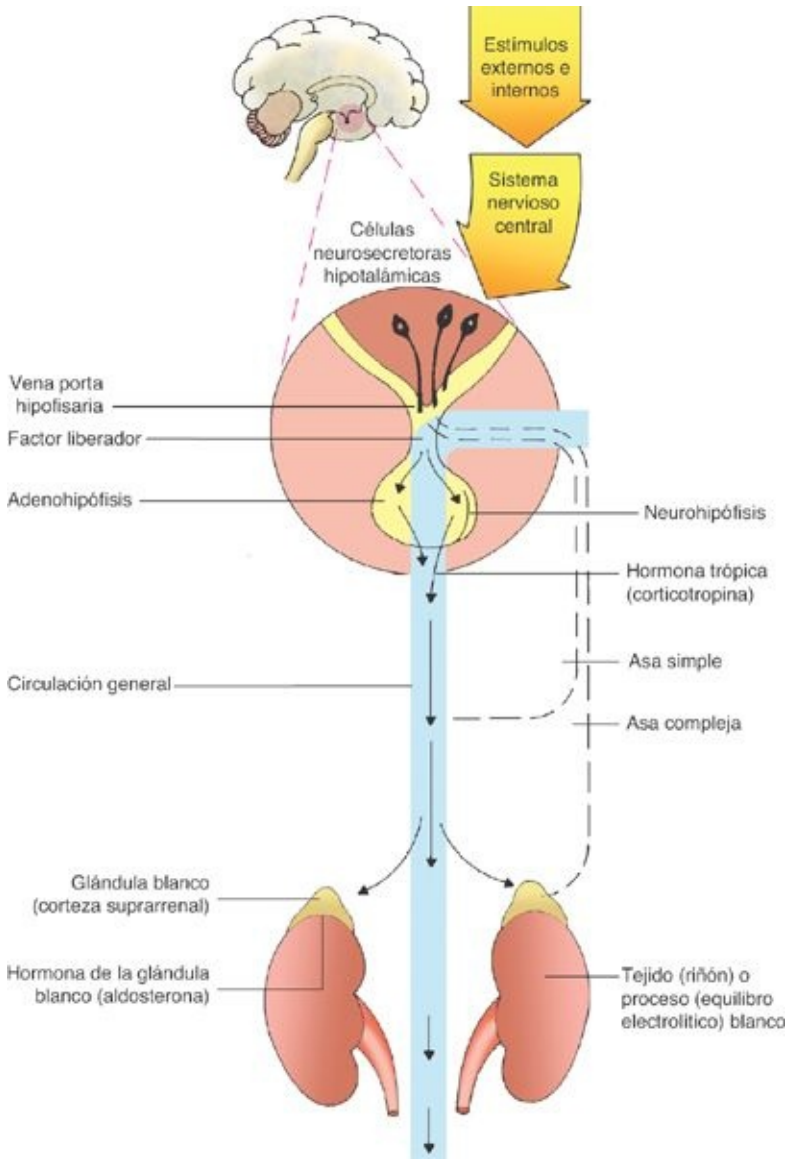


FIGURA 48-3 • Mecanismo de retroalimentación del sistema endocrino (de Lippincott Williams & Wilkins (2010). *Professional guide to pathophysiology* (3ª ed., p. 464). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Pruebas diagnósticas

El campo de la endocrinología es una de las especialidades de la atención de la salud que depende en mayor medida del laboratorio. Sin embargo, deben considerarse unos cuantos principios guía al abordar los estudios y los trastornos endocrinos[4]. No existe alguna prueba endocrina que sea capaz de sustituir a una exploración física y a un interrogatorio médico adecuados[4]. La persona debe valorarse como un individuo en su totalidad, lo que incluye muchos factores complejos. Un componente vital del análisis endocrino de cualquier tipo es la adherencia estricta a todos los requisitos del procedimiento y el análisis de laboratorio. La posibilidad de error siempre está presente y la calidad de cualquier prueba endocrina depende de la calidad del espécimen que se entrega para el análisis[4]. La instrucción al paciente en relación con la preparación para la prueba, el horario, el procedimiento para recolección y el almacenamiento resulta crítica, y se analizará en relación con cada prueba específica.

Se dispone de varias técnicas para valorar la función endocrina y las concentraciones hormonales. Una técnica cuantifica el efecto de la hormona sobre la función corporal. La cuantificación de la glucosa en la sangre, por ejemplo, es un método indirecto para valorar la disponibilidad de la insulina. La técnica más frecuente es hacer una cuantificación directa de las concentraciones hormonales.

Análisis en sangre

Las pruebas en sangre para los trastornos endocrinos son numerosas e incluyen a una gran diversidad de estrategias para valorar la función endocrina. Las hormonas pueden cuantificarse de forma directa o, comúnmente, a manera de indicadores fisiológicos de la función hormonal. Las concentraciones de hormonas en la sangre aportan información en torno a los niveles hormonales en un momento específico. Por ejemplo, las concentraciones de la insulina en la sangre pueden cuantificarse al mismo tiempo que la glucemia tras la administración de una dosis de prueba de glucosa con el objetivo de cuantificar la evolución temporal del cambio de las concentraciones de la insulina en la sangre. Se analizarán de manera más detallada descripciones de las pruebas específicas en relación con el sistema endocrino que se esté evaluando.

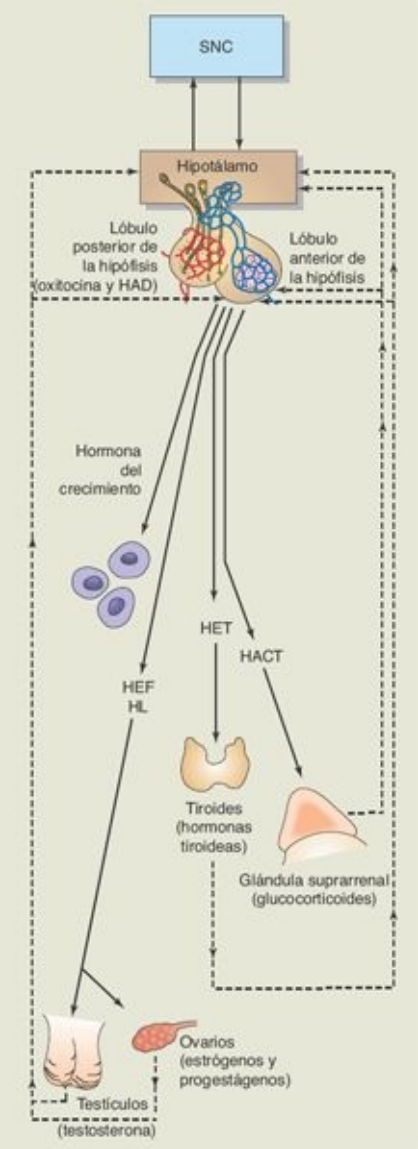


FIGURA 48-4 • Control de producción hormonal mediante el mecanismo de retroalimentación hipotálamo-hipófisis de la célula blanco; las concentraciones de la hormona que deriva de las glándulas blanco regulan la liberación de hormonas a partir del lóbulo anterior de la hipófisis por medio de un sistema de retroalimentación negativa. La línea punteada representa el control mediante retroalimentación.

Emily, la niña pequeña que se presentó al inicio de esta unidad, contaba con una glucemia de 650 mg/dl, que es por mucho superior a las concentraciones normales de glucosa en sangre (70 mg a 110 mg por decilitros). Sus resultados de hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1c) también eran muy altos, con un valor del 10%, cuando el intervalo normal para las personas con diabetes desde el 6% al 7%.

Las concentraciones de la hormona en el plasma se cuantifican mediante técnicas de radioinmunoensayo (RIE), que se basan en la competencia para la unión de las hormonas[1]. Esta técnica recurre a una variante radiomarcada de la hormona y a un anticuerpo contra la hormona que se alistan con el empleo de un preparado purificado de la hormona. La hormona no marcada en la muestra que se analiza compite con la hormona radiomarcada para enlazarse con los sitios de unión del anticuerpo[1]. La cuantificación del complejo hormona radiomarcada-anticuerpo aporta entonces un medio para lograr la cuantificación del nivel de hormona en la muestra. Debido a que la unión de las hormonas es de tipo competitivo, la cantidad de complejo hormona radiomarcada-anticuerpo que se forma disminuye al tiempo que la cantidad de hormona no marcada en la muestra aumenta. Las limitaciones del RIE incluyen la carencia de especificidad debida a la reactividad cruzada con más de una hormona, al igual que la vida de almacenamiento limitada de la hormona radiomarcada y el costo para la disposición del desecho radioactivo[1]. Se han introducido técnicas más novedosas del RIE que incluyen al ensayo inmunorradiométrico (IRMA, por sus siglas en inglés). El IRMA recurre al mismo principio de reconocimiento por anticuerpos, pero utiliza 2 anticuerpos en lugar de 1. Estos anticuerpos se dirigen contra 2 partes distintas de la molécula y por ello los estudios con IRMA son más específicos[4]. Otras pruebas en sangre que se cuantifican de manera rutinaria en los trastornos endocrinos implican a distintos autoanticuerpos. Por ejemplo, durante el estudio diagnóstico inicial y el seguimiento subsecuente de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto se cuantifican los anticuerpos contra la antitiroperoxidasa (anti-TPO)[1]. En otros trastornos endocrinos en que se recurre a las pruebas de autoanticuerpos se incluyen la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Graves, el hipoparatiroidismo autoinmunitario y la enfermedad de Addison de origen autoinmunitario[4].

Análisis en orina

La cuantificación de la hormona en orina o de la excreción del metabolito hormonal se realiza con frecuencia utilizando una muestra de orina de 24 h y aporta una medición más apropiada de las concentraciones de hormona durante el período en comparación con los niveles que se miden en una muestra de sangre aislada. Las ventajas de una prueba en orina incluyen la facilidad relativa para la obtención de las muestras urinarias y el hecho de que no se requiere la toma de muestras de sangre. La desventaja es que con frecuencia es difícil lograr tiempos de recolección de orina confiables y se

depende de una función renal adecuada[4]. Por ejemplo, es posible que una persona no pueda orinar a intervalos específicos programados y las muestras de orina pudieran desecharse de manera incidental o conservarse con técnica inapropiada. Debido a que muchas pruebas en orina implican la cuantificación de un metabolito de la hormona más que la hormona misma, los medicamentos o las condiciones patológicas que alteran el metabolismo de la hormona pueden interferir con el resultado de la prueba. Las pruebas en orina para hormonas o metabolitos resaltan la necesidad de integrar una anamnesis completa que incluya el consumo de medicamentos y el apego específico a los procedimientos para la prueba.

Pruebas de estimulación y supresión

Las pruebas de estimulación se utilizan cuando se sospecha la hipofunción de un órgano endocrino. Es posible administrar una hormona trópica o estimulante para probar la capacidad que tiene un órgano endocrino para incrementar la síntesis de hormonas. La capacidad de la glándula blanco para responder se cuantifica a partir del incremento de la hormona apropiada[1]. Por ejemplo, es posible evaluar la función del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides por medio de pruebas de estimulación en que se utiliza HLT y se cuantifica la respuesta de la HET. La falta de incremento de los niveles de la HET tras la prueba de estimulación con la HLT sugiere el compromiso de la capacidad para la síntesis de la HET en la hipófisis (es decir, existe una disfunción hipofisaria de algún tipo)[4].

Las pruebas de supresión se realizan cuando se sospecha la hiperfunción de algún órgano endocrino. Cuando un órgano o tejido funciona de manera autónoma (es decir, que no responde a los mecanismos de control normales de retroalimentación negativa y continúa secretando cantidades excesivas de la hormona), una prueba de supresión puede ser útil para confirmar la situación[5]. Por ejemplo, cuando se sospecha la existencia de un tumor secretor de la HC, la respuesta de ésta a una carga de glucosa se cuantifica como parte del estudio diagnóstico. Normalmente, una carga de glucosa suprimiría las concentraciones de la HC. Sin embargo, en los adultos con tumores secretores de HC (una condición conocida como acromegalia) las concentraciones de la hormona no se suprimen (y de manera paradójica se incrementan en el 50% de los casos)[1].

Análisis genéticos

El diagnóstico de las enfermedades genéticas mediante el empleo del análisis

del ácido desoxirribonucleico (ADN) se está convirtiendo con rapidez en un elemento de rutina de la práctica de la endocrinología. La terminación de la secuencia del genoma humano reveló la presencia de alrededor de 23 000 genes[6]. Los avances en la proteómica (es decir, la exploración del proteoma, que hace referencia a todas las proteínas que expresa un tipo de célula o de tejido) complementaron el interés considerable en el campo de la genómica (es decir, el análisis del ADN) y la transcriptómica (es decir, el análisis del ARNm). Se propone que, en comparación con el tamaño del genoma, el proteoma es mucho mayor, con varios cientos de miles a millones de formas distintas de proteínas posibles[6]. El análisis de las proteínas que sintetizan las células, los tejidos y los órganos endocrinos normales y anómalos conducirá a una comprensión más precisa de los procesos fisiopatológicos de las condiciones endocrinas[3]. Esto también puede conducir al empleo selectivo de blancos para el desarrollo de fármacos nuevos.

Puesto que la incidencia de ciertas afecciones endocrinas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha presentado un crecimiento sin precedentes, los descubrimientos genéticos en este campo pudieran generar un apoyo crítico para el tratamiento y la prevención. Los estudios genéticos de enfermedades interrelacionadas, como la DM2, el síndrome metabólico y la obesidad, aportan un estudio complejo de los genes en relación con la etnia, las condiciones socioeconómicas y la evolución del ser humano[6]. Existe la posibilidad de que se expandan en gran medida los avances en las pruebas genéticas para evaluar los riesgos, la existencia o el tratamiento de la enfermedad endocrina al tiempo que se exploran los factores genéticos de la función endocrina.

Estudios de imagen

Los estudios de imagenología son importantes para el diagnóstico y el seguimiento de los trastornos endocrinos. Las modalidades de imagenología que se relacionan con la endocrinología pueden dividirse en isotópicas y no isotópicas. Los estudios de imagen isotópicos incluyen a los escaneos radiactivos de la tiroides (p. ej., mediante el empleo de yodo radiactivo), las paratiroides (p. ej., mediante el empleo de sestamibi) y las suprarrenales[3]. Los estudios de imagen no isotópicos incluyen a las imágenes por resonancia magnética (IRM), que es la opción de elección para la obtención de imágenes de la hipófisis y el hipotálamo, y la tomografía computarizada (TC), que es la que se prefiere para la valoración de las lesiones suprarrenales y abdominales endocrinas[3]. El estudio ultrasonográfico aporta imágenes anatómicas

excelentes y reproducibles de la tiroides, las paratiroides y las estructuras vecinas. Sin embargo, no se consideran definitivas[3]. La ecografía tiroidea se recomienda para el manejo de los nódulos tiroideos y puede facilitar la visualización del nódulo para la toma de una biopsia (aspiración con aguja fina) que se requiere para ayudar a distinguir una etiología benigna de una maligna[1]. La absorciometría con rayos X de doble energía (AXDE) se utiliza como rutina para el diagnóstico y la vigilancia de la osteoporosis y los trastornos metabólicos del hueso. La tomografía por emisión de positrones (TEP) se utiliza de manera cada vez más amplia para la evaluación de los tumores endocrinos. El escaneo con TEP se ha expandido para conformar la imagenología TEP/TC, en la que se adquieren los 2 tipos de imágenes casi de manera simultánea para lograr un mayor detalle e identificar estructuras que antes generaban dificultad[7].

RESUMEN

El sistema endocrino actúa como un sistema de comunicación que recurre a mensajeros químicos u hormonas para la transmisión de información de una célula a otra y de un órgano a otro. Las hormonas actúan al unirse a receptores específicos para los distintos tipos de hormonas. Muchas de las glándulas endocrinas se encuentran bajo el control regulatorio de otras partes del sistema endocrino. El hipotálamo y la glándula hipófisis constituyen una

red de integración compleja que une al sistema nervioso y al sistema endocrino; esta red central controla los impulsos de salida de muchas de las otras glándulas del organismo[1].

La función endocrina puede valorarse de manera directa mediante la cuantificación de las concentraciones de las hormonas o por la valoración indirecta de los efectos que una hormona tiene sobre el organismo (p. ej., valoración de la función de la insulina por medio de la glucemia). Las técnicas de imagenología se utilizan cada vez más para visualizar las estructuras endocrinas, y las técnicas genéticas se emplean para determinar la presencia de los genes que contribuyen al desarrollo de los trastornos endocrinos.

Comprensión

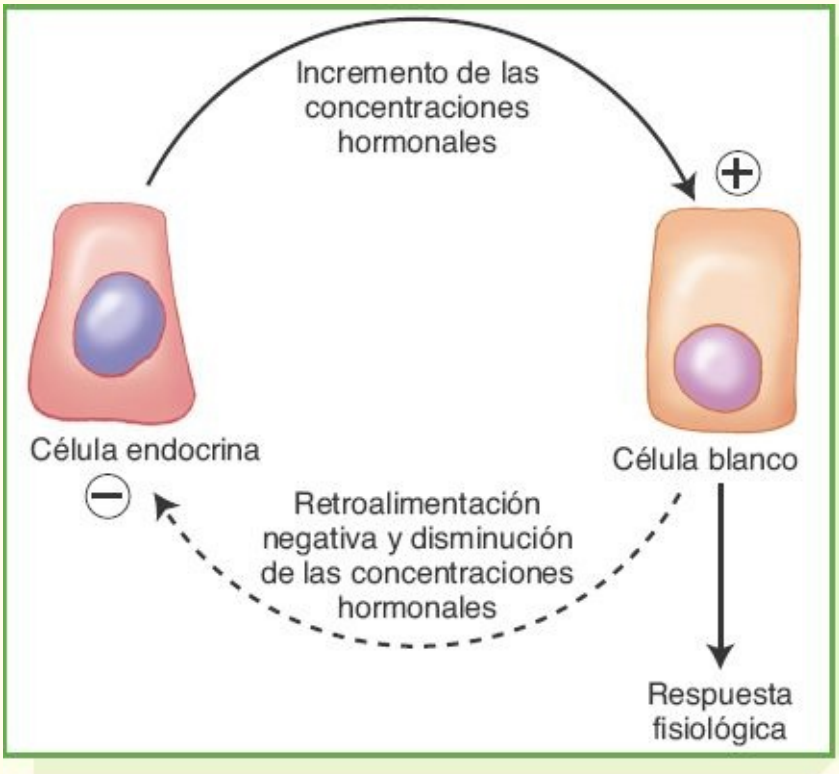
Regulación de las concentraciones hormonales mediante retroalimentación

Al igual que muchos sistemas fisiológicos, el sistema endocrino se encuentra regulado por mecanismos de retroalimentación que

permiten a las células endocrinas modificar su velocidad de secreción hormonal. La retroalimentación puede ser negativa o positiva, e implicar asas de retroalimentación complejas que involucran a la regulación hipotálamo-hipófisis.

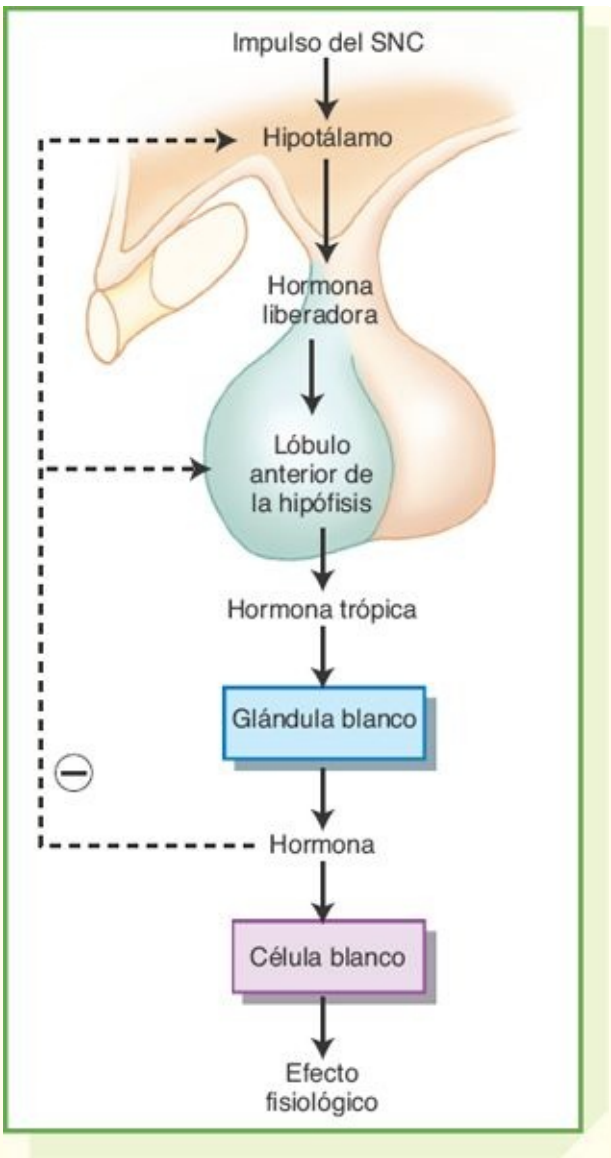
Retroalimentación negativa

En la retroalimentación negativa, que es el mecanismo más frecuente para el control hormonal, alguna característica de la acción de la hormona inhibe de manera directa o indirecta la secreción adicional de la sustancia, de tal manera que la concentración de la hormona recupera un nivel ideal o punto de referencia. En el asa simple de retroalimentación negativa, la cantidad de hormona o su efecto sobre un mecanismo fisiológico regula la respuesta de la glándula endocrina. Después de una comida, por ejemplo, una elevación de la glucemia estimula al páncreas para secretar insulina; la insulina actúa sobre las células blanco para que capten la glucosa de tal forma que reduce la glucemia. A su vez, las concentraciones menores de glucosa suprimen la liberación de insulina, lo que permite que la glucemia aumente.



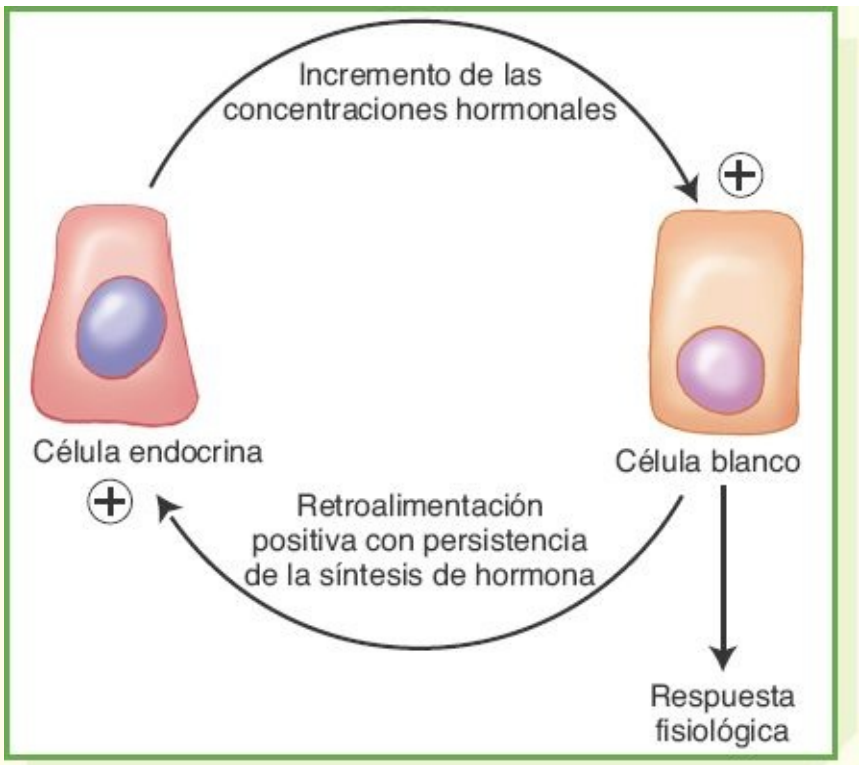
Retroalimentación hipotálamo-hipófisis de la célula blanco

Las hormonas de la tiroides, la corteza suprarrenal y las gónadas se encuentran reguladas por asas más complejas que incluyen al hipotálamo y al lóbulo anterior de la hipófisis. El hipotálamo sintetiza una hormona liberadora que estimula la síntesis de una hormona trópica en el lóbulo anterior de la hipófisis. La hormona trópica estimula entonces a la glándula blanco periférica para que secrete su hormona que actúa sobre las células blanco para producir una respuesta fisiológica. Un incremento de las concentraciones sanguíneas de la hormona de la glándula blanco también da retroalimentación al hipotálamo y al lóbulo anterior de la hipófisis, lo que determina una disminución de la secreción de la hormona trópica y una reducción subsecuente de la secreción de la hormona a partir de la glándula blanco. Como resultado, las concentraciones en sangre de la hormona sólo varían al interior de un intervalo estrecho.



Retroalimentación positiva

Un número escaso de hormonas se encuentra regulado mediante retroalimentación positiva. En este tipo de regulación, una hormona estimula una secreción persistente hasta que se alcanzan concentraciones apropiadas. Un ejemplo de retroalimentación positiva es el incremento preovulatorio súbito de las concentraciones de HL, que desencadenan la ovulación. En ese momento, el aumento de las concentraciones de estrógenos ejerce un efecto de retroalimentación positiva sobre la secreción de HL a partir del lóbulo anterior de la hipófisis.



EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Las hormonas tiroideas se transportan en el suero, unidas a proteínas transportadoras, como la globulina de unión a la hormona tiroidea y la albúmina.
   A. Explique la razón por la cual las concentraciones de tiroxina (T_4) libre suelen utilizarse para evaluar la función tiroidea y no las concentraciones totales de T_4.
2. Las personas que están recibiendo tratamiento con hormonas corticoesteroides exógenas experimentan con frecuencia disminución de las concentraciones de la HACT y del cortisol de síntesis endógena.
   A. Explique esto mediante la utilización de la información relativa al control mediante retroalimentación hipotálamo-hipófisis para la síntesis del cortisol en la corteza suprarrenal.

Referencias

1. Molina P. E. (2010). *Endocrine physiology* (3rd ed.). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
2. Fauci A., Braunwald E., Kasper D., et al. (2008) *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.) Philadelphia, PA: McGraw-Hill Professional.
3. Gardner D. G. (Ed.) (2007). *Greenspan's basic and clinical endocrinology* (8th ed.). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
4. Dons R., Wians F. (2009). *Endocrine and metabolic disorders: Clinical lab testing manual*. Boca Raton, FL: CRC Press.
5. Crowley L. (2010). *An introduction to human disease. Pathology and pathophysiology correlations*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett.
6. Gibson G. (2009). *It takes a genome. How a clash between our genes and modern life is making us sick*. Saddle River, NJ: Pearson Education.
7. MacFall T. Gordon L., Davis P. (2008). Endocrine imaging: What role does PET and PET/CT play? *Applied Radiology* 37(5), 22–23.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del control endocrino del crecimiento y el metabolismo

49

Sheila Grossman

ASPECTOS GENERALES DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA
Hipofunción e hiperfunción
Trastornos primarios, secundarios y terciarios
HIPÓFISIS Y TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO
Valoración de la función hipotálamo-hipofisaria
Tumores hipofisarios
Hipopituitarismo
Crecimiento y trastornos de la hormona del crecimiento
Hormona del crecimiento
Niños de peso bajo
Insuficiencia de hormona del crecimiento en niños
Insuficiencia de hormona del crecimiento en adultos
Talla alta en niños
Exceso de hormona del crecimiento en niños
Exceso de hormona del crecimiento en adultos
Pubertad precoz isosexual
TRASTORNOS TIROIDEOS
Control de la función tiroidea

Acciones de las hormonas tiroideas
Pruebas de función tiroidea
Alteraciones de la función tiroidea
Hipotiroidismo
Hipotiroidismo congénito
Hipotiroidismo adquirido y mixedema
Coma mixedematoso
Hipertiroidismo
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Enfermedad de Graves
Tormenta tiroidea
TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL
Control de la función de la corteza suprarrenal
Biosíntesis, transporte y metabolismo
Andrógenos suprarrenales
Mineralocorticoides
Glucocorticoides
Supresión farmacológica de la función suprarrenal
Pruebas de función suprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congénita
Insuficiencia suprarrenocortical
Insuficiencia suprarrenocortical primaria
Insuficiencia suprarrenocortical secundaria
Crisis suprarrenal aguda
Exceso de hormonas glucocorticoides (síndrome de Cushing)
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Masa suprarrenal de identificación incidental

El sistema endocrino afecta a todos los aspectos de la función corporal, como el crecimiento y el desarrollo, el metabolismo energético, la distribución del tejido muscular y el adiposo, el desarrollo sexual, el equilibrio de líquidos y electrolitos, y las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Este capítulo se concentra en los trastornos de la función hipofisaria, del crecimiento y la hormona del crecimiento, de la función tiroidea y de la función de la corteza suprarrenal.

ASPECTOS GENERALES DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los mecanismos de la hipofunción y la hiperfunción endocrina.
- Diferenciar entre los trastornos endocrinos primarios, secundarios y terciarios.

Hipofunción e hiperfunción

Los trastornos de la función endocrina por lo general pueden dividirse en 2 categorías: hipofunción e hiperfunción. La hipofunción de una glándula endocrina puede deberse a distintas causas, como la ausencia o las anomalías del desarrollo de la glándula, o la insuficiencia o carencia de una enzima que se requiere para la síntesis hormonal. La glándula puede ser destruida por la interrupción del flujo sanguíneo, infección, inflamación, respuestas autoinmunitarias o por un crecimiento neoplásico. Puede mostrar descenso de la función con el envejecimiento o la glándula puede atrofiarse como consecuencia del tratamiento medicamentos o por causas desconocidas. Algunos estados de insuficiencia endocrina se relacionan con defectos de los receptores. Los receptores de hormonas pueden estar ausentes, pueden existir de efectos para la unión de las hormonas al receptor o la capacidad de respuesta celular a la hormona puede encontrarse comprometida. Se sospecha que en algunos casos una glándula es capaz de sintetizar una hormona carente de actividad biológica o que los anticuerpos circulantes pueden destruir a una hormona activa antes de que ejerza su acción.

La hiperfunción suele relacionarse con una síntesis excesiva de hormonas. Esto podría deberse a una estimulación excesiva y a la hiperplasia de la glándula endocrina, o a un tumor productor de hormonas. Un tumor puede producir hormonas cuya secreción no es normal en el tejido a partir del cual deriva la lesión (producción hormonal ectópica). Por ejemplo, ciertos tumores broncogénicos y otros de tipo canceroso sintetizan hormonas como la hormona antidiurética (HAD) y la hormona adrenocorticotrópica (HACT). Un ejemplo clínico de este fenómeno se identifica en el caso de una mujer con un carcinoma de células pequeñas de la vagina que también presentaba síndrome

de Cushing. Después de realizar estudios, se determinó que el tumor secretaba HACT[1].

Trastornos primarios, secundarios y terciarios

Los trastornos endocrinos en general pueden dividirse en primarios, secundarios y terciarios. Los *trastornos primarios* de la función endocrina se originan en la glándula blanco responsable de la producción de la hormona. En los *trastornos secundarios* de la función endocrina, la glándula blanco es en esencia normal, pero las insuficiencias de los niveles de hormonas estimulantes o de factores liberadores a partir del sistema hipofisario alteran su función. Por ejemplo, la tiroidectomía total genera una insuficiencia primaria de hormonas tiroideas. La extirpación o la destrucción de la glándula hipofisaria eliminan la estimulación de HACT sobre la corteza suprarrenal y dan origen a una insuficiencia secundaria. Un *trastorno terciario* se genera por una disfunción hipotalámica (como pudiera ocurrir en los craneofaringiomas o en la radiación cerebral). Así, tanto la hipófisis como el órgano blanco reciben una estimulación subóptima.

EN RESUMEN

Los trastornos endocrinos derivan de la hipofunción o la hiperfunción de una glándula endocrina. Pueden ocurrir como un defecto primario de la síntesis de hormonas en una glándula blanco o como trastornos secundarios o terciarios que se deben a un defecto en el sistema hipotálamo-hipófisis que controla la función de la glándula blanco.



HIPÓFISIS Y TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las características clínicas y las causas del hipopituitarismo.
- Analizar los efectos de una insuficiencia de la hormona del crecimiento.
- Relacionar las funciones de la hormona del crecimiento con las manifestaciones de la acromegalia y la insuficiencia de hormona del crecimiento de inicio en el adulto.

La glándula *hipófisis*, o pituitaria, tiene el tamaño de un chícharo y se ubica en la base del cerebro, donde se aloja en la depresión con forma de silla de montar en el hueso esfenoides que se denomina *silla turca*. Un tallo corto con forma de embudo, el *infundíbulo*, conecta la glándula hipófisis con el hipotálamo. La glándula hipófisis cuenta con 2 componentes: un lóbulo posterior (neurohipófisis), o componente neural, y un lóbulo anterior (adenohipófisis), o componente glandular.

El lóbulo anterior de la glándula hipófisis sintetiza HACT, hormona estimulante de la tiroides (HET), hormona del crecimiento (HC), hormonas gonadotrópicas (hormona estimulante del folículo [HEF] y hormona luteinizante [HL]) y prolactina. Cuatro de ellas, HACT, HET, HL y HEF, controlan la secreción de hormonas a partir de otras glándulas endocrinas:

- La HACT controla la liberación de cortisol a partir de la glándula suprarrenal.
- La HET controla la secreción de hormonas tiroideas a partir de la glándula tiroides.
- La HL regula las hormonas sexuales.
- La HEF regula la fertilidad.

Valoración de la función hipotálamo-hipofisaria

La valoración de la función hipotálamo-hipófisis ha sido posible gracias al desarrollo de muchas técnicas nuevas de imagenología y radioinmunoensayo. La valoración de la condición basal de las hormonas de las células blanco

hipotálamo-hipofisarias implica la medición de las sustancias siguientes (de manera idónea, los especímenes de laboratorio deben obtenerse antes de las 8 a. m.):

- Cortisol sérico.
- Prolactina sérica.
- Tiroxina y HET séricas.
- Testosterona sérica (varón) o estrógenos séricos (mujeres) y HL/HEF séricas.
- HC/factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (FCI-1) séricas.
- Osmolalidad plasmática y osmolalidad urinaria.

Los estudios de imagenología (p. ej., imágenes de resonancia magnética nuclear [IRM] del hipotálamo y la hipófisis) también deben realizarse según se requiera. Cuando se precisa información adicional relativa a la función hipofisaria, se solicitan pruebas combinadas de función del hipotálamo-hipófisis. Estas pruebas consisten ante todo de pruebas de estimulación hormonales (p. ej., prueba rápida de estimulación con HACT) o pruebas de supresión (p. ej., prueba de supresión de HC).

Suele ser importante analizar la función hipofisaria, en particular si se descubren adenomas hipofisarios y se considera recurrir a la cirugía o la radioterapia. Las técnicas diagnósticas incluyen tanto pruebas estáticas como dinámicas, así como una valoración radiológica según se requiera. Cualesquiera de los sistemas mencionados antes pueden verse afectados, ya sea por la insuficiencia o el exceso de las hormonas que secretan con normalidad.

Tumores hipofisarios

Los tumores hipofisarios pueden dividirse en primarios y secundarios (es decir, lesiones metastásicas). Los tumores de la hipófisis pueden clasificarse además como tumores funcionales que secretan hormonas hipofisarias y tumores no funcionales que no secretan hormonas. Pueden variar en tamaño desde lesiones pequeñas que no aumentan el tamaño de la glándula (microadenomas, <10 mm) hasta tumores grandes y expansivos (macroadenomas, >10 mm) que erosionan la silla turca y ejercen presión sobre las estructuras craneales circundantes[2]. Los tumores pequeños no funcionales se identifican hasta en el 20% de las autopsias de adultos. Los adenomas benignos constituyen la mayor parte de los tumores funcionales del

lóbulo anterior de la hipófisis. Los carcinomas hipofisarios son menos comunes. Los adenomas funcionales puede subdividirse de acuerdo con el tipo celular y el tipo de hormona secretada (tabla 49-1).

Hipopituitarismo

El hipopituitarismo, que se caracteriza por una disminución de la secreción de hormonas hipofisarias, es una condición que afecta a muchos otros sistemas endocrinos[2]. Su etiología puede ser congénita o puede derivar de distintas anomalías adquiridas (recuadro 49-1). El hipopituitarismo se relaciona con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

TABLA 49-1 FRECUENCIA DE LOS ADENOMAS EN EL LÓBULO ANTERIOR DE LA HIPÓFISIS

TIPO DE CÉLULA	HORMONA	FRECUENCIA (%)
Lactotropo	Prolactina (PRL)	32
Somatotropo	Hormona del crecimiento (HC)	21
Lactotropo/somatotropo	Síntesis mixta de PRL/HC	6
Corticotropo	Hormona adrenocorticotrópica (HACT)	13
Gonadotropo	Hormona estimulante de los folículos (HEF)	
	Hormona luteinizante (HL)	<4
Tirotropo	Hormona estimulante de la tiroides (HET)	
Tumores no funcionales		25

RECUADRO 49-1 CAUSAS DE

HIPOPITUITARISMO

- Tumores y lesiones con efecto de masa: adenomas hipofisarios, quistes, cáncer metastásico y otras lesiones.
- Cirugía o radiación hipofisaria.
- Lesiones infiltrativas e infecciones: hemocromatosis, hipofisitis linfocítica.
- Infarto hipofisario: infarto de la glándula hipófisis tras una pérdida hemática sustancial durante el parto (síndrome de Sheehan).
- Apoplejía hipofisaria: hemorragia súbita en la glándula hipófisis.
- Trastornos genéticos: defectos congénitos infrecuentes que afectan a una o más hormonas hipofisarias.
- Síndrome de silla turca vacía: aumento del volumen de las silla turca, que no se encuentra ocupada del todo por tejido hipofisario.
- Trastornos hipotalámicos: tumores y lesiones con efecto de masa (p. ej., craneofaringiomas y neoplasias metastásicas), radiación hipotalámica, lesiones infiltrativas (p. ej., sarcoidosis), traumatismo, infecciones.

De manera característica, del 70% al 90% del lóbulo anterior de la hipófisis debe destruirse antes de que exista evidencia clínica de hipopituitarismo. Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo suelen desarrollarse de manera gradual, pero puede revelarse como una condición aguda y que pone en riesgo la vida. Por lo general, las personas refieren un malestar crónico, con debilidad, fatiga, pérdida del apetito, disfunción sexual e intolerancia al frío. Sin embargo, la insuficiencia de HACT (insuficiencia suprarrenal secundaria) es la insuficiencia endocrina más grave, que da origen a debilidad, náuseas, anorexia, fiebre e hipotensión postural.

La pérdida de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis tiende a seguir una secuencia típica, en particular con pérdida progresiva de la reserva hipofisaria secundaria a tumores o radioterapia hipofisaria previa. La secuencia de pérdida de hormonas hipofisarias puede recordarse mediante la mnemotecnia «Go Look For The Adenoma» (busque el adenoma):

- HC: de manera característica, la secreción de HC es la primera que se pierde (la G corresponde a grouth hormone).
- HL: induce insuficiencia de hormonas sexuales.
- HEF: induce infertilidad.
- HET: conduce al hipotiroidismo secundario.

- HACT: por lo general, es la última en desarrollar insuficiencia y generar la insuficiencia suprarrenal secundaria.

El tratamiento del hipopituitarismo incluye el manejo de cualquier causa subyacente identificada. Las insuficiencias hormonales deben controlarse según, se requiera, tomando como base las concentraciones iniciales de hormonas y en realización de pruebas hipofisarias más sofisticadas cuando resulte apropiado. La restitución de cortisol se inicia una vez que existe insuficiencia de HACT; la restitución tiroidea cuando se detecta insuficiencia de HET; la restitución de hormonas sexuales cuando existe insuficiencia de HL y HEF. La restitución de HC se encuentra indicada cuando existe insuficiencia en pacientes pediátricos, y se utiliza cada vez más para el tratamiento de la insuficiencia de la hormona en los adultos[3].

Crecimiento y trastornos de la hormona del crecimiento

Varias hormonas resultan esenciales para el crecimiento corporal normal y su maduración, lo que incluye a HC, insulina, hormonas tiroideas y andrógenos[2]. Además de sus acciones sobre el metabolismo de carbohidratos y grasas, la insulina desempeña un papel esencial sobre los procesos de crecimiento. Los niños con diabetes, en especial los que presentan dificultad para equilibrar su glucemia, con frecuencia no pueden crecer con normalidad incluso si sus concentraciones de HC son normales. Cuando las concentraciones de las hormonas tiroideas son menores que las normales, el crecimiento óseo y el cierre epifisario se retrasan. Los andrógenos, como la testosterona y la dihidrotestosterona, ejercen efectos anabólicos de crecimiento por medio de sus acciones sobre la síntesis de proteínas. Los glucocorticoides en concentraciones excesivas inhiben el crecimiento, en apariencia debido a su efecto antagónico sobre la secreción de la HC.

Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento (HC), también denominada *somatotropina*, es una hormona polipeptídica con 191 aminoácidos que se sintetiza y secreta en células especiales en el lóbulo anterior de la hipófisis, que se denominan *somatotropos*[2]. Han sido una creencia común que la HC se sintetizaba ante todo durante los períodos de crecimiento. Sin embargo, se ha probado que esto es incorrecto, puesto que la tasa de síntesis de HC en adultos es casi tan alta como

en los niños. La HC es necesaria para el crecimiento y contribuye a la regulación de las funciones metabólicas (figura 49-1). La HC estimula todos los aspectos del crecimiento del cartílago. Uno de los efectos más evidentes de la HC ocurre sobre el crecimiento lineal del hueso, que deriva de su acción sobre las placas de crecimiento epifisarias en los huesos largos. El grosor del hueso se incrementa por el aumento del crecimiento perióstico. Los órganos viscerales y endocrinos, el músculo esquelético y el cardíaco, la piel y tejido conectivo muestran todos un mayor crecimiento en respuesta a la HC[4].

Además, la HC promueve la velocidad de síntesis de proteínas en el organismo. Favorece la movilización de los ácidos grasos e incrementa su utilización para la obtención de combustible y mantiene o incrementa las concentraciones de glucosa en la sangre al disminuir su consumo como combustible[4]. La HC tiene un efecto inicial de aumento de las concentraciones de insulina. Sin embargo, el efecto predominante del exceso persistente de la HC es el incremento las concentraciones de glucosa a pesar de un aumento de la insulina. Esto se debe a que la HC induce resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, lo que inhibe la captación de glucosa en los tejidos muscular y adiposo[2].

Muchos efectos de la HC dependen de los *factores de crecimiento similares a la insulina* (FCI), también denominados somatomedinas, que se sintetizan de manera principal en el hígado[3]. La HC no puede generar en forma directa crecimiento óseo. En vez de esto, actúa por vía indirecta al inducir al hígado a producir FCI. Estos péptidos FCI actúan sobre el cartílago y el hueso para promover su crecimiento. Se han identificado por lo menos 4 FCI. De estos, el FCI-1 (somatomedina C) parece ser el más importante desde la perspectiva del crecimiento. También es el FCI que se mide con más frecuencia en las pruebas de laboratorio. Los FCI se han secuenciado y tienen estructuras similares a las de la proinsulina. Esto explica la actividad similar a la insulina de los FCI y la acción débil de esa hormona sobre el crecimiento. Las concentraciones de FCI son en sí mismas influidas por una familia de 6 factores de unión denominados *proteínas de unión* a FCI (PUFCI)[4].

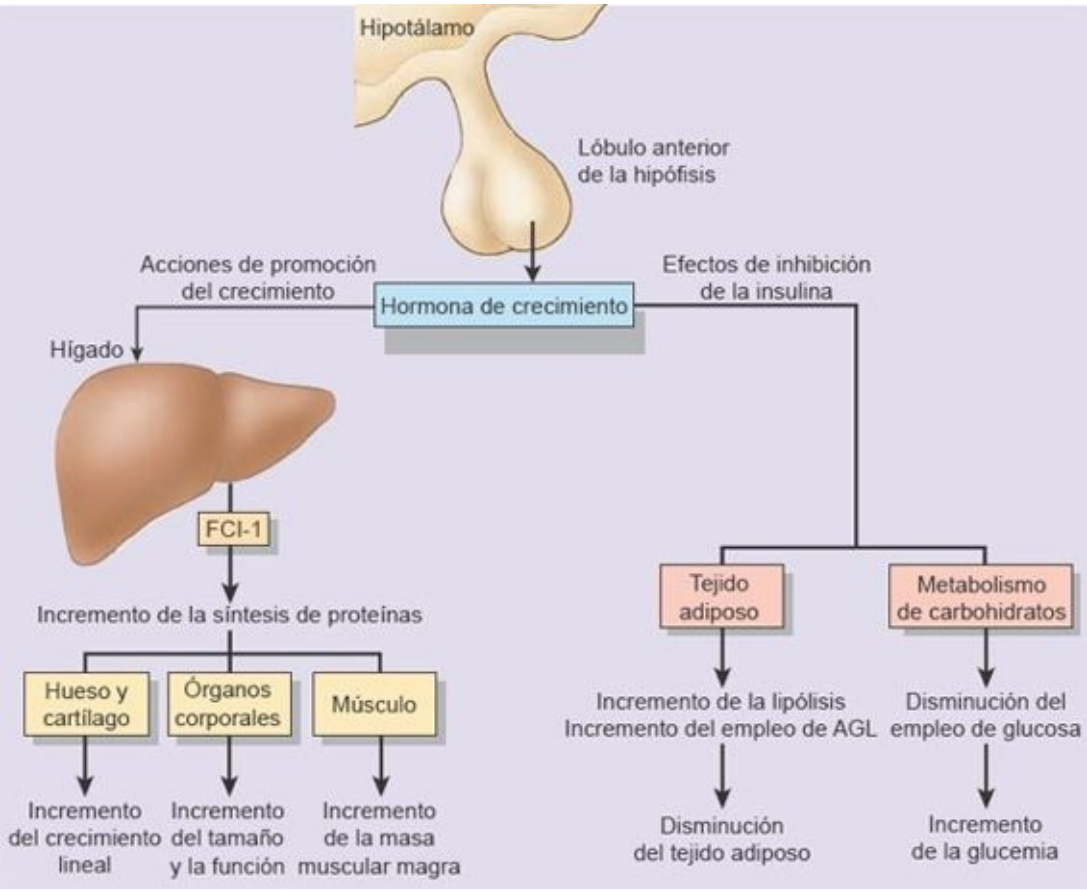


FIGURA 49-1 • Efectos de promoción del crecimiento e inhibidores de la insulina de la hormona del crecimiento (AGL, ácidos grasos libres; FCI-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1).

La HC se transporta libre en el plasma y tiene una vida media aproximada de 20 min a 50 min[4]. Dos hormonas hipotalámicas regulan la secreción de HC:

- Hormona liberadora de la HC (*HLHC*), que incrementa la liberación de la hormona.
- Somatostatina, que inhibe la liberación de HC.

Una tercera hormona, la recién identificada grelina, también tiene un papel importante, que consiste en incrementar el apetito al estimular al hipotálamo y también en aumentar la acumulación de lípidos en el tejido adiposo visceral en el abdomen.

Factores neurales, metabólicos y hormonales regulan en forma estrecha estos factores de influencia hipotalámicos (es decir, HLHC y somatostatina). Por ejemplo, un estudio conducido en personas obesas encontró concentraciones bajas de grelina, debido a que se absorbía en el tejido adiposo

del abdomen y no era cuantificable en el suero. Por ende, se observó una mayor morbilidad y mortalidad en estas personas obesas[5]. Las 2 afecciones comórbidas más frecuentes en las personas obesas fueron hipertensión y diabetes mellitus tipo 2.

La secreción de HC fluctúa en un período de 24 h, para alcanzar concentraciones máximas entre 1 h y 4 h después del inicio del sueño (es decir, durante las fases 3 y 4 del sueño). A la secreción de HC la estimulan la hipoglucemia, el ayuno, la inanición, las concentraciones elevadas de aminoácidos en la sangre (en particular, arginina) y condiciones de estrés como traumatismos, excitación, tensión emocional y ejercicio intenso. La HC se inhibe ante el incremento de las concentraciones de glucosa, la liberación de ácidos grasos libres, el cortisol y la obesidad.

PUNTOS CLAVE

HORMONA DEL CRECIMIENTO

- La hormona del crecimiento (HC), que se sintetiza en los somatotropos del lóbulo anterior de la hipófisis, es necesaria para el crecimiento lineal del hueso en los niños. También incrementa la velocidad a la cual las células transportan aminoácidos a través de sus membranas celulares y la velocidad a la cual utilizan los ácidos grasos, y disminuye la velocidad a la que utilizan los carbohidratos.
- Los efectos de la HC sobre el crecimiento lineal se manifiestan con los FCI, que se sintetizan más que nada en el hígado.

Niños de peso bajo

El peso bajo es una condición en la que la talla que se alcanza se encuentra por debajo del tercer percentil, o el crecimiento lineal es inferior al normal para la edad y el sexo. El peso bajo, o retraso del crecimiento, tiene distintas causas, como anomalías cromosómicas como el síndrome de Turner, la insuficiencia de HC, el hipotiroidismo y el panhipopituitarismo (es decir, insuficiencia de todas las hormonas hipofisarias)[3]. Otras condiciones que se sabe inducen peso bajo incluyen la desnutrición proteicocalórica, trastornos crónicos como la nefropatía crónica y la diabetes mellitus mal controlada, los síndromes de malabsorción, y ciertos tratamientos como la administración excesiva de glucocorticoides. Los trastornos emocionales también pueden inducir al

desarrollo de trastornos endocrinos funcionales y generar enanismo psicosocial. Las causas de peso bajo se resumen en el recuadro 49-2.

RECUADRO 49-2 CAUSAS DE PESO BAJO

Variantes normales
Peso bajo genético o «familiar».
Peso bajo constitucional.

Peso bajo al nacer (p. ej., retraso del crecimiento intrauterino)

Trastornos endocrinos
Insuficiencia de hormona del crecimiento (HC).
- Insuficiencia primaria de HC.
  - Insuficiencia idiopática de HC.
  - Agenesia hipofisaria.
- Insuficiencia secundaria de HC (panhipopituitarismo).

Producción de HC sin actividad biológica.
Respuesta deficiente de FCI-1 a concentraciones normales o altas de HC (enanismo tipo Laron).
Hipotiroidismo.
Diabetes mellitus mal controlada.
Exceso de glucocorticoides.
- Endógeno (síndrome de Cushing).
- Exógeno (tratamiento con fármacos glucocorticoides).

Metabolismo mineral anómalo (p. ej., seudohipoparatiroidismo).

Enfermedad crónica y desnutrición
Enfermedad orgánica o sistémica crónica (p. ej., asma, en particular cuando se recibe tratamiento con glucocorticoides; cardiopatía o nefropatía).
Deprivación nutricional.
Síndrome de malabsorción (p. ej., esprúe celíaco).

Trastornos endocrinos funcionales (enanismo psicosocial)

Trastornos cromosómicos (p. ej., síndrome de Turner) Anomalías esqueléticas (p. ej., acondroplasia)

La medición precisa de la talla es una parte importante de la exploración física en los niños. Resulta esencial la integración de los antecedentes de desarrollo y el registro en tablas de crecimiento. También son necesarias las curvas de crecimiento y los estudios de velocidad de crecimiento. El diagnóstico de peso bajo no se establece con una sola medición, si no se basa en mediciones secuenciales de la talla, en la velocidad del crecimiento y la talla de los progenitores[3].

Los procedimientos para el diagnóstico de peso bajo incluyen pruebas para excluir etiologías distintas a las endocrinas. Si la causa es hormonal, se inician procedimientos de análisis hormonales extensos[3]. Por lo general, se determinan los niveles de HC e FCI-1. Pueden realizarse pruebas utilizando insulina (para inducir hipoglucemia), HLHC, levodopa y arginina, todas las cuales estimulan la secreción de HC, de tal manera que sea posible evaluar su reserva[3]. Debido a que la administración de fármacos farmacológicos puede inducir resultados negativos falsos, suelen realizarse 2 pruebas o más para asegurar la precisión. Si se obtiene una elevación rápida de la HC, se considera que el niño es normal. También pueden realizarse pruebas fisiológicas de la reserva de HC (p. ej., respuesta de la HC al ejercicio). Las concentraciones de FCI-1 suelen ser un reflejo de las de HC, y pueden utilizarse como indicadores de insuficiencia de HC. Las radiografías simples se utilizan para valorar la edad ósea, que la mayoría de las veces muestra retraso. Se recomienda la IRM del área del hipotálamo y la hipófisis en caso de sospecha clínica de lesión.

Una vez que se determina la causa del peso bajo, puede iniciarse el tratamiento. El *crecimiento de recuperación* es un concepto que se utiliza para describir una velocidad de crecimiento elevada anómala que se presenta al tiempo que el niño se aproxima a la talla normal para la edad. Ocurre tras el inicio del tratamiento para la insuficiencia de HC y el hipotiroidismo, así como tras la corrección de las enfermedades crónicas[3].

Peso bajo genético y constitucional. Dos variantes de peso bajo, el peso bajo genético y el peso bajo constitucional, no son condiciones patológicas sino variaciones de las directrices poblacionales. Los niños con peso bajo genético tienden a mostrar una proporción corporal apropiada y tener una talla cercana al promedio de la talla de los progenitores. Entre los niños normales el 95% tiene una talla con una variación de 8 cm (es decir, ±2 desviaciones estándares) del promedio de la talla de los progenitores.

Peso bajo constitucional es un concepto que se aplica para describir a los niños (en particular varones) con peso bajo moderado, constitución delgada y maduración esquelética y sexual tardía, con ausencia de otras causas que

expliquen el crecimiento menor.

Enanismo psicosocial. El enanismo psicosocial implica un hipopituitarismo funcional, y se identifica en algunos niños con deprivación emocional. Estos niños suelen presentarse con crecimiento deficiente, abdomen prominente y hábitos deficientes de consumo de alimentos y bebidas. De manera característica, existe el antecedente de alteraciones de las relaciones familiares, en las que el niño ha sufrido abandono o medidas disciplinarias severas. Con frecuencia, el abandono se limita a uno de los niños de la familia. La función de la HC suele recuperar la normalidad una vez que el niño se retira del ambiente limitante. El pronóstico depende del mejoramiento de la conducta y del crecimiento de recuperación.

Insuficiencia de hormona del crecimiento en niños

Existen distintas variantes de insuficiencia de HC que se presentan durante la niñez. Los niños con insuficiencia idiopática de HC carecen de HLHC hipotalámica, pero sus somatotropos son adecuados, en tanto los niños con tumores hipofisarios o agenesia hipofisaria carecen de somatotropos[6]. El término *panhipopituitarismo* hace referencia a una condición que induce una insuficiencia de todas las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. En una condición infrecuente denominada *enanismo tipo Laron*, las concentraciones de HC son normales o muestran elevación, pero existe un defecto hereditario de la síntesis de FCI que puede manejarse de manera directa mediante restitución con FCI-1[7].

La insuficiencia congénita de la HC se relaciona con una disminución de la talla al nacer, seguida por una reducción de la velocidad del crecimiento que puede identificarse con la medición cuidadosa durante el primer año de vida, que se hace evidente entre los 1 y 2 años de edad. Las personas con insuficiencia clásica de HC presentan inteligencia normal, peso bajo, obesidad con características faciales inmaduras y cierto retraso de la maduración esquelética[4]. La pubertad con frecuencia se retrasa y los varones con el trastorno presentan microfalo (pene pequeño y anómalo), en particular si la condición se acompaña de insuficiencia de hormona liberadora de gonadotropinas (HLGn). En el neonato, la insuficiencia de HC puede inducir hipoglucemia y convulsiones. Si también existe insuficiencia de HACT, la hipoglucemia con frecuencia es más intensa. La insuficiencia adquirida de HC se desarrolla en una fase posterior de la niñez. Puede derivar de un tumor hipotalámico-hipofisario, en particular si se acompaña de otras insuficiencias de hormonas hipofisarias.

Cuando el peso bajo se debe a una insuficiencia de HC, el tratamiento de elección es el de restitución de la hormona. La HC es específica para la especie, por lo que en el humano sólo resulta efectiva la HC humana. La HC se obtenía antes de hipófisis de cadáveres humanos, pero en la actualidad se produce mediante tecnología de ADN recombinante y se encuentra disponible en cantidad suficiente. La HC se administra a diario mediante inyección subcutánea durante el período de crecimiento activo y puede continuarse su administración hasta la edad adulta[3].

Los niños con peso bajo por síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica también reciben tratamiento con HC. El tratamieto con HC puede valorarse en niños con peso bajo pero sin insuficiencia de HC. La evidencia sugiere que el tratamiento a corto plazo con HC incrementa la velocidad de crecimiento en estos niños[6]. Si bien el efecto de la HC sobre la talla a final no es intenso, puede traer consigo un mejoramiento del bienestar psicológico. Existen inquietudes en torno al consumo inapropiado del medicamento para inducir un crecimiento adicional en niños con función normal de la HC que tienen una talla casi normal. Las directrices para el consumo de la hormona aún deben Definirse[3].

Insuficiencia de hormona del crecimiento en adultos

Existen 2 categorías de insuficiencia de HC en adultos:

1. insuficiencia de HC existente durante la niñez.
2. insuficiencia de HC desarrollada durante la edad adulta, de manera principal como consecuencia de un hipopituitarismo derivado de un tumor hipofisario o su tratamiento.

Las concentraciones de la HC también pueden declinar con el envejecimiento y ha existido interés en los efectos de las concentraciones decrecientes de la HC en los adultos mayores (que se describen como *somatopausia*). La restitución de la HC tiene importancia evidente en el niño en crecimiento. Sin embargo, se está valorando su papel en los adultos (en especial para la somatopausia)[8]. Otras de las diferencias entre la insuficiencia de HC durante la niñez y de inicio de la adultez se describen en la tabla 49-2.

La evidencia muestra que la mortalidad cardiovascular aumenta en los adultos con insuficiencia de HC[9, 10]. Se refiere una prevalencia mayor de placas ateroescleróticas y disfunción endotelial tanto en la insuficiencia de HC de la niñez y del adulto. El síndrome por insuficiencia de HC se asocia a una serie de factores de riesgo cardiovascular, que incluyen distribución central

del tejido adiposo (que se relaciona con aumento de la grasa visceral), resistencia la insulina y dislipidemia[9, 10]. Estas características también se relacionan con el *síndrome metabólico*. Además de los factores conocidos como tradicionales para el riesgo cardiovascular, tienden a existir algunos factores no tradicionales de riesgo cardiovascular (p. ej., elevación de la proteína C reactiva de sensibilidad alta [PCRsa], que es un marcador de la vía inflamatoria). El tratamiento con HC pueden limitar el impacto potencial de muchos de estos factores de riesgo[9, 11].

TABLA 49-2 DIFERENCIAS ENTRE LA INSUFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO DE INICIO EN LA NIÑEZ Y EN LA EDAD ADULTA

CARACTERÍSTICA	INICIO EN LA NIÑEZ	INICIO EN LA EDAD ADULTA
Talla definitiva	↓	NL
Grasa corporal	↑	↑
Masa corporal magra	↓↓	↓
Densidad mineral ósea	↓	NL, ↓
Factor de crecimiento similar a la insulina (FCI-1)	↓↓	NL, ↓
Proteína tipo 3 de unión al FCI	↓	NL
Colesterol en lipoproteínas de baja densidad	↑	↑
Colesterol en lipoproteínas de alta densidad	NL, ↓	↓

NL, normal.

El diagnóstico de la insuficiencia de HC en el adulto se establece al identificar respuestas subnormales de la HC sérica ante los estímulos inductores. Una concentración baja de FCI-1 en presencia de algún trastorno hipofisario conocido también es indicadora de insuficiencia de HC[11]. La medición de las concentraciones basales de HC no permite distinguir de manera confiable entre la secreción de HC normal y subnormal en los

adultos[11]. La hipoglucemia inducida con insulina constituye el estándar de oro entre las pruebas para la valoración de la reserva de HC[11]. La prueba de arginina con HLHC quizá sea el estudio que le sigue en utilidad. Otras pruebas de estimulación implican el empleo de arginina, levodopa, clonidina (un agonista α-adrenérgico), glucagón o HLHC sola[11].

El tratamiento para restitución de HC puede conducir a un incremento de la masa corporal magra y a una disminución de la masa adiposa, al incremento de la densidad mineral ósea, al aumento de la tasa de filtración glomerular, a la disminución de las concentraciones lipídicas, al incremento de la capacidad para el ejercicio y a un mejoramiento de la sensación de bienestar en los adultos con insuficiencia de HC[8, 12]. Los efectos colaterales más frecuentes del tratamiento con HC en los adultos con hipopituitarismo son el edema periférico, las artralgias y las mialgias, el síndrome del túnel del carpo, las parestesias y la disminución de la tolerancia a la glucosa. Los efectos colaterales parecen ser más frecuentes en individuos mayores, más pesados y con tratamiento excesivo, según se juzga a partir de una concentración elevada de FCI-1 en el suero durante el tratamiento[2].

Talla alta en niños

Justo como existe niños con peso bajo para la edad y el sexo, también existen niños que son altos para su talla y sexo[3]. La talla superior al 95° percentil se considera talla alta[13]. Las variantes normales de la talla alta incluyen la talla alta genética y la talla alta constitucional. Los niños con padres en extremo altos tienden a ser más altos que los niños con padres más pequeños. El concepto de *talla alta constitucional* se utiliza para describir a un niño que es más alto que sus compañeros y crece a una velocidad que se encuentra dentro del intervalo normal para la edad ósea. Otras causas de talla alta son los trastornos genéticos o cromosómicos, como el síndrome de Marfan o el síndrome xyy.

Los niños excepcionalmente altos (es decir, con talla alta genética y talla alta constitucional) pueden recibir tratamiento con hormonas sexuales—estrógenos en niñas y testosterona en varones—para inducir un cierre epifisario temprano. Este tipo de tratamiento sólo se realiza después de tomar en consideración todos los riesgos implicados. Para que sea efectivo, este tratamiento deben instituirse entre 3 y 4 años antes de la fusión epifisaria esperada[3].

Exceso de hormona del crecimiento en niños

El exceso de HC que se presenta antes de la pubertad y la fusión de las epífisis de los huesos largos da origen al gigantismo[4]. La secreción excesiva de HC a partir de los adenomas somatotropos induce gigantismo en el niño prepúber. Ocurre cuando las epífisis no se han fusionado y los niveles altos de FCI-1 estimulan el crecimiento esquelético excesivo. Por fortuna, la condición es rara como consecuencia del reconocimiento y tratamiento tempranos del adenoma.

Exceso de hormona del crecimiento en adultos

Cuando se presenta un exceso de HC en la edad adulta o una vez que las epífisis de los huesos largos se cierran, la enfermedad se denomina *acromegalia*. La incidencia anual de la acromegalia es de 3 a 4 casos por cada millón de personas, con una edad promedio de 40 a 45 años en el momento del diagnóstico[2, 7].

Etiología y patogénesis. La acromegalia deriva de niveles excesivos de HC, que estimula la secreción hepática de FCI-1, mismo que determina la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la acromegalia. La etiología más frecuente (95%) de la acromegalia es el adenoma somatotropo. Alrededor del 75% de las personas con acromegalia cuentan con un macroadenomas somatotropos en el momento del diagnóstico y casi todo el resto presenta microadenomas. Las otras causas de la acromegalia (<5%) son la secreción excesiva de HLHC a partir de tumores hipotalámicos, la secreción ectópica de HLHC a partir de tumores no endocrinos como los carcinoides o los cánceres pulmonares de células pequeñas, y la secreción ectópica de HC a partir de tumores no endocrinos[3].

Manifestaciones clínicas. El trastorno suele tener inicio insidioso y los síntomas muchas veces persisten durante un período considerable antes de que se establezca el diagnóstico. Cuando la síntesis de HC excesiva ocurre una vez que las epífisis de los huesos largos se cierran, como en el adulto, la persona ya no puede aumentar de talla, pero los tejidos blandos siguen creciendo. El crecimiento de los huesos pequeños de las manos y pies y de los huesos membranosos de la cara y el cráneo da origen al crecimiento pronunciado de las manos y los pies, al desarrollo de una nariz ancha y bulbosa, a la protrusión de la mandíbula y al aplanamiento de la frente (figura 49-2). Los dientes se separan, lo que provoca anomalías de la mordida y dificultad para la masticación. Las estructuras cartilaginosas de la laringe y las vías respiratorias también crecen, lo que da origen a un engrosamiento de la voz y a la tendencia

al desarrollo de bronquitis. Los cambios vertebrales muchas veces determinan cifosis o jorobamiento. El sobrecrecimiento de los huesos conduce con frecuencia al desarrollo de artralgias y artritis degenerativa de la columna, las caderas y las rodillas. Casi todos los órganos del organismo aumentan de tamaño. El crecimiento cardíaco y la ateroesclerosis acelerada pueden inducir una muerte súbita[14, 15].

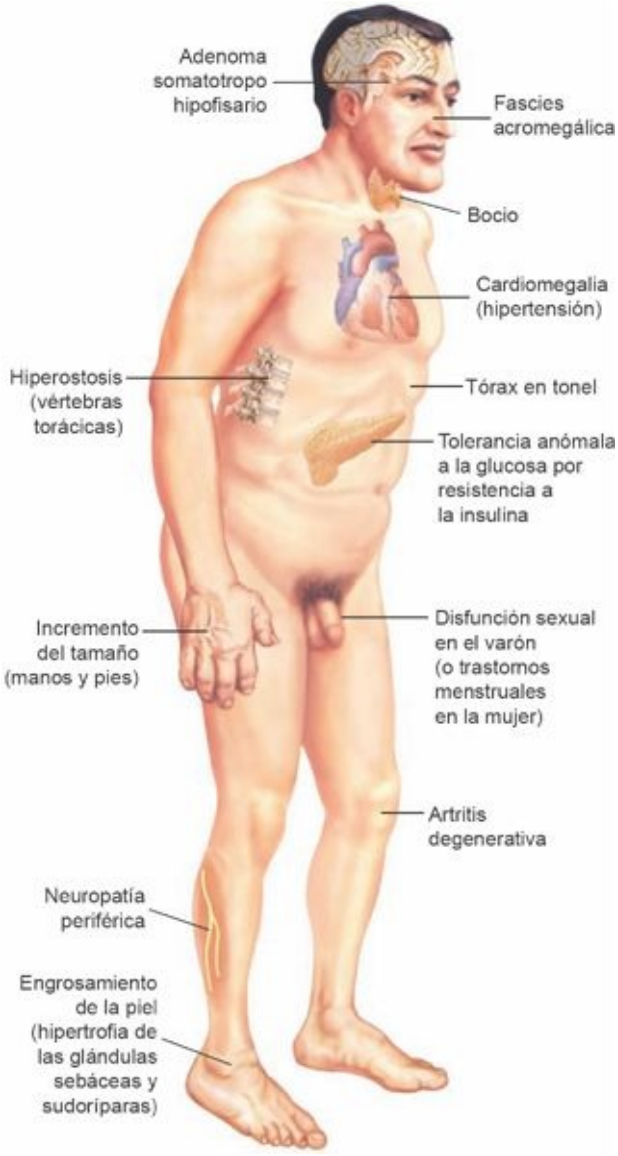


FIGURA 49-2 • Manifestaciones clínicas de la acromegalia.

Los efectos metabólicos de las concentraciones excesivas de HC incluyen alteraciones del metabolismo de los lípidos y carbohidratos. La HC induce aumento de la liberación de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo, lo

que determina una mayor concentración de estas sustancias en los fluidos corporales. Además, la HC aumenta la formación de cetonas y el consumo de ácidos grasos libres para la obtención de energía, de manera preferencial al empleo de carbohidratos y proteínas. La HC ejerce efectos múltiples sobre el metabolismo de los carbohidratos, como la disminución de la captación de la glucosa en los tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo, el aumento de la producción de glucosa en el hígado, y el aumento de la secreción de insulina[4]. Cada uno de estos cambios da origen a la resistencia a la insulina inducida por HC. Esto conduce a la intolerancia a la glucosa, que estimula a las células β del páncreas para sintetizar insulina adicional. La elevación a largo plazo de la HC tiene como consecuencia la estimulación excesiva de las células β y las hace «quemarse» literalmente. Las anomalías de la tolerancia a la glucosa se presentan hasta en el 50% al 70% de los individuos con acromegalia. De manera subsecuente puede desarrollarse diabetes mellitus franca[2, 14].

La glándula hipófisis se ubica en la fosa hipofisaria del hueso esfenoides (es decir, la silla turca), que se ubica justo por debajo del quiasma óptico. El crecimiento de la glándula hipófisis induce erosión del hueso circundante y, por efecto de su ubicación, esto puede desencadenar cefalea, defectos del campo visual que derivan de la compresión del quiasma óptico (de manera clásica, hemianopsia bitemporal) y parálisis de los nervios craneales III, IV y VI. La compresión del otras estructuras hipofisarias puede inducir hipotiroidismo secundario, hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal. El hipogonadismo puede ser consecuencia de un daño directo al sistema hipotalámico o hipofisario, o derivar de manera indirecta de la hiperprolactinemia por la incapacidad del factor inhibidor de la prolactina (dopamina) para alcanzar a los lactotropos hipofisarios (células que secretan prolactina) por el daño generado por el tumor hipofisario[2].

Otras manifestaciones incluyen la diaforesis excesiva con olor desagradable, la piel grasosa, la intolerancia al calor, la ganancia moderada de peso, la debilidad muscular y la fatiga, las irregularidades menstruales, y la disminución de la libido. La hipertensión es más bien común. El síndrome de apnea del sueño se identifica en el hasta 90% de los enfermos. La patogénesis del síndrome de apnea del sueño es la obstrucción en la mayor parte de los individuos por efecto del aumento de la acumulación de tejidos blandos faríngeos. Pueden desarrollarse parestesias como resultado del atrapamiento y la compresión de los nervios por los tejidos blandos excesivos y la acumulación de líquido subcutáneo (en particular, el síndrome del túnel del

carpo). La acromegalia también se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollo de pólipos colónicos y cáncer colorrectal. La tasa de mortalidad en las personas con acromegalia es de 2 a 3 veces la esperada, en su mayoría por trastornos cardiovasculares y cáncer. La enfermedad cardiovascular deriva de una combinación de miocardiopatía, hipertensión, resistencia la insulina, e hiperinsulinemia e hiperlipidemia[14].

Diagnóstico. La acromegalia se desarrolla con frecuencia de manera insidiosa y sólo un número escaso de personas busca atención médica por efecto de los cambios en su aspecto. El diagnóstico de la acromegalia se facilita al reconocer las características típicas del trastorno: crecimiento de las manos y los pies, y desarrollo de rasgos faciales toscos[15]. Las pruebas de laboratorio para la detección de concentraciones elevadas de HC que no se suprimen con una carga de glucosa se utilizan para confirmar el diagnóstico. Los estudios de IRM pueden detectar y localizar las lesiones hipofisarias. Puesto que la mayor parte de los efectos de la HC se encuentra mediada por el FCI-1, sus concentraciones pueden arrojar información en torno a la actividad del trastorno.

Tratamiento. El tratamiento de la acromegalia se concentra en la corrección de las anomalías metabólicas, la normalización de las concentraciones del FCI-1 hasta alcanzar los niveles de los controles correspondientes para la edad y el sexo, el retiro o la reducción de la masa tumoral, el alivio de los efectos de compresión central y el mejoramiento de las características clínicas adversas[2]. Los tumores hipofisarios pueden extirparse por medios quirúrgicos mediante una técnica transesfenoidal. El tratamiento médico suele proporcionarse con un papel adyuvante[2]. Los análogos de la somatostatina inducen una inhibición por retroalimentación de la HC, y son efectivos para el manejo médico de la acromegalia[14]. Los agonistas de la dopamina reducen las concentraciones de HC y se han utilizado para el manejo médico de la acromegalia. Los antagonistas de los receptores de HC son análogos de la HC humana en los que se Modifican la estructura. Los antagonistas del receptor de la HC se unen a estas estructuras en todas las superficies celulares, donde bloquean la unión de la HC endógena e interfieren así con la transducción de señales inducida por HC.

Pubertad precoz isosexual

La pubertad precoz isosexual se define como una activación temprana del eje

hipotálamo-hipófiso-gonadal, que da origen al desarrollo de características sexuales apropiadas y fertilidad[2, 16]. La pubertad precoz se define ahora como la aparición de desarrollo sexual secundario antes de la edad de 7 años en niñas caucásicas y de 6 años en niñas afroamericanas[2]. En los niños de ambas etnias el límite inferior de la edad aún es de 9 años. Sin embargo, se reconoce que la pubertad puede desarrollarse en forma más temprana en los varones con obesidad[2]. El desarrollo sexual precoz puede ser idiopático o derivar de la enfermedad gonadal, suprarrenal o hipotalámica[2]. Los tumores benignos y malignos del sistema nervioso central (SNC) pueden inducir pubertad precoz. Se piensa que estos tumores pueden eliminar las influencias inhibidoras que normalmente se ejercen sobre el hipotálamo durante la niñez.

El diagnóstico de la pubertad precoz se basa en los hallazgos físicos de telarca (es decir, inicio del desarrollo mamario), adrenarca (es decir, inicio del aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales) y menarca (es decir, inicio de la función menstrual) tempranas en las niñas. El signo más frecuente en los varones es el crecimiento genital temprano. Los hallazgos radiológicos pueden revelar edad ósea avanzada. Las personas con pubertad precoz suelen ser altas para su edad durante la niñez, pero tener peso bajo durante la edad adulta, por efecto del cierre temprano de las epífisis. Deben utilizarse IRM o tomografía computarizada (TC) para excluir lesiones intracraneales[16].

Según la etiología de la pubertad precoz, pudiera no necesitarse tratamiento o requerirse cirugía, o consumo de fármacos[16]. La administración de un agonista de HLGn de acción prolongada permite una disminución de la capacidad de respuesta hipofisaria a la HLGn, lo que da lugar a una disminución de la secreción de hormonas gonadotrópicas y esteroides sexuales (es decir, por una regulación negativa de los receptores de HLGn).

EN RESUMEN

Los tumores hipofisarios pueden generar insuficiencias o excesos de hormonas hipofisarias. El hipopituitarismo, que se caracteriza por una

disminución de la secreción de hormonas hipofisarias, es una condición que afecta a muchos de los otros sistemas endocrinos. Según la intensidad del trastorno, puede generar disminución de las concentraciones de HC, hormonas tiroideas, hormonas corticoesteroides suprarrenales y testosterona en el varón, así como estrógenos y progestágenos en la mujer.

Varias hormonas son esenciales para el crecimiento y la maduración normales del cuerpo, como la HC, insulina, hormonas tiroideas y andrógenos. La HC ejerce sus efectos de crecimiento por medio del FCI-1. La HC también ejerce un efecto sobre el metabolismo y se sintetiza en el adulto y en el niño. Sus efectos metabólicos incluyen la disminución del consumo periférico de carbohidratos y el aumento de la movilización y la utilización de los ácidos grasos.

En los niños, las alteraciones del crecimiento incluyen el

peso bajo, la pubertad precoz isosexual y la talla alta. El peso bajo es una condición en la que la talla final es por mucho inferior al tercer percentil, o bien, la velocidad de crecimiento lineal es inferior a la normal según la edad y el sexo del niño. El peso bajo puede ser resultado de una variante normal del crecimiento (es decir, peso bajo genético o peso bajo constitucional) o derivar de trastornos endocrinos, enfermedades crónicas, desnutrición, anomalías emocionales o trastornos cromosómicos. El peso bajo que deriva de la insuficiencia de HC pueden manejarse con preparaciones de HC humana. En el adulto, la insuficiencia de HC representa un trastorno existente desde la niñez o una anomalía que se desarrolla durante la edad adulta, como complicación de un tumor hipofisario o su tratamiento. Las concentraciones de HC también pueden declinar con el envejecimiento y se ha presentado interés en los efectos de las concentraciones

decrecientes de HC en los adultos mayores (que se describen como *somatopausia*).

La talla alta hace referencia a la condición en que los niños son altos para su edad y sexo. Puede ocurrir como una variante del crecimiento normal (es decir, talla alta genética o talla alta constitucional), o como consecuencia de alguna anomalía cromosómica o un exceso de HC. El exceso de HC en los adultos da origen a la acromegalia, que implica la proliferación del hueso, el cartílago y los tejidos blandos, aunado a los efectos metabólicos de las concentraciones hormonales excesivas. La pubertad precoz isosexual define una condición en que existe activación temprana del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que trae consigo el desarrollo de características sexuales apropiadas y fertilidad. Genera talla alta durante la niñez pero determina un peso bajo en el adulto, como consecuencia del cierre temprano de las epífisis.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la síntesis, el transporte y la regulación de las hormonas tiroideas.
- Describir las pruebas utilizadas para el diagnóstico y el manejo de los trastornos tiroideos.

Control de la función tiroidea

La glándula tiroides es una estructura con forma de escudo que se ubica justo por debajo de la laringe en la zona media de la cara anterior del cuello (figura 49-3A). Se compone de un gran número de estructuras minúsculas similares a sacos, que se denominan *folículos* (figura 49-3B). Éstos son las unidades funcionales de la tiroides. Cada folículo está constituido por una sola capa de células epiteliales (foliculares) y está lleno de una sustancia secretora denominada *coloide*, conformada en gran medida por un complejo de glucoproteína-yodo, denominado *tiroglobulina*[2].

La tiroglobulina que ocupa los folículos tiroideos es una molécula glucoproteica grande que contiene 140 residuos de tirosina. En el proceso de la síntesis tiroidea, el yodo se une a estas moléculas de tirosina. Tanto la tiroglobulina como el yoduro se secretan hacia el coloide del folículo a partir de las células foliculares[2].

La tiroides tiene una eficiencia notable en torno a su empleo del yoduro. Se requiere una absorción diaria aproximada de 50 mg de yodo ingerido o alrededor de 1 mg/semana para sintetizar cantidades normales de hormona tiroidea[4]. En el proceso de ser eliminado de la sangre y almacenado para empleo futuro, el yoduro se bombea hacia el interior de las células foliculares contra un gradiente de concentración. El yoduro (I^-) se transporta a través de la membrana basal de las células tiroideas por medio de una proteína intrínseca a la membrana denominada *simportador* Na^+/I (SNI)[4]. En el borde apical, una segunda proteína transportadora de I^- llamada *pendrina* moviliza al yodo hacia el coloide, donde participa en la hormonogénesis[4]. El SNI obtiene

su energía a partir de la Na^+/K^+/ATPasa, que conduce el proceso. Como resultado, la concentración de yoduro en la glándula tiroides normal se aproxima a 40 veces la correspondiente en la sangre[2].

El SNI recibe estimulación tanto de la HET como del anticuerpo estimulante del receptor de HET que se identifica en la enfermedad de Graves. La pendrina, que se encuentra codificada por el gen del síndrome de Pendred (*SPD*), es un transportador de cloruro y yoduro. Se han identificado mutaciones en el gen *SPD* en los pacientes con bocio y sordera congénita[2].

Una vez dentro del folículo, la mayor parte del yoduro se oxida por medio de la enzima tiroperoxidasa (TPO) en una reacción que facilita su combinación con una molécula de tirosina, para obtener monoyodotirosina (MYT) y luego diyodotirosina (DYT)[4]. Dos residuos de DYT se acoplan para constituir la tiroxina (T_4), o bien, se enlazan una MYT y una DYT para obtener triyodotironina (T_3)[2]. Sólo se liberan a la circulación T_4 (90%) y T_3 (10%; figura 49-3C). Existe evidencia de que la T_3 es la forma activa de la hormona y de que la T_4 se convierte en T_3 antes de poder ejercer su acción fisiológica.

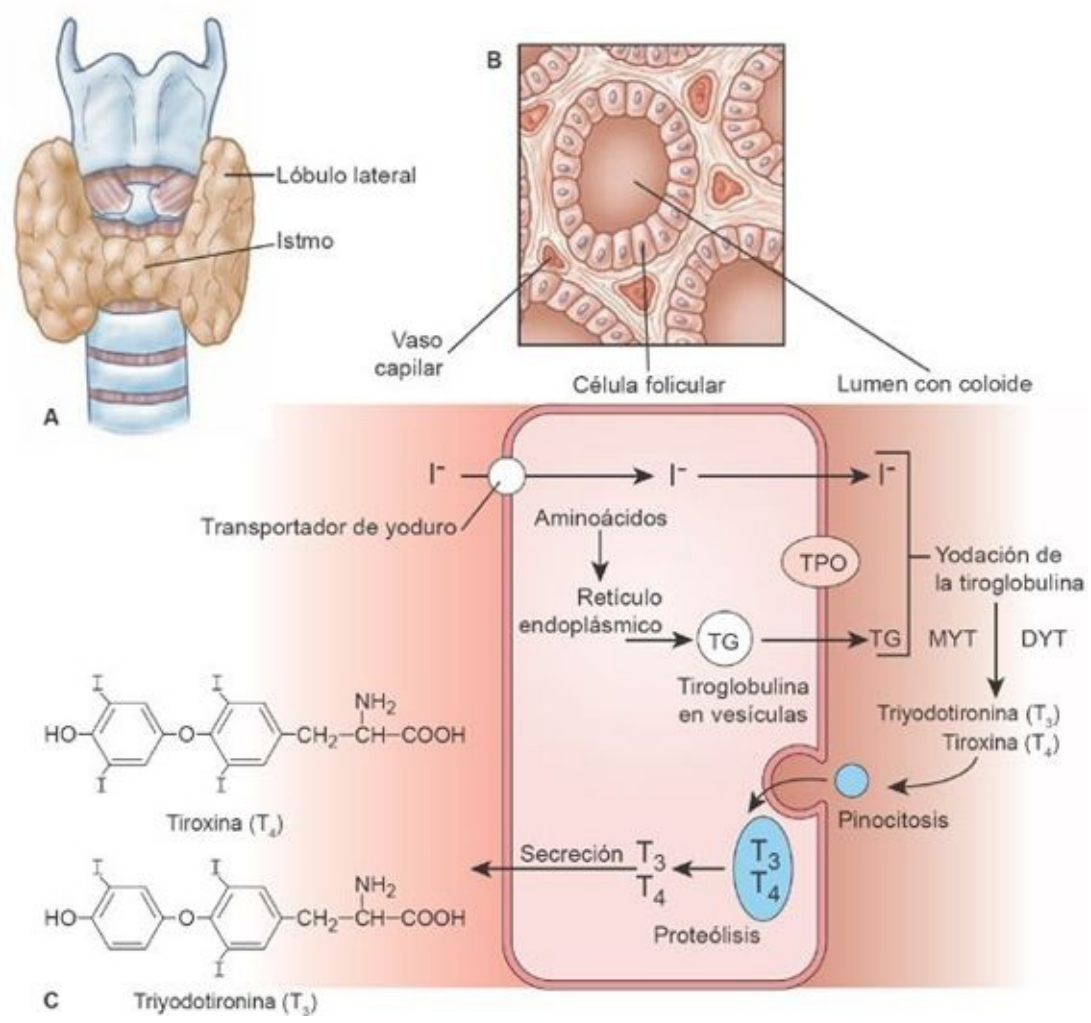


FIGURA 49-3 • (**A**) Glándula tiroides. (**B**) Estructura microscópica de los folículos tiroideos. (**C**) Mecanismos celulares para trasporte del yoduro (I^-), oxidación del I^- mediada por la tioperoxidasa (TPO), acoplamiento del I^- oxidado con la tiroglobulina (TG) para la formación de hormonas tiroideas y movimiento de T3 y T4 hacia el interior de la célula folicular mediante pinocitosis y liberación hacia la sangre.

Las hormonas tiroideas se unen a la globulina de unión a tiroxina (GUT) y a otras proteínas del plasma para ser transportadas por la sangre. Sólo la hormona libre ingresa a las células y regula el mecanismo de retroalimentación hipofisario. La hormona tiroidea unida a proteínas constituye un reservorio grande que se utiliza con lentitud al tiempo que se requiere hormona tiroidea libre. Existen 3 proteínas principales de unión a hormonas tiroideas: GUT, transtiretina (antes conocida como prealbúmina de unión a tiroxina [PAUT]) y albúmina. Más del 99% de la T_4 y la T_3 se transporta unido[2]. La GUT transporta alrededor del 70% de la T_4 y la T_3; la

transtiretina se une a alrededor del 10% de la T_4 circulante y a cantidades menores de T_3; y la albúmina se une a alrededor del 15% de la T_4 y la T_3 circulantes[2].

Distintas condiciones patológicas y fármacos farmacológicos pueden disminuir la cantidad de proteína de unión en el plasma o influir sobre la unión de la hormona. La insuficiencia congénita de GUT es un rasgo ligado al x que se presenta en 1 de cada 5 000 nacidos vivos[2]. Los neonatos prematuros enfermos necesitan ser sometidos a detección mediante un perfil sérico tiroideo integral, con el objetivo de prevenir la omisión del diagnóstico de hipotiroidismo primario en los neonatos[17]. Los medicamentos glucocorticoides y la enfermedad sistémica, como la desnutrición proteica, el síndrome nefrótico y la cirrosis, disminuyen las concentraciones de GUT. Los medicamentos como la fenitoína, los salicilatos y el diazepam pueden afectar la conjunción de la hormona tiroidea a las proteínas de unión disponibles en concentración normal.

La secreción de hormona tiroidea está regulada por el sistema de retroalimentación hipotálamo-hipófiso-tiroidal (figura 49-4). En este sistema, la hormona liberadora de tirotropina (HLT), que se sintetiza en el hipotálamo, controla la liberación de la HET a partir del lóbulo anterior de la hipófisis. La HET incrementa la actividad general de la glándula tiroides al aumentar la degradación de la tiroglobulina y la liberación de las hormonas tiroideas a partir de los folículos hacia el torrente sanguíneo, activar la bomba de yoduro (al aumentar la actividad del SNI), intensificar la oxidación del yoduro y acoplar el yoduro a la tirosina, y a la vez aumentar el número y el tamaño de las células foliculares. El efecto de la HET sobre la liberación de las hormonas tiroideas se establece en el transcurso de alrededor de 30 min, pero los otros efectos requieren días o semanas para presentarse.

El aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas participa en la inhibición mediante retroalimentación de la HLT o la HET. Las concentraciones altas de yoduro también inducen una disminución temporal de la actividad tiroidea, que dura varias semanas, quizá por medio de una inhibición directa de la HET sobre la tiroides[4]. La exposición al frío es uno de los estímulos más fuertes para generar un incremento de la síntesis de hormonas tiroideas, que quizá se encuentra mediado por la HLT que deriva del hipotálamo. Distintas reacciones emocionales también pueden afectar la liberación de HLT y HET.

Acciones de las hormonas tiroideas

Las anomalías de las concentraciones de hormonas tiroideas afectan a todos los órganos importantes del cuerpo. Las hormonas tiroideas tienen 2 funciones principales: incrementar el metabolismo y la síntesis de proteínas, y respaldar el crecimiento y el desarrollo en los niños, lo que incluye el desarrollo mental y el alcance de la madurez sexual. Estas acciones se encuentran mediadas ante todo por la T_3. En la célula, la T_3 se une a un receptor nuclear, lo que da origen a la transcripción de genes de respuesta específicos a la hormona tiroidea[2].

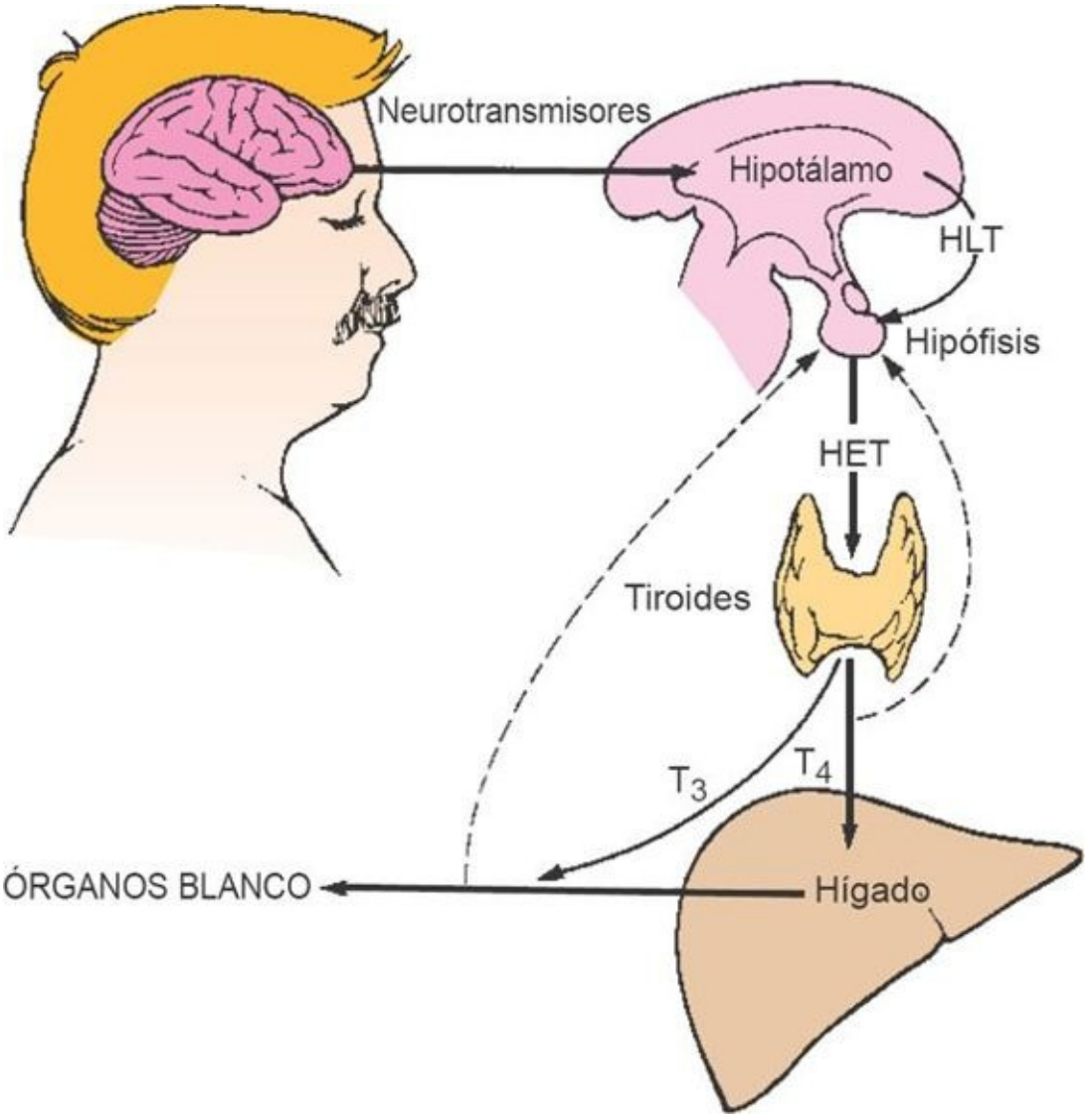


FIGURA 49-4 • Eje de retroalimentación hipotálamo-hipófiso-tiroidal (de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9a ed., p. 1111). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tasa metabólica. Las hormonas tiroideas incrementan el metabolismo de

todos los tejidos corporales excepto la retina, el bazo, los testículos y los pulmones. La tasa metabólica basal puede incrementarse entre el 60% y el 100% respecto a lo normal cuando existen cantidades elevadas de T_4[2]. Como consecuencia de este metabolismo mayor, la tasa de consumo de glucosa, grasa y proteínas se incrementa. Los lípidos se movilizan a partir del tejido adiposo y aumenta el catabolismo del colesterol en el hígado. Las concentraciones hemáticas de colesterol disminuyen en el hipertiroidismo y aumentan en el hipotiroidismo[2]. Las proteínas musculares se degradan y se utilizan como combustible, lo que quizá explique parte de la fatiga muscular que se observa en el hipertiroidismo. La absorción de glucosa en el tubo gastrointestinal aumenta.

Función cardiovascular. La función tiroidea tiene un efecto intenso sobre las funciones cardiovascular y respiratoria. Con un incremento en el metabolismo, existe elevación del consumo de oxígeno y de la obtención de productos metabólicos finales, con un aumento acompañante de la vasodilatación. El flujo sanguíneo hacia la piel, en particular, se incrementa como medio para disipar el calor corporal que se produce por la tasa metabólica mayor. Volumen sanguíneo, gasto cardíaco y ventilación se elevan como medio para mantener el flujo sanguíneo y la provisión de oxígeno a los tejidos corporales. La frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio se incrementan como medio para mantener el gasto cardíaco requerido. La presión arterial tiene probabilidad de modificarse poco por efecto del aumento de la vasodilatación, que tiende a equilibrar el incremento del gasto cardíaco.

Función gastrointestinal. Las hormonas tiroideas aumentan la función gastrointestinal al generar un aumento de la motilidad y la producción de secreciones gastrointestinales que, con frecuencia, induce diarrea. Un aumento del apetito y del consumo de alimentos acompaña a la tasa metabólica más alta que se presenta ante el incremento de las concentraciones de hormonas tiroideas. Al mismo tiempo, se verifica una pérdida ponderal como consecuencia del aumento del consumo de calorías.

Efectos neuromusculares. La hormona tiroidea tiene efectos marcados sobre el control neural de la función y el tono musculares. Las elevaciones discretas de las concentraciones hormonales pueden hacer que los músculos esqueléticos reaccionen en forma más vigorosa, en tanto una caída de las concentraciones de hormonas hace que los músculos reaccionen con más lentitud. En el estado hipertiroideo, existe un temblor muscular fino. La causa

del temblor se desconoce, pero pudiera corresponder a un aumento de la sensibilidad de las sinapsis neurales de la médula espinal que controlan el tono muscular. En el neonato y el lactante, las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo normal del cerebro. Las hormonas favorecen la cerebración; en el estado hipertiroideo generan nerviosismo extremo, ansiedad y dificultad para dormir.

La evidencia sugiere una interacción intensa entre las hormonas tiroideas y el sistema nervioso simpático[4]. Muchos de los signos y los síntomas del hipertiroidismo sugieren la hiperactividad de la división simpática del sistema nervioso autónomo, como la taquicardia, las palpitaciones y la diaforesis. Los temblores, la inquietud, la ansiedad y la diarrea también pueden reflejar desequilibrios del sistema nervioso autónomo. Los medicamentos que bloquean la actividad simpática han probado ser adyuvantes valiosos para el tratamiento del hipertiroidismo por efecto de su capacidad para aliviar algunos de estos síntomas indeseables[18].

PUNTOS CLAVE

HORMONAS TIROIDEAS

- Las hormonas tiroideas incrementan el metabolismo y la síntesis de proteínas en casi todos los tejidos del cuerpo.
- Cuando se presenta el hipotiroidismo en niños mayores y adultos, induce una disminución de la tasa metabólica, una acumulación de una sustancia mucopolisacárida hidrofílica (mixedema) en los tejidos conectivos de todo el organismo y una elevación del colesterol sérico.
- El hipertiroidismo tiene un efecto opuesto al del hipotiroidismo. Induce la elevación de la tasa metabólica y del consumo de oxígeno, del aumento de la utilización de combustibles metabólicos e incremento de la capacidad de respuesta del sistema nervioso simpático.

Pruebas de función tiroidea

Distintas pruebas son de ayuda para el diagnóstico de los trastornos tiroideos[19]. Las mediciones de T_3, T_4 y HET son posibles por medio de

técnicas de inmunoensayo. La prueba de T_4 libre mide la fracción libre de T_4, que tiene independencia para ingresar a las células y generar sus efectos, y suele ser el primer valor de laboratorio que se obtiene. Las concentraciones de HET se utilizan para diferenciar entre los trastornos tiroideos primarios y los secundarios. T_3, T_4 y concentraciones libres de T_4 muestran disminución en el hipotiroidismo primario, en tanto la concentración de HET se eleva (figura 49-4). La valoración de los autoanticuerpos tiroideos (p. ej., anticuerpos contra TPO en la tiroiditis de Hashimoto) resulta importante en el proceso diagnóstico y para dar seguimiento subsecuente a los individuos con trastornos tiroideos.

La prueba de captación de yodo radioactivo (^{123}I) mide la capacidad de la glándula tiroides para concentrar el yodo a partir de la sangre y retenerlo[11]. Las gammagrafías tiroideas (^{123}I, ^{99m}Tcpertecnectato) pueden utilizarse para detectar nódulos tiroideos y determinar la actividad funcional de la glándula tiroides. La ecografía puede aprovecharse para diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas en la tiroides y los estudios de TC e IRM se utilizan para revelar la compresión de la tráquea o la presión ejercida sobre las estructuras vecinas. La biopsia mediante aspiración con aguja fina de un nódulo tiroideo ha probado ser el mejor método para diferenciar la tiroidopatía benigna de la maligna.

Alteraciones de la función tiroidea

Una alteración de la función tiroidea puede representar una condición hipofuncional o hiperfuncional. Las manifestaciones de estos 2 estados alterados se resumen en la tabla 49-3. Los trastornos de la tiroides pueden deberse a un defecto congénito del desarrollo de la tiroides o pueden desarrollarse en una fase posterior de la vida, con inicio gradual o súbito.

El bocio es un aumento del tamaño de la glándula tiroides (figura 49-5). Puede coincidir con estados de hipotiroidismo, eutiroidismo e hipertiroidismo. El bocio puede ser difuso, afectar a toda la glándula sin evidencia de nodularidad o puede contener nódulos. El bocio difuso suele convertirse en nodular. El bocio puede ser tóxico y generar signos de hipertiroidismo extremo, o tirotoxicosis, o puede no ser tóxico. Los bocios difusos no tóxicos y multinodulares derivan de la hipertrofia y la hiperplasia compensatorias del epitelio folicular por alguna anomalía que compromete la producción de hormonas tiroideas.

El grado de crecimiento de la tiroides suele ser proporcional al grado y la duración de la insuficiencia tiroidea. Los bocios multinodulares dan origen

a los crecimientos tiroideos más intensos. Cuando alcanza un tamaño suficiente, el bocio puede comprimir el esófago y la tráquea, y generar dificultad para la deglución, una sensación de ahogamiento y estridor inspiratorio. Este tipo de lesiones también tiene capacidad para comprimir la vena cava superior, lo que produce distensión de las venas del cuello y las extremidades superiores, edema palpebral y conjuntival, y síncope al presentarse la tos.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo puede presentarse como un defecto congénito o adquirido. El hipotiroidismo congénito se desarrolla durante el período prenatal y ya existe en el momento de nacer. El hipotiroidismo adquirido se desarrolla por efecto de algún trastorno primario de la glándula tiroides, o puede ser secundario a un problema hipotalámico o hipofisario.

TABLA 49-3 MANIFESTACIONES DE LOS ESTADOS HIPOTIROIDEO E HIPERTIROIDEO

NIVEL DE ORGANIZACIÓN	HIPOTIROIDISMO	HIPERTIROIDISMO
Tasa metabólica basal	Disminución	Incremento
Sensibilidad a las catecolaminas	Disminución	Incremento
Características generales	Rasgos mixedematosos	Exoftalmos (en la enfermedad de Graves)
	Engrosamiento de la voz	Incapacidad para el cierre palpebral
	Compromiso del crecimiento (niños)	Aceleración del crecimiento (niños)
Concentraciones de colesterol en la sangre	Incremento	Disminución
Conducta general	Retraso mental (lactantes)	Inquietud, irritabilidad, ansiedad
	Lentitud mental y física	Hipercinesia
	Somnolencia	Tendencia a la vigilia
Función cardiovascular	Disminución del gasto cardíaco	Incremento del gasto cardíaco
	Bradicardia	Taquicardia y palpitaciones
Función gastrointestinal	Constipación	Diarrea
	Hiporexia	Hiperexia
Función respiratoria	Hipoventilación	Disnea
Tono muscular y reflejos	Disminución	Aumento, con temblor y fasciculaciones
Tolerancia térmica	Intolerancia al frío	Intolerancia al calor
Piel y cabello	Disminución de la sudoración	Incremento de la sudoración
	Piel y cabello secos y engrosados	Piel y cabello delgados y sedosos
Peso	Ganancia	Pérdida



Bocio

FIGURA 49-5 • El bocio corresponde al crecimiento de la glándula tiroides (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. (6a ed., p. 1047, figura 21-11A). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito es una causa frecuente de retraso mental prevenible. Afecta a alrededor de 1 de cada 4 000 neonatos. El hipotiroidismo en el neonato puede derivar de una carencia congénita de glándula tiroides, de anomalías de la biosíntesis de las hormonas tiroideas o de la secreción insuficiente de HET. Cuando existe ausencia congénita de glándula tiroides, el neonato suele parecer normal y tiene funciones normales al nacer debido a que las hormonas son provistas *in utero* por la madre.

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento normal y el

desarrollo cerebral, casi la mitad del cual ocurre durante los primeros 6 meses de vida[10]. En caso de no recibir tratamiento, el hipotiroidismo congénito induce retraso mental y compromete el crecimiento físico. Las manifestaciones del hipotiroidismo congénito no tratado se conocen como cretinismo. Sin embargo, el término no aplica para el neonato con desarrollo normal en quien se instituye tratamiento de restitución con hormonas tiroideas poco después del nacimiento.

Por fortuna, se han instituido pruebas para detección neonatal con el objetivo de identificar el hipotiroidismo congénito durante el período neonatal temprano[17]. La detección suele realizarse en el nido del hospital. En esta prueba se toma una gota de sangre del talón del neonato y se analiza para medir en ella T_4 y HET.

El hipotiroidismo congénito transitorio se ha reconocido con más frecuencia desde la introducción de las pruebas de detección neonatales. Se caracteriza por concentraciones altas de HET y concentraciones normales o bajas de hormonas tiroideas. La tiroides del feto y el neonato son sensibles al exceso de yodo. El yodo atraviesa la placenta y las glándulas mamarias, y se absorbe con facilidad a través de la piel del neonato. El hipotiroidismo transitorio puede derivar de una exposición materna o neonatal a sustancias como la yodopovidona que se utiliza como desinfectante (p. ej., lavados vaginales o empleo como desinfectante cutáneo en el nido). Los medicamentos antitiroideos, como el propiltiouracilo y el metimazol, pueden atravesar la placenta e impedir la función de la tiroides fetal[17].

El hipotiroidismo congénito se maneja mediante restitución hormonal. La evidencia indica que es importante normalizar las concentraciones de T_4 con tanta rapidez como sea posible debido a que el retraso se acompaña de un desarrollo psicomotor y mental más insuficiente[17]. La dosificación se ajusta al tiempo que el niño crece. Cuando se siguen los regímenes de tratamiento tempranos y adecuados, riesgo de retraso mental en los niños identificados mediante programas de detección es en esencia nulo.

Hipotiroidismo adquirido y mixedema

El hipotiroidismo en niños mayores y adultos genera una disminución general de la velocidad de los procesos metabólicos, y mixedema. El mixedema implica la presencia de un tipo de edema mucoso que no genera godete y que deriva de la acumulación de una sustancia mucopolisacárida hidrofílica en los tejidos conectivos de todo el organismo[2]. El estado hipotiroideo puede ser leve y sólo manifestar unos cuantos signos y síntomas, o puede avanzar hasta

convertirse en una condición con desarrollo de angioedema que ponga en riesgo la vida[20].

Etiología y patogénesis. El hipotiroidismo adquirido puede ocurrir por la destrucción o de la disfunción de la glándula tiroides (es decir, hipotiroidismo primario), puede ser un trastorno secundario generado por una anomalía de la función hipofisaria, o bien, ser un trastorno terciario provocado por una disfunción hipotalámica.

El hipotiroidismo primario es mucho más frecuente que el secundario (y el terciario). Puede derivar de la tiroidectomía (es decir, extirpación quirúrgica de la tiroides) o la ablación de la glándula con radiación. Ciertos fármacos bociógenos, como el carbonato de litio (que se administra para el tratamiento de los estados maniacodepresivos) y los medicamentos antitiroideos propiltiouracilo y metimazol en dosificación continua, pueden bloquear la síntesis hormonal e inducir hipotiroidismo con bocio. Las dosis elevadas de yodo (p. ej., ingestión de tabletas de kelp o de jarabes para la tos que contienen yoduro, o bien la administración de medios de contraste radiológicos que contienen yoduro o el fármaco amiodarona de la clase III de los antiarrítmicos, que contiene 75 mg de yoduro en cada tableta de 200 mg) también pueden bloquear la producción de hormonas tiroideas e inducir bocio, en particular en individuos con tiroidopatía autoinmunitaria[21]. La insuficiencia de yodo, que puede inducir bocio e hipotiroidismo, es rara en Estados Unidos debido a la utilización generalizada de sal yodada y otras fuentes de yoduro. Sin embargo, se calcula que la insuficiencia de yodo afecta a 100 millones de personas en todo el mundo.

La causa más frecuente de hipotiroidismo es la tiroiditis de Hashimoto, un trastorno autoinmunitario en el que la glándula tiroides puede destruirse por completo por medio de un proceso inmunitario[2]. Se trata de la etiología principal del bocio y el hipotiroidismo en niños y adultos. La tiroiditis de Hashimoto es ante todo una enfermedad de la mujer. La evolución de la enfermedad es variable. Al inicio, puede sólo existir bocio. Al avanzar el tiempo, el hipotiroidismo suele hacerse evidente. Si bien el trastorno suele inducir hipotiroidismo, puede desarrollarse un estado hipertiroideo en el período intermedio de la evolución de la enfermedad. El estado hipertiroideo transitorio se debe a la fuga de hormona tiroidea preformada a partir de las células dañadas en la glándula[22]. La tiroiditis subaguda, que puede presentarse durante el período puerperal (tiroiditis puerperal), también puede inducir hipotiroidismo.

Manifestaciones clínicas. El hipotiroidismo puede afectar a casi todas las funciones corporales. Las manifestaciones del trastorno se relacionan en gran medida con 2 factores: el estado hipometabólico que deriva de la insuficiencia de hormonas tiroideas y la afectación mixedematosa de los tejidos corporales. El estado hipometabólico que se relaciona con el hipotiroidismo se caracteriza por un desarrollo gradual de debilidad y fatiga, una tendencia a la ganancia ponderal no obstante la pérdida del apetito e intolerancia al frío (figura 49-6)[22].

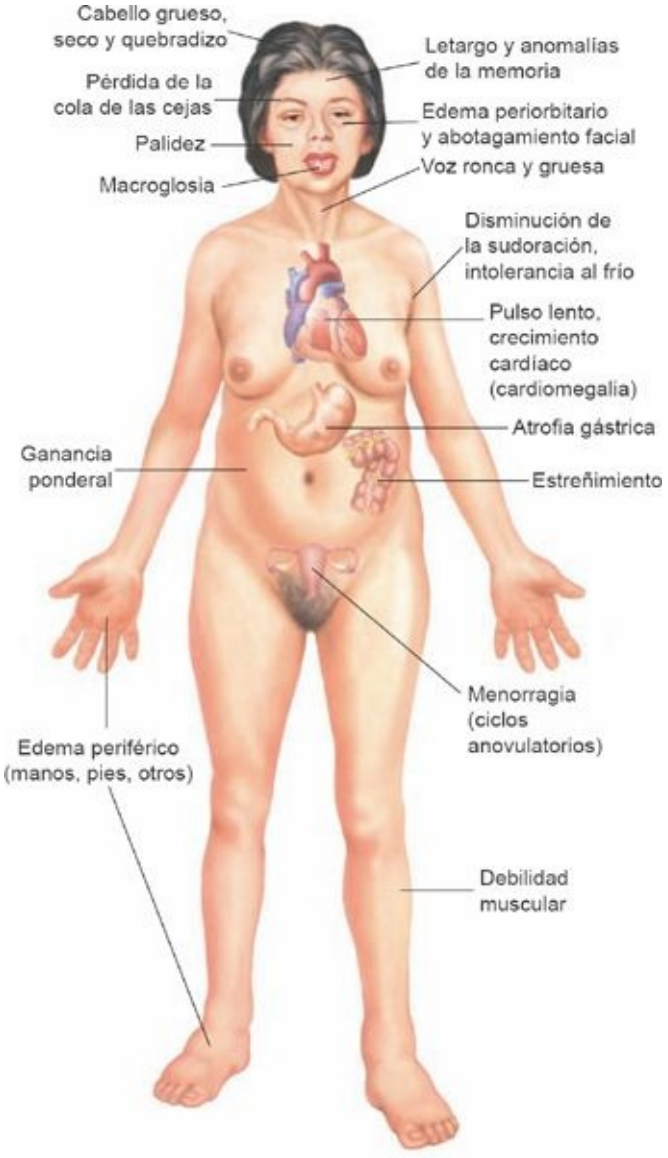


FIGURA 49-6 • Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Al tiempo que el padecimiento avanza, la piel se seca y se vuelve áspera, y

el pelo se hace grueso y quebradizo. La cara se vuelve rolliza y los párpados, edematosos, y se presenta adelgazamiento del tercio lateral de las cejas[4]. La motilidad gastrointestinal disminuye, lo que genera estreñimiento, flatulencia y distensión abdominal. En ocasiones, se observan retraso de la relajación de los reflejos tendinosos profundos y bradicardia. La afectación del SNC se manifiesta por abotagamiento mental, letargo y alteraciones de la memoria[2, 22].

Si bien el fluido mixedematoso suele ser más evidente en la cara, puede acumularse en los espacios intersticiales de casi cualquier estructura corporal y es responsable de muchas de las manifestaciones del estado hipotiroideo grave. La lengua con frecuencia aumenta su volumen y la voz se vuelve de tono bajo y ronca. Es frecuente identificar síndromes de atrapamiento como el del túnel del carpo y otros, al igual que compromiso de la función muscular, con rigidez, calambres y dolor[22]. Los depósitos de mucopolisacárido en el corazón inducen dilatación cardíaca generalizada, bradicardia y otros signos de alteración de la función cardíaca. Los signos y los síntomas del hipotiroidismo se resumen en la tabla 49-3.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico del hipotiroidismo se basa en el interrogatorio clínico, la exploración física y los estudios de laboratorio. En el hipotiroidismo primario una característica es la presencia de concentraciones bajas de T4 y altas de HET en el suero. Deben solicitarse pruebas de anticuerpos antitiroideos si se sospecha tiroiditis de Hashimoto (con frecuencia se miden los títulos de anticuerpos contra TPO)[11].

El hipotiroidismo se trata mediante tratamiento de restitución con preparaciones sintéticas de T_3 o T_4. La mayor parte de las personas recibe tratamiento con T_4. Las concentraciones séricas de HET se utilizan para valorar si el tratamiento o de restitución con T_4 es adecuado. Cuando se normaliza la concentración de HET, se considera que la dosis de T_4 es satisfactoria (sólo en el caso del hipotiroidismo primario)[22]. Debe considerarse el empleo de una estrategia de «apuntar bajo y avanzar lento» para el tratamiento de los adultos mayores con hipotiroidismo por el riesgo de inducir síndromes coronarios agudos en individuos susceptibles. También es importante que las personas utilicen con constancia la formulación de T_4 que se prescriba, de tal forma que sus valores de laboratorio representen en mejor manera su condición tiroidea. Así, si la persona utiliza productos genéricos de T_4 o, de manera similar, productos con patente, deben mantenerse utilizando

un mismo producto.

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es una expresión de fase terminal del hipotiroidismo que pone en riesgo la vida. Se caracteriza por la presencia de coma, hipotermia, colapso cardiovascular, hipoventilación y trastornos metabólicos graves, como hiponatremia, hipoglucemia y acidosis láctica. La fisiopatología del coma mixedematoso implica 3 aspectos principales: (1) retención de dióxido de carbono e hipoxia, (2) desequilibrio hídrico y electrolítico, y (3) hipotermia[20]. La persona con hipotiroidismo grave no es capaz de metabolizar los sedantes, los analgésicos y los anestésicos, y puede acumular estos fármacos. La acumulación de estos fármacos puede precipitar el coma.

El tratamiento incluye un manejo agresivo de los factores precipitantes, tratamiento de apoyo, como el manejo de la condición cardiorrespiratoria, la hiponatremia y la hipoglucemia, y tratamiento de restitución tiroidea. En caso de que exista hipotermia, hay contraindicación para aplicar recalentamiento activo del organismo, puesto que puede inducir vasodilatación y colapso vascular. La prevención es preferible al tratamiento e implica prestar atención especial a las poblaciones de alto riesgo, como las mujeres con antecedente de tiroiditis de Hashimoto. Estas personas deben ser informadas en torno a los signos y los síntomas del hipotiroidismo grave y la necesidad de recibir tratamiento médico temprano.

Hipertiroidismo

La tirotoxicosis es el síndrome clínico que se produce cuando los tejidos se exponen a concentraciones altas de hormonas tiroideas circulantes[2, 4].

Etiología y patogénesis

En la mayor parte de los casos, la tirotoxicosis se debe a la hiperactividad de la glándula tiroides, o hipertiroidismo[2]. La causa más frecuente de hipotiroidismo es la enfermedad de Graves, que se acompaña de oftalmopatía (o dermatopatía) y bocio difuso[22]. Otras causas de hipertiroidismo son el bocio multinodular, el adenoma tiroideo y la tiroiditis[22]. Los fármacos que contienen yodo pueden inducir hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. La crisis, o tormenta tiroidea, es una manifestación exagerada aguda de la condición tirotóxica.

Manifestaciones clínicas

Muchas de las manifestaciones del hipertiroidismʃo se relacionan con el aumento del consumo de oxígeno y la utilización de combustibles metabólicos asociados con el estado hipermetabólico, así como con la intensificación de la actividad del sistema nervioso simpático que tiene lugar[18]. El hecho de que muchos de los signos y los síntomas del hipertiroidismo se asemejen a los de la actividad excesiva del sistema nervioso simpático sugiere que la hormona tiroidea puede incrementar la sensibilidad del organismo a las catecolaminas o que puede actuar como una seudocatecolamina. En el estado hipermetabólico es frecuente la referencia de nerviosismo, irritabilidad y tendencia a la fatiga (figura 49-7). La pérdida ponderal es común, no obstante el gran apetito. Otras manifestaciones son taquicardia, palpitaciones, disnea, diaforesis excesiva, calambres musculares e intolerancia al calor. La persona parece inquieta y muestra temblor muscular fino. Incluso en individuos sin exoftalmos (es decir, protrusión de los globos oculares que se identifica en la oftalmopatía), existe una retracción anómala de los párpados y parpadeo infrecuente, de tal manera que parece haber una mirada fija. El pelo y la piel suelen ser delgados y tener textura sedosa. Alrededor del 15% de los adultos mayores con fibrilación auricular de inicio reciente cursa con tirotoxicosis[2]. Los signos y los síntomas del hipertiroidismo se resumen en la tabla 49-3.

El tratamiento del hipertiroidismo se dirige a reducir la concentración de la hormona tiroidea. Esto puede lograrse mediante la eliminación de la glándula tiroides con yodo radiactivo por medio de la extirpación quirúrgica de parte o toda la glándula, o el consumo de fármacos que disminuyen la función tiroidea y también el efecto de las hormonas tiroideas sobre los tejidos periféricos. La ablación de la tiroides con yodo radiactivo se lleva a cabo con más frecuencia que la cirugía. Los medicamentos bloqueadores β-adrenérgicos (propranolol, metoprolol, atenolol y nadolol son los preferidos) se administran para bloquear los efectos del estado hipertiroideo sobre la función del sistema nervioso simpático. Se utilizan junto con fármacos antitiroideos, como el propiltiouracilo y el metimazol. Estos medicamentos impiden que la glándula tiroides convierta al yodo a su forma orgánica (hormonal) y bloquean la conversión de T_4 en T_3 en los tejidos (sólo el propiltiouracilo)[22].

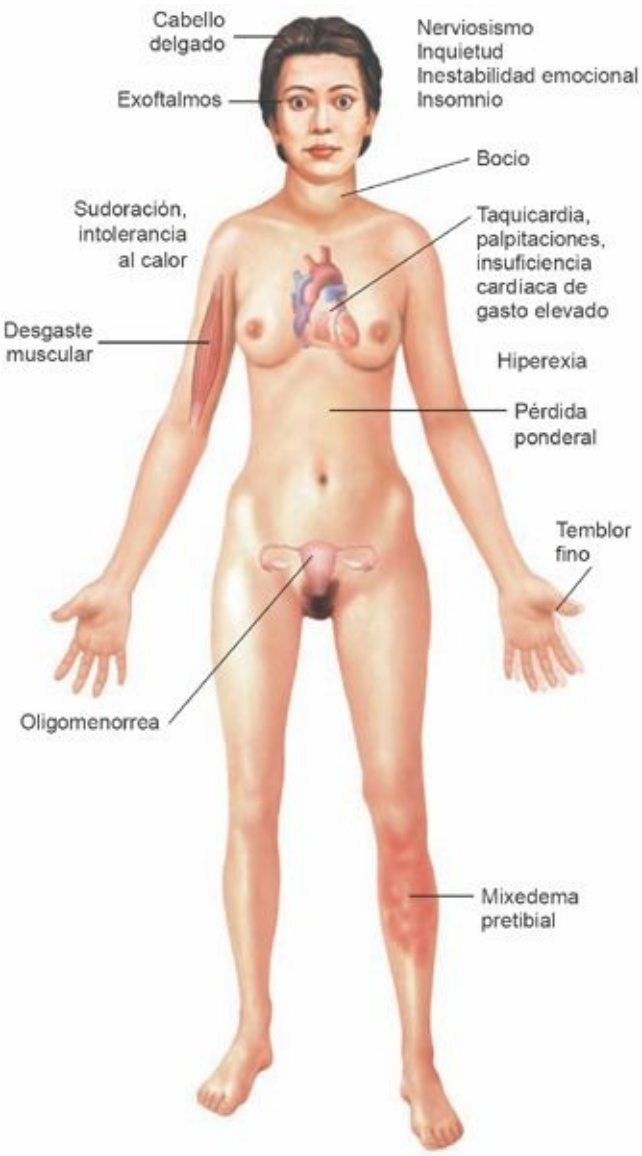


FIGURA 49-7 • Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo.

Enfermedad de Graves

La enfermedad de Graves es un estado de hipertiroidismo, bocio y oftalmopatía. Suele desarrollarse entre los 20 y los 40 años de edad. Afecta a alrededor del 0,5% al 1% de la población menor de 40 años de edad[23]. La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por una estimulación anómala de la glándula tiroides por la presencia de anticuerpos estimulantes de la tiroides (anticuerpos contra el receptor de HET), que actúan al interactuar con los receptores de HET normales. Puede relacionarse con otros trastornos autoinmunitarios, como la miastenia grave. La enfermedad se relaciona con los antígenos de cadena tipo A relacionados

con la clase I del HCM (ACTA); los genotipos ACTA A5 se correlacionan con la enfermedad de Graves, en tanto los ACTA A6/A9 evitan su presentación[23].

Se piensa que la oftalmopatía, que ocurre hasta en una tercera parte de los individuos con enfermedad de Graves, deriva de la acumulación de linfocitos T sensibilizados contra los antígenos distribuidos a lo largo de las células foliculares de la tiroides y los fibroblastos solitarios que secretan citocinas[23]. La oftalmopatía de la enfermedad de Graves puede inducir problemas oculares graves, como el desgarramiento de los músculos extraoculares, lo que genera diplopía; la afectación del nervio óptico, con cierto grado de pérdida visual; y la ulceración corneal como consecuencia de la incapacidad para el cierre palpebral por encima del globo ocular que protruye (por el exoftalmos)[22]. La oftalmopatía suele tender a estabilizarse una vez que el hipertiroidismo recibe tratamiento. Sin embargo, puede empeorar en forma aguda tras el manejo con yodo radiactivo. Algunos médicos prescriben glucocorticoides durante las semanas próximas al tratamiento con yodo radiactivo cuando el paciente presenta signos de oftalmopatía[22]. La oftalmopatía también puede agravarse con el tabaquismo, que debe desalentarse con intensidad. La figura 49-8 muestra a una mujer con enfermedad de Graves.

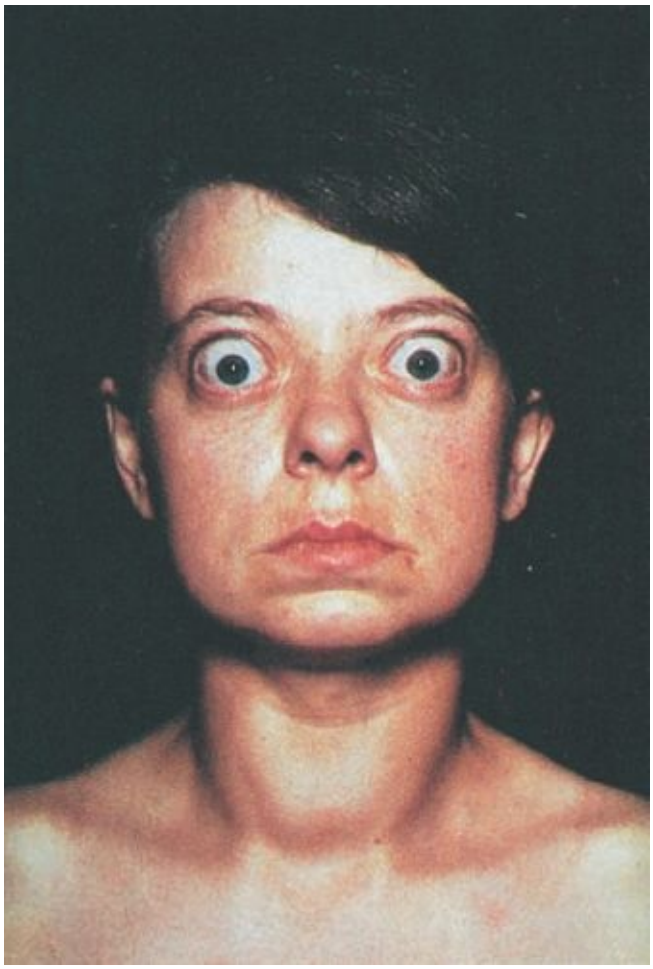


FIGURA 49-8 • Enfermedad de Graves. Mujer joven con hipertiroidismo que se presentó con una masa en el cuello y exoftalmos (de Rubin E., Strayer D. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1050, figura 2-13). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tormenta tiroidea

La tormenta tiroidea, o crisis tirotóxica, es una variante extrema de tirotoxicosis que pone en riesgo la vida y rara vez se identifica en la actualidad por efecto del mejoramiento del diagnóstico y las estrategias terapéuticas[24]. Cuando ocurre, se identifica con más frecuencia en pacientes sin diagnóstico o en personas con hipertiroidismo que no han recibido un tratamiento adecuado. Con frecuencia se precipita con el estrés, como en el caso de la infección, el trauma físico o emocional, o por la manipulación de la glándula tiroidea hiperactiva durante la tiroidectomía[24]. La tormenta tiroidea se manifiesta por fiebre muy elevada, efectos cardiovasculares extremos (es decir, taquicardia, insuficiencia congestiva y angina) y efectos graves en el SNC (es decir, agitación, inquietud y delirio)[24]. Su tasa de mortalidad es alta.

La tormenta tiroidea requiere el establecimiento rápido de su diagnóstico y tratamiento. Al inicio, debe lograrse la estabilidad hemodinámica en la persona. Las hormonas tiroideas pueden retirarse del plasma mediante aféresis, diálisis o adsorción mediante hemoperfusión[24]. Se inicia el enfriamiento periférico utilizando bolsas frías y un colchón para enfriamiento. Para que el enfriamiento sea efectivo, debe impedirse la respuesta de tiriteo. Las medidas de apoyo generales para restitución de líquidos, glucosa y electrolitos resultan esenciales en tanto exista el estado hipermetabólico. Se administra un medicamento bloqueador β-adrenérgico, como el propranolol, para bloquear los efectos indeseables de la T_4 sobre la función cardiovascular. Los glucocorticoides se utilizan para corregir la insuficiencia suprarrenal relativa que deriva del estrés impuesto por el estado hipertiroideo, y para inhibir la conversión periférica de T_4 en T_3. Puede administrarse propiltiouracilo o metimazol para bloquear la síntesis tiroidea[24]. El ácido acetilsalicílico incrementa la concentración de las hormonas tiroideas libres al desplazarlas de sus proteínas portadoras y no debe administrarse durante una tormenta tiroidea.

EN RESUMEN

Las hormonas tiroideas participan en el proceso metabólico de casi todas las células corporales y son necesarias para un crecimiento físico y mental normal en el neonato, el lactante y el niño joven. Las alteraciones de la función tiroidea pueden manifestarse por un estado hipotiroideo o hipertiroideo. El hipotiroidismo puede ocurrir como un defecto

congénito o adquirido. El hipotiroidismo congénito conduce al retraso mental y al compromiso del crecimiento físico, a menos que se inicie el tratamiento durante los primeros meses de la vida. El hipotiroidismo adquirido determina una disminución de la tasa metabólica y una acumulación de una sustancia mucopolisacárida en los espacios intercelulares; esta sustancia atrae agua y genera un tipo de edema mucoso denominado *mixedema*. El hipertiroidismo provoca un incremento de la tasa metabólica y alteraciones de la función corporal similares a las que se producen por el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático. La enfermedad de Graves se caracteriza por la tríada de hipertiroidismo, bocio y oftalmopatía.



Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la función de las hormonas de la corteza suprarrenal y su regulación mediante retroalimentación.
- Relacionar las funciones de las hormonas de la corteza suprarrenal con la enfermedad de Addison (es decir, insuficiencia suprarrenal) y el síndrome de Cushing (es decir, exceso de glucocorticoides).

Control de la función de la corteza suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son estructuras bilaterales pequeñas que pesan alrededor de 5 g cada una y se ubican en el retroperitoneo, sobre el polo superior de cada riñón (figura 49-9). La médula o porción interna de la glándula (que constituye alrededor del 20% de cada glándula suprarrenal) secreta adrenalina y noradrenalina, y forma parte del sistema nervioso simpático[4]. La corteza constituye la mayor parte de la glándula suprarrenal (alrededor del 80%), y es responsable de secretar 3 tipos de hormonas: los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los andrógenos suprarrenales[4]. Puesto que el sistema nervioso simpático también secreta adrenalina y noradrenalina, la función de la médula suprarrenal no es esencial para la vida, pero sí lo es la función de la corteza suprarrenal. La pérdida total de la función cortical suprarrenal resulta mortal en pocos días o semanas si no recibe tratamiento[4]. Esta sección del capítulo describe la síntesis y la función de las hormonas de la corteza suprarrenal, y los efectos de la insuficiencia y la función exagerada de la corteza suprarrenal.

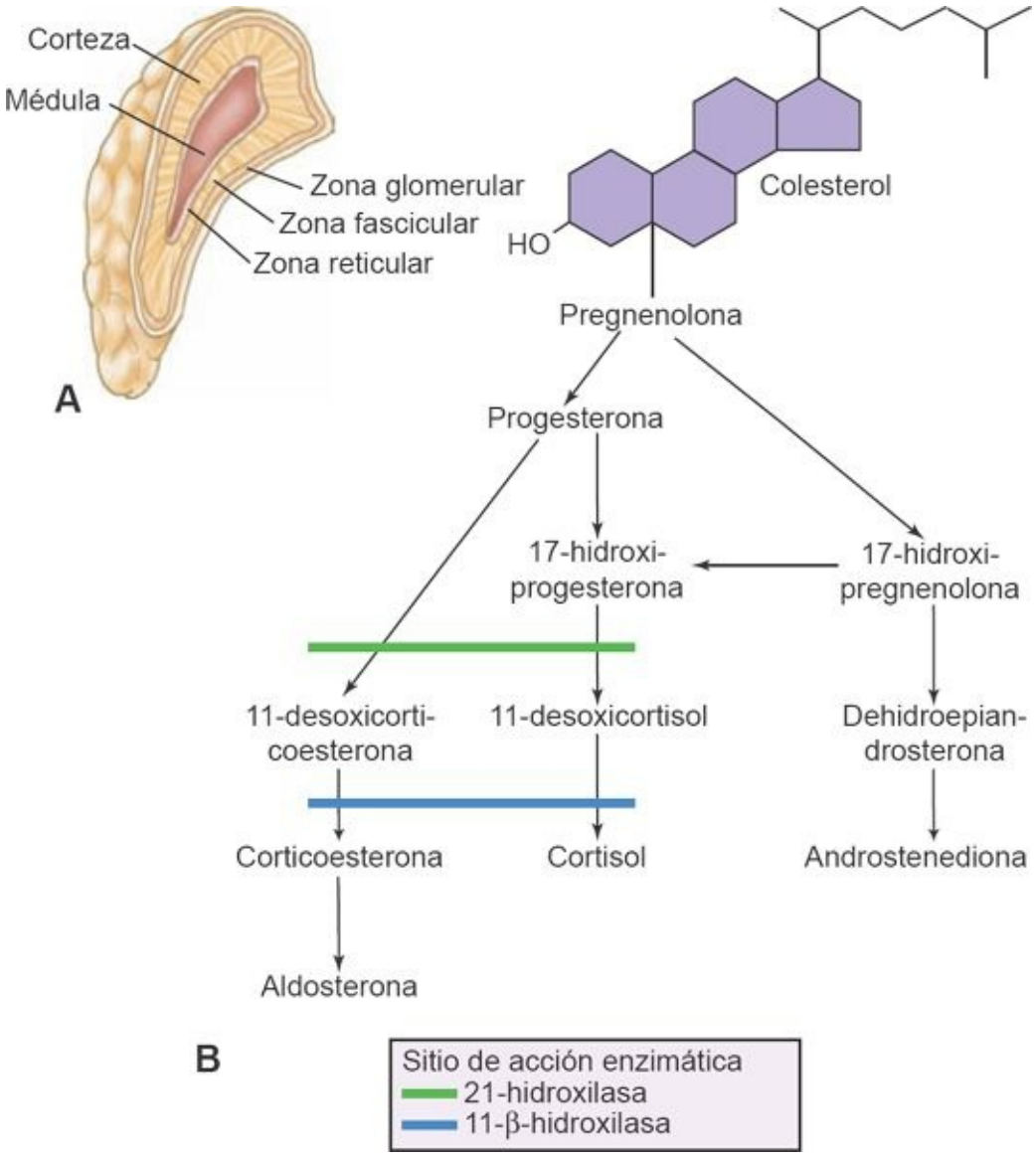


FIGURA 49-9 • (**A**) Glándula suprarrenal, en que se muestran la médula y las 3 capas de la corteza. La capa externa de la corteza (zona glomerular) es la responsable principal de la síntesis de mineralocorticoides, en tanto la capa intermedia (zona fascicular) y la interna (zona reticular) sintetizan los glucocorticoides y los andrógenos suprarrenales. **(B)** Vías predominantes para la biosíntesis en la corteza suprarrenal. Entre las enzimas críticas para el proceso de biosíntesis se encuentran la 11-β-hidroxilasa y la 21-hidroxilasa. Una insuficiencia de estas enzimas bloquea la síntesis de las hormonas que dependen de ellas y desvía a los precursores hacia vías alternativas.

Biosíntesis, transporte y metabolismo

En la corteza suprarrenal se producen más de 30 hormonas. Entre éstas, la aldosterona es el mineralocorticoide principal el cortisol (hidrocortisona) es un glucocorticoide principal y los andrógenos son las hormonas sexuales principales. Todas las hormonas de la corteza suprarrenal tienen una estructura

semejante, en el sentido de que son esteroides y se sintetizan a partir del acetato y el colesterol. Cada uno de los pasos implicados en la síntesis de las distintas hormonas requiere una enzima específica (figura 49-9). La HACT que secreta el lóbulo anterior de la hipófisis controla la secreción de los glucocorticoides y de los andrógenos suprarrenales.

El cortisol, la aldosterona y los andrógenos suprarrenales se secretan en estado libre y se unen a las proteínas del plasma para ser transportados por el sistema circulatorio. El cortisol se une en mayor medida a la globulina de unión a los corticoesteroides y en menor grado a la albúmina. La aldosterona y los andrógenos circulan en su mayoría unidos a la albúmina. Se ha sugerido que la reserva de hormonas unidas a proteínas pudiera prolongar la duración de su acción al retrasar su eliminación metabólica[4].

PUNTOS CLAVE

HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

- Las manifestaciones de la insuficiencia primaria de la corteza suprarrenal se relacionan de manera principal con la insuficiencia de mineralocorticoides (compromiso de la capacidad para regular la eliminación de sal y agua) y la insuficiencia de glucocorticoides (compromiso de la capacidad para regular la glucemia y controlar los efectos de las respuestas inmunitaria e inflamatoria).
- La función excesiva de la corteza suprarrenal da origen a trastornos del metabolismo de la glucosa, de la regulación del sodio y el potasio (incremento de la retención de sodio y pérdida de potasio), y de la capacidad para responder al estrés por efecto de la inhibición de las respuestas inflamatoria e inmunitaria, así como a signos de incremento de las concentraciones de andrógenos, como el hirsutismo.

El sitio principal para el metabolismo de las hormonas de la corteza suprarrenal es el hígado, órgano en que sufren distintas conversiones metabólicas antes de conjugarse y volverse hidrosolubles. Se eliminan después, ya sea en la orina o la bilis.

Andrógenos suprarrenales

Los andrógenos suprarrenales se sintetizan de manera principal en la zona reticular y en la zona fascicular de la corteza (figura 49-9A)[4]. Estas hormonas sexuales quizá ejercen poco efecto sobre la función sexual normal. A pesar de esto, existe evidencia de que los andrógenos suprarrenales (los más importantes son la dehidroepiandrosterona [DHEA] y su sulfato [DHEAS]) contribuyen al crecimiento juvenil del vello corporal, en particular el vello púbico y axilar en la mujer. También pudieran desempeñar algún papel en la economía de las hormonas esteroides en la mujer embarazada y la unidad fetoplacentaria. El DHEAS se está utilizando cada vez más para el manejo tanto de la enfermedad de Addison como en adultos con disminución de las concentraciones de esa misma sustancia. Los andrógenos suprarrenales tienen relevancia fisiológica en la mujer con enfermedad de Addison y debe considerarse su restitución con 25 mg a 50 mg de DHEAS por día[18]. Puesto que los testículos sintetizan estas hormonas, no hay razón para utilizarlas en el varón. Las concentraciones de DHEAS declinan hasta alrededor del 10% al 20% de las concentraciones de un individuo de 20 años al alcanzar los 80 años de edad (*adrenopausia*)[25]. El valor de la restitución rutinaria del DHEAS en la adrenopausia en gran medida no está probado[25]. Las concentraciones de DHEAS pueden representar otro marcador del envejecimiento, puesto que participa en los sistemas cardiovascular, inmunitario y endocrino, y puede ser un indicador de tendencia para la prevención de problemas específicos del envejecimiento.

Mineralocorticoides

Los mineralocorticoides desempeñan un papel esencial en la regulación de las concentraciones del potasio y el sodio, y en el equilibrio del agua. Se sintetizan en la zona glomerular, la capa externa de células de la corteza suprarrenal. La secreción de aldosterona se encuentra regulada por el mecanismo reninaangiotensina y por las concentraciones del potasio en sangre. El aumento de las concentraciones de la aldosterona promueve la retención de sodio en los túbulos distales del riñón, al tiempo que aumenta las pérdidas urinarias de potasio.

La aldosterona es importante para el equilibrio del sodio, el cloruro y el potasio, y también para mantener el volumen corporal total. Para comprender la importancia de la aldosterona, se debe considerar que la hormona controla alrededor del 90% de la función mineralocorticoide de las suprarrenales, no obstante el cortisol también participa en la función mineralocorticoide. Si bien la aldosterona tiene una actividad mineralocorticoide 3 000 veces mayor que

el cortisol, la cantidad de cortisol en el suero es casi 2 000 veces la de la aldosterona[4]. Por efecto de la potencia de la aldosterona, resulta crucial que el organismo no tenga un exceso o una insuficiencia de este esteroide potente. Las consecuencias del exceso de aldosterona son la disminución del potasio y la debilidad muscular, en tanto las concentraciones bajas de la hormona inducen elevación del potasio y toxicidad cardíaca[4].

Glucocorticoides

Las hormonas glucocorticoides, en particular el cortisol, se sintetizan en la zona fascicular y en la zona reticular de la glándula suprarrenal[4]. Las concentraciones en sangre de estas hormonas se encuentran reguladas por mecanismos de retroalimentación negativos del sistema hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS; figura 49-10). Al igual que otras hormonas hipofisarias reciben control de factores liberadores provenientes del hipotálamo, la hormona liberadora de corticotropina (HLC) es importante para controlar la liberación de HACT. Las concentraciones de cortisol aumentan al tiempo que las de HACT lo hacen y disminuyen cuando la HACT cae. Existe una variación diurna considerable de los niveles de HACT, que alcanzan su máximo temprano por la mañana (entre las 6 a. m. y las 8 a. m.) y declinan al tiempo que el día avanza. Esto parece deberse a una actividad rítmica en el SNC, que genera brotes de secreción de HLC y, a su vez, de secreción de HACT. Este patrón diurno se revierte en personas que trabajan durante la noche y duermen durante el día. El ritmo también puede modificarse con el estrés físico y psicológico, la depresión endógena, la psicosis maniacodepresiva y la hepatopatía u otros padecimientos que afectan el metabolismo del cortisol[22].

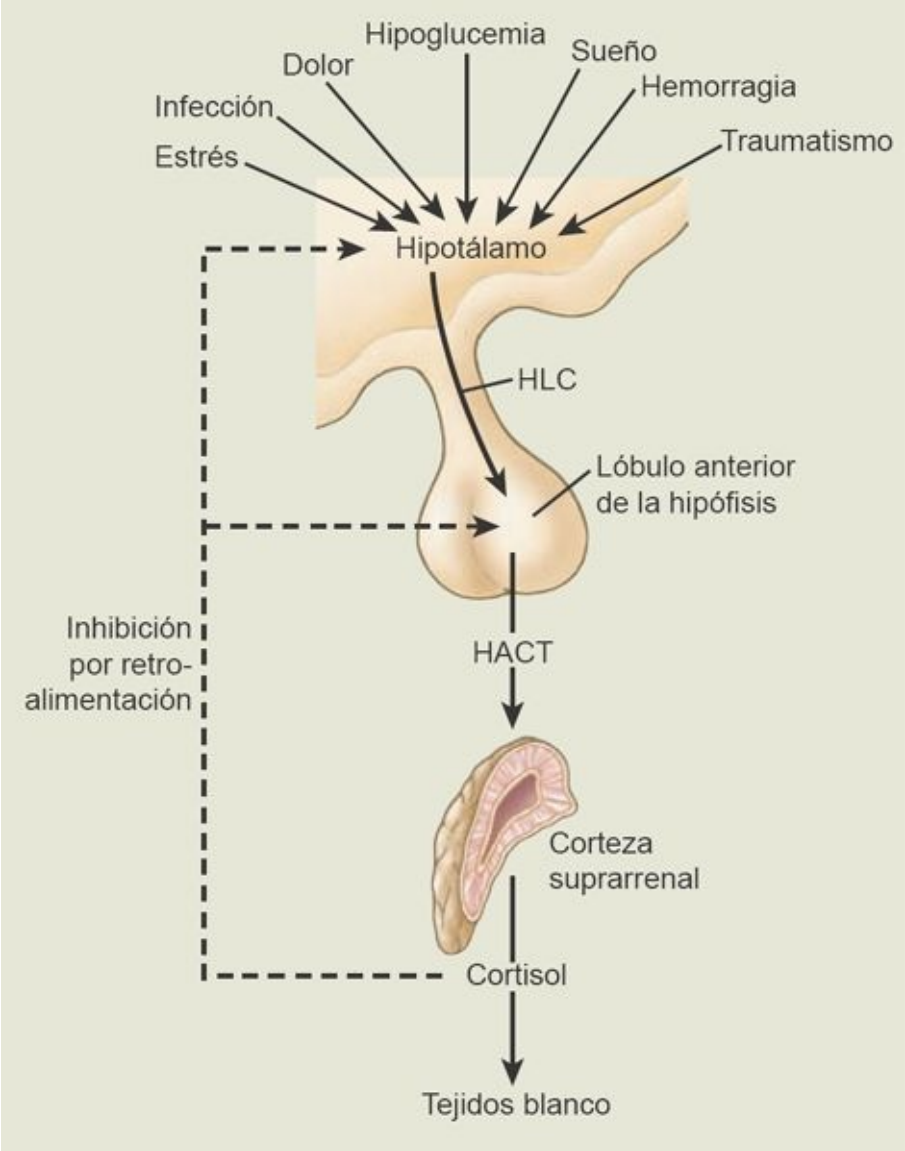


FIGURA 49-10 • Sistema de retroalimentación hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), que regula las concentraciones de los glucocorticoides (cortisol). La liberación del cortisol se encuentra regulada por la hormona adrenocorticotrópica (HACT). El estrés ejerce sus efectos sobre la liberación del cortisol por medio del sistema HHS y la hormona liberadora de corticotropina (HLC), que controla la secreción de la HACT a partir del lóbulo anterior de la hipófisis. El incremento de las concentraciones de cortisol incita una inhibición por retroalimentación negativa de la liberación de HACT.

Los glucocorticoides llevan a cabo una función necesaria en respuesta al estrés y resultan esenciales para la sobrevivencia. Cuando se producen como parte de la respuesta al estrés, estas hormonas auxilian en la regulación de las funciones metabólicas del organismo y en el control de la respuesta inflamatoria. Las acciones del cortisol se resumen en la tabla 49-4. Muchas de las acciones anti-inflamatorias que se atribuyen al cortisol se producen con la administración de concentraciones farmacológicas de la hormona.

Defectos metabólicos. El cortisol estimula la síntesis de glucosa en el hígado, promueve la degradación de las proteínas y genera la movilización de los ácidos grasos. Mientras las proteínas corporales se degradan, se movilizan los aminoácidos y transportan hacia el hígado, donde se utilizan para la obtención de glucosa (es decir, gluconeogénesis). La movilización de los ácidos grasos modifica el metabolismo de la célula para dejar de utilizar la glucosa como fuente de energía y comenzar a utilizar los ácidos grasos con este fin. Al tiempo que la producción de glucosa en el hígado aumenta y su consumo periférico cae, se desarrolla una resistencia moderada a la insulina. En las personas con diabetes mellitus y quienes tienden a esta enfermedad, esto tiene el efecto de incrementar la glucemia[22].

TABLA 49-4 ACCIONES DEL CORTISOL

INFLUENCIA PRINCIPAL	EFECTO SOBRE EL ORGANISMO
Metabolismo de la glucosa	Estimula la gluconeogénesis
	Disminuye el consumo de glucosa en los tejidos
Metabolismo proteico	Incrementa la degradación de las proteínas
	Incrementa las concentraciones de proteínas en el plasma
Metabolismo lipídico	Incrementa la movilización de ácidos grasos
	Incrementa el consumo de ácidos grasos
Acción antiinflamatoria (niveles farmacológicos)	Estabiliza las membranas lisosómicas en las células inflamatorias, para prevenir la liberación de mediadores inflamatorios
	Disminuye la permeabilidad capilar para prevenir el edema inflamatorio
	Disminuye la fagocitosis leucocitaria para reducir la liberación de mediadores inflamatorios
	Suprime la respuesta inmunitaria
	Induce atrofia del tejido linfoide
	Disminuye los eosinófilos
	Disminuye la síntesis de anticuerpos
	Disminuye el desarrollo de la inmunidad mediada por células
	Reduce la fiebre
	Inhibe la actividad de los fibroblastos
Efecto psicológico	Puede contribuir a la inestabilidad emocional
Efecto permisivo	Facilita la respuesta de los tejidos a las influencias humorales y neurales, como las que generan las catecolaminas, durante el traumatismo y el estrés extremo

Efectos psicológicos. Las hormonas glucocorticoides parecen estar involucradas en forma directa o indirecta en el comportamiento emocional. En el tejido cerebral se han identificado receptores para estas hormonas, lo que sugiere que desempeñan algún papel en la regulación de la conducta. Se sabe que las personas que reciben tratamiento con hormonas de la corteza suprarrenal muestran conductas variables, que van de poco aberrantes hasta la psicóticas[22].

Efectos inmunitarios e inflamatorios. El cortisol influye sobre aspectos múltiples de la función inmunitaria y la capacidad de respuesta inflamatoria. Se requieren grandes cantidades de cortisol para obtener una acción antiinflamatoria efectiva. Esto se logra mediante la administración de dosis farmacológicas, más que fisiológicas, de cortisol sintético. El aumento del

cortisol bloquea la inflamación en una fase temprana al reducir la permeabilidad capilar y estabilizar las membranas lisosómicas, de tal manera que no se liberan los mediadores inflamatorios. El cortisol suprime la respuesta inmunitaria al limitar la inmunidad humoral y mediada por células. Con esta respuesta inflamatoria menor viene una reducción de la fiebre. Durante la fase de cicatrización, el cortisol suprime la actividad de los fibroblastos y con ello limita la formación de tejido cicatrizal. El cortisol también inhibe la síntesis de prostaglandinas, lo que podría explicar en gran parte de sus acciones antiinflamatorias.

Supresión farmacológica de la función suprarrenal

Un aspecto muy significativo del tratamiento a largo plazo con formulaciones farmacológicas de glucocorticoides es la insuficiencia suprarrenal que se verifica tras suspender la administración de los fármacos. La insuficiencia se debe a la supresión del eje HHS. La supresión crónica induce la atrofia de la glándula suprarrenal, y el retiro abrupto de los medicamentos puede inducir insuficiencia suprarrenal aguda. El período de recuperación para conseguir la normalización de la función suprarrenal puede ser prolongado y requerir hasta 12 meses o más[22].

Pruebas de función suprarrenal

Es posible recurrir a varias pruebas diagnósticas para evaluar la función de la corteza suprarrenal y del sistema HHS[11, 22]. Las concentraciones sanguíneas de cortisol, aldosterona y HACT pueden medirse mediante técnicas de inmunoensayo. La medición de la excreción de varios productos terminales del metabolismo de las hormonas suprarrenales en una muestra de orina de 24 h aporta información sobre las alteraciones de la biosíntesis de las hormonas de la corteza suprarrenal. El cortisol libre en orina de 24 h, las concentraciones nocturnas séricas o salivales de cortisol (entre las 11 p. m. y la medianoche) y la prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona son pruebas para detección excelentes en el caso del síndrome de Cushing[11, 22].

Las pruebas de supresión y estimulación constituyen un medio para valorar la condición del sistema de retroalimentación HHS. Por ejemplo, es posible administrar una dosis de prueba de HACT para valorar la respuesta de la corteza suprarrenal a la estimulación. En forma similar, la administración de dexametasona, un glucocorticoide sintético, constituye un medio para cuantificar la supresión por retroalimentación negativa de la HACT. Los tumores suprarrenales y los tumores en los que se identifica producción

ectópica de HACT suelen no responder a la supresión de la HACT con dexametasona. Las pruebas de HLC pueden aplicarse para diagnosticar un tumor hipofisario secretor de HACT (es decir, la enfermedad de Cushing)[22]. La estimulación con corticotropina (cosintropina) es la prueba diagnóstica de empleo más frecuente para la valoración de la capacidad de respuesta del eje HHS[22].

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), o síndrome adrenogenital, describe un trastorno congénito generado por un rasgo autosómico recesivo en que existe una insuficiencia de cualquiera de las enzimas necesarias para la síntesis del cortisol (figura 49-10)[22]. Una característica común de todos los tipos de HSC es un defecto de la síntesis de cortisol que tiene como consecuencia el aumento de las concentraciones de HACT y la hiperplasia suprarrenal[22]. El aumento de las concentraciones de HACT estimula en exceso las vías para la síntesis de andrógenos suprarrenales. Los mineralocorticoides pueden sintetizarse en cantidades excesivas o insuficientes, lo que depende de la insuficiencia enzimática precisa. Se ven afectados neonatos de ambos sexos. En los varones rara vez se establece el diagnóstico al nacer, a menos que presenten aumento del tamaño de los genitales o pérdida de sal, y manifiesten una crisis suprarrenal[23]. En las niñas recién nacidas el incremento de los andrógenos genera un síndrome de virilización, con genitales ambiguos y clitoromegalia, fusión de los labios mayores y presencia de seno urogenital (figura 49-11). En los niños de ambos sexos son normales otras características sexuales secundarias y la fertilidad no se afecta cuando se instituye un tratamiento apropiado.

Existe un espectro patológico por insuficiencia de la 21-hidroxilasa, que varía desde la HSC virilizante simple hasta una insuficiencia enzimática completa con pérdida de sal. La HSC virilizante simple compromete la síntesis de colesterol y los productos para síntesis de esteroides se desvían hacia la producción de andrógenos. Las personas con estas insuficiencias suelen sintetizar una cantidad suficiente de aldosterona o intermedios productos intermedios de la aldosterona, que impide la aparición de signos y síntomas de insuficiencia de mineralocorticoides. La variante perdedora de sal se acompaña de una producción insuficiente de aldosterona y sus productos intermedios. Esto da origen a trastornos de líquidos y electrolitos para el quinto día de vida (lo que incluye hiponatremia, vómito, deshidratación y

shock). No siempre existe hiperpotasemia, de manera que no debe considerarse un parámetro diagnóstico importante para la detección[25].

La insuficiencia de 11-β-hidroxilasa es rara y se manifiesta con gravedad diversa. Las personas afectadas tienen una síntesis excesiva de andrógenos y compromiso de la conversión de la 11-desoxicorticoesterona en corticoesterona. La producción excesiva de 11-desoxicorticoesterona, que cuenta con actividad mineralocorticoide, es responsable de la hipertensión que acompaña a esta insuficiencia. El diagnóstico de HSC depende de la evaluación bioquímica precisa de los metabolitos de la vía del cortisol, y de los signos y síntomas clínicos. También resultan invaluables las pruebas genéticas. Sin embargo, la correlación entre el fenotipo y el genotipo no siempre es precisa[19, 22].

El tratamiento médico de la HSC incluye la restitución con glucocorticoides por vía oral o parenteral. El acetato de fludrocortisona, un mineralocorticoides, también puede administrarse a niños perdedores de sal[22]. Con base en el grado de virilización existe indicación para la cirugía reconstructiva durante los primeros 2 años de vida, con el objetivo de reducir el tamaño del clítoris, separar los labios y permeabilizar la vagina.



FIGURA 49-11 • Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). (**A**) Lactante de sexo femenino con HSC en quien se observa virilización de los genitales, con hipertrofia del clítoris y fusión parcial de los pliegues labioescrotales. (**B**) Un varón de 7 semanas de edad murió por un cuadro grave de HSC perdedora de sales. En la autopsia se identificó crecimiento marcado de ambas glándulas suprarrenales (de Rubin E., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1067, figura 21-31). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Insuficiencia suprarrenocortical

Existen 2 variantes de insuficiencia suprarrenal: la primaria y la secundaria, en la tabla 49-5 se resumen sus características diferenciales[23]. La insuficiencia suprarrenal primaria, o enfermedad de Addison, deriva de la destrucción de la glándula suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a un trastorno del sistema HHS.

Insuficiencia suprarrenocortical primaria

La enfermedad de Addison hace referencia tan sólo a la insuficiencia suprarrenal primaria en que existe insuficiencia de las hormonas de la corteza suprarrenal y las concentraciones de HACT aumentan por efecto de la falta de inhibición mediante retroalimentación.

Etiología y patogénesis. Esta enfermedad es un trastorno raro, en que se destruyen todas las capas de la corteza suprarrenal. La destrucción autoinmunitaria es la etiología más frecuente de enfermedad de Addison en Estados Unidos. Antes de 1950, la tuberculosis era la causa principal de la enfermedad de Addison en Estados Unidos y Canadá, y aún es una etiología importante en países en que la infección tiene mayor prevalencia. Entre las etiologías infrecuentes se encuentran el carcinoma metastásico, la infección micótica (en particular, histoplasmosis), la infección por citomegalovirus, la enfermedad amiloide y la hemocromatosis. Puede ocurrir hemorragia suprarrenal bilateral en personas que reciben anticoagulantes, durante la cirugía a corazón abierto y durante el parto o con un traumatismo mayor. La insuficiencia suprarrenal puede derivar del sida, en el que la glándula es destruida por distintos fármacos infecciosos oportunistas. Los medicamentos que inhiben la síntesis de los glucocorticoides o inducen su degradación excesiva pueden inducir insuficiencia suprarrenal (p. ej., ketoconazol).

TABLA 49-5 HALLAZGOS CLÍNICOS EN LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

HALLAZGO	PRIMARIA	SECUNDARIA/TERCIARIA
Anorexia y pérdida ponderal	Sí (100%)	Sí (100%)
Fatiga y debilidad	Sí (100%)	Sí (100%)
Síntomas gastrointestinales, náuseas, diarrea	Sí (50%)	Sí (50%)
Mialgias, artralgias, dolor abdominal	Sí (10%)	Sí (10%)
Hipotensión ortostática	Sí	Sí
Hiponatremia	Sí (85%-90%)	Sí (60%)
Hiperpotasemia	Sí (60%-65%)	No
Hiperpigmentación	Sí (>90%)	No
Insuficiencias secundarias de testosterona, hormona del crecimiento, tiroxina y hormona antidiurética	No	Sí
Condiciones autoinmunitarias asociadas	Sí	No

Manifestaciones clínicas. La corteza suprarrenal tiene una capacidad de reserva grande y las manifestaciones de la insuficiencia no se hacen aparentes sino hasta que cerca del 90% de la glándula se destruye[4]. Estas manifestaciones se relacionan ante todo con la insuficiencia de mineralocorticoides, la insuficiencia de glucocorticoides y la hiperpigmentación que deriva del aumento de las concentraciones de HACT. Si bien la falta de andrógenos suprarrenales (es decir, DHEAS) tiene pocos efectos en el varón debido a que los testículos sintetizan esta hormona, las mujeres muestran disminución del vello axilar y el púbico.

La insuficiencia de mineralocorticoides induce aumento de las pérdidas urinarias de sodio, cloruro y agua, a la par de una disminución de la excreción del potasio (figura 49-12). La consecuencia es la hiponatremia, la pérdida del líquido extracelular, la disminución del gasto cardíaco y la hiperpotasemia. Puede existir un deseo anómalo de consumir sal. La hipotensión ortostática es común. La deshidratación, la debilidad y la fatiga son síntomas tempranos frecuentes. Si la pérdida de sodio y agua es extrema, se producen colapso cardiovascular y *shock*. Por efecto de la carencia de glucocorticoides, la persona con enfermedad de Addison tiene poca tolerancia al estrés. Esta insuficiencia induce hipoglucemia, letargo, debilidad, fiebre y síntomas gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómito y pérdida ponderal.

Se presenta hiperpigmentación por el aumento de las concentraciones de HACT. La piel adquiere un aspecto bronceado tanto en regiones expuestas como no expuestas, y los pliegues y los puntos de presión normales tienden a desarrollar una tonalidad en particular oscura. Las encías y las membranas de la mucosa bucal pueden desarrollar una coloración azulnegruzca. La secuencia de aminoácidos de la HACT es en extremo similar a la de la hormona estimulante de los melanocitos; se presenta hiperpigmentación en más del 90% de los individuos con enfermedad de Addison, y resulta útil para diferenciar las variantes primaria y secundaria de insuficiencia suprarrenal[22].

Tratamiento. La enfermedad de Addison, al igual que la diabetes mellitus tipo 1, es un trastorno crónico del metabolismo que hace necesario el tratamiento de restitución hormonal de por vida. La regulación cotidiana de la fase crónica de la enfermedad de Addison suele lograrse mediante el tratamiento de restitución oral, con administración de dosis más altas durante los períodos de estrés. El agente farmacológico que se utiliza debe tener actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. Los mineralocorticoides se requieren sólo en la insuficiencia suprarrenal primaria. La hidrocortisona suele ser el fármaco de elección. En los casos leves, puede resultar suficiente

la hidrocortisona sola. La fludrocortisona (un mineralocorticoide) se utiliza en individuos que no logran un efecto suficiente de retención de sal con la hidrocortisona. La restitución con DHEAS también puede resultar útil en las mujeres[22].

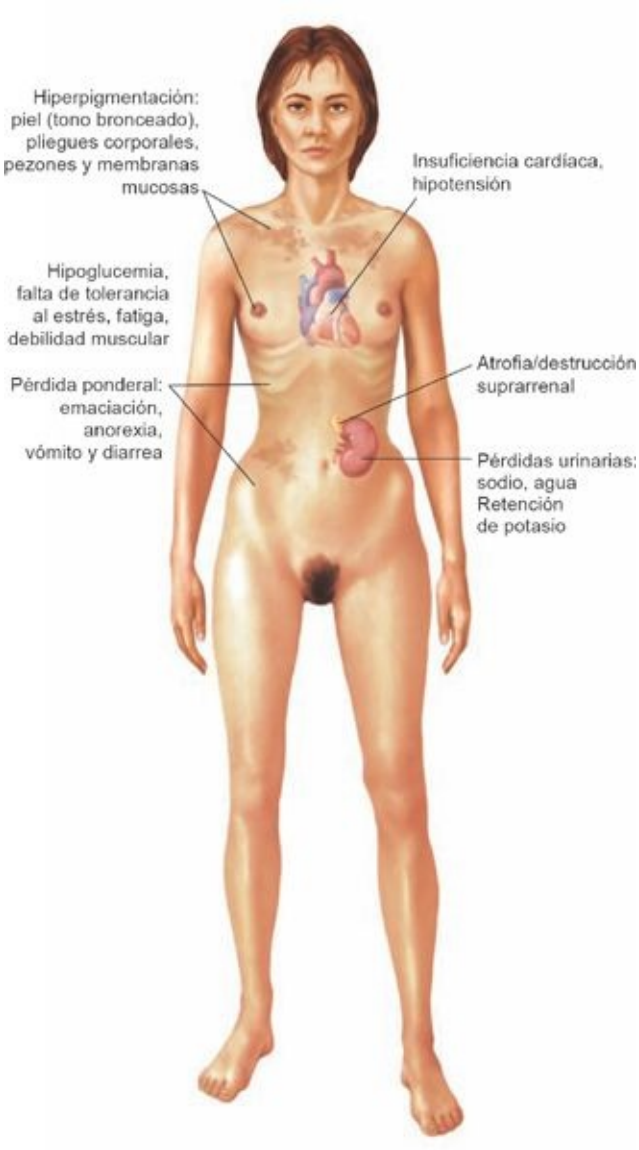


FIGURA 49-12 • Manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) y secundaria.

Puesto que las personas con el trastorno tienen probabilidad de sufrir episodios de hiponatremia e hipoglucemia, necesitan tener un horario regular para la alimentación y el ejercicio. Las personas con enfermedad de Addison también muestran una capacidad limitada para responder ante las infecciones, los traumatismos y otros factores de estrés. Situaciones de este tipo requieren

una atención y un manejo médico inmediato. Debe indicarse a los pacientes con enfermedad de Addison que lleven consigo un brazalete o una placa de alerta médica.

Insuficiencia suprarrenocortical secundaria

La insuficiencia suprarrenal secundaria puede presentarse como consecuencia del hipopituitarismo o por la remoción quirúrgica de la glándula hipófisis. La insuficiencia suprarrenal terciaria deriva de un defecto hipotalámico. Sin embargo, una causa mucho más común que cualquiera de estas patologías es el retiro rápido de los glucocorticoides suministrados con fines terapéuticos para el manejo del asma o alguna exacerbación de la esclerosis múltiple. Estos fármacos suprimen el eje HHS, lo que da origen a una atrofia de la corteza suprarrenal y a la pérdida de la síntesis de cortisol. Esta supresión persiste durante un período prolongado tras la suspensión del tratamiento y puede resultar crítica durante los períodos de estrés o cuando se practica una cirugía.

Crisis suprarrenal aguda

La crisis suprarrenal aguda es una situación que pone en riesgo la vida[23]. Si la enfermedad de Addison es el problema subyacente, la exposición incluso a enfermedades o tensiones menores puede precipitar náuseas, vómito, debilidad muscular, hipotensión, deshidratación y colapso vascular. El desarrollo de una crisis suprarrenal puede ser súbito o instaurarse a lo largo de varios días. Los síntomas pueden ocurrir de manera súbita en los niños con variantes de pérdida de sal de HSC[23]. La hemorragia suprarrenal bilateral masiva induce una variante fulminante aguda de insuficiencia suprarrenal. La hemorragia puede derivar de una septicemia meningocócica, un traumatismo suprarrenal, el tratamiento con anticoagulantes, la trombosis de la vena suprarrenal o las metástasis a glándulas suprarrenales.

La insuficiencia suprarrenal se maneja con tratamiento de restitución hormonal, que incluye una combinación de glucocorticoides y mineralocorticoides. En la insuficiencia suprarrenal aguda deben seguirse de las 5 «S» para el manejo: (1) sal para restitución, (2) suplementación de azúcar (dextrosa), (3) suplementación de esteroides, (4) soporte del desempeño fisiológico y (5) sondeo para identificación y tratamiento de la causa subyacente (p. ej., infección). El volumen de líquido extracelular debe restituirse, con varios litros de solución salina al 0,9% y dextrosa al 5%. La restitución con glucocorticoides se logra por medio de la administración intravenosa ya sea de dexametasona o hidrocortisona. La dexametasona se

prefiere en el período agudo por 2 razones: tiene acción prolongada (12 h a 24 h) y no interfiere con la medición de los esteroides séricos o urinarios durante las pruebas de estimulación subsecuentes con corticotropina (HACT) si se necesita establecer el diagnóstico. En forma posterior se administra hidrocortisona, ya sea por vía intravenosa o intramuscular, a intervalos de 6 h, y luego se reduce la dosis en el transcurso de uno a 3 días hasta los niveles de mantenimiento. El tratamiento de restitución con hidrocortisona por vía oral puede reiniciarse una vez que se suspende la infusión de solución salina y la persona es capaz de consumir alimentos y líquidos por vía oral. No se requiere tratamiento con mineralocorticoides cuando se administran dosis altas de hidrocortisona, pero al tiempo que la dosis se reduce suele ser necesario agregar fludrocortisona. El tratamiento de restitución con glucocorticoides y mineralocorticoides se vigila a partir de la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, la vigilancia de los valores de los electrolitos séricos, y el ajuste de la actividad de la renina plasmática hasta alcanzar un valor alto en el intervalo normal[22].

Exceso de hormonas glucocorticoides (síndrome de Cushing)

El término *síndrome de Cushing* se refiere a las manifestaciones del hipercortisolismo de cualquier causa[23]. Tres variantes relevantes del síndrome de Cushing derivan de una síntesis excesiva de glucocorticoides en el organismo. Una es la variante hipofisaria, que se debe a la producción excesiva de HACT en un tumor hipofisario. Esta variante de enfermedad fue la descrita en su origen por Cushing. Por ende, se denomina *enfermedad de Cushing*. La segunda variante es la suprarrenal, que deriva de un tumor suprarrenal benigno o maligno. La tercera variante es el síndrome de Cushing ectópico, que depende de un tumor no hipofisario secretor de HACT. Ciertos tumores malignos que se desarrollan fuera de la hipófisis, como el carcinoma de células pequeñas del pulmón, pueden secretar HACT o, rara vez, HLC, e inducir síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing también puede producirse por el tratamiento a largo plazo con formulaciones farmacológicas potentes de glucocorticoides; esta variante se denomina *síndrome de Cushing iatrógeno*.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones principales del síndrome de Cushing representan una

exageración de las acciones del cortisol (tabla 49-4). Las anomalías del metabolismo de los lípidos induce un depósito peculiar de las grasas, que se caracteriza por generar protrusión abdominal, acumulación de cojinetes adiposos en la región alta de la espalda o «giba de búfalo», y «cara de luna llena», en que la cara adquiere un aspecto redondo y pletórico (figuras 49-13 y 49-14). Existe debilidad muscular y las extremidades son delgadas por efecto de la degradación de las proteínas y el desgaste muscular. En los casos avanzados, la piel que cubre los antebrazos y las piernas se adelgaza, y adquiere un aspecto apergaminado. Estrías purpúricas, o cicatrices por distensión, que derivan del estiramiento de la piel y los tejidos subcutáneos con debilitamiento catabólico, se distribuyen sobre las mamas, la región proximal de los muslos y el abdomen. Puede desarrollarse osteoporosis como consecuencia de la destrucción de las proteínas del hueso y las alteraciones del metabolismo del calcio, lo que genera dorsalgia, fracturas vertebrales por compresión y fracturas costales. Al tiempo que el calcio se moviliza a partir del hueso pueden desarrollarse cálculos renales[22].

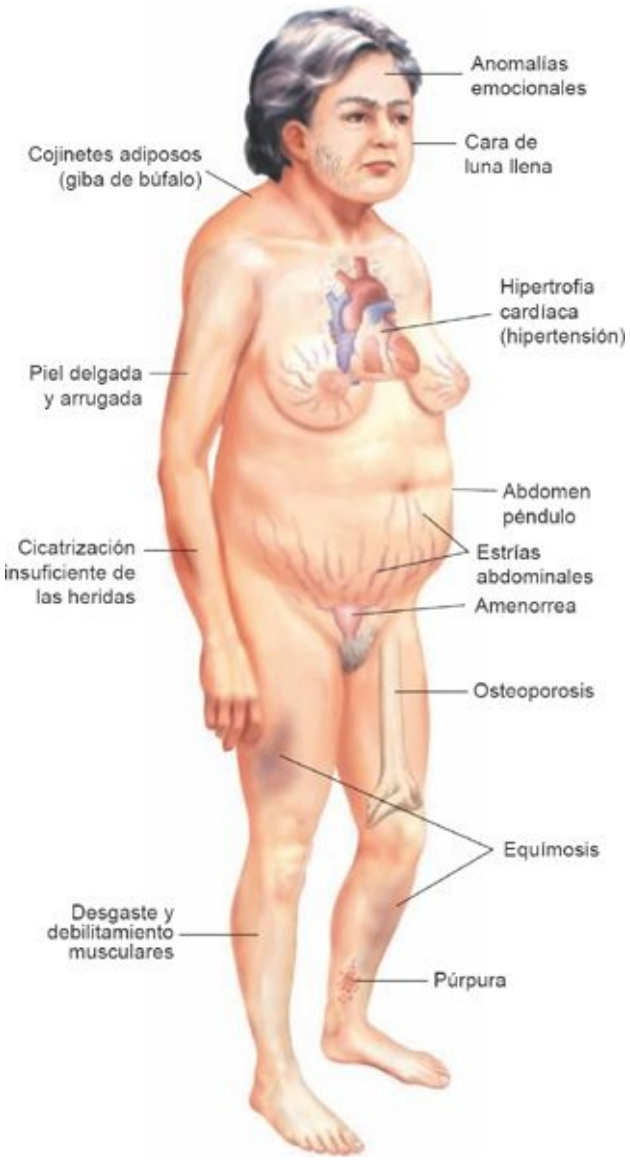


FIGURA 49-13 • Características clínicas del síndrome de Cushing.



FIGURA 49-14 • Síndrome de Cushing. Mujer que desarrolló un adenoma hipofisario que sintetizaba HACT, en quien se observa cara de luna llena, giba de búfalo, incremento del vello facial y adelgazamiento del cabello (de Rubin E., Strayer D. (Eds.), (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1073, figura 21-37). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los glucocorticoides poseen propiedades mineralocorticoides. Esto genera hipopotasemia, como consecuencia de una excreción excesiva de potasio, e hipertensión, que deriva de la retención del sodio. Las respuestas inflamatoria e inmunitaria se encuentran inhibidas, lo que da origen a una mayor susceptibilidad a la infección. El cortisol intensifica la secreción de ácido gástrico, lo que puede provocar ulceración gástrica y hemorragia. Un incremento concurrente de las concentraciones de andrógenos induce hirsutismo, acné leve e irregularidad menstrual en la mujer. Las concentraciones excesivas de glucocorticoides pueden dar origen a una labilidad emocional extrema, que va desde la euforia leve y la ausencia de fatiga normal hasta una conducta psicótica franca.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico del síndrome de Cushing depende del hallazgo de hipersecreción de cortisol. La determinación de la excreción de cortisol en orina de 24 h constituye un índice confiable y práctico de la secreción de cortisol. Una de las características prominentes del síndrome de Cushing es la pérdida del patrón diurno de secreción del cortisol. La prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona también se utiliza como instrumento para

detección en el síndrome de Cushing.

Otra prueba es la medición de las concentraciones plasmáticas de HACT[22]. Las concentraciones de HACT deben ser normales o altas en el síndrome de Cushing dependiente de HACT (enfermedad de Cushing y secreción ectópica de HACT), y bajas en el síndrome de Cushing independiente de HACT (tumores suprarrenales). Se realizan distintas pruebas de supresión o estimulación del sistema HHS para Definir con más detalle la causa. Los estudios de IRM o TC aportan un medio para localizar los tumores suprarrenales o hipofisarios.

Si no recibe tratamiento, el síndrome de Cushing induce morbilidad grave e incluso la muerte. La elección de tratamiento quirúrgico, radioterapia o manejo farmacológico se determina en gran medida a partir de la causa del hipercortisolismo. La meta del tratamiento del síndrome de Cushing es eliminar o corregir la fuente del hipercortisolismo sin generar daño permanente a la hipófisis o las suprarrenales. La extirpación transesfenoidal de un adenoma hipofisario o una hemihipofisectomía constituyen el método preferido para el tratamiento de la enfermedad de Cushing. Esto permite retirar tan sólo el tumor y no toda la glándula hipófisis. Tras una extirpación exitosa, la persona debe recibir tratamiento de restitución con cortisol durante 6 a 12 meses o hasta que se recupere la función suprarrenal. Las personas también pueden recibir radioterapia hipofisaria, pero los efectos completos del tratamiento pudieran no alcanzarse durante 3 a 12 meses. Puede recurrirse a la suprarrenalectomía unilateral o bilateral cuando existe un adenoma suprarrenal. De ser posible, también se extirpan los tumores con producción ectópica de HACT. Los fármacos farmacológicos que bloquean la síntesis de esteroides (p. ej., mitotano, ketoconazol y metirapona) pueden utilizarse para manejar a las personas con tumores con producción ectópica o carcinoma suprarrenales irresecables[26]. Muchos de estos individuos también requieren profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *Pneumocystis carinii*) por efecto de la inmunosupresión profunda que inducen las concentraciones excesivas de glucocorticoides.

Masa suprarrenal de identificación incidental

El «incidentaloma» es una masa que se identifica de manera inesperada en una glándula suprarrenal cuando se realiza un procedimiento de imagenología (por otras causas), la mayoría de las veces una TC (pero también una IRM o una ecografía)[22]. Los incidentalomas también pueden identificarse en otros

órganos (p. ej., hipófisis, tiroides). Los 2 puntos más importantes por Definir en relación con estos tumores son si se trata de lesiones malignas y si tienen actividad hormonal.

El carcinoma suprarrenal primario es bastante raro, pero otros cánceres, en particular los de pulmón, generan metástasis con frecuencia hacia la glándula suprarrenal (otros cánceres que lo hacen son los de mama, estómago, páncreas, colon, riñón, los melanomas y los linfomas). El tamaño y las características de imagen de la masa pudieran ayudar a determinar si el tumor es benigno o maligno. Un procedimiento para detección apropiado para excluir una lesión con actividad hormonal incluye la realización de pruebas para descartar feocromocitoma, síndrome de Cushing y síndrome de Conn (exceso de mineralocorticoides).

EN RESUMEN

La corteza a suprarrenal sintetiza 3 tipos de hormonas: mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. Los mineralocorticoides, junto con el mecanismo reninaangiotensina, auxilian en el control de las concentraciones corporales de sodio y potasio. Los glucocorticoides tienen acciones antiinflamatorias y facilitan la regulación del metabolismo de la glucosa, las proteínas y las grasas durante los períodos de estrés. Estas hormonas se encuentran bajo el control del sistema HHS. Los

andrógenos suprarrenales ejercen poco efecto sobre el control cotidiano de la función corporal, pero quizá contribuyan al desarrollo del vello corporal en la mujer. La HSC hace referencia a un defecto genético de la vía del cortisol que determina la insuficiencia de una de las enzimas requeridas para su síntesis. Con base en la enzima afectada, el trastorno induce virilización de las recién nacidas y, en algunos casos, trastornos hidroelectrolíticos como consecuencia de la síntesis inapropiada de mineralocorticoides.

La insuficiencia suprarrenal congénita puede derivar de la destrucción de la glándula suprarrenal (enfermedad de Addison) o de la disfunción del sistema HHS. La insuficiencia suprarrenal hace necesario el tratamiento de restitución con hormonas suprarrenocorticales. La insuficiencia suprarrenal aguda es una situación que pone en riesgo la vida. El síndrome de Cushing hace referencia a las

manifestaciones que derivan de concentraciones excesivas de glucocorticoides. Este síndrome puede de ser consecuencia del consumo de dosis farmacológicas de glucocorticoides, de un tumor hipofisario o suprarrenal, o de la síntesis tumoral ectópica de HACT. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing son reflejo de la concentración tan alta de glucocorticoides.

El incidentaloma es una lesión tumoral que se identifica de manera inesperada en una glándula suprarrenal (u otras glándulas) mediante un procedimiento de imagen que se realiza por otras causas. Se reconocen cada vez con mayor frecuencia, lo que enfatiza la necesidad de integrar un diagnóstico correcto e instituir el tratamiento correspondiente.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 59 años es referido al neurólogo para una valoración por cefalea. Los estudios subsecuentes de IRM revelan una masa supraselar grande (2,5 cm × 2,4 cm), congruente con un tumor

hipofisario. Cuenta con antecedentes de hipertensión y, en el interrogatorio dirigido, piensa que sus manos son un poco más grandes que antes, y experimenta una mayor diaforesis. Los antecedentes familiares son negativos, al igual que los de cambio ponderal, poliuria y polidipsia, trastornos visuales y disfunción eréctil. Los hallazgos subsecuentes de laboratorio revelan una concentración sérica basal de hormona del crecimiento (HC) de 8,7 µg/ml (normal: 0 µg/ml a 5 µg/ml), que no se suprime tras una prueba de tolerancia con glucosa; intolerancia a la glucosa; e incremento de las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (FCI-1) en 2 ocasiones (1 044 µg/l y 1 145 µg/l [límite superior normal: 480 µg/l]). Otros parámetros de función hipofisaria se encuentran dentro del intervalo normal.

A. ¿Qué diagnóstico sugieren las características clínicas, la IRM y los hallazgos de laboratorio en este individuo?

B. ¿Cuál es la razón por la que se interroga al paciente en torno a los cambios ponderales, la poliuria y la polidipsia, los trastornos visuales y la disfunción eréctil?

C. ¿Cómo podría usted explicar el compromiso de la tolerancia a la glucosa?

D. ¿Cuáles son los efectos locales potenciales de un tumor hipofisario grande?

2. Una mujer de 76 años acude por ganancia ponderal, pérdida de la memoria subjetiva, sequedad cutánea e intolerancia al frío. En la exploración se le identifica bocio multinodular. Los hallazgos de laboratorio revelan una concentración baja de T_4 en suero y elevación de la HET.

A. ¿Qué diagnóstico sugieren la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio de esta mujer?

B. Explique la relación potencial que existe entre el diagnóstico y su ganancia ponderal, la xerosis, la intolerancia al frío y su pérdida de memoria subjetiva.

C. ¿Qué tipo de tratamiento está indicado?

3. Una mujer de 45 años acude por un padecimiento que se caracteriza por debilidad progresiva, fatiga, pérdida ponderal, náuseas y aumento de la pigmentación cutánea (en particular en las regiones de pliegue, las zonas de presión y los pezones). Su presión arterial es de 120/78 mm Hg en posición supina y de 105/52 mm Hg en posición

erecta. Sus estudios de laboratorio revelan una concentración sérica de sodio de 120 mEq/l (normal: 135 mEq/l a 145 mEq/l); potasio de 5,9 mEq/l (normal: 3,5 mEq/l a 5 mEq/l); concentraciones bajas de cortisol plasmático y elevación de HACT.

A. ¿Qué diagnóstico sugieren las características clínicas y de laboratorio de esta mujer?

B. ¿Se clasificaría su diagnóstico como un trastorno endocrino primario o secundario?

C. ¿Qué significado tiene el oscurecimiento de su piel?

D. ¿Qué tipo de tratamiento se indicaría?

Referencias

1. Weberpals J., Djordjevic B., Khalifa M., et al. (2008). A rare case of ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome in small cell carcinoma of the vagina: A case report. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 12(2), 140–145.
2. Gardner D. G., Shoback D. (Eds.), *Basic and clinical endocrinology* (8th ed., pp. 101–156). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
3. Molitch M. E., Clemmons D. R., Malzowski S., et al. (2006). Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 1621–1634.
4. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
5. Kwan R. D., Cureton E., Dozier K., et al. (2010). Ghrelin decreases microvascular leak during inflammation. *Journal of Trauma* 68(5), 1186–1191.
6. Albertson-Wikland K., Kristrom B., Jovsson B., et al. (2011). Long-term response to growth hormone therapy in short children with a delayed infancy-childhood transition. *Pediatric Research* 69(6), 504–510.
7. Laron Z. (2004). Laron syndrome (primary HC resistance): The personal experience 1958–2003. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89, 1031–1044.
8. Molitch M. E., Clemmons D. R., Malozowski S., et al. (2011). Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(6), 1587–1609.
9. Clemmons D. R. (2010). The diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Current Opinions in Endocrinology, Diabetes, & Obesity* 17(4), 313–394.
10. Johannsson G. (2008). Central adiposity as an important confounder in diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Journal of Endocrinology & Metabolism* 93(11), 4221–4223.
11. Fischbach F., Dunning M. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
12. Deepak D., Daousi C., Boyland E., et al. (2008). Growth hormone and changes in energy balance in growth hormone deficient adults. *European Journal of Clinical Investigation* 38(9), 622–627.
13. Nwosu B. U., Lee M. M. (2008). Evaluation of short and long stature in children. *American Family Physician* 78(5), 597–604.
14. Ben-Shlomo A., Melmed S. (2008). Acromegaly. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 37(1), 101–122.
15. Khandwaia H. (2011). Acromegaly. [Online]. Available:

http://emedicine.medscape.com/article/116366-overview#showall. Accessed May 30, 2011.
16. Reed A. (2010). Precocious puberty: An overview of the literature. *Women's Health Care: A Practical Journal for Nurse Practitioners* 9(9), annual issue, 24–26, 28–30, 32.
17. Kugelman A., Riskin A., Bader D., et al. (2009). Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *American Journal of Perinatology* 26(5), 383–385.
18. Elisha S., Boytem M., Bordi S., et al. (2010). Anesthesia case management for thyroidectomy. *American Association of Nurse Anesthetists Journal* 78(2), 151–160.
19. Jafarzadeh A., Poorgholamim M., Izradi N., et al. (2010). Immunological & hematological changes in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clinical & Investigative Medicine* 33(5), E271–E279.
20. Lee C., Wira C. R. (2009). Severe angioedema myxedema coma: A difficult airway in a rare endocrine emergency. *American Journal of Emergency Medicine* 27(8), 1021.
21. Mosher M. C. (2011). Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects. *Dimensions of Critical Care Nursing* 30(2), 87–93.
22. Goroll A. H., Mulle A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Rubin R., Strayer D. S. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
24. Morton R. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
25. Demirci C., Witchel S. F. (2008). Congenital adrenal hyperplasia . *Dermatologic Therapy* 21(5), 340–353.
26. Lehne R. A. (2010). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Diabetes mellitus y el síndrome metabólico

www.meddics.com

50

Sally Gerard

CONTROL HORMONAL DEL METABOLISMO DE GLUCOSA, GRASAS Y PROTEÍNAS
Metabolismo de glucosa, grasas y proteínas
Metabolismo de la glucosa
Metabolismo lipídico
Metabolismo proteico
Hormonas reguladoras de la glucosa
Insulina
Glucagón
Amilina, somatostatina y hormonas derivadas del intestino
Hormonas contrarreguladoras
DIABETES MELLITUS
Clasificación y etiología
Diabetes mellitus tipo 1
Diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico
Otros tipos específicos de diabetes
Diabetes gestacional
Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus

Pruebas diagnósticas
Análisis de sangre
Análisis de orina
Tratamiento
Manejo de la dieta
Ejercicio
Fármacos hipoglucemiantes orales e inyectables
Análogos de la amilina
Insulina
Trasplante de páncreas o de células del islote
Complicaciones agudas de la diabetes
Cetoacidosis diabética
Estado hiperosmolar hiperglucémico
Hipoglucemia
Mecanismos contrarreguladores, efecto Somogyi y fenómeno de Dawn
Complicaciones crónicas
Neuropatías
Trastornos de la motilidad gastrointestinal
Nefropatías
Retinopatías
Complicaciones macrovasculares
Úlceras del pie diabético
Infecciones

Según la American Diabetes Association (ADA), la diabetes mellitus (DM) es un problema crónico de salud que afecta al 25,8 millones de personas en Estados Unidos (alrededor del 8,3% de la población)[1]. Tiene tal prevalencia que el término «diabetes» se utiliza de manera intercambiable con diabetes mellitus, no obstante existe otra variante de diabetes (diabetes insípida; capítulo 39). Un millón de estas personas padece diabetes tipo 1; y el resto presenta diabetes tipo 2. Además, otros 79 millones de personas se han catalogado como «prediabéticas». La prediabetes y la diabetes afectan a individuos de todos los grupos etáreos y con cualquier tipo de vida. La diabetes tiene mayor prevalencia en indios estadounidenses y de Alaska (16,8%), afroamericanos no hispanos (12,6%) y americanos hispanos (11,85%)[1].

La diabetes y el impacto que tiene sobre las fluctuaciones de la glucemia a corto y largo plazos pueden traer consigo distintas complicaciones, que van desde las urgencias médicas agudas hasta la discapacidad y la muerte. La diabetes constituye un factor de riesgo significativo en la cardiopatía

coronaria y el accidente cerebrovascular, y es la causa principal de ceguera y nefropatía crónica, así como una etiología frecuente de amputaciones en las extremidades inferiores[2]. La optimización del control de la glucemia, por medio de distintas intervenciones, minimiza las complicaciones que se relacionan con la diabetes.



CONTROL HORMONAL DEL METABOLISMO DE GLUCOSA, GRASAS Y PROTEÍNAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Indicar las funciones de la glucosa, las grasas y las proteínas en la cobertura de los requerimientos energéticos del organismo.
- Describir las acciones de la insulina en relación con el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas.
- Explicar lo que significa el concepto *hormonas contrarreguladoras* y describir las acciones del glucagón, la adrenalina, la hormona del crecimiento y los glucocorticoides en la regulación de la glucemia.

Metabolismo de glucosa, grasas y proteínas

El organismo utiliza glucosa, ácidos grasos y otras sustancias como combustible para satisfacer sus requerimientos energéticos. Si bien los sistemas respiratorio y circulatorio combinan esfuerzos para proveer al organismo del oxígeno que necesita con fines metabólicos, es el hígado, en conjunto con las hormonas derivadas del páncreas endocrino que controla la provisión de combustible del organismo (figura 50-1).

Metabolismo de la glucosa

La glucosa es una molécula de 6 carbonos. Es un combustible tan eficiente que cuando se metaboliza en presencia de oxígeno se degrada para generar dióxido de carbono y agua. Si bien muchos tejidos y sistemas orgánicos son capaces de utilizar otras formas de combustible como los ácidos grasos y las cetonas, el cerebro y el sistema nervioso dependen casi de manera exclusiva de la glucosa como fuente energética. Puesto que el cerebro no puede sintetizar y almacenar más que una provisión de glucosa que dure unos cuantos minutos,

la función cerebral normal hace necesaria una provisión continua a partir de la circulación. La hipoglucemia intensa y prolongada puede inducir muerte cerebral, e incluso la hipoglucemia moderada puede causar disfunción cerebral sustancial[2].

Los tejidos corporales obtienen la glucosa a partir de la sangre. En las personas sin diabetes las concentraciones preprandiales de la glucosa en la sangre se encuentran bajo regulación estricta entre 70 mg/dl y 100 mg/dl (4,4 a 5 mmol/l)[2]. Después de una comida las concentraciones de glucosa en la sangre se elevan y se secreta insulina en respuesta a este aumento de la glucosa. Alrededor de 2 terceras partes de la glucosa que se ingiere en una comida se retira de la sangre y almacena en el hígado como glucógeno[2]. Entre comidas, el hígado libera glucosa como medio para mantener la glucemia en su intervalo normal.

La glucosa que no se necesita para la obtención de energía se extrae de la sangre y se acumula en forma de glucógeno o se convierte en grasas. Cuando los tejidos como los del hígado y del músculo esquelético se saturan de glucógeno, la glucosa adicional se convierte en ácidos grasos en el hígado y luego se almacena en forma de triglicéridos en los adipocitos. Cuando el valor de la glucemia cae por debajo de lo normal como ocurre entre las comidas, el glucógeno se degrada por medio de un proceso denominado *glucogenólisis*, y se libera glucosa[3]. Si bien el músculo esquelético tiene reservas de glucógeno, carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa, que permite a la glucosa degradarse en grado suficiente para pasar por la membrana celular e ingresar al torrente sanguíneo, por lo que sólo es útil para la célula muscular.

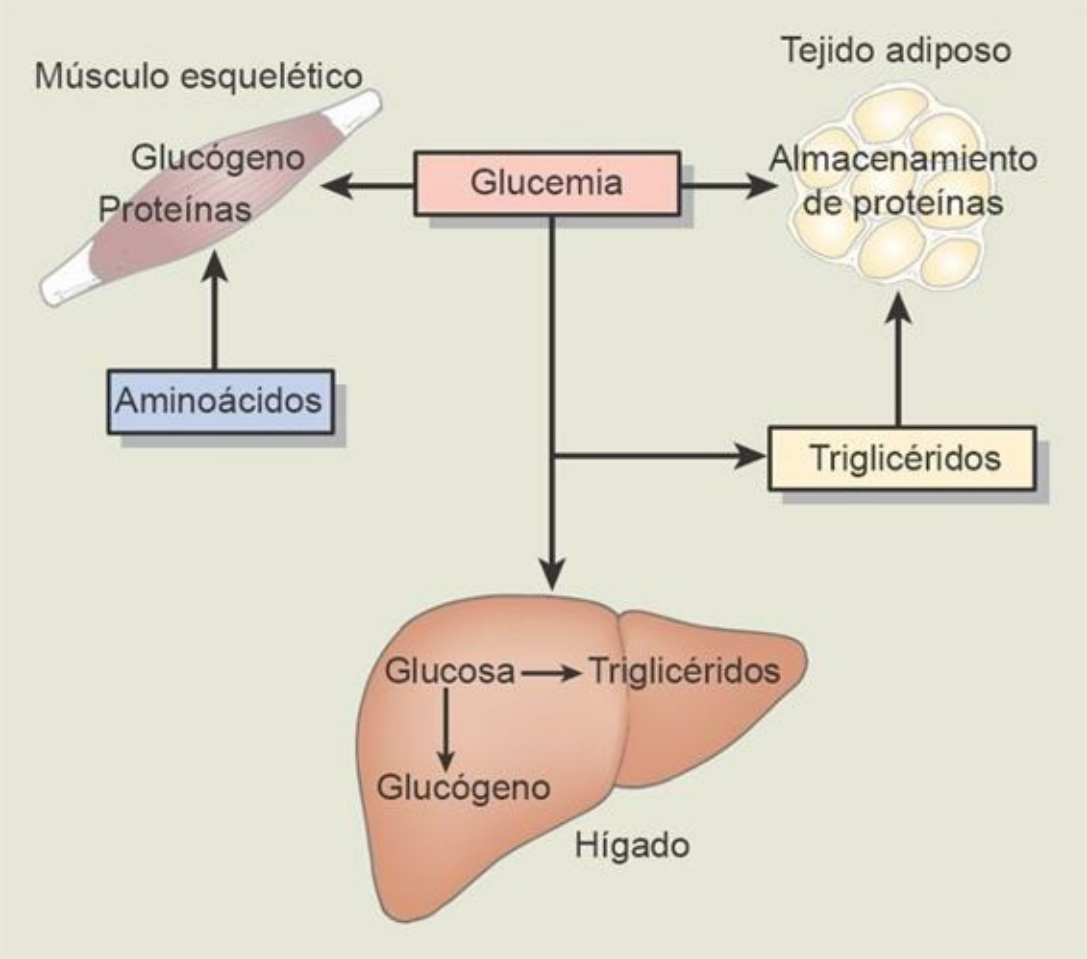


FIGURA 50-1 • Regulación hormonal y hepática de la glucemia.

Además de movilizar sus reservas de glucógeno, el hígado sintetiza glucosa a partir de aminoácidos, glicerol y ácido láctico, en un proceso denominado gluconeogénesis. Esta glucosa puede liberarse en forma directa a la circulación o almacenarse en forma de glucógeno[3].

Metabolismo lipídico

La grasa es la variante más eficiente para el almacenamiento de combustible al proveer 9 kcal/g de energía almacenada, en comparación con 4 kcal/g que aportan los carbohidratos y las proteínas[4]. Las grasas constituyen una porción significativa de la dieta estadounidense tradicional. Por ende, el consumo de las grasas en el organismo para la obtención de energía tiene tanta importancia como el consumo de los carbohidratos. Además, muchos de los carbohidratos que se consumen en la dieta se convierten en triglicéridos para ser almacenados en el tejido adiposo.

Un triglicérido contiene 3 ácidos grasos unidos por una molécula de glicerol. La movilización de los ácidos grasos para ser utilizados como fuente de energía se facilita gracias a la acción de enzimas (lipasas) que degradan a los triglicéridos para obtener una molécula de glicerol y 3 de ácidos grasos[3]. La molécula de glicerol puede ingresar a la vía glucolítica y luego utilizarse junto con la glucosa para generar energía, o puede aprovecharse para producir glucosa. Los ácidos grasos se transportan hacia los tejidos donde se utilizan para la obtención de energía. Casi todas las células corporales, excepto el cerebro, el tejido nervioso y los eritrocitos, pueden utilizar de manera intercambiable los ácidos grasos y la glucosa para la obtención de energía[3]. Si bien muchas células utilizan los ácidos grasos como fuente de combustible, los ácidos grasos no pueden convertirse en la glucosa que requiere el cerebro para la generación de energía.

Gran parte de la degradación inicial de los ácidos grasos tiene lugar en el hígado, en particular cuando se están utilizando cantidades excesivas de estas sustancias para la obtención de energía. El hígado sólo consume una cantidad pequeña de los ácidos grasos para cubrir sus propios requerimientos energéticos; y convierte al resto en cetonas y las libera hacia la sangre. En las situaciones en que se favorece la degradación de las grasas como en la DM y el ayuno, se liberan grandes cantidades de cetonas hacia el torrente sanguíneo. Debido a que las cetonas son ácidos orgánicos, desencadenan cetoacidosis cuando sus concentraciones son excesivas[3].

Metabolismo proteico

Las proteínas son esenciales para la integración de todas las estructuras corporales, lo que incluye a los genes, las enzimas, las estructuras contráctiles del músculo, la matriz del hueso, y la hemoglobina de los eritrocitos[4]. Los aminoácidos son los bloques de construcción de las proteínas. Cantidades significativas de aminoácidos se encuentran presentes en las proteínas corporales. A diferencia de la glucosa y los ácidos grasos, existe sólo una capacidad limitada para el almacenamiento de los aminoácidos excedentes en el organismo. La mayor parte de los aminoácidos almacenados se encuentran integrados a proteínas. Los aminoácidos en exceso necesarios para la síntesis proteica se transforman en ácidos grasos, cetonas o glucosa, y luego se almacenan o consumen como combustible metabólico[4]. Puesto que los ácidos grasos no puede convertirse en glucosa, el organismo debe degradar las proteínas y utilizar los aminoácidos como sustrato principal para la gluconeogénesis durante los períodos en que los requerimientos metabólicos

exceden el consumo de alimentos.

Hormonas reguladoras de la glucosa

El control hormonal de la glucemia reside en gran medida en el páncreas endocrino. El páncreas está constituido por 2 tipos de tejido principales: los acinos y los islotes de Langerhans (figura 50-2). Los acinos secretan jugos digestivos hacia el duodeno, en tanto los islotes de Langerhans liberan hormonas a la sangre[3]. Cada islote está compuesto por células β que secretan insulina y amilina, células α que secretan glucagón, y un número pequeño de células δ que secretan somatostatina[3]. Además, existe por lo menos otro tipo de célula, la célula PP, presente en números bajos en los islotes que secreta una hormona con función incierta denominada *polipéptido pancreático*[3]. Esta hormona menos conocida participa en distintas funciones digestivas y pudiera desempeñar algún papel en la regulación de la conducta alimentaria[3].

Insulina

Si bien se sabe que varias hormonas incrementan la glucemia, la insulina es la única hormona que se sabe tiene un efecto directo para la reducción de las concentraciones de glucosa en la sangre. Las acciones de la insulina son 3:

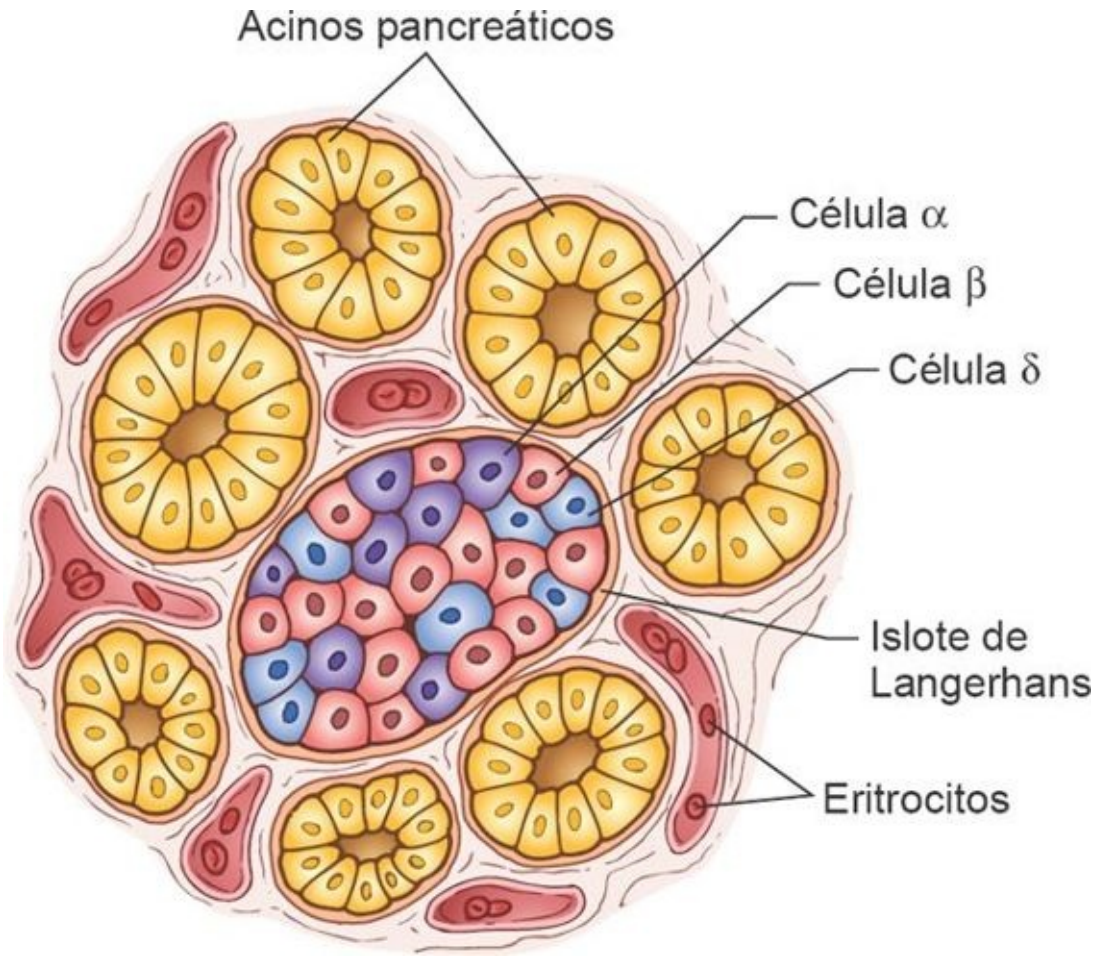


FIGURA 50-2 • Islote de Langerhans del páncreas.

1. Promueve la captación de glucosa en las células blanco y facilita el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.
2. Previene la degradación de las grasas y el glucógeno.

TABLA 50-1 ACCIONES DE LA INSULINA Y EL GLUCAGÓN SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA, LOS LÍPIDOS Y LAS PROTEÍNAS

	INSULINA	GLUCAGÓN
Glucosa		
Transporte de glucosa	Incremento del transporte de la glucosa hacia el interior del músculo esquelético y el tejido adiposo	
Síntesis de glucógeno	Incrementa la síntesis de glucógeno	Promueve la degradación del glucógeno
Gluconeogénesis	Disminuye la gluconeogénesis	Incrementa la gluconeogénesis
Lípidos		
Síntesis de ácidos grasos y triglicéridos	Promueve la síntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos	
Almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo	Incrementa el trasporte de los ácidos grasos hacia el interior de los adipocitos	
	Incrementa la conversión de los ácidos grasos en triglicéridos al aumentar la disponibilidad del fosfato de glicerol por medio del aumento del transporte de la glucosa en los adipocitos	
	Mantiene las reservas lipídicas al inhibir la degradación de los triglicéridos almacenados por la lipasa de los adipocitos	Activa a la lipasa de los adipocitos, lo que incrementa la cantidad de ácidos grasos disponibles para ser utilizados como fuente de energía por el organismo
Proteínas		
Transporte de aminoácidos	Incrementa el transporte activo de los aminoácidos hacia el interior de las células	Incrementa la captación de aminoácidos en los adipocitos y su conversión en glucosa mediante gluconeogénesis
Síntesis de proteínas	Incrementa la síntesis de proteínas al aumentar la transcripción del ARN mensajero y acelerar la síntesis proteica a partir del ARN ribosómico	
Degradación de proteínas	Disminuye la degradación de proteínas al fomentar el consumo de glucosa y ácidos grasos como combustible	

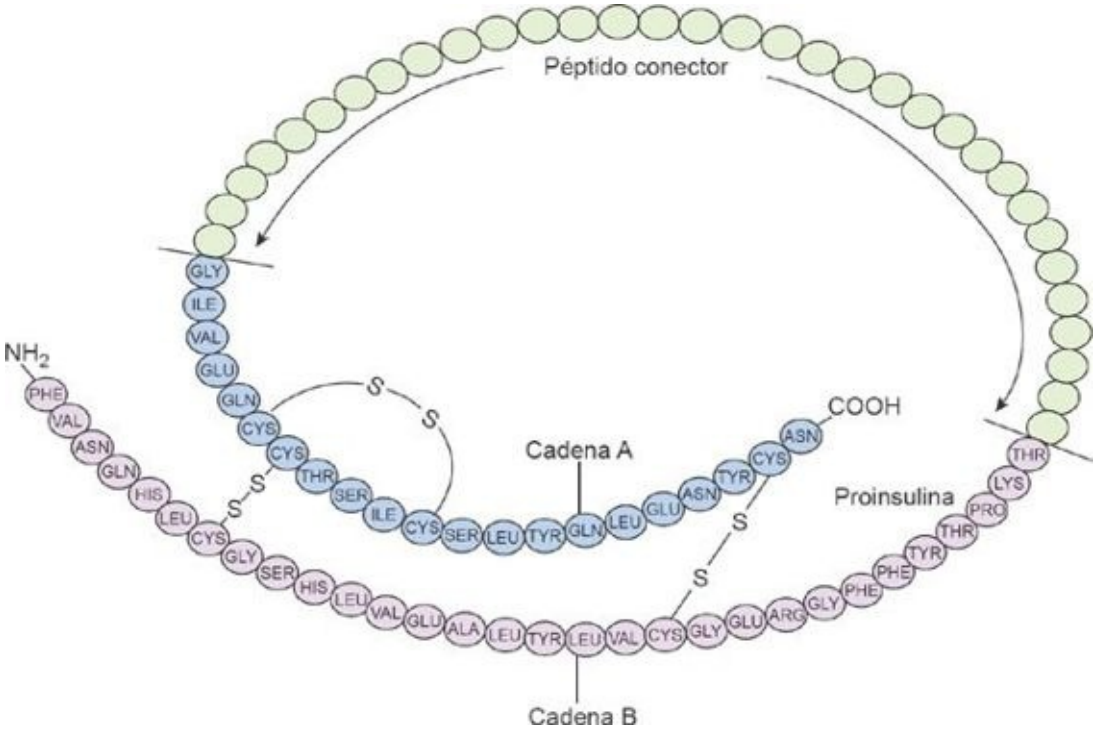


FIGURA 50-3 • Estructura de la proinsulina. Al eliminarse el péptido conector (péptido C), la proinsulina se convierte en insulina.

3. Inhibe la gluconeogénesis e incrementa la síntesis de proteínas (tabla 50-1)[3].

La insulina actúa para promover el almacenamiento de las grasas al incrementar el trasporte de la glucosa hacia el interior de los adipocitos. También facilita la síntesis de triglicéridos a partir de la glucosa en los adipocitos, e inhibe la degradación intracelular de los triglicéridos almacenados. La insulina también bloquea la degradación de las proteínas e incrementa la síntesis de estas sustancias al aumentar el transporte activo de aminoácidos hacia el interior de las células somáticas. La insulina inhibe la gluconeogénesis, o la obtención de glucosa a partir de otras fuentes, en particular los aminoácidos[3]. Cuando existen cantidades suficientes de glucosa e insulina, la degradación de proteínas es mínima debido a que el organismo es capaz de utilizar la glucosa y los ácidos grasos como fuente de combustible. En los niños y los adolescentes la insulina es necesaria para el crecimiento y el desarrollo normales[4].

La forma activa de la insulina está compuesta por 2 cadenas polipeptídicas: una cadena A y una cadena B (figura 50-3). La insulina activa se forma en las células β a partir de una molécula más grande denominada *proinsulina*[3]. La forma activa de la insulina se produce a partir de la modificación de la proinsulina, mediante la escisión de la estructura péptido C que une a las cadenas A y B[3]. Las cadenas de péptido C pueden cuantificarse en el medio clínico y este valor aplicarse para estudiar la función de las células β. Por ejemplo, las personas con diabetes mellitus tipo 2 con función remanente escasa o nula de las células β del páncreas, muestran concentraciones muy bajas o nulas de péptido C en la sangre. Así, estos individuos tienen probabilidad de requerir restitución de insulina como tratamiento.

Las concentraciones de la glucosa en la sangre regulan la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas. Las concentraciones de insulina se incrementan al tiempo que se eleva la glucemia, y disminuyen cuando las concentraciones de glucosa en la sangre disminuyen. La glucosa de la sangre ingresa a la célula β mediante un transportador de glucosa específico (GLUT-2). Es entonces que se fosforila mediante la acción de una enzima denominada *glucocinasa*, para obtener trifosfato de adenosina (ATP), que se requiere para cerrar los canales del potasio y despolarizar a la célula. La despolarización conduce a la apertura de los canales del calcio y la secreción de insulina[3].

La secreción de insulina tras la exposición a la glucosa ocurre con un patrón bifásico y pulsátil con una liberación inicial rápida de insulina

preformada a la que le sigue una liberación más sostenida de insulina recién sintetizada[3]. Después de la exposición a la glucosa, que es un nutrimento secretagogo, ocurre una liberación de primera fase de la insulina preformada almacenada, seguida por una liberación de segunda fase de insulina recién sintetizada. La diabetes puede derivar de una regulación anómala en las pases o una insuficiencia de este proceso (figura 50-4). La insulina que secretan las células β ingresa a la circulación portal y viaja en forma directa al hígado, donde alrededor del 50% se utiliza o degrada. La insulina se une con rapidez a los tejidos periféricos o se destruye en el hígado o los riñones y tiene una vida media aproximada de 15 min una vez que se libera a la circulación general[3]. Para iniciar sus efectos en los tejidos blanco, la insulina se une a un receptor de la membrana.

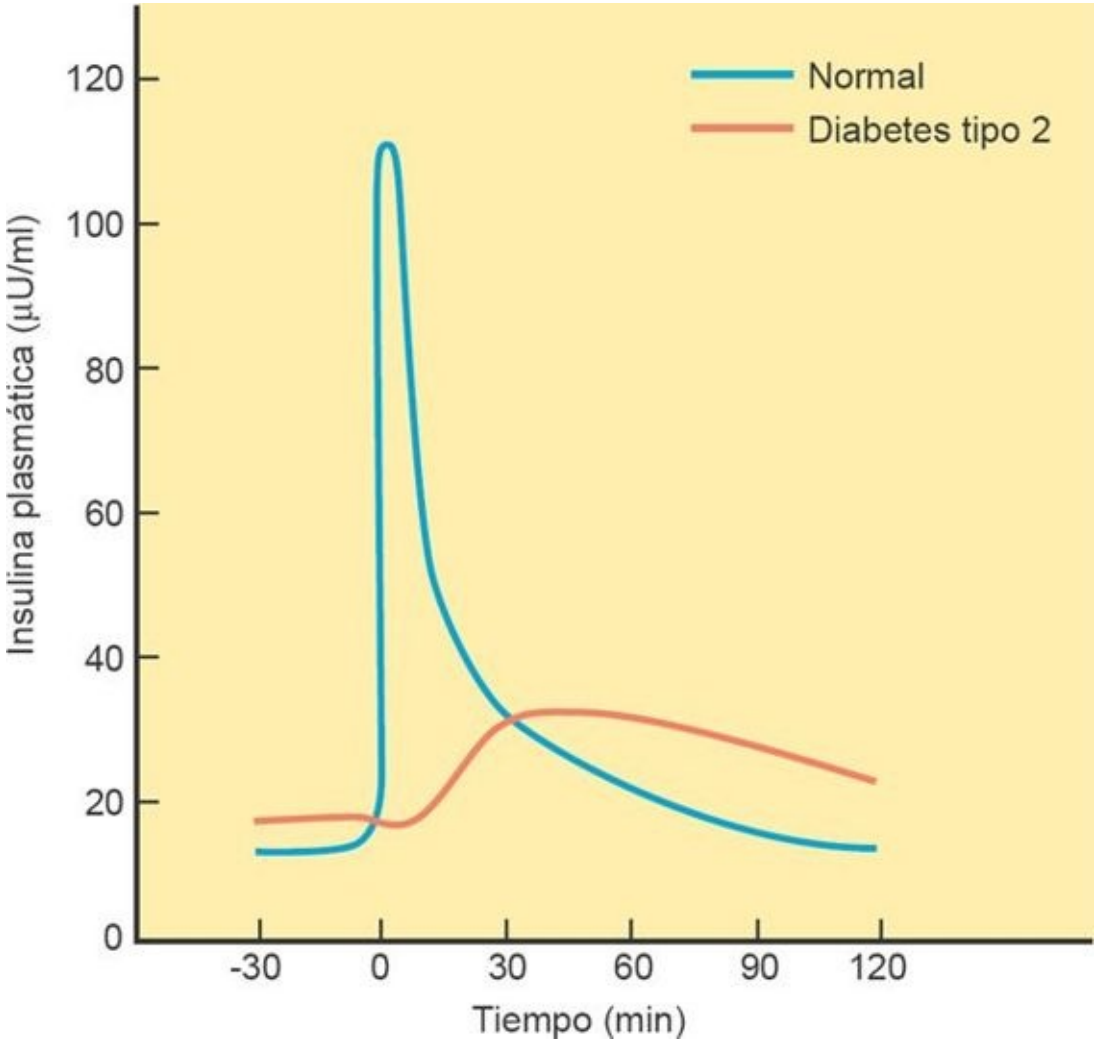


FIGURA 50-4 • Respuesta de la insulina en la diabetes. Patrón característico de la síntesis de insulina en respuesta a un reto con glucosa en personas normales (*azul*) y con diabetes tipo 2 (*rojo*) (de Rubin R.,

Strayer D. S. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1091). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

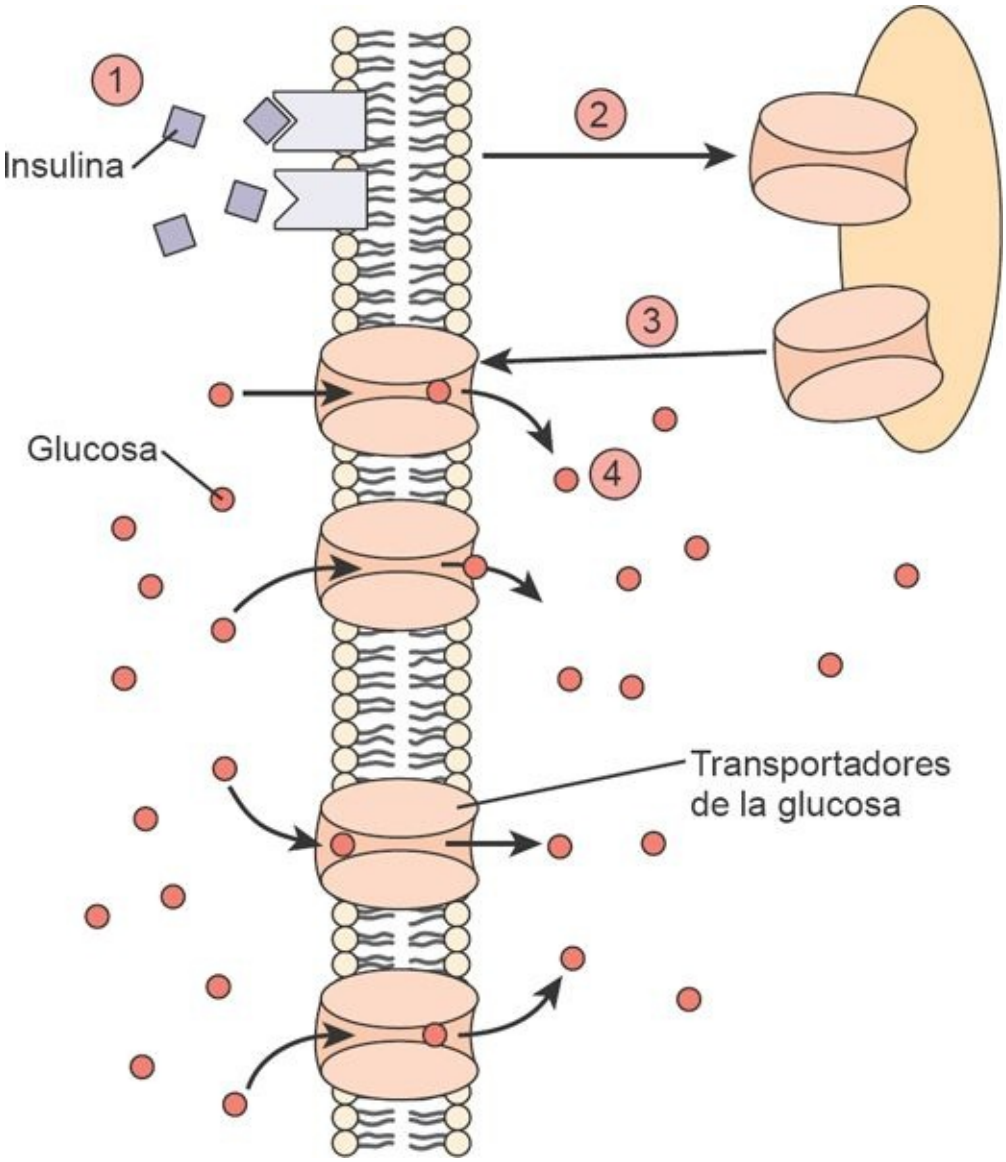


FIGURA 50-5 • Transportador de la glucosa dependiente de insulina (GLUT-4). (*1*) Unión de la insulina al receptor de la hormona en la superficie de la membrana celular, (*2*) generación de una señal intracelular, (*3*) inserción del receptor GLUT-4 en la membrana celular a partir del sitio en que se mantiene inactivo y (*4*) transporte de la glucosa a través de la membrana celular.

Puesto que las membranas celulares son impermeables a la glucosa, una familia de transportadores de glucosa interviene el movimiento de este azúcar desde la sangre hasta el interior de las células[3]. Estos transportadores desplazan la glucosa a través de la membrana celular a una velocidad mayor que la que podría alcanzarse mediante su difusión. Estos transportadores de

glucosa denominados *GLUT-1*, *GLUT-2* y así sucesivamente, tienen una distribución tisular única[3]. Por ejemplo, el GLUT-4 es el transportador de glucosa sensible a la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo (figura 50-5). Se encuentra retenido en el interior de la membrana de estas células y es incapaz de actuar como un transportador para la glucosa hasta que una señal de la insulina lo hace desplazarse desde su sitio inactivo hasta la membrana celular donde facilita el ingreso de la glucosa.

Glucagón

El glucagón, es una molécula polipeptídica sintetizada por las células α de los islotes de Langerhans, mantiene los valores de la glucemia entre las comidas y en los períodos de ayuno[3]. El glucagón viaja por la vena porta hasta el hígado donde ejerce su acción principal. A diferencia de la insulina, el glucagón provoca un incremento de la glucemia (tabla 50-1). El efecto fisiológico principal del glucagón es el incremento de las concentraciones de la glucosa en el plasma. El efecto más radical del glucagón es su capacidad para dar inicio a la *glucogenólisis*, o la degradación del glucógeno hepático como medio para incrementar la glucemia en cuestión de minutos. El glucagón también aumenta el trasporte de aminoácidos hacia el hígado y estimula su conversión en glucosa, que es un proceso denominado *gluconeogénesis*[3]. Debido a que las reservas hepáticas de glucógeno son limitadas, la gluconeogénesis es importante para el mantenimiento de las concentraciones de la glucosa en la sangre en el transcurso del tiempo.

Al igual que la insulina, la secreción del glucagón se regula con base en la glucemia. Una disminución de la concentración de la glucosa en la sangre hasta el grado de la hipoglucemia que genera un incremento inmediato de la secreción de glucagón, en tanto un aumento de la glucosa en la sangre hasta un nivel de hiperglucemia genera una reducción de la secreción del glucagon[3]. Las concentraciones de glucagón también aumentan durante el ejercicio extenuante como medio para prevenir una disminución de la glucemia.

Amilina, somatostatina y hormonas derivadas del intestino

El polipéptido amiloide de los islotes, o *amilina*, es una hormona que secretan las células β del páncreas junto con la insulina y el péptido C. Las concentraciones plasmáticas de la amilina aumentan después de una comida o de una infusión de glucosa[3]. La amilina parece actuar junto con la insulina para regular las concentraciones de la glucosa en el torrente sanguíneo al suprimir la secreción posprandial de glucagón y reducir la velocidad del vaciamiento

gástrico[3].

La *somatostatina* es una hormona polipeptídica que sólo contiene 14 aminoácidos y tiene acción local en los islotes de Langerhans. Las comidas ricas en grasas, en carbohidratos y en particular en proteínas, estimulan la liberación de la somatostatina; y la insulina inhibe su liberación. La somatostatina también reduce la actividad intestinal tras la ingestión de los alimentos. La contribución que hace la somatostatina a la liberación de insulina y glucagón no se encuentra bien establecida, y la regulación de la liberación de esta hormona ha probado ser difícil de estudiar por efecto del número bajo de células del islote que la sintetizan[3].

Se han identificado varias *hormonas derivadas del intestino* que cuentan con lo que se denomina *efecto de incretina*, que implica un incremento en la liberación de insulina después de una carga oral de nutrimentos[2,3,5]. Esto sugiere que los factores derivados del intestino pueden estimular la secreción de insulina después de una comida con predominio de carbohidratos. El efecto de la incretina genera alrededor del 50% de la secreción de insulina tras una comida y por ende desempeña un papel prominente en el metabolismo posprandial[6]. Estas hormonas con efecto de incretina han constituido el centro de la investigación en los años recientes, y los medicamentos derivados de la incretina han mostrado tener efectos benéficos como la mejoría del control de la glucemia, el fomento de la saciedad, el retraso del vaciamiento gástrico y la pérdida ponderal[6].

Hormonas contrarreguladoras

Otras hormonas que pueden afectar la glucemia son las catecolaminas, la hormona del crecimiento y los glucocorticoides. Estas hormonas junto con el glucagón se denominan en ocasiones *hormonas contrarreguladoras*, puesto que contrarrestan las funciones de almacenamiento de la insulina para la regulación de las concentraciones de la glucosa en la sangre durante los períodos de ayuno, ejercicio y otras situaciones que limitan el consumo de glucosa o depletan sus reservas.

Adrenalina. La *adrenalina* que deriva de la médula suprarrenal ayuda a mantener las concentraciones de la glucosa en la sangre durante los períodos de estrés[3]. La adrenalina, una catecolamina, es una inductora potente de la glucogenólisis en el hígado que hace que grandes cantidades de glucosa se liberen a la sangre[3]. También inhibe la liberación de la insulina a partir de las células β y con ello reduce el desplazamiento de la glucosa hacia el interior de

los miocitos, mientras que al mismo tiempo incrementa la degradación de las reservas musculares de glucógeno[3]. No obstante, la glucosa que se libera a partir del glucógeno muscular no puede liberarse a la sangre, la movilización de estas reservas para su utilización en el músculo permite reservar la glucosa de la sangre para que sea utilizada por otros tejidos como el cerebro y el sistema nervioso[4]. La adrenalina también tiene un efecto lipolítico directo sobre las células adiposas de manera que incrementa la movilización de los ácidos grasos para utilizarse como fuente de energía. El efecto hiperglucemiante que tiene la adrenalina también es un mecanismo homeostático importante durante los períodos de hipoglucemia[2].

Hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento tiene muchos efectos metabólicos. Aumenta la síntesis de proteínas en todas las células del organismo, moviliza los ácidos grasos a partir del tejido adiposo, y antagoniza los efectos de la insulina. El efecto fisiológico más importante de la hormona del crecimiento es la estimulación del crecimiento longitudinal, mediante el incremento de la formación de hueso y cartílago nuevos[3]. La secreción de la hormona del crecimiento se inhibe por medio de la insulina y del aumento de las concentraciones de la glucosa en la sangre. Durante los períodos de ayuno cuando caen tanto las concentraciones de glucosa en la sangre como la secreción de insulina, las concentraciones de la hormona del crecimiento se elevan. El ejercicio como correr y andar en bicicleta, y distintas condiciones de estrés, como la anestesia, la fiebre y el traumatismo, aumentan las concentraciones de la hormona del crecimiento. La hipersecreción crónica de la hormona del crecimiento como en el caso de la acromegalia, puede inducir intolerancia a la glucosa y desarrollo de DM[3]. La síntesis de la hormona del crecimiento es pulsátil y sus niveles circulantes aumentan durante la niñez, alcanzan un máximo durante la pubertad y disminuyen con el envejecimiento[3].

Hormonas glucocorticoides. Las hormonas glucocorticoides que se sintetizan en la corteza suprarrenal junto con otras hormonas corticoesteroides son críticas para la sobrevivencia durante los períodos de ayuno e inanición. Estimulan la gluconeogénesis hepática y generan un aumento de la síntesis hepática de glucosa[3]. El papel principal de estas hormonas es aumentar la glucosa en la sangre. Los glucocorticoides también modulan la respuesta inmunitaria y ejercen una respuesta antiinflamatoria general[5]. El consumo de glucocorticoides sintéticos como la prednisona, es un tratamiento común para los trastornos inflamatorios, que tiene impacto subsecuente sobre las

concentraciones de la glucosa en la sangre.

Existen varias hormonas esteroideas con actividad glucocorticoide. La más importante entre ellas es el cortisol, que genera alrededor del 95% de toda la actividad glucocorticoide. Casi cualquier tipo de estrés, ya sea físico o emocional, determina un incremento inmediato de la secreción de hormona adrenocorticotrópica (HACT) a partir del lóbulo anterior de la hipófisis, al que sigue pocos minutos después un gran aumento de la secreción de cortisol a partir de la glándula suprarrenal[3]. La hipoglucemia es un estímulo potente para la secreción del cortisol[3].

EN RESUMEN

El organismo utiliza la glucosa, los ácidos grasos y otras sustancias como combustible para satisfacer sus requerimientos energéticos. Los tejidos corporales, entre otros el cerebro, que dependen de manera exclusiva de la glucosa para generar su energía, obtienen la glucosa a partir de la sangre. El hígado almacena el exceso de glucosa en forma de glucógeno y recurre a la gluconeogénesis para convertir los aminoácidos, también el lactato y el glicerol en glucosa durante el ayuno o en los períodos en que el consumo de glucosa no mantiene el

paso de la demanda. Las concentraciones de la glucosa en la sangre reflejan la diferencia que existe entre la cantidad de glucosa que se libera hacia la circulación a partir del hígado y la cantidad de glucosa que los tejidos corporales retiran de la sangre. Las grasas, que sirven como una fuente de combustible eficiente para el organismo se almacenan en el tejido adiposo a manera de triglicéridos, constituidos por 3 ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol. En las situaciones en que se favorece la degradación de las grasas, como el ayuno o la DM, los triglicéridos en el tejido adiposo se degradan y los ácidos grasos se utilizan como combustible o se transportan al hígado donde se convierten en cetonas. Las proteínas, que están constituidas por aminoácidos son esenciales para la formación de todas las estructuras corporales. A diferencia de la glucosa y los ácidos grasos, existe sólo una posibilidad limitada de almacenamiento para los

aminoácidos excesivos en el organismo. Debido a que los ácidos grasos no pueden convertirse en glucosa, el organismo debe degradar las proteínas y utilizar los aminoácidos para la gluconeogénesis.

El metabolismo energético se encuentra controlado por distintas hormonas, entre otras insulina, glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y los glucocorticoides. De estas hormonas sólo la insulina genera un efecto de reducción de la glucemia. La acción de disminución de la glucosa en la sangre de la insulina deriva de su capacidad para aumentar el trasporte de la glucosa hacia el interior de las células somáticas, y de limitar la síntesis hepática de glucosa y su liberación hacia el torrente sanguíneo. La insulina también tiene el efecto de disminuir la lipólisis y el consumo de grasas como fuente de energía. Otras hormonas—glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y los glucocorticoides—mantienen o incrementan las concentraciones de la

glucosa en la sangre y se denominan *hormonas contrarreguladoras*. El glucagón y la adrenalina promueven la glucogenólisis. El glucagón y los glucocorticoides incrementan la gluconeogénesis. La hormona del crecimiento disminuye el consumo periférico de la glucosa. La adrenalina y el glucagón también aumentan el consumo de grasas para la obtención de energía, mediante el aumento de la liberación de ácidos grasos a partir de los adipocitos.

DIABETES MELLITUS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar las características distintivas de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 y citar los criterios para el diagnóstico de la diabetes gestacional.
- Definir el síndrome metabólico y describir su relación con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.
- Describir las acciones de reducción de la glucosa en la sangre de los fármacos hipoglucemiantes que se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- Nombrar y describir los tipos de insulina (de acuerdo con la duración de su acción).

La diabetes mellitus (DM) hace referencia a un grupo de trastornos

metabólicos que comparten la característica de la hiperglucemia[7]. Antes del descubrimiento de la insulina, en la década de los 20, la DM era una enfermedad mortal. La incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementado en forma radical durante el último siglo, y seguirá aumentando en Estados Unidos ante la prevalencia creciente de la obesidad, el envejecimiento de la población, la disminución de la mortalidad y el crecimiento de las poblaciones minoritarias. La DM es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, que deriva de un desequilibrio entre la disponibilidad y los requerimientos de insulina. Los factores que contribuyen al desequilibrio incluyen la reducción de la secreción de la insulina, la disminución del empleo de la glucosa, y el aumento de la síntesis de glucosa[7]. Una persona con DM no controlada es incapaz de transportar la glucosa hacia el interior de las células adiposas y musculares. Como consecuencia las células del organismo sufren inanición, y se incrementa la degradación de las grasas y las proteínas para obtener combustibles alternativos.

RECUADRO 50-1

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICAS DE LA DIABETES MELLITUS

Diabetes tipo 1 (destrucción de células β, insuficiencia absoluta de insulina)
- A. De mediación inmunitaria.
- B. Idiopática.

Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina con insuficiencia relativa de la hormona)

Otros tipos específicos
- – Defectos genéticos de la función de las células β (p. ej., diabetes juvenil de inicio en la madurez).
- – Defectos genéticos que afectan la acción de la insulina (p. ej., resistencia tipo A a la insulina).
- – Trastornos del páncreas exocrino.
- – Endocrinopatías (p. ej., enfermedad de Cushing, acromegalia).
- – Inducida por fármacos o químicos (p. ej., glucocorticoides).
- – Infecciones (p. ej., citomegalovirus, virus de la rubéola).

– Otros síndromes genéticos (p. ej., síndrome de Turner syndrome, síndrome de Dawn).

Diabetes mellitus gestacional

Adaptada de American Diabetes Association (2011) y Rubin R., Strayer D. S. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1088). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, tabla 22-3.

Clasificación y etiología

Si bien la DM es sin duda un trastorno de la disponibilidad de insulina, no se trata de una sola enfermedad. El Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus desarrolló un sistema revisado para la clasificación de la diabetes en 1997 (recuadro 50-1)[7]. Las 2 categorías amplias de la DM son la tipo 1 y la tipo 2. A la diabetes tipo 2 corresponden en la actualidad alrededor del 90% al 95% de los casos de diabetes. Otras categorías de DM son la diabetes gestacional (DMG; es decir, diabetes que se desarrolla durante el embarazo) y otros tipos específicos de diabetes, de los cuales muchos son secundarios a otras afecciones (p. ej., síndrome de Cushing, acromegalia, pancreatitis)[7].

TABLA 50-2 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES POR MEDIO DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA PREPRANDIAL Y LA PTOG

PRUEBA	NORMOGLUCEMIA	AGP†	IG†‡	DM‡
GPP	<100 mg/dl (5,6 mmol/l)	100 mg/dl a 125 mg/dl (5,6 a 6,9 mmol/l)		≥126 mg/dl (7,0 mmol/l)
PTOG de 2 h§	<140 mg/dl (7,8 mmol/l)		140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Otras				Síntomas de DM y glucosa plasmática al azar ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)

*El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante por lo menos 8 h.
†AGP e IG son condiciones que definen la prediabetes y pueden presentarse aisladas o juntas en un mismo individuo.
‡En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse mediante la repetición de las pruebas en un día distinto.
§PTOG con cuantificación de la glucosa en plasma o suero venoso a las 2 h, después de una carga de 75 g de carbohidratos.
GPP, glucosa plasmática en ayuno; AGP, anomalías de la glucemia preprandial; IG, intolerancia a la glucosa; PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa; DM, diabetes mellitus.
Desarrollada a partir de los datos de los American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 36 (Suppl. 1), S11–S66.

RECUADRO 50-2

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

1. HbA_{1c}*≥6,5%.

o

2. GPP ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l). El ayuno se define como la ausencia de consumo calórico durante por lo menos 8 h.

o

3. Glucemia plasmática a las 2 h en una PTOG ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l).

o

4. En una persona con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, cuantificación aleatoria de glucemia en plasma ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l).

En el caso de la ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1 y 2 deben ser confirmados por pruebas repetidas.
HbA1c, hemoglobina A1c; PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa.
Adaptada de American Diabetes Association (2011) y de Rubin R., Strayer D. S. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6α ed., p. 1089). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, tabla 22-4.

El sistema de clasificación revisado incluye también un sistema para el diagnóstico de la DM con base en las fases de la intolerancia a la glucosa (tabla 50-2)[7]. Los criterios revisados reconocen a un grupo de personas cuyas concentraciones de glucosa, que aunque no cubren los criterios para la diabetes, son demasiado altas para considerarse normales[8]. Estos individuos que en conjunto se considera padecen *prediabetes*, *incluye a las personas con intolerancia a la glucosa* (IG), y con *anomalías de la glucemia preprandial* (AGP). Una glucosa plasmática preprandial (GPP) menor de 100 mg/dl (5,5 mmol/l) o una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de 2 h con un resultado inferior a 140 mg/dl se consideran normales. La IG corresponde a cuantificaciones anómalas de la glucosa en el plasma (140 mg/dl a 199 mg/dl [7,8 a 11 mmol/l]) 2 h después de recibir en promedio una carga oral de glucosa de 75 g[8]. La AGP se define por una elevación de la concentración de la GPP (100 mg/dl a 125 mg/dl [5,6 mmol/l a 6,9 mmol/l]). Las categorías de IG e AGP (es decir, prediabetes) se relacionan con un aumento del riesgo de cardiopatía ateroesclerótica y de progresión a diabetes mellitus tipo 2[8]. En tanto la IG y la AGP tienen tasas distintas de evolución a diabetes como consecuencia de sus mecanismos fisiopatológicos. Los criterios que se muestran en el recuadro 50-2 se utilizan para confirmar el diagnóstico en las personas con prediabetes. Las intervenciones que se aplican en los individuos

con prediabetes, como la reducción calórica, el incremento de la actividad física y la pérdida ponderal, resultan benéficas para disminuir el riesgo de desarrollo de la enfermedad[8].

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas[8]. La diabetes tipo 1 puede subdividirse en 2 variedades: diabetes tipo 1A de mediación inmunitaria y diabetes tipo 1B idiopática (sin correlación inmunitaria). En Estados Unidos y Europa alrededor del 90% al 95% de las personas con diabetes tipo 1 padece diabetes tipo 1A de mediación inmunitaria. El desarrollo de la diabetes tipo 1B es menos común y no parece tener un componente autoinmunitario[7]. Desde la perspectiva terapéutica no se diferencian las variedades de la diabetes tipo 1.

Diabetes mellitus tipo 1A de mediación inmunitaria. La diabetes tipo 1A, que se denomina con frecuencia tan sólo como diabetes tipo 1, se caracteriza por la destrucción de mediación inmunitaria de las células β[8]. Este tipo de diabetes, denominada antes *diabetes juvenil*, ocurre las más de las veces en individuos jóvenes pero puede presentarse a cualquier edad[9]. La velocidad de destrucción de las células β es bastante variable, siendo rápida en algunos individuos y lenta en otros. La variante con progresión rápida se observa con frecuencia en niños pero también puede desarrollarse en adultos. La variante de progresión lenta suele ocurrir en adultos y en ocasiones se denomina diabetes *autoinmunitaria latente del adulto* (DALA).

La diabetes tipo 1 es un trastorno metabólico que se caracteriza por una carencia absoluta de insulina, una elevación de la glucemia, y una degradación de las grasas y las proteínas corporales[9]. La carencia absoluta de insulina en personas con diabetes tipo 1 implica que tienen una tendencia particular al desarrollo de cetoacidosis. Una de las acciones de la insulina es la inhibición de la lipólisis (es decir, la degradación de las grasas) y la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a partir de los adipocitos[7]. En la ausencia de insulina se desarrolla cetosis, cuando estos ácidos grasos se liberan a partir de los adipocitos y se convierten en cetonas en el hígado. Por efecto de la pérdida de la respuesta a la insulina, *todos los pacientes con diabetes tipo 1A requieren restitución con insulina exógena* para revertir el estado catabólico, controlar los niveles de glucemia y prevenir la cetosis[9].

Se piensa que la diabetes tipo 1A es un trastorno autoinmunitario que deriva de una predisposición genética (es decir, genes diabetogénicos), un

suceso desencadenante ambiental como una infección, y una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T contra algún antígeno de la célula β. La susceptibilidad a la diabetes tipo 1A implica a genes múltiples. El gen de mayor susceptibilidad para la diabetes tipo 1A se ubica en la región de los antígenos leucocitarios humanos (ALM) del cromosoma 6[7]. Gran parte de la evidencia se concentra en los genes hereditarios del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6 que codifican los ALM. Si bien el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 es 10 veces mayor en parientes de individuos con el trastorno, el riesgo general es más bien bajo. Alrededor del 3% al 4% de los niños desarrolla diabetes tipo 1 cuando un progenitor padece la enfermedad[9]. Los autoanticuerpos de la diabetes se han utilizado para predecir el riesgo de diabetes tipo 1 y para clasificar a las personas con DM que cuentan con un proceso destructivo de mediación inmunitaria de las células β[10].

Es posible la existencia de autoanticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1A varios años antes del desarrollo de hiperglucemia. Existen 2 tipos principales de autoanticuerpos: autoanticuerpos contra insulina (AAI) y autoanticuerpos contra las células del islote, y anticuerpos dirigidos contra otros antígenos del islote, lo que incluye a la descarboxilasa del ácido glutámico (DAG) y la fosfatasa de la tirosina de las proteínas IA-2[9]. Las pruebas para detección de anticuerpos contra DAG o IA-2, y para AAI mediante el empleo de ensayos de radioenlace sensibles permite identificar más del 85% de los casos de diabetes tipo 1, nuevos o a futuro[10]. La aparición de AAI puede preceder a la de los anticuerpos contra DAG o IA-2, y los AAI pueden ser los únicos anticuerpos detectados en el momento del diagnóstico en niños pequeños[10]. Estas personas también pueden padecer otros trastornos autoinmunitarios, como enfermedad de Graves, artritis reumatoide y enfermedad de Addison. La investigación continúa para identificar el papel de los autoanticuerpos de la diabetes en las intervenciones futuras para la diabetes tipo 1.

El hecho de que se sospeche que la diabetes tipo 1 deriva de una interacción entre factores genéticos y ambientales condujo a investigar estrategias dirigidas a la prevención y el control temprano de la enfermedad. Estas estrategias incluyen la identificación de personas con susceptibilidad genética y la intervención temprana en individuos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1. Una vez que se establece el diagnóstico de diabetes tipo 1, existe con frecuencia un período breve de regeneración de las células β, durante el cual desaparecen los síntomas de la diabetes y disminuye la

necesidad de las inyecciones de insulina, o bien se anula. A esta fase en ocasiones se le denomina período de la *luna de miel*. Las intervenciones inmunitarias (inmunomodulación) diseñadas para interrumpir la destrucción de las células β antes del desarrollo de la diabetes tipo 1 se están investigando en varios estudios clínicos[6]. Desafortunadamente ninguna de las intervenciones analizadas hasta la fecha ha demostrado utilidad clínica real[6].



En el caso de estudio introductorio de la unidad se presentó a Emily Toronto, una niña de 7 años de edad con diagnóstico de diabetes tipo 1. Emily presentaba síntomas clásicos de hiperglucemia intensa, deshidratación asociada (diuresis osmótica) y acidosis metabólica. Debido a que tenía riesgo de diabetes por efecto de sus antecedentes familiares pudiera habérsele sometido a estudios para detectar la presencia de autoanticuerpos de diabetes. De manera independiente a si Emily padece diabetes tipo 1A o tipo 1B, su tratamiento agudo o crónico es el mismo. El manejo de sus necesidades agudas se analizará en mayor detalle en la sección sobre cetoacidosis diabética (CD).

Diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico

La diabetes tipo 2 es responsable de la mayor parte de los casos de diabetes, alrededor del 90% al 95%[1]. Se trata de una condición heterogénea que describe la presencia de hiperglucemia asociada a una insuficiencia relativa de insulina. No ocurre una destrucción autoinmunitaria de las células β. Si bien muchos individuos con diabetes tipo 2 son adultos y presentan sobrepeso, las tendencias recientes indican que la diabetes tipo 2 se ha convertido en una afección más frecuente en adolescentes y niños obesos[7]. De igual manera, las personas con diabetes tipo 2 con el tiempo pueden requerir insulina. Por lo tanto, los términos previos relacionados con la diabetes tipo 2, como *diabetes de inicio en el adulto y diabetes no dependiente de insulina*, pueden generar confusión y por ende resultan obsoletos[7].

La diabetes tipo 2 tiene un componente genético fuerte. Se ha implicado a distintos factores genéticos y patogénicos adquiridos en la disfunción progresiva de las células β en personas con prediabetes y diabetes tipo 2. En las personas con un progenitor con diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de desarrollar el padecimiento. Si los 2 progenitores padecen el trastorno, el riesgo se aproxima al 40%[9]. No obstante una predisposición familiar intensa, la genética de la diabetes tipo 2 aún se encuentra mal definida. La investigación

en el campo de la diabetes tipo 2 ha identificado alteraciones genéticas relacionadas con secreciones anómalas de insulina, pero estos estudios continúan[9].

Las anomalías metabólicas que conducen a la diabetes tipo 2 incluyen:

1. Resistencia a la insulina.
2. Anomalías de la secreción de insulina a partir de las células β del páncreas.
3. Aumento de la síntesis de glucosa en el hígado (figura 50-6)[6, 7].

En contraste con la diabetes tipo 1, en que existe una insuficiencia *absoluta* de insulina, los individuos con diabetes tipo 2 pueden tener concentraciones altas, normales o bajas de insulina. La resistencia a la insulina consiste en la disminución de la capacidad de la hormona para actuar de manera efectiva sobre los tejidos blanco, en particular el músculo, el hígado y el tejido adiposo. Es la característica predominante de la diabetes tipo 2 y deriva de una combinación de factores, como la susceptibilidad genética y la obesidad[9]. En la tabla 50-3 se comparan las características de la diabetes tipo 1 y tipo 2.

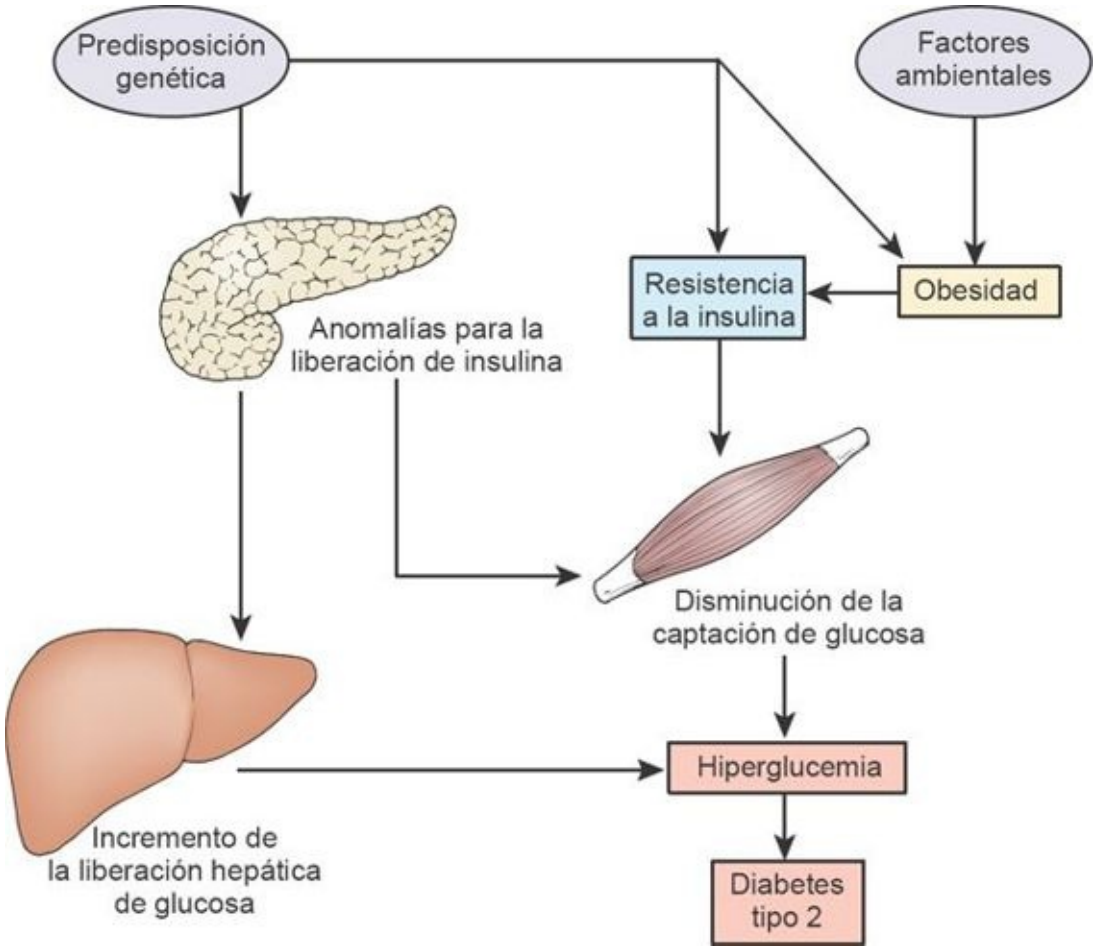


FIGURA 50-6 • Patogénesis de la DM tipo 2.

TABLA 50-3 COMPARACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y LA TIPO 2

	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2
Edad de inicio	Por lo general antes de los 20 años	Por lo general después de los 30 años
Tipo de inicio	Abrupto; sintomático (poliuria, polidipsia, deshidratación), con frecuencia con cetoacidosis grave	Gradual; suele ser sutil; muchas veces asintomático
Peso corporal usual	Normal; es frecuente una pérdida reciente de peso	Sobrepeso
Antecedentes familiares	<20%	>60%
Gemelos monocigóticos	Concordancia del 50%	Concordancia del 90%
Asociación con el ALH	+	No
Lesiones del islote	Tempranas: inflamación Tardías: atrofia y fibrosis	Tardías: fibrosis, amiloide
Masa de células β	Reducción intensa	Normal o reducción leve
Concentración de insulina circulante	Reducción intensa	Normal o elevada
Manejo clínico	Requerimiento absoluto de insulina	Por lo general, no se requiere insulina al inicio; es posible que se requieran complementos de insulina en fases posteriores; la pérdida ponderal de manera característica mejora la condición

ALH, antígeno leucocitario humano.

Al inicio, la resistencia a la insulina promueve un aumento de la secreción

de la hormona sube con frecuencia y hasta un nivel de hiperinsulinemia modesta, al tiempo que las células β intentan mantener la concentración normal de la glucosa en la sangre. Al pasar el tiempo el aumento de la demanda para la secreción de insulina conduce al agotamiento y al fallo de las células β[9]. Esto trae como consecuencia una elevación de las concentraciones preprandiales de glucosa en sangre y con el tiempo un aumento de la síntesis de glucosa en el hígado. Puesto que los individuos con diabetes tipo 2 no tienen una insuficiencia absoluta de insulina, tienen menos tendencia a la cetoacidosis en comparación con los pacientes con diabetes tipo 1[12].

En el estado basal, la resistencia hepática a la insulina se manifiesta por la sobreproducción de glucosa, no obstante la presencia de hiperinsulinemia preprandial, siendo la velocidad de síntesis de glucosa el determinante principal de la elevación de la GPP en personas con diabetes tipo 2[9, 12]. Si bien la resistencia a la insulina identificada en individuos con diabetes tipo 2 puede derivar de distintos factores, muestra una asociación intensa con la obesidad y la inactividad física[12].

Las causas específicas de la disfunción de las células β no son claras, pero parecen incluir una disminución inicial de la masa de células β relacionada con factores genéticos o prenatales (p. ej., retraso del crecimiento intrauterino), incremento de la apoptosis o disminución de la regeneración de las células β, agotamiento de las células β por resistencia crónica a la insulina, glucotoxicidad (es decir, desensibilización de las células β por toxicidad inducida por glucosa), lipotoxicidad (es decir, efectos tóxicos de los lípidos sobre las células β), y deposito amiloide u otras condiciones que tienen potencial de disminuir la masa de células β[2, 9].

RECUADRO 50-3

HALLAZGOS CONCURRENTES Y FRECUENTES EN PERSONAS CON RESISTENCIA A LA INSULINA O SÍNDROME METABÓLICO

Signos clínicos

- Obesidad central (región superior del cuerpo) con aumento del perímetro abdominal.
- Acantosis nigricans (cambios cutáneos con hiperpigmentación e hipertrofia).

Anomalías de laboratorio

- Elevación de la glucemia preprandial, posprandial o ambas.
- Resistencia a la insulina con hiperinsulinemia.
- Dislipidemia con incremento de triglicéridos y disminución del colesterol en LAD.
- Anomalías de la trombólisis.
- Hiperuricemia.
- Disfunción endotelial y del músculo liso vascular.
- Albuminuria.

Afecciones comórbidas

- Hipertensión.
- Ateroesclerosis.
- Hiperandrogenismo con síndrome de ovario poliquístico.

De Rubin R., Strayer D. S. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6$^{\alpha}$ ed., p. 1089). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, tabla 22-3.

Resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Existe evidencia creciente que sugiere que la resistencia a la insulina no sólo contribuye a la hiperglucemia en los individuos con diabetes tipo 2, sino que pudiera desempeñar algún papel sobre otras anomalías metabólicas[13]. Éstas incluyen obesidad, concentraciones plasmáticas altas de triglicéridos y bajas de lipoproteínas de alta densidad (LAD), hipertensión, inflamación sistémica (según lo revelan la proteína C reactiva [PCR] y otros mediadores), fibrinólisis anómala, anomalías funcionales del endotelio vascular y enfermedad macrovascular (enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y periférica)[13]. Esta constelación de anomalías se denomina con frecuencia *síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X* o, el concepto preferido, *síndrome metabólico*[13]. Los signos clínicos, las anomalías de laboratorio y las afecciones relacionadas que se asocian a este síndrome se describen en el recuadro 50-3. La resistencia a la insulina y el aumento del riesgo de

desarrollo de diabetes tipo 2 también se identifican en mujeres con síndrome de ovario poliquístico[9].

Un factor importante en los individuos con síndrome metabólico que conduce a la diabetes tipo 2 es la obesidad[8, 13]. Alrededor del 80% al 90% de las personas con diabetes tipo 2 presenta sobrepeso[1, 12]. Los individuos obesos muestran aumento de la resistencia a la acción de la insulina y compromiso de la supresión de la síntesis hepática de glucosa, lo que da origen tanto a hiperglucemia como a hiperinsulinemia[14]. El tipo de obesidad es una consideración relevante para el desarrollo de la diabetes tipo 2. Se ha encontrado que los individuos con obesidad de la porción superior del cuerpo (o central) tienen un riesgo más alto de desarrollar diabetes tipo 2 y trastornos metabólicos que aquéllos con obesidad en la región inferior del cuerpo (o periférica)[3]. El perímetro abdominal y la relación abdomen-cadera (RAC), que son medidas sustitutivas de la obesidad central, han demostrado una correlación adecuada con la resistencia a la insulina[12]. Para su manejo, debe incorporarse al plan terapéutico la pérdida ponderal, con una reducción inicial del 5% al 10% del peso corporal, así como la atención de la diabetes y de las anomalías metabólicas relacionadas.

Se postula la teoría de que la resistencia a la insulina y el aumento de la síntesis de glucosa en las personas obesas con diabetes tipo 2 pudieran derivar de un aumento de la concentración de los AGL[3, 7]. Esto tiene varias consecuencias:

1. La elevación excesiva y crónica de los AGL puede inducir disfunción de las células β (lipotoxicidad).
2. Los AGL actúan sobre los tejidos periféricos para inducir resistencia a la insulina y subutilización de la glucosa al inhibir su captación y el almacenamiento del glucógeno.
3. La acumulación de los AGL y los triglicéridos reduce la sensibilidad del hígado a la insulina, lo que determina un aumento de la síntesis hepática de glucosa e hiperglucemia, en particular en el estado de ayuno[14].

De esta manera, el incremento de los AGL que se observa en individuos con obesidad (en particular, de tipo visceral) y predisposición genética a la diabetes tipo 2 pudiera con el tiempo conducir a la disfunción de las células β, al aumento de la resistencia a la insulina y a una síntesis mayor de glucosa en el hígado. Una consecuencia adicional es la desviación de los AGL excesivos hacia tejidos distintos al adiposo, lo que incluye al hígado, el músculo

esquelético, el corazón y las células β del páncreas[3, 14]. En el hígado, la captación de los AGL a partir de la sangre portal puede inducir acumulación hepática de triglicéridos y hepatopatía grasa no alcohólica.

PUNTOS CLAVE

DIABETES MELLITUS

- La DM es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, que deriva de anomalías de la síntesis o la liberación de insulina en las células β o de la incapacidad de los tejidos para utilizar la insulina.
- La diabetes tipo 1 se debe a la pérdida de la función de las células β y a una insuficiencia absoluta de insulina.
- La diabetes tipo 2 es resultado de la capacidad limitada de los tejidos para responder a la insulina (resistencia a la insulina), que se acompaña de una falta relativa de insulina o de anomalías para la liberación de la hormona en relación con las concentraciones de glucosa en la sangre (disfunción de las células β).

Otros tipos específicos de diabetes

Un porcentaje bajo del número total de casos de diabetes corresponde a variedades específicas del trastorno que se relacionan con ciertas condiciones o síndromes. Este tipo de diabetes puede desarrollarse cuando existe enfermedad pancreática o se extirpa tejido pancreático, así como en los trastornos endocrinos como la acromegalia, el síndrome de Cushing o el feocromocitoma[8]. Los trastornos endocrinos que generan hiperglucemia lo hacen al aumentar la síntesis hepática de glucosa o reducir la utilización celular del azúcar[3]. Varios tipos específicos de diabetes se relacionan con defectos monogenéticos de la función de las células β. Otras causas de diabetes pueden ser defectos genéticos de la función de las células β o de la secreción de insulina, tratamientos farmacológicos o sustancias químicas[7].

Varios medicamentos que se utilizan con frecuencia para el tratamiento de otros trastornos pueden inducir alteraciones relevantes de la glucemia. Por ejemplo, los diuréticos, de manera particular los tiazídicos y los de asa pueden elevar la glucemia[15]. Estos diuréticos aumentan la pérdida de potasio, que se

piensa altera la liberación de insulina a partir de las células β. Otros fármacos y t que se sabe inducen hiperglucemia son el diazóxido, los glucocorticoides, los anticonceptivos orales, los fármacos antipsicóticos y la nutrición parenteral total (es decir, la hiperalimentación)[6]. Los incrementos de la glucemia relacionados con fármacos suelen revertirse una vez que el medicamento se suspende, no obstante en muchos casos éstos se utilizan para tratar afecciones crónicas y deben tomarse en consideración para el control a largo plazo de la glucemia.

Diabetes gestacional

La DMG corresponde a cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se presenta de manera inicial durante el embarazo. La DMG se identifica en cerca del 7% de todos los embarazos[16]. Ocurre con más frecuencia en mujeres afroamericanas, hispanas o latinoamericanas e indias estadounidenses. Las más de las veces afecta a:

- Mujeres con antecedente familiar de diabetes.
- Mujeres con antecedente de óbito fetal o aborto espontáneo.

TABLA 50-4 DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL CON UNA CARGA DE 75 G DE GLUCOSA

CUANTIFICACIÓN INICIAL Y MEDICIONES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA CARGA DE 75 G DE GLUCOSA	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE GLUCOSA, mg/dl (mmol/l)
Ayuno	92 (5,1)
1 h	180 (10,0)
2 h	153 (8,5)

Para 2010, con sólo una muestra venosa se pueden alcanzar o exceder los valores para que se establezca el diagnóstico de diabetes gestacional. La prueba debe realizarse en la mañana, tras un ayuno de entre 8 h y 14 h, y después de por lo menos 3 días con dieta irrestricta (>150 g de carbohidratos/día) y actividad física ilimitada.

Desarrollada a partir de los datos de American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 36(Suppl. 1), S11–S66.

- Mujeres que tuvieron un neonato con alguna anomalía fetal en un embarazo previo.
- Mujeres que tuvieron un neonato con peso alto para la edad gestacional.
- Mujeres obesas.
- Mujeres con edad avanzada.
- Mujeres con 5 o más embarazos[16].

Diagnóstico. En vista de la incidencia creciente de la obesidad y del desarrollo de diabetes tipo 2 en poblaciones más jóvenes, la ADA estableció directrices revisados para la DMG. Un estudio epidemiológico multinacional reciente demostró que el riesgo de evolución maternofetal o neonatal adversa se incrementa en proporción directa a la glucemia en la madre[16]. Este estudio, el Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO), influyó sobre las recomendaciones nuevas que indican que todas las mujeres deben ser sometidas a pruebas para detección de DMG entre las 24 y las 28 semanas mediante una PTOG con 75 g de glucosa[16].

A la ingestión de glucosa le sigue la toma de muestras de sangre venosa

para cuantificar la concentración del azúcar a intervalos de 1 h y 2 h (ADA). Si la concentración de la glucosa en el plasma es superior a 92 mg/dl (5,1 mmol/l) en el estado de ayuno, de 180 mg/dl (10 mmol/l) a la primera hora o de 153 mg/dl (8,5 mmol/l) a las 2 h, se establece el diagnóstico de DMG tabla (50-4). Lo más probable es que estos estándares nuevos generen un incremento significativo del número informado de mujeres con DMG, pero permitirá un mejor control de la glucemia[16]. Las mujeres que cuentan con factores de riesgo para diabetes necesitan ser sometidas a prueba en su primera consulta prenatal y luego deben clasificarse como pacientes con diabetes tipo 2 si el caso lo amerita[16]. El diagnóstico y el manejo médico cuidadosos resultan esenciales debido a que las mujeres con DMG tienen un riesgo más alto de sufrir complicaciones durante el embarazo, mortalidad y trastornos neonatales. Los trastornos neonatales incluyen macrosomía (es decir, tamaño corporal mayor que el normal), hipoglucemia, hipocalcemia, policitemia e hiperbilirrubinemia[16].

Tratamiento. El tratamiento de la DMG incluye la observación estrecha de la madre y el feto debido a que se ha demostrado que incluso la hiperglucemia leve va en detrimento para el feto[17]. Deben cuantificarse con regularidad los valores preprandiales y posprandiales de glucemia en la madre. La vigilancia fetal depende del grado de riesgo para el feto. La frecuencia de las cuantificaciones del crecimiento y para detección del sufrimiento fetal depende de la tecnología disponible y de la edad gestacio nal. Todas las mujeres con DMG requieren orientación nutricional, puesto que la nutrición es la piedra angular del tratamiento. El plan nutricional debe aportar los nutrimentos necesarios para la salud materna y fetal, permitir la normoglucemia y una ganancia ponderal apropiada, y prevenir las cetosis[2]. No todas las mujeres son capaces de mantener la normoglucemia sólo con el plan nutricional. Para quienes requieren apoyo adicional se justifica la administración de medicamentos. La insulina ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de elección cuando su producción endógena es insuficiente[2]. Además, se considera que en la actualidad el fármaco oral gliburida es seguro para su consumo en la DMG[17]. El automonitoreo de la glucemia resulta esencial.

Las mujeres con DMG tienen un riesgo del 35% al 65% de desarrollar diabetes tipo 2 en el transcurso de 20 años después de su embarazo[1]. Los factores de predicción para la diabetes futura o la prediabetes incluyen la obesidad materna, la elevación de la GPP en la PTOG, y los antecedentes familiares. Las mujeres en quienes se diagnostica DMG deben recibir

seguimiento tras el parto para detectar el desarrollo de diabetes en una fase temprana de su evolución[8].

Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus

La DM puede tener un inicio rápido o insidioso. En la diabetes tipo 1 los signos y los síntomas con frecuencia se desarrollan en forma súbita. La diabetes tipo 2 suele desarrollarse con mayor lentitud, y muchas veces existir durante años sin que se le detecte. Su presencia pudiera identificarse durante una valoración médica de rutina o cuando el individuo busca atención médica por otras razones.

Los signos y los síntomas de diabetes que se identifican con más frecuencia se conocen como «las 3 P»:

1. Poliuria (es decir, micción excesiva).
2. Polidipsia (es decir, sed excesiva).
3. Polifagia (es decir, apetito excesivo).

Estos 3 síntomas guardan relación estrecha con la hiperglucemia y la glucosuria que son propios de la diabetes. La glucosa es una molécula pequeña con actividad osmótica. Cuando las concentraciones de la glucosa en la sangre se elevan en grado suficiente, la cantidad de azúcar que se filtra a través del glomérulo renal excede la que puede reabsorberse en los túbulos renales. Esto trae consigo la glucosuria, que se acompaña por grandes pérdidas de agua en la orina[3]. La sed es consecuencia de la deshidratación intracelular que se presenta al tiempo que las concentraciones hemáticas de glucosa aumentan y atraen agua hacia fuera de los cuerpos celulares, lo que incluye a los ubicados en el centro de la sed hipotalámico[3]. Este síntoma temprano puede pasarse por alto con facilidad en las personas con diabetes tipo 2, en particular quienes presentan un incremento gradual de la glucemia. La polifagia no suele existir en individuos con diabetes tipo 2. En la diabetes tipo 1, quizá se deba a la inanición celular y a la disminución de las reservas celulares de carbohidratos, grasas y proteínas[11].

La pérdida ponderal no obstante la presencia de un apetito normal o intenso es un fenómeno común en personas con diabetes tipo 1 no controlada. La pérdida ponderal tiene 2 causas. En primer lugar, la pérdida de los líquidos corporales da origen a una diuresis osmótica. El vómito puede exagerar la pérdida hídrica en la cetoacidosis. En segundo lugar, los tejidos corporales se

pierden debido a que la carencia de insulina obliga al organismo a utilizar sus reservas de grasa y las proteínas celulares como fuentes de energía. Desde la perspectiva de la pérdida de peso, existe con frecuencia una diferencia marcada entre la diabetes tipo 2 y la diabetes tipo 1. La pérdida ponderal es un fenómeno frecuente en individuos con diabetes tipo 1 no controlada, en tanto que muchas personas con diabetes tipo 2 no complicada presentan con frecuencia problemas de obesidad. A pesar de esto, quienes padecen diabetes tipo 2 no diagnosticada pudieran experimentar una pérdida ponderal inexplicable debido a que la insulina circulante no se está utilizando, lo que conduce a la disminución de las fuentes energéticas[2].

Otros signos y síntomas de la hiperglucemia son la visión borrosa recurrente, la fatiga y las infecciones cutáneas[1]. En la diabetes tipo 2, estos son con frecuencia los síntomas que inducen al individuo a solicitar atención médica. La visión borrosa se desarrolla al tiempo que el cristalino y la retina se exponen a los fluidos hiperosmolares. La disminución del volumen plasmático induce debilidad y fatiga. Pueden ocurrir infecciones crónicas de la piel, y son más frecuentes en personas con diabetes tipo 2. La hiperglucemia y la glucosuria favorecen el crecimiento de las levaduras[9]. Las infecciones por *Candida* son manifestaciones tempranas y frecuentes en mujeres con diabetes.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la DM se confirma por medio de la realización de pruebas de laboratorio que cuantifican las concentraciones de la glucosa en la sangre (tabla 50-2). Debe considerarse la solicitud de estudios de laboratorio para la detección de diabetes en todas las personas de 45 años o más[8]. Debe valorarse la solicitud de detección en individuos menores de edad y obesos, con algún pariente en primer grado con diabetes, que pertenecen a un grupo de alto riesgo, en mujeres que parieron un neonato de más de 4,5 kg o en las que se diagnosticó DMG, en personas con hipertensión o hiperlipidemia, o en quienes cubren los criterios para IG o AGP (es decir, prediabetes) de acuerdo con análisis de laboratorio previos[8].

TABLA 50-5 CORRELACIÓN ENTRE LA HEMOGLOBINA A1C Y LAS CONCENTRACIONES PROMEDIO DE GLUCOSA PLASMÁTICA

HEMOGLOBINA A1C (%)	GLUCOSA PLASMÁTICA PROMEDIO, mg/dl (mmol/l)
6	126 (7)
7	154 (8,6)
8	183 (10,2)
9	212 (11,8)
10	240 (13,4)
11	269 (14,9)
12	298 (16,5)

Adaptada de American Diabetes Association. (2011). Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 34(Suppl. 1), S11–S61.

Análisis de sangre

Las cuantificaciones de la glucosa en la sangre se utilizan tanto para el diagnóstico como para el control de la diabetes. Las pruebas diagnósticas incluyen la GPP, la cuantificación aleatoria de glucosa en el plasma, y la prueba de tolerancia a la glucosa. A la lista de pruebas diagnósticas para la diabetes se agregó en 2009 la hemoglobina glucosilada (A1C, antes denominada HbA_{1c})[8]. Antes, la A1C se había utilizado sólo como medida para el control de la glucemia con el tiempo. Las pruebas de glucemia mediante laboratorio y con tubo capilar o punción digital se utilizan para el control de las personas con diagnóstico de diabetes. La tabla 50-5 enlista los valores de A1C en relación con las concentraciones promedio de glucosa en el plasma. Los pacientes con diabetes deben tener conocimiento sobre sus valores A1C, y la correlación y las asociaciones de éstos con el control glucémico a largo plazo.

Glucosa plasmática preprandial. La GPP ha sido por mucho tiempo la prueba diagnóstica preferida cuando se dispone de una muestra de sangre en ayuno[8]. Las concentraciones de glucosa se cuantifican una vez que se difiere el consumo de alimentos durante por lo menos 8 h. Un valor de GPP inferior a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se considera normal (tabla 50-2). Una concentración

de entre 100 mg/dl y 125 mg/dl (5,6 mmol/l y 6,9 mmol/l) es relevante y se define como una glucemia preprandial anómala. Si la concentración de GPP es de 126 mg/dl (7 mmol/l) o más, se diagnostica diabetes[5, 8].

Prueba de glucemia aleatoria. La cuantificación aleatoria de la glucosa plasmática es aquélla que se realiza de manera independiente al tiempo transcurrido desde el último consumo de alimentos. Una concentración plasmática de glucosa que muestra elevación inequívoca (≥200 mg/dl [11,1 mmol/l]) en presencia de síntomas clásicos de diabetes como polidipsia, polifagia, poliuria y visión borrosa es diagnóstica de DM a cualquier edad[5, 8].

Prueba de tolerancia oral a la glucosa. La PTOG es una prueba importante para la detección de la diabetes. El análisis cuantifica la capacidad del organismo para almacenar la glucosa al retirar la de la sangre. En los varones y las mujeres, el estudio cuantifica la respuesta de la glucosa plasmática a una carga con una solución concentrada con 75 g de glucosa a intervalos específicos, por lo general, después de 1 h y 2 h. En personas con tolerancia normal a la glucosa, la glucemia recupera la normalidad en el transcurso de 2 h o 3 h tras la ingestión de la carga, en cuyo caso puede asumirse que existe insulina suficiente para permitir que la glucosa deje la sangre e ingrese las células corporales. Debido a que la persona con diabetes carecen de capacidad para responder a un incremento del glucemia mediante la liberación de una cantidad suficiente de insulina que facilite su almacenamiento, las concentraciones del azúcar en la sangre se elevan por encima de los que se observan en personas normales y permanecen elevadas durante períodos mayores (tabla 50-2)[3].

Vigilancia de la glucosa en sangre capilar. Los avances tecnológicos han provisto medios para monitorear la glucemia mediante el empleo de una gota de sangre capilar. Este procedimiento ha provisto a los profesionales de la salud con un medio rápido y económico para vigilar la glucemia, y ha dado a las personas con diabetes una alternativa para mantener valores de glucemia casi normales mediante el automonitoreo de la glucosa en la sangre. Estas técnicas recurren a una gota de sangre capilar obtenida por punción digital o antebraquial con una aguja especial o una lanceta pequeña. La gota de sangre capilar se coloca o se absorbe en una tira reactiva, y se determinan las concentraciones de glucosa por medios electrónicos gracias al empleo de un glucómetro. Debe recomendarse cautela al recurrir a sitios para toma de muestra distintos a los pulpejos durante los períodos en que se sospecha

hipoglucemia, debido a que existe una discordancia amplia entre los valores cuando existen fluctuaciones rápidas de la glucemia[18].

Las pruebas de laboratorio que recurren al plasma para la cuantificación de la glucemia dan resultados entre el 10% y el 15% superiores en comparación con las técnicas de punción digital que recurren a sangre entera[18]. La mayor parte de los monitores autorizados para emplear en casa calibran las lecturas de la glucemia con valores plasmáticos, con el objetivo de permitir una comparación más simple con los valores de laboratorio. Se están poniendo a disposición sistemas para monitoreo continuo de la glucemia, con el objetivo de afinar el control de la glucosa. Distintos sistemas cuentan con catéteres pequeños que se implantan en el tejido subcutáneo para obtener muestras frecuentes. Los centros de endocrinología recurren cada vez más a esta tecnología en personas específicas, con el objetivo de lograr un control óptimo de la glucemia. La variedad y la precisión de estos sistemas se encuentran en mejoramiento continuo. Sin embargo, el monitoreo de la glucemia mediante la punción digital sigue siendo el estándar de atención[18].

Prueba de hemoglobina glucosilada. La hemoglobina glucosilada, también conocida como glucohemoglobina, HbA_{1c} o A1C (el término de preferencia), se refiere a la hemoglobina en la que se ha incorporado la glucosa. La hemoglobina de ordinario no contiene glucosa cuando se libera a partir de la médula ósea. Durante su ciclo de vida de 120 días en el eritrocito, la hemoglobina de ordinario se glucosila para dar origen a las hemoglobinas A_{1a} y A_{1b} (del 2% al 4%), y a la A1C (del 4% al 6%). Puesto que el ingreso de la glucosa a los eritrocitos no depende de la insulina, la velocidad a la cual se une la glucosa a la molécula de hemoglobina depende de las concentraciones del azúcar en la sangre. La glucosilación es en esencia irreversible, y la concentración de A1C en la sangre representa un índice de las concentraciones de glucosa en sangre durante las 6 a 12 semanas previas[9]. En la diabetes no controlada o en la diabetes con hiperglucemia, existe un incremento de la concentración de A1C.

La ADA recomienda instaurar medidas correctivas cuando se identifican concentraciones de A1C superiores al 7%. Sin embargo, la meta se redefinió para disminuir los valores de A1C hasta menos del 7%, o incluso alcanzar los valores inferiores al 6% que corresponden a una glucemia normal[8]. Las recomendaciones para los individuos en relación al control óptimo toman en consideración muchos factores, entre otros cualquier riesgo relacionado de lesión. La A1C ha constituido un indicador clave para el control a largo plazo, puesto que tiene un valor predictivo sólido para las complicaciones de la

diabetes. Muchos profesionales reciben con bienestar la inclusión más reciente como una herramienta diagnóstica para la diabetes.

Análisis de orina

La facilidad, la precisión y la conveniencia de las técnicas para automonitoreo de la glucemia han hecho que los estudios en orina se vuelvan obsoletos para la mayor parte de las personas con diabetes. Estas pruebas sólo revelan las concentraciones de la glucosa en la orina y reciben influencia de factores como el umbral renal para la glucosa, el consumo de líquidos y la concentración de la orina, las técnicas para la realización de pruebas urinarias y algunos fármacos. Se recomienda que todos los individuos con diabetes recurran al automonitoreo de la glucemia. La detección de cetonas en la orina sigue siendo una parte importante de la vigilancia y control de la diabetes, en particular en individuos con diabetes tipo 1 que presentan riesgo de desarrollar cetoacidosis, y en las mujeres diabéticas embarazadas para verificar si son adecuados la nutrición y el control de la glucemia[11].

 Emily y su familia necesitarán aprender cómo y cuándo realizar pruebas de orina para la detección de cetonas, y también la técnica para utilizar el equipo para punción digital con el objetivo de vigilar sus concentraciones de glucosa en la sangre.

Tratamiento

El resultado deseado del control de la glucemia tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2 es la normalización de las concentraciones de glucosa como medio para prevenir las complicaciones a corto y a largo plazos. Los planes de tratamiento incluyen el tratamiento médico nutricional, el ejercicio y los fármacos hipoglucemiantes. Las personas con diabetes tipo 1 requieren tratamiento con insulina desde el momento del diagnóstico. La pérdida ponderal y el manejo dietético pueden resultar suficientes para controlar la glucemia en personas con diabetes tipo 2 que adoptan cambios del estilo de vida a largo plazo. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes necesita atención de seguimiento debido a que la secreción de insulina a partir de las células β puede disminuir, o bien la resistencia a la insulina puede persistir o intensificarse, en cuyo caso se prescriben fármacos hipoglucemiantes orales.

Entre las estrategias para alcanzar estas metas terapéuticas se encuentran

la instrucción para el autocontrol de la diabetes y la resolución de problemas. Las metas terapéuticas individuales deben tomar en consideración la edad de la persona y otras condiciones patológicas, así como la capacidad del individuo para comprender y seguir el régimen terapéutico, además de los factores socioeconómicos que pudieran influir sobre su apego al plan[12]. El manejo a largo plazo de la glucemia resulta crítico para retrasar y prevenir las complicaciones de la diabetes, y depende en gran medida del conocimiento que tiene la persona sobre los componentes múltiples de los cuidados.

Manejo de la dieta

El manejo de la dieta es un componente fundamental del cuidado de la diabetes. El concepto de *terapia médica nutricional*, que introdujo la ADA en 1994, se define como el empleo de servicios nutricionales específicos para el manejo de una enfermedad, lesión o condición, e implica tanto a la valoración de la condición nutricional como a las medidas terapéuticas, lo que incluye al tratamiento nutricional, la asesoría y el empleo de complementos nutricionales especiales[2]. Considerada antes rígida y compleja, el tratamiento médico nutricional (TMN) cuenta en la actualidad con una mayor base en la evidencia y ajuste individual. La dieta para el diabético ha sufrido cambios importantes en el transcurso de los años, en particular en cuanto a las recomendaciones para la distribución calórica entre carbohidratos, proteínas y grasas. Ya no existe una dieta específica para el diabético, sino más bien una prescripción en la dieta que se basa en la valoración nutricional y las metas terapéuticas. Se requiere un esfuerzo coordinado de equipo, lo que incluye al paciente con diabetes, para personalizar el plan nutricional.

Las metas y los principios del tratamientoen la dieta difieren entre la diabetes tipo 1 y la tipo 2, y entre personas delgadas y obesas. El plan prescrito del tratamiento nutricional es integral al manejo de la diabetes[2]. Las metas terapéuticas incluyen el mantenimiento de valores de glucemia casi normales, el alcance de concentraciones lipídicas óptimas, el consumo adecuado de calorías para mantener y alcanzar pesos razonables, la prevención y el tratamiento de las complicaciones crónicas de la diabetes, y el mejoramiento de la salud en general por medio de una nutrición óptima. Las recomendaciones iniciales pueden incluir entre el 45% y el 60% de carbohidratos, del 20% al 35% de grasas y del 10% al 20% de proteínas[2].

En una persona con diabetes tipo 1, se valora el consumo usual de alimentos y se utiliza como base para ajustar el tratamiento de insulina, con el objetivo de adaptarse al estilo de vida del paciente. Se recomienda el consumo

de cantidades y tipos de alimentos constantes, con horarios específicos y rutinarios. La cuantificación de la glucemia en casa permite una retroalimentación inmediata en torno al consumo nutricional, la respuesta glucémica y la influencia de la actividad física[19]. Para los individuos con diabetes tipo 1 los mejoramientos de los regímenes de insulina y el empleo creciente de bombas de insulina permiten una mayor flexibilidad para las comidas[18].

La mayor parte de los individuos con diabetes tipo 2 padece sobrepeso. Las metas del tratamiento nutricional se concentran en alcanzar los objetivos de glucemia, lipidemia y presión arterial, así como de pérdida ponderal si se encuentra indicada. La pérdida ponderal leve o moderada (del 5% al 10% del peso corporal total) ha demostrado mejorar el control de la diabetes, incluso si no se alcanza el peso deseable[20]. Las cuestiones relativas a la dieta en relación con los factores de riesgo cardíaco también desempeñan un papel en la personalización de los cuidados para quienes padecen diabetes tipo 2. Las directrices nacionales para la dieta en cuanto a grasas saturadas, sodio y fibra, también influyen sobre la planificación en la dieta para las personas con diabetes[18]. La dietista desempeña un papel esencial en el equipo de atención de la diabetes, y es capaz de seleccionar entre los distintos métodos, como el conteo de carbohidratos, el intercambio de alimentos, la elección de alimentos saludables, el índice glucémico y la glucosa total disponible para ajustar el plan de alimentación con el objetivo de cubrir las necesidades individuales. Las recomendaciones más simples se relacionan con una comprensión y un apego más adecuados a la dieta de parte del enfermo. El conteo de carbohidratos recurre a la información de la etiqueta del producto a la que pueden acceder con facilidad las personas con diabetes[2]. De manera independiente a la fuente alimentaria, se contabilizan los gramos totales de carbohidratos para hacer énfasis en el nutrimento que afecta en mayor medida el control de la glucemia.



Emily y su familia deben trabajar en cercanía a una dietista durante toda la vida, con el objetivo de incrementar al máximo su conocimiento relativo al papel vital que juega la nutrición en su salud. La estrategia actual para la planificación flexible y personalizada de la alimentación permitirá a Emily disfrutar una dieta saludable y normal en vez de requerir un régimen especial y rígido que la alienaría de sus compañeros.

La TMN también es importante para prevenir el desarrollo de complicaciones o por lo menos para reducir la velocidad a la que se presentan. Puesto que la diabetes es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, se recomienda que se obtengan menos del 7% de las calorías diarias a partir de grasas saturadas, y que el consumo en la dieta de colesterol se limite a 200 mg o menos, al tiempo que se reduce al mínimo el consumo de grasas trans[2]. Los perfiles lipídicos periódicos en ayuno permiten identificar trastornos concurrentes de los lípidos. Al tiempo que se desarrollan afecciones asociadas a la diabetes, la TMN persiste como un componente clave para optimizar los resultados. Problemas como hiperlipidemia, arteriopatía coronaria, insuficiencia renal, neuropatía e hipertensión requieren consideración adicional en torno al consumo de sodio y otros nutrimentos.

Ejercicio

Los beneficios del ejercicio son numerosos en relación con la diabetes y las condiciones asociadas. El acondicionamiento cardiovascular y el bienestar psicológico son deseables en todas las personas, pero para muchos pacientes con diabetes tipo 2 los beneficios del ejercicio incluyen una disminución de la grasa corporal, un mejor control del peso y un incremento de la sensibilidad a la insulina[19]. El ejercicio es tan importante para el manejo de la diabetes que un programa planificado de ejercicio regular suele considerarse parte integral del régimen terapéutico para todos los individuos con diabetes[19]. En general, el ejercicio esporádico sólo trae consigo beneficios transitorios. Un programa regular de ejercitación o entrenamiento trae mayores beneficios; es mejor para el acondicionamiento cardiovascular y permite mantener una proporción músculo-grasa que fomenta la receptividad periférica a la insulina[19].

En individuos con diabetes los efectos benéficos del ejercicio se acompañan de un aumento del riesgo de hipoglucemia, en particular en quienes reciben inyecciones de insulina. Si bien se incrementa en grado significativo la captación muscular de glucosa, la capacidad para mantener la glucemia se dificulta por la incapacidad para suprimir la absorción de la insulina inyectada y activar los mecanismos contrarreguladoras que mantienen la glucemia[19]. No sólo existe incapacidad para suprimir las concentraciones de insulina, sino que la absorción de la hormona puede aumentar. Esta absorción mayor es más pronunciada cuando la insulina se inyecta en el tejido subcutáneo sobre el músculo que se ejercita, pero ocurre incluso cuando la insulina se inyecta en otras regiones corporales. Incluso después de suspender el ejercicio persiste el efecto hipoglucemiante de la insulina. En algunas

personas con diabetes tipo 1 se desarrollan datos de hipoglucemia varias horas después de suspender el ejercicio, quizá debido a que las dosis subsecuentes de insulina (en quienes utilizan inyecciones diarias múltiples de insulina) no se ajustan para dar cabida a la disminución de la glucemia inducida por el ejercicio[19]. La causa de la hipoglucemia en personas que no se aplican una dosis subsecuente de insulina no está clara. Pudiera guardar relación con el hecho de que el hígado y los músculos esqueléticos incrementan su captación de glucosa después del ejercicio como medio para restituir sus reservas de glucógeno, o que el hígado y los músculos esqueléticos se vuelven más sensibles a la insulina durante este período[19]. Los pacientes con diabetes deben estar conscientes de que pueden presentar hipoglucemia tardía tras el ejercicio, y pudiera ser necesario que modifiquen las dosis de los medicamentos para el control de la diabetes, su consumo de carbohidratos o ambos.

Si bien trae beneficios a las personas con diabetes, el ejercicio debe ponderarse en una escala riesgobeneficio. Antes de iniciar un programa de ejercitación, la persona diabética debe someterse a una valoración apropiada para descartar la enfermedad macrovascular y la microvascular[19]. La meta del ejercicio es una participación segura en actividades congruentes con el estilo de vida de la persona. Al igual que con las directrices nutricionales, las recomendaciones para el ejercicio necesitan personalizarse. Cada individuo debe tener metas que consideren la cantidad de ejercicio, la duración del ejercicio, las concentraciones de glucemia antes de iniciar el ejercicio y las habilidades para resolución de problemas. Algunas consideraciones son el potencial de hipoglucemia, hiperglucemia, cetosis, isquemia cardiovascular y arritmias (en particular, cardiopatía isquémica silente), exacerbación de la retinopatía proliferativa y lesión en las extremidades inferiores[19]. Para las personas con diabetes tipo 1 que se ejercitan durante los períodos con control deficiente (es decir, cuando la glucemia se encuentra elevada, las concentraciones de insulina exógena son bajas y existe cetonemia), la glucosa y las cetonas en la sangre aumentan hasta niveles más altos debido a que el estrés que genera el ejercicio se sobrepone a la insuficiencia preexistente de insulina y al aumento de la actividad de las hormonas contrarreguladoras[19].

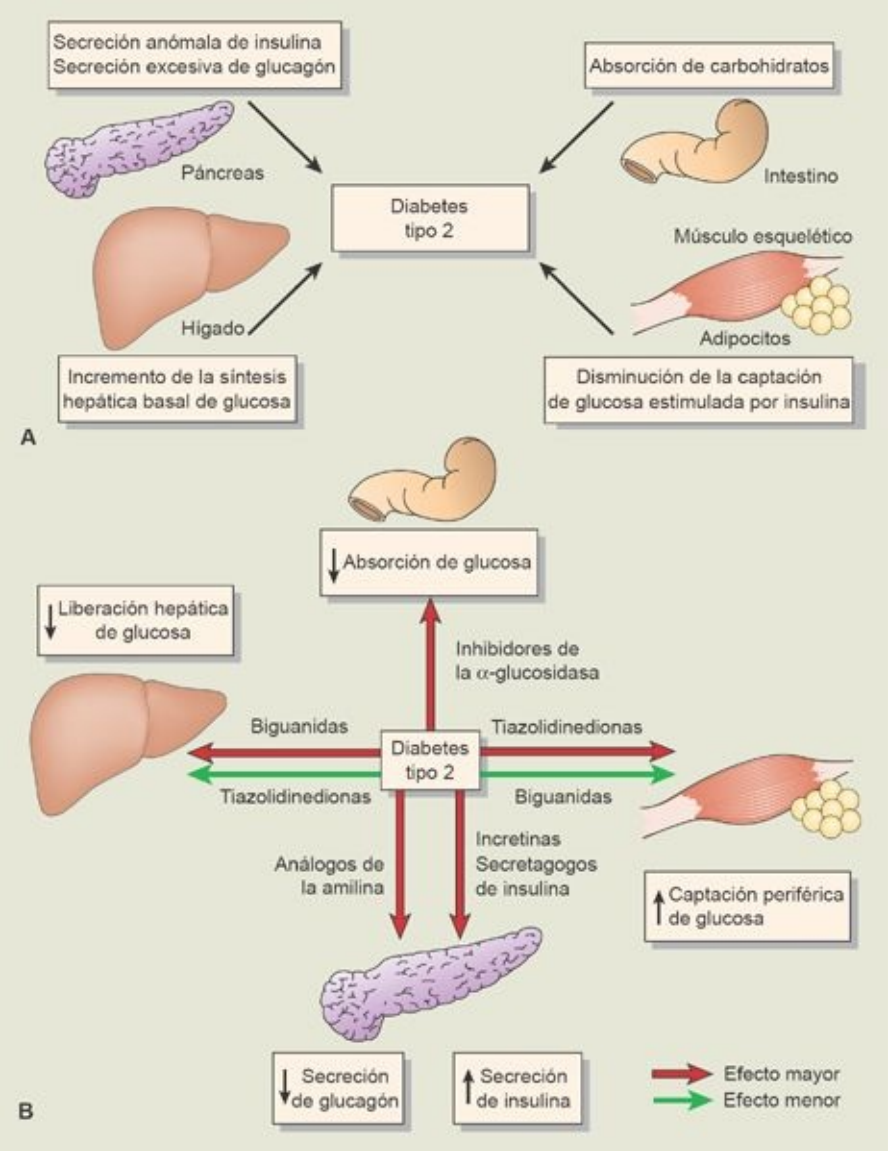


FIGURA 50-7 • (**A**) Mecanismos de elevación de la glucemia en la diabetes tipo 2. (**B**) Sitios de acción de los fármacos hipoglucemiantes y mecanismos para disminución de la glucemia en la diabetes tipo 2. Los fármacos con efecto de incretina son los inhibidores de la DPP-4 y los agonistas de GLP-1.

Fármacos hipoglucemiantes orales e inyectables

Los últimos años no sólo han sido testigos del surgimiento de fármacos nuevos para el tratamiento de la diabetes, sino de nuevas clases. Las opciones ya no son sólo los fármacos hipoglucemiantes orales o la insulina. Los medicamentos para el manejo de la diabetes incluyen ahora nuevos fármacos hipoglucemiantes inyectables (es decir, análogos de la amilina y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 GLP-1)[6]. Puesto que las personas con diabetes tipo 1 presentan insuficiencia de insulina, necesitan tratamiento de

restitución con hormona exógena desde el inicio[11]. Los individuos con diabetes tipo 2 pueden mostrar aumento de la síntesis hepática de glucosa, disminución de la utilización periférica de la glucosa, disminución de la utilización de los carbohidratos ingeridos y, al transcurrir el tiempo, compromiso para la secreción de insulina y secreción excesiva de glucagón a partir del páncreas (figura 50-7)[12]. Los fármacos hipoglucemiantes que se utilizan para el tratamiento de la diabetes tipo 2 atacan cada una de estas áreas y en ocasiones todas[6]. Si no es posible lograr un buen control de la glucemia con un fármaco o hipoglucemiantes una combinación de ellos, puede agregarse insulina o utilizarse sola.

Los fármacos hipoglucemiantes pertenecen a 5 categorías: (1) secretagogos de la insulina (es decir, sulfonilureas, repaglinida y nateglinida), (2) biguanidas, (3) inhibidores de la α-glucosidasa, (4) inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4) y (5) tiazolidinedionas (TZD; tabla 50-6). Además, se utilizan ahora en forma amplia un agonista del GLP-1 y un agonista de la amilina en formulaciones inyectables.

TABLA 50-6 FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES DISTINTOS A LA INSULINA*

FÁRMACOS	DOSIS (mg/día)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (h)	HORARIO DE DOSIFICACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN
Orales				
Secretagogos de insulina				Estimulan la liberación de la insulina partir de las células β del páncreas
Sulfonilureas (primera generación)				
Cloruropropamida	100 a 500	60	1 vez/día	
Sulfonilureas (segunda generación)				
Glipizida	2,5 a 40	6 a 24	1 a 2 veces/día, 30 min antes de comer	
Gliburida	1,25 a 20	6 a 24	1 a 2 veces/día con los alimentos	
Glimepirida	1 a 8	18 a 24	1 a 2 veces/día con los alimentos	
No sulfonilureas				
Repaglinida	0,5 a 1,6	5	15 min a 30 min antes de los alimentos	
Nateglinida	60 a 360	3 a 4	1 min a 30 min antes de los alimentos	
Biguanidas				Disminuyen la síntesis y la liberación de glucosa en el hígado
Metformín	500 a 2 000	7 a 12	1 a 2 veces/día con los alimentos	
Metformín líquido	500 a 2 000	7 a 12	2 veces/día con los alimentos	
Inhibidores de la α-glucosidasa	25 a 300	4 a 6		Retrasan la degradación y la absorción de los carbohidratos en el intestino
Acarbosa	25 a 300	4 a 6	1 a 3 veces/día junto con el primer bocado de alimento	
Miglitol			1 a 3 veces/día con los alimentos	
Inhibidores de la DPP-4				Bloquean a la enzima DPP-4 (que degrada al GLP-1 y al IDG), con lo que incrementan la liberación de insulina una vez que la glucemia aumenta
Sitagliptina	50 a 100	18 a 24	1 vez/día	
Saxagliptina†	2,5 a 5	18 a 24	1 vez/día	
Thiazolidinediones				Sensibilizan a las células corporales a la acción de la insulina
Pioglitazone	15 a 45	16 a 24	1 vez/día con los alimentos	
Rosiglitazone†	2 a 8	16 a 24	1 vez/día	
Inyectables				
Análogo de la amilina				Retrasa el vaciamiento gástrico y suprime el glucagón
Pramlintida				
Diabetes tipo 1	15 a 60 mcg	1 a 3 h	Antes de las comidas principales	
Diabetes tipo 2	60 a 120 mcg	1 a 3 h	Antes de las comidas principales	
Agonistas del receptor de GLP-1				Se unen al GLP-1 para disminuir la glucosa prepran-dial y posprandial
Exenatida	5 a 10 mcg	2 a 4 h	2 veces/día antes de los alimentos	
Liraglutida	0,6 a 1,8 mg	2 a 4 h	1 vez/día antes de los alimentos	
2 h a 4 h 1/día antes de los alimentos glucemia preprandial y posprandial (valorar eliminación de celda)				

*El listado pudiera no ser incluyente.
†2010: restricción del consumo por indicación de la FDA, por relación con aumento del riesgo de infarto de miocardio.
Adaptada de Sisson E., Cornell S. (2011). Pharmacotherapy for glucose management. En Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2ª ed., pp. 417–459). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.

Secretagogos de la insulina: sulfonilureas. Las sulfonilureas se descubrieron de manera accidental en 1942 cuando los científicos observaron que una de las sulfonamidas que se estaba desarrollando en la época inducía hipoglucemia. Estos medicamentos reducen la glucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas. Estos fármacos son efectivos sólo cuando existe cierta función residual en las células β. Las sulfonilureas actúan al unirse a un receptor específico de afinidad alta en la célula β, que se encuentra vinculado con un canal de potasio sensible al ATP[6].

Las sulfonilureas se utilizan para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y no pueden sustituir a la insulina en personas con diabetes tipo 1, quienes tienen una insuficiencia absoluta de la hormona. Las sulfonilureas de manera tradicional se agrupan en fármacos de primera y segunda generación (tabla

50-6). Estos medicamentos difieren en cuanto a dosificación y duración de acción. Los fármacos de segunda generación (es decir, gliburida, glipizida y glimepirida) son bastante más potentes que los de primera generación, y se prescriben en forma más amplia[6].

Puesto que las sulfonilureas incrementan las concentraciones de insulina y la velocidad a la cual se extrae la glucosa de la sangre, es importante reconocer que pueden inducir reacciones hipoglucémicas. Este problema es más común en adultos mayores con trastornos de la función hepática y renal que reciben sulfonilureas de acción más prolongada. En algún momento las sulfonilureas fueron la base del tratamiento de la diabetes tipo 2. Al incrementarse las alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes, resulta más deseable el consumo de fármacos que conllevan un riesgo menor de hipoglucemia[15].

Secretagogos de la insulina: repaglinida y nateglinida. La repaglinida y la nateglinida son secretagogos de insulina que no pertenecen al tipo de las sulfonilureas y requieren la presencia de glucosa para lograr su acción principal. Estos agentes actúan al cerrar el canal de potasio dependiente de ATP en las células β6. La liberación de insulina depende de la glucosa y disminuye cuando sus concentraciones son bajas. Estos fármacos, que se absorben con rapidez a partir del tubo gastrointestinal se administran poco antes de los alimentos (15 min a 30 min para la repaglinida, y 1 min a 30 min para la nateglinida), con el objetivo de actuar sobre la excursión posprandial de la glucemia, al ayudar a restaurar la respuesta de primera fase de la insulina[6]. Tanto la repaglinida como la nateglinida pueden inducir hipoglucemia; así, resulta esencial su administración apropiada en relación con las comidas.

Biguanidas. En la actualidad el metformín es la única biguanida de esta categoría. El metformín inhibe la síntesis hepática de glucosa e incrementa la sensibilidad de los tejidos periféricos a las acciones de la insulina. Puesto que el fármaco no estimula la secreción de insulina no provoca hipoglucemia como efecto colateral. Algunos beneficios secundarios del tratamiento con metformín incluyen la pérdida ponderal y el mejoramiento de los perfiles lipídicos. En tanto la acción principal de las sulfonilureas es incrementar la secreción insulina, el metformín ejerce sus efectos benéficos sobre el control glucémico por medio del aumento del consumo periférico de glucosa y la disminución de la síntesis hepática del azúcar (efecto principal)[6]. Para reducir el riesgo de desarrollo de acidosis láctica, el metformín se encuentra contraindicado en personas con cifras elevadas de creatinina sérica (una

prueba de función renal), evidencia clínica y de laboratorio de hepatopatía, y cualquier condición que se relacione con hipoxemia o deshidratación[6]. Puesto que el metformín por lo general se tolera bien, es efectivo y tiene algunos efectos secundarios, se ha convertido en un fármaco de prescripción frecuente para la diabetes tipo 2. El metformín también se ha estudiado aunado a la modificación del estilo de vida para la prevención de la diabetes en poblaciones en riesgo[20].

Inhibidores de la α-glucosidasa. En personas con diabetes tipo 2, las sulfonilureas, las biguanidas o ambas pueden ejercer efectos benéficos sobre las concentraciones de GPP. Sin embargo, en más del 60% de estos individuos persiste la hiperglucemia posprandial, y quizá explique los valores altos sostenidos de A1C. Una estrategia alternativa para atender el problema de hiperglucemia posprandial es el consumo de fármacos como la acarbosa y el miglitol, inhibidores de la α-glucosidasa, que es una enzima del borde del cepillo del intestino delgado que degrada a los carbohidratos complejos[6]. Al retrasar la degradación de los carbohidratos complejos, los inhibidores de la α-glucosidasa retrasan la absorción de los carbohidratos en el intestino, y limitan el incremento posprandial de la glucosa plasmática y las concentraciones de insulina[6]. Si bien no es un problema con la monoterapia o el tratamiento combinado con una biguanida, puede presentarse hipoglucemia si se administra tratamiento concurrente con sulfonilureas. En caso de que se presente hipoglucemia, debe manejarse con glucosa (dextrosa) y no con sacarosa (azúcar de mesa), cuya degradación pudiera encontrarse bloqueada por la acción de los inhibidores de la α-glucosidasa[6].

Tiazolidinedionas. Las TZD (o glitazonas) constituyen la única clase de fármacos que actúa de manera directa sobre la resistencia a la insulina, un defecto fundamental en la fisiopatología de la diabetes tipo 2. Las TZD mejoran el control de la glucemia al incrementar la sensibilidad a la insulina en los tejidos que responden a la hormona–hígado, músculo esquelético y tejido adiposo–y permiten que respondan a la insulina endógena de manera más eficiente, sin incrementar el gasto a partir de las células β ya disfuncionales[6]. La pioglitazona y la rosiglitazona son los sensibilizadores a la insulina más potentes, y fueron autorizados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en 1999. Debido al problema previo de toxicidad hepática en esta clase de fármacos, las enzimas hepáticas deben vigilarse de acuerdo con las directrices. Además, en la actualidad el consumo de rosiglitazona se encuentra restringido. Los estudios sobre rosiglitazona en los

últimos años relacionaron al fármaco con un aumento del riesgo de infarto de miocardio. De hecho, en 2010 la FDA colocó el consumo de la rosiglitazona en restricción por efecto del aumento del riesgo de accidentes cardíacos en individuos que recibían el fármaco[21]. Desde entonces su consumo ha disminuido en forma radical, y las personas que siguen utilizándolo deberán participar en un programa especial puesto que ya no estará a la venta en las farmacias ordinarias[21]. Este fenómeno no se identificó con la pioglitazona, que sigue estando autorizada como monoterapia y tratamiento combinado. Sin embargo, la pioglitazona puede inducir retención hídrica, por lo que se encuentra contraindicada en individuos con insuficiencia cardíaca en estadios III y IV de la New York Heart Association.

El mecanismo de acción de las TZD es complejo y no se comprende en su totalidad. La acción de las TZD se relaciona con su unión al receptor activador del proliferador del peroxisoma tipo γ (RAPP-γ; figura 50-8)[6]. La *adiponectina* se sintetiza en los adipocitos y sensibiliza de manera directa al organismo a las acciones de la insulina, por lo que pudiera formar parte del eslabón faltante para explicar la resistencia a la insulina en las personas con diabetes tipo 2[6]. Se piensa que las TZD actúan al disminuir la resistencia a la insulina, por lo menos en parte, por medio del incremento de la síntesis de adiponectina en los adipocitos. Las TZD tienen efectos adicionales numerosos, entre otros la corrección de muchas de las características metabólicas anómalas relacionadas con la diabetes tipo 2.

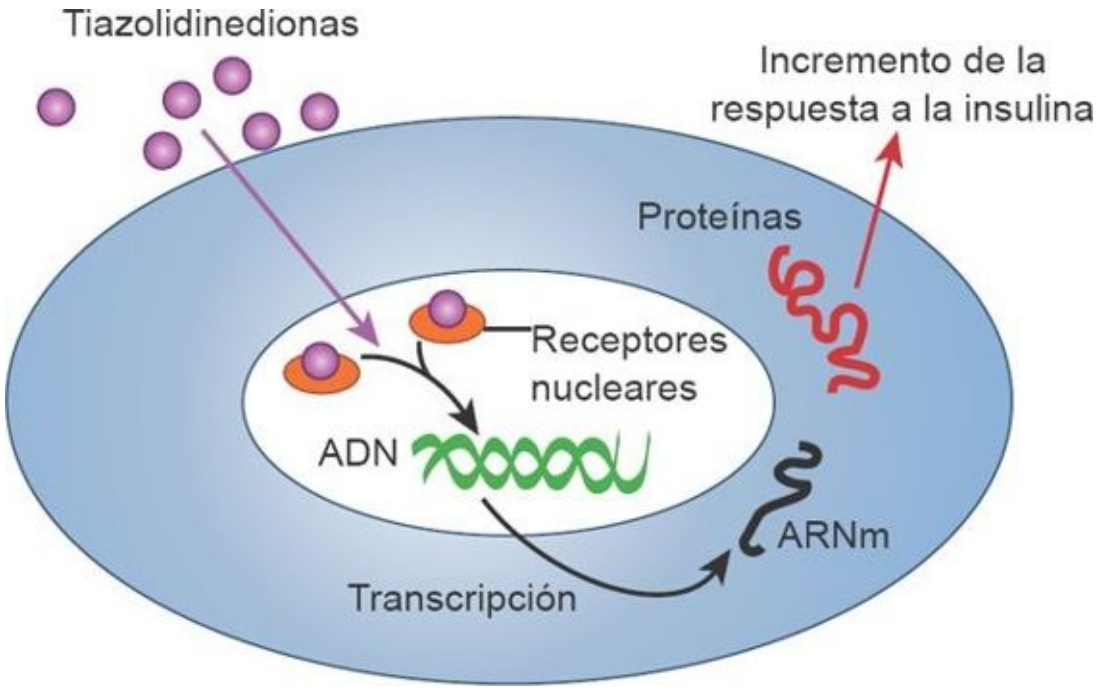


FIGURA 50-8 • Acción de las tiazolidinedionas sobre la activación del RAPP-γ del núcleo, que regula la transcripción genética de las proteínas que controlan la captación de la glucosa y reducen la liberación de ácidos grasos (ARNm, ácido ribonucleico mensajero).

Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase relativamente nueva y en surgimiento de fármacos que se agrupan en la categoría del tratamiento con incretina. Las incretinas son sustancias insulinotrópicas que se liberan hacia la circulación a partir del tubo gastrointestinal después de una comida, en particular si es rica en carbohidratos[15]. Las incretinas actúan al estimular la secreción de insulina en la célula β. En las personas normales las incretinas inducen alrededor del 20% al 60% de la secreción de insulina después de una comida. Las incretinas principales que se secretan son el GLP-1 y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (IDG). La enzima DPP-4 degrada con rapidez tanto al GLP-1 como al IDG. Los inhibidores de la DPP-4 actúan al inhibir a la enzima e incrementar las concentraciones de GLP-1 e IDG, que luego incrementan la liberación de insulina[15]. El GLP-1 también ayuda a suprimir la liberación de glucagón. El primer agente oral de esta categoría, la sitagliptina, se introdujo en 2006 y se encuentra autorizado como monoterapia o tratamiento combinado con otros hipoglucemiantes orales[12]. Desde entonces se han producido otros 2 agentes: la saxagliptina y, en fecha más reciente, la linagliptina.

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Se sabe que las hormonas tipo incretina, entre otras el GLP-1, desempeñan un papel importante en el control endógeno de la glucosa[22]. La acción de estas hormonas en respuesta al consumo de nutrimentos da origen a la secreción de insulina dependiente de glucosa, y a la disminución de la glucemia[21]. Como análogo sintético del GLP-1, la exenatida fue el primer tipo de incretina disponible para el tratamiento de la diabetes[11]. La exenatida se encuentra autorizada como monoterapia inyectable o para el tratamiento adyuvante combinado en individuos con diabetes tipo 2, junto con la dieta y el ejercicio[22]. Se ha demostrado que el fármaco tiene acciones múltiples, como la potenciación de la liberación de insulina mediada por glucosa, la disminución de la velocidad del vaciamiento gástrico y la pérdida central del apetito relacionada con pérdida ponderal[22]. La exenatida se inyecta por vía subcutánea 60 min antes de consumir un alimento. Sus efectos colaterales principales son las náuseas y la pérdida ponderal[15]. La liraglutida es el segundo inhibidor del GLP-1 autorizado en Estados Unidos, y se esperan otros fármacos[15]. Se están

haciendo pruebas con innovaciones terapéuticas como la aplicación semanal de inhibidores del GLP-1 que pudiera hacer a los fármacos de esta categoría incluso más deseables.

Análogos de la amilina

La pramlintida, un análogo sintético de la amilina, es un fármaco hipoglucemiante inyectable que modula la glucemia posprandial y se encuentra autorizado para consumo en la diabetes tipo 1 y tipo 2. La amilina es un péptido con 37 aminoácidos que se sintetiza, almacena y secreta a la par de la insulina en respuesta a la glucosa y a otros estimulantes de las células β[6, 23]. Por ende, en la diabetes en que existen disminución o disfunción intensas de las células β y la secreción insulina, la secreción de amilina también se pierde o es disfuncional. La pramlintida se inyecta (en una aplicación independiente a la insulina) antes de los alimentos en las personas que no pueden alcanzar los niveles de glucemia posprandial es objetivo[23]. La pramlintida, que tiene inicio de acción rápido, suprime la liberación de glucagón, reduce la velocidad de vaciamiento gástrico y tiende a disminuir el apetito[6]. El efecto colateral principal de la pramlintida son las náuseas.

Insulina

En la diabetes tipo 1 siempre se requiere el tratamiento con insulina, y muchas personas con diabetes tipo 2 con el tiempo también lo necesitan. La insulina exógena se sintetiza idéntica a la insulina humana. La insulina se destruye en el tubo gastrointestinal y debe administrarse mediante inyección subcutánea[6]. Todas las insulinas se cuantifican en unidades (la unidad internacional de la insulina se define como la cantidad de hormona requerida para reducir la glucemia de un conejo de 2 kg en ayuno desde 145 mg/dl hasta 120 mg/dl). La mayor parte de los tipos de insulina se encuentran disponibles con potencias de 100 U (es decir, 100 U de insulina/1 ml)[6]. Las preparaciones de insulina se catalogan de acuerdo con el tiempo para inicio de acción y para alcanzar la actividad máxima, y por la duración de su acción. Los científicos esperan encontrar alguna alternativa a la insulina inyectable, pero hasta la fecha ninguna ha probado ser efectiva. Una variedad inhalada de insulina se introdujo al mercado durante un período corto en Estados Unidos, pero se retiró por razones comerciales.

Los tipos de insulina se clasifican según la duración de su actividad y el tiempo que requieren para alcanzar la actividad máxima[6]. Existen 4 tipos principales de insulina:

- De acción rápida.
- De acción corta.
- De acción intermedia.
- De acción prolongada (tabla 50-7).

Las insulinas de acción rápida (lispro, aspártica y glulisina) se producen mediante tecnología recombinante con sustitución de aminoácidos. Estas insulinas tienen un inicio de acción, actividad máxima y duración de efecto más rápido en comparación con la insulina regular de acción corta, de 5 min a 15 min. Las insulinas de acción rápida, que se utilizan en combinación con insulinas de acción intermedia o prolongada, suelen administrarse de inmeiato antes de una comida. Por el efecto de inicio rápido de acción de esta categoría de insulinas también pueden administrarse durante una comida, o de inmediato después de la misma. Esto puede aportar gran beneficio a los individuos con consumo oral impredecible (p. ej., poblaciones pediátricas, adultos inestables).

La insulina de acción corta (regular) es una insulina cristalina, soluble, cuyos efectos comienzan en el transcurso de 30 min después de la inyección subcutánea y suelen perdurar entre 5 h y 8 h.

La insulina de acción intermedia es la IAC (protamina neutra hagedorn). Esta insulina tiene un inicio de acción más lento y una duración de acción más prolongada. Necesita varias horas para alcanzar niveles terapéuticos, de tal manera que su empleo en la diabetes tipo 1 hace necesaria la administración complementaria de una insulina de acción rápida o corta. Esta insulina, combinada con una insulina de acción corta, constituyó la base de la terapia de la diabetes tipo 1 y era común para el manejo de la población de pacientes con diabetes tipo 2 que requerían insulina para un control adecuado. Eran muy comunes las soluciones premezcladas de IAC e insulinas de acción corta. Este régimen no era óptimo puesto que no permitía la flexibilidad para las comidas (consumo de carbohidratos), y su acción máxima era menos predecible, lo que incrementaba el riesgo de hipoglucemia.

TABLA 50-7 PERFIL DE ACTIVIDAD DE LAS PREPARACIONES DE INSULINA EN ESTADOS UNIDOS*

TIPO (INSULINA HUMANA)	INICIO DE ACCIÓN	ACTIVIDAD MÁXIMA (H)	DURACIÓN DE ACCIÓN (H)
Acción rápida			
Lispro	5 min a 15 min	1 a 1,5	3 a 5
Aspártica	5 min a 15 min	1 a 1,5	3 a 5
Glulisina	5 min a 15 min	1 a 1,5	3 a 5
Acción corta			
Insulina regular	0,5 h a 1 h	2 a 4	5 a 8
Acción intermedia			
Insulina isofana en suspensión (IAC)	2 a 4 h	4 a 10	10 a 16
Acción prolongada			
Detemir	2 a 4 h	Sin pico máximo	6 a 23
Glargina†	2 a 4 h	Sin pico máximo	20 a 24
Premezcladas			
70% IAC/30% regular	0,5 a 1 h	Dual	10 a 16
50% IAC/50% regular	0,5 a 1 h	Dual	10 a 16
75% NPL (insulina lispro protamina)/25% lispro	5 min a 15 min	Dual	10 a 16
50% NPL/50% lispro	5 min a 15 min	Dual	10 a 16
70% NPA (insulina aspártica protamina)/30% aspártica	5 min a 15 min	Dual	10 a 16

*El listado pudiera no ser incluyente.
†La insulina glargina nunca debe mezclarse o administrarse en la misma jeringa en que se administra algún otro tipo de insulina.
Adaptada de Sisson E., Cornell S. (2011). Pharmacotherapy for glucose management. En Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2ª ed., pp. 417–459). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.

Las insulinas de acción prolongada, glargina y detemir, tienen un período de absorción más prolongado que la insulina IAC, e inducen una concentración relativamente constante a lo largo de 12 h a 24 h[6]. Todas las variedades de insulina tienen el potencial de inducir hipoglucemia o «reacción insulínica» como efecto colateral. La ventaja de una insulina «sin pico máximo» es la provisión de una cobertura de base en la diabetes tipo 1, y de ser apropiado, en la diabetes tipo 2.

Regímenes terapéuticos intensivos con insulina. Los 2 regímenes terapéuticos intensivos—las inyecciones diarias múltiples (IDM) y la infusión subcutánea continua de insulina—simulan en gran medida el patrón normal de secreción de insulina en el organismo. Con cada una de estas técnicas se mantiene una concentración basal de insulina, y se aplican dosis en bolo de insulina de acción corta o rápida antes de los alimentos. La persona con diabetes determina la opción terapéutica en colaboración con el equipo de atención de la salud.

En el caso de las *inyecciones diarias múltiples*, los requerimientos basales de insulina se cubren con una insulina de acción intermedia o prolongada que

se administra 1 o 2 veces al día[24]. Antes de los alimentos se aplican bolos de insulina de acción rápida o corta. El desarrollo de dispositivos convenientes para inyección (p. ej., aplicadores de pluma) ha facilitado a las personas diabéticas ajustarse a los algoritmos de las insulinas que se administran antes de los alimentos. Esta dosificación prandial (relacionada con los alimentos) personalizada permite una flexibilidad mayor para el consumo de la dieta y el horario de las comidas.

La *infusión subcutánea continua de insulina* (ISCI) recurre a una bomba de insulina. Tanto la IDM como la ISCI buscan imitar la función pancreática por medio de la aplicación de dosis basales y en bolo de insulina[24]. Con este método, los requerimientos basales de insulina se cubren mediante la infusión continua de insulina subcutánea, cuya velocidad puede modificarse para adaptarse a las variaciones del estilo de vida[24]. La técnica ISCI implica la inserción de una aguja pequeña o catéter plástico en el tejido subcutáneo del abdomen. Los tubos provenientes del catéter se conectan a un equipo con jeringa de una bomba de infusión pequeña que se lleva sobre un cinturón o en la bolsa de una chaqueta. La bomba operada por ordenador aplica entonces la dosis basal de insulina. Además de la dosis basal que aplica la bomba, puede administrarse un bolo de insulina cuando se requiera (p. ej., antes de un alimento). Resultan vitales una selección de pacientes y un entrenamiento apropiados para tener éxito con la ISCI[22].

El automonitoreo de la glucemia es una necesidad para cualquier persona que utiliza insulina, en particular cuando se recurre a las técnicas para manejo IDM e ISCI. Cada dosis basal y en bolo se determina de manera individual y se programa en el ordenador de la bomba de infusión. Si bien la seguridad de la bomba ya se ha comprobado, debe prestarse atención estrecha a los signos de hipoglucemia[24]. Otras complicaciones potenciales son los episodios de cetosis inducidos por el fallo de la bomba, el taponamiento del catéter y las infecciones en el sitio de punción. La selección de los candidatos resulta crucial para lograr un empleo exitoso de la bomba de insulina, y las personas que se seleccionan deben trabajar en cercanía a un profesional de la atención de la salud. De manera tradicional se pensaba que la ISCI era un tratamiento para las personas con diabetes tipo 1, pero tiene empleo creciente en individuos con diabetes tipo 2[24]. Las bombas de insulina actuales son muy sofisticadas y permiten programaciones múltiples con base en las necesidades específicas de la persona. En el campo de la atención de la diabetes se está realizando un esfuerzo significativo para obtener una bomba de insulina de «asa cerrada», que tenga capacidad para detectar los niveles de glucemia y

responder con una aplicación de insulina sin requerir la intervención manual.

 Emily Toronto, la niña con diabetes tipo 1, requerirá insulina durante el resto de su vida. Pudiera necesitar muy poca al inicio por efecto de la «fase de luna de miel» mencionada. Los regímenes de insulina para pacientes pediátricos son bastante personalizados y recurren a distintas estrategias para lograr el control máximo de la glucemia, al tiempo que toman en consideración cuestiones de seguridad relativas a este grupo de edad. Cuando crezca y tome mayor responsabilidad de su cuidado es probable que logre ser independiente con un régimen intensivo de insulina. Ella y su familia también recibirán información en torno al empleo de las bombas de insulina para la ISCI, y tomarán una decisión relativa a si Emily utilizará este tratamiento o cuándo lo hará.

Trasplante de páncreas o de células del islote

El trasplante de páncreas o de células del islote no cura la diabetes tipo 1. Sin embargo, confiere un potencial de mejoramiento significativo de la calidad de vida pues su característica sólo se encuentra disponible para quienes experimentan complicaciones a largo plazo[25]. El trasplante de páncreas-riñón es un procedimiento que se utiliza para individuos con diabetes que padecen nefropatía en fase terminal. Los estudios actuales muestran mejoría de la evolución en estos individuos. Sin embargo, existe un riesgo significativo relacionado con esta cirugía[25]. Al tiempo que se hacen mejoras continuas para la procuración de las frágiles células del islote y el tratamiento inmunosupresor, esta área de tratamiento pudiera ser una esperanza para el manejo futuro de la diabetes.

Complicaciones agudas de la diabetes

Las 3 complicaciones agudas principales de la diabetes son la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) y la hipoglucemia. Todas son condiciones que ponen en riesgo la vida, y demandan un reconocimiento y tratamiento inmediatos. Estas complicaciones generan un número significativo de hospitalizaciones y el consumo de recursos para la atención de la salud[26].

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética (CD) se identifica las más de las veces en personas con diabetes tipo 1, en quienes la carencia de insulina conduce a la movilización de los ácidos grasos a partir del tejido adiposo como consecuencia de la falta de supresión de la actividad de la lipasa de los adipocitos, que degrada los triglicéridos para obtener ácidos grasos y glicerol[27]. El aumento de las concentraciones de ácidos grasos conduce a la síntesis de cetonas en el hígado (figura 50-9). Puede ocurrir al inicio de la enfermedad y con frecuencia antes de que se diagnostique.

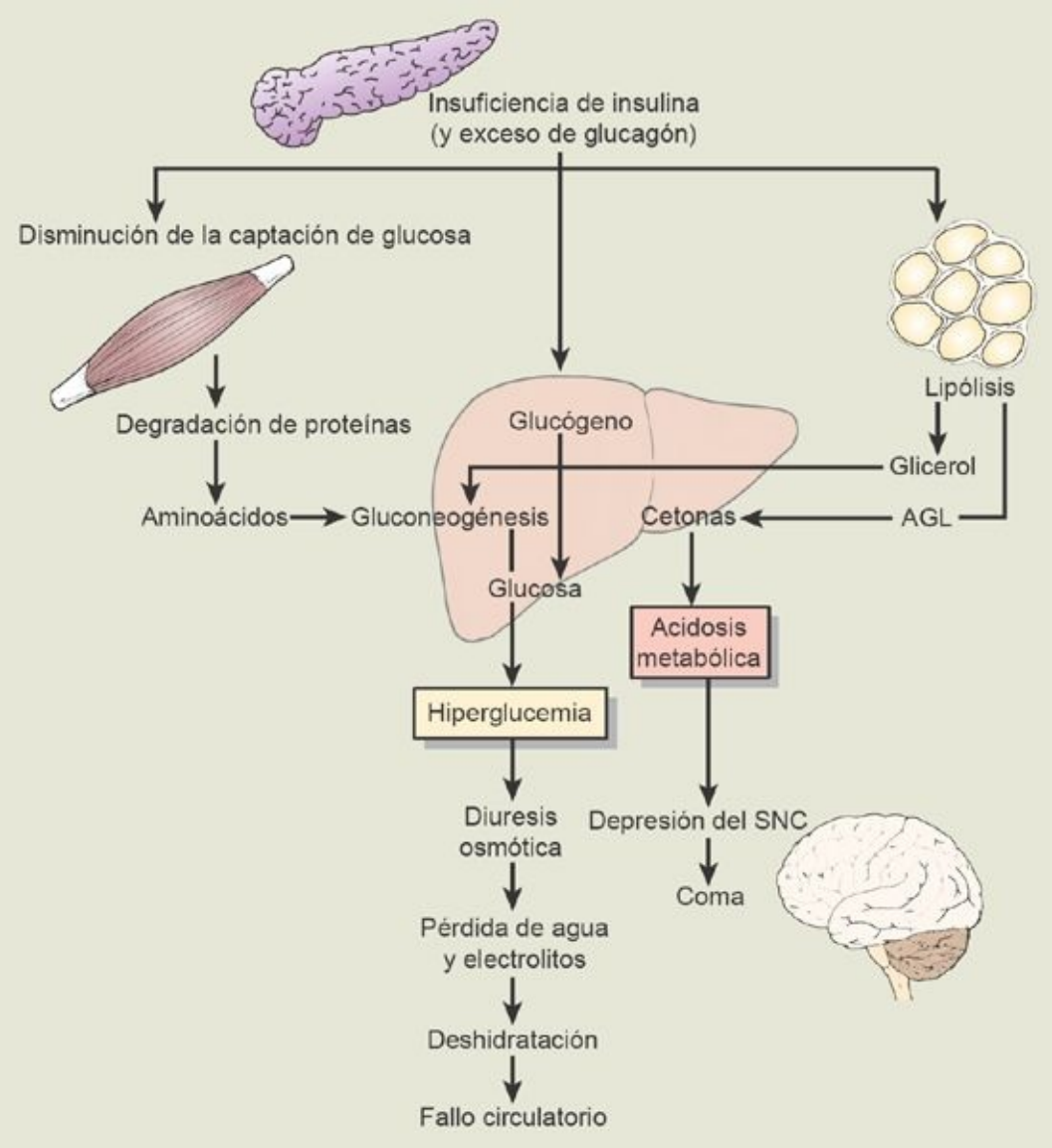


FIGURA 50-9 • Mecanismos de la cetoacidosis diabética (CD). La CD se relaciona con concentraciones muy bajas de insulina y en extremo elevadas de glucagón, catecolaminas y otras hormonas contrarreguladoras. El aumento de las concentraciones del glucagón y las catecolaminas conduce a la movilización de los sustratos para la gluconeogénesis y la cetogénesis en el hígado. Un grado de

gluconeogénesis que rebasa al que se requiere para aportar glucosa al cerebro y a otros tejidos dependientes de este azúcar induce un aumento de la glucemia. La movilización de ácidos grasos libres (AGL) a partir de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo determina una síntesis acelerada de cetonas y cetosis (SNC, sistema nervioso central).

El estrés incrementa la liberación de hormonas gluconeogénicas y predispone al individuo al desarrollo de cetoacidosis[27]. La CD con frecuencia va precedida de un estrés físico o emocional como la infección, el embarazo o la ansiedad extrema. Evidencia reciente sugiere que la hiperglucemia se relaciona con un estado de inflamación intensa[26]. En la práctica clínica, la cetoacidosis también se desarrolla por la omisión o el consumo inadecuado de la insulina. Un ejemplo de esto es el adolescente con diabetes tipo 1 que decide dejar de aplicarse la insulina.

Etiología y patogénesis. Las 3 anomalías metabólicas principales en la CD son la hiperglucemia, la cetosis y la acidosis metabólica. El diagnóstico definitivo de la CD depende de la detección de hiperglucemia (concentraciones de glucosa en sangre >250 mg/dl [13,8 mmol/l]), concentraciones bajas de bicarbonato en suero (<15 mEq/l [15 mmol/l]) y disminución del pH (<7,3) con cetonemia (cetonas positivas con dilución 1:2) y cetonuria moderada[26]. La hiperglucemia genera diuresis osmótica, deshidratación y una pérdida crítica de electrolitos. La hiperosmolaridad de los líquidos extracelulares por la hiperglucemia determina un desplazamiento del agua y del potasio desde el compartimiento intracelular hasta el extracelular. La concentración extracelular de sodio con frecuencia es baja o normal no obstante las pérdidas intestinales de agua, como consecuencia del desplazamiento del líquido intracelular al extracelular[26]. Este efecto de dilución se conoce como *seudohiponatremia*[9]. Las concentraciones séricas de potasio pueden ser normales o altas, a pesar de que existe disminución del potasio corporal total por la poliuria y el vómito prolongados. La acidosis metabólica se debe al exceso de cetoácidos, que hace necesario el amortiguamiento con iones bicarbonato. Esto conduce a una disminución marcada de las concentraciones séricas de bicarbonato. La gravedad de la CD se determina a partir de la intensidad de la acidosis metabólica[26].

Manifestaciones clínicas. Es común que a la CD la precedan un día o más con poliuria, polidipsia, náuseas, vómito y fatiga marcada, con estupor que con el tiempo puede evolucionar al coma. Pueden presentarse dolor e hipersensibilidad a la palpación abdominal sin que exista patología local[26]. El aliento tiene un olor a frutas que es causado por el efecto de la presencia de

cetoácidos volátiles[27]. Pueden existir hipotensión y taquicardia por una disminución del volumen sanguíneo. En la CD se presentan distintos signos y síntomas relacionados con los mecanismos compensatorios. La frecuencia cardíaca se incrementa al tiempo que el organismo compensa la pérdida del volumen sanguíneo, y la frecuencia y la profundidad de la respiración aumentan (es decir, respiración de Kussmaul), puesto que el organismo trata de impedir disminuciones adicionales del pH[26].

Tratamiento. Las metas del tratamiento de la CD son mejorar el volumen circulatorio y la perfusión tisular, reducir la glucemia, corregir la acidosis y resolver los desequilibrios electrolíticos[26, 27]. Estos objetivos suelen alcanzarse con la administración de insulina y de soluciones intravenosas para la restitución de líquidos y electrolitos. Debido a que la resistencia a la insulina acompaña a la acidosis intensa, se utiliza el tratamiento con insulina en dosis bajas[26]. Suele administrarse por vía intravenosa una dosis de carga inicial de insulina regular, seguida por una infusión continua en dosis baja. Se recurre a pruebas de laboratorio frecuentes para monitorear la glucemia y las concentraciones séricas de electrolitos, así como para orientar la restitución de líquidos y electrolitos. Es importante restituir los líquidos y los electrolitos y corregir el pH al mismo tiempo que se lleva la concentración de la glucosa en la sangre hasta un nivel normal. Una caída demasiado rápida de la glucemia pudiera inducir hipoglucemia. Un cambio súbito de la osmolaridad del líquido extracelular también es posible cuando las concentraciones de glucosa en la sangre se reducen con demasiada rapidez, y esto puede generar edema cerebral, que es más frecuente en niños que en adultos[27]. Las concentraciones séricas de potasio suelen caer al tiempo que se corrige la acidosis y el ion se desplaza del medio extracelular al compartimiento intracelular. Así, pudiera ser necesario agregar potasio a la infusión intravenosa. La identificación y el tratamiento de la causa subyacente como la infección, también son importantes. Las complicaciones más comunes por un tratamiento extremo de la CD son la hipoglucemia y la hipopotasemia[26]. El empleo creciente de formatos de indicaciones que se basan en la evidencia han respaldado el manejo más seguro de la CD en los servicios para atención aguda.



Emily Toronto mostraba todos los criterios para del diagnóstico de CD, lo que incluye hiperglucemia (650 mg/dl), cetosis y acidosis metabólica, con la siguiente gasometría arterial: pH, 7,29, PCO2, 42 mm Hg, y HCO3-, 10 mEq/l. La hiperglucemia, la polidipsia y el vómito le

generaron deshidratación. Sus necesidades inmediatas son la hidratación con corrección del desequilibrio electrolítico, el tratamiento de la hiperglucemia con insulina, y la vigilancia estrecha de los signos vitales y los valores de laboratorio. Una vez que se estabilice será importante instruir a la familia; el riesgo de CD persistirá para Emily en ciertas circunstancias, pero con frecuencia puede evitarse.

Estado hiperosmolar hiperglucémico

El EHH se caracteriza por hiperglucemia (glucosa en sangre >600 mg/dl [33,3 mmol/l]), hiperosmolalidad (osmolaridad plasmática >320 mOsm/l) y deshidratación, ausencia de cetoacidosis y depresión del sensorio[28]. El EHH puede presentarse en distintas condiciones como la diabetes tipo 2, la pancreatitis aguda, la infección grave, el infarto de miocardio y el tratamiento con soluciones para nutrición oral o parenteral[27]. Se identifica las más de las veces en individuos con diabetes tipo 2.

Etiología y patogénesis. Una insuficiencia parcial o relativa de insulina puede desencadenar al síndrome, al limitar la utilización de la glucosa al tiempo que se genera hiperglucagonemia y aumenta la liberación hepática de glucosa. Cuando existe glucosuria masiva se presenta una pérdida de agua obligada[26]. La deshidratación suele ser más grave que la CD. Al tiempo que se contrae el volumen plasmático se desarrolla insuficiencia renal, y la limitación resultante de las pérdidas renales de glucosa conduce al desarrollo de niveles de glucemia crecientes e intensificación del estado hiperosmolar[26]. En los estados hiperosmolares, el incremento de la osmolaridad en el suero tiene como efecto la atracción de agua a partir de los cuerpos celulares, lo que incluye a las células cerebrales. La condición puede complicarse por accidentes tromboembólicos que se generan como consecuencia de la osmolaridad sérica alta.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Las manifestaciones más prominentes son debilidad, deshidratación, poliuria, signos y síntomas neurológicos, y sed excesiva. Pueden presentarse signos neurológicos que incluyan hemiparesia, convulsiones y coma[26]. El EHH puede desarrollarse a lo largo de varios días o semanas, pero la aparición de síntomas neurológicos, en particular en adultos mayores, puede confundirse con un accidente cerebrovascular.

Para un tratamiento exitoso del EHH se requiere la regulación de la

deshidratación, la hiperglucemia, el desequilibrio electrolítico y la vigilancia frecuente del paciente[26]. El tratamiento del EHH requiere la observación y la atención médica juiciosas, y cuidado, puesto que el agua regresa hacia el interior de las células cerebrales, e impone una amenaza de edema cerebral[27]. Las pérdidas abundantes de potasio durante la fase diurética del trastorno requieren regulación. Debido a que muchos pacientes con EHH tienen afecciones crónicas coexistentes, es importante la identificación de sucesos comórbidos precipitantes para el tratamiento de esta condición peligrosa[26].

Hipoglucemia

Por lo general, la hipoglucemia se define como la disfunción cognitiva con una concentración de glucosa sanguínea menor de 60 mg/dl[2]; ocurre generalmente en individuos que reciben inyecciones de insulina, pero la hipoglucemia prolongada también puede ser producida por algunos fármacos hipoglucemiantes orales.

Etiología y patogénesis. Existen muchos factores que pueden precipitar la hipoglucemia en un individuo con diabetes tipo 1, lo que incluye un error en la dosificación de la insulina, la falta del consumo de alimentos, el incremento del ejercicio, la disminución de los requerimientos de insulina tras la terminación de una situación de estrés, los cambios de medicamentos y la modificación del sitio de aplicación de la insulina[21]. El alcohol disminuye la gluconeogénesis hepática, y las personas con diabetes necesitan ser alertadas en torno al potencial que tiene de inducir hipoglucemia, en particular si se consume en grandes volúmenes o con el estómago vacío[28].

Manifestaciones clínicas. La hipoglucemia suele tener inicio rápido y progresión sintomática. Los signos y los síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en 2 categorías: (1) aquéllos que derivan de la alteración de la función cerebral y (2) los vinculados con la activación del sistema nervioso autónomo[28]. Toda vez que el cerebro depende de la glucosa sanguínea como fuente principal de energía, la hipoglucemia determina conductas relacionadas con las anomalías de la función cerebral. Pueden presentarse cefalea, dificultad para la resolución de problemas, disturbios o alteración de la conducta, coma y convulsiones. Al inicio del cuadro de hipoglucemia, la activación del sistema nervioso parasimpático induce con frecuencia hambre[21]. A la respuesta parasimpática inicial le sigue la activación del sistema nervioso simpático; esto induce ansiedad, taquicardia, sudoración y constricción de los vasos

cutáneos (es decir, la piel se vuelve fría y húmeda)[21].

Los signos y los síntomas de la hipoglucemia son muy variables y no todas las personas los manifiestan todos o incluso la mayoría. Los signos y los síntomas son en especial variables en niños y en adultos mayores. Los adultos mayores pudieran no mostrar respuestas autonómicas típicas relacionadas con la hipoglucemia, y con frecuencia desarrollan signos de anomalías de la función del sistema nervioso central, lo que incluye confusión. Algunas personas desarrollan falta de conciencia en torno a la hipoglucemia. La falta de conciencia en torno a la hipoglucemia debe sospecharse en individuos que no refieren síntomas cuando sus concentraciones hemáticas de glucosa son inferiores a 50 mg/dl a 60 mg/dl (2,8 mmol/l 3.3 mmol/l). Esto es más frecuente en individuos con diabetes de evolución más larga y concentraciones de A1C dentro del intervalo normal[28]. Algunos medicamentos, como los bloqueadores β-adrenérgicos, interfieren con la respuesta simpática que de ordinario se observa en la hipoglucemia. Si la hipoglucemia se presenta al utilizar inhibidores de la α-glucosidasa, debe manejarse con glucosa (dextrosa) y no con sacarosa (azúcar de mesa), cuya degradación pudiera estar bloqueada por la acción de los inhibidores de la enzima[16].

Tratamiento. El tratamiento más efectivo de una reacción insulínica es la administración inmediata de 15 mg a 20 mg de glucosa a partir de una fuente concentrada de carbohidratos, misma que puede repetirse en tanto sea necesario. Los monosacáridos como la glucosa, que pueden absorberse y pasar en forma directa al torrente sanguíneo actúan mejor[2]. Los carbohidratos complejos pueden administrarse una vez controlada la reacción aguda, para mantener las concentraciones de la glucosa en la sangre. Es importante no tratar en exceso la hipoglucemia e inducir hiperglucemia. Es posible identificar esto mediante la cuantificación de la glucemia 15 min después de la ingestión de glucosa, y de ser necesario, al repetir la administración de 15 g de carbohidratos concentrados (regla 15/15).

Pueden requerirse estrategias alternativas para incrementar la glucosa en la sangre cuando la persona que presenta una reacción se encuentra inconsciente o es incapaz de deglutir. Este cuadro se cataloga como hipoglucemia grave y requiere la intervención de otro individuo. Es posible aplicar glucagón por vía intramuscular o subcutánea. El glucagón actúa al estimular la glucogenólisis hepática para elevar la concentración de la glucosa en la sangre[11]. Puede insertarse una cantidad pequeña de gel de glucosa (disponible en casi todas las farmacias estadounidenses) en un abatelenguas cuando el glucagón no se encuentra disponible. En caso de hipoglucemia

grave o que pone en riesgo la vida, pudiera ser necesario administrar glucosa por vía intravenosa (20 ml a 50 ml de una solución al 50%)[28].

Mecanismos contrarreguladores, efecto Somogyi y fenómeno de Dawn

El efecto Somogyi describe un ciclo de episodios poshipoglucémicos inducidos por la insulina[29]. En 1924, Joslin y cols., observaron que la hipoglucemia se relacionaba con episodios alternantes de hiperglucemia. En personas con diabetes, la hipoglucemia inducida por insulina genera un incremento compensatorio de las concentraciones de catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento en la sangre[29]. Estas hormonas contrarreguladoras inducen una elevación de la glucosa sanguínea y genera cierto grado de resistencia a la insulina. El ciclo comienza cuando la hiperglucemia y la resistencia comienzan a manejarse con dosis más altas de insulina.

Desde la perspectiva clínica, las concentraciones altas de glucosa en la sangre durante la mañana pueden complicar el tratamiento médico de la diabetes si no se comprende por completo que se trata de un resultado de contrarregulación de la hipoglucemia. El cuadro de hipoglucemia ocurre con frecuencia durante la noche o en un momento en que no se reconoce, lo que dificulta más el diagnóstico del fenómeno[29]. Sin una evaluación apropiada el incremento de la dosis farmacológica puede exacerbar la situación. Cuando se sospecha un fenómeno de Somogyi, puede solicitarse a las personas que se practiquen pruebas de glucosa en la sangre a la mitad de la noche para identificar la hipoglucemia potencial. La utilización de sensores continuos para insulina en pacientes específicos también puede ayudar a identificar el caso.

El fenómeno de dawn (del amanecer) se caracteriza por un incremento de las concentraciones preprandiales de glucosa o de los requerimientos de insulina, o ambos, entre las 5 a.m., y las 9 a.m., sin que exista antecedente de hipoglucemia (en contraste con el fenómeno de Somogyi)[29]. Ocurre en personas con diabetes tipo 1 o tipo 2. El fenómeno de dawn no se comprende bien pero se le ha atribuido a un incremento de la tasa de depuración de la insulina, disminución de la sensibilidad a la hormona o ambas situaciones[29]. Varias hormonas como la del crecimiento, el cortisol y el glucagón, se han estudiado en relación con este fenómeno[29]. Se ha detectado que el fenómeno

de dawn ocurre en la mayor parte de los individuos con diabetes tipo 1. Su impacto varía con base en distintos factores, como el control de la glucemia y la calidad de la función de los sistemas contrarreguladores[29]. Los avances en la atención de la diabetes, en particular las bombas de insulina avanzadas, pueden hacer frente a las distintas necesidades de insulina basal a horas tempranas de la mañana.

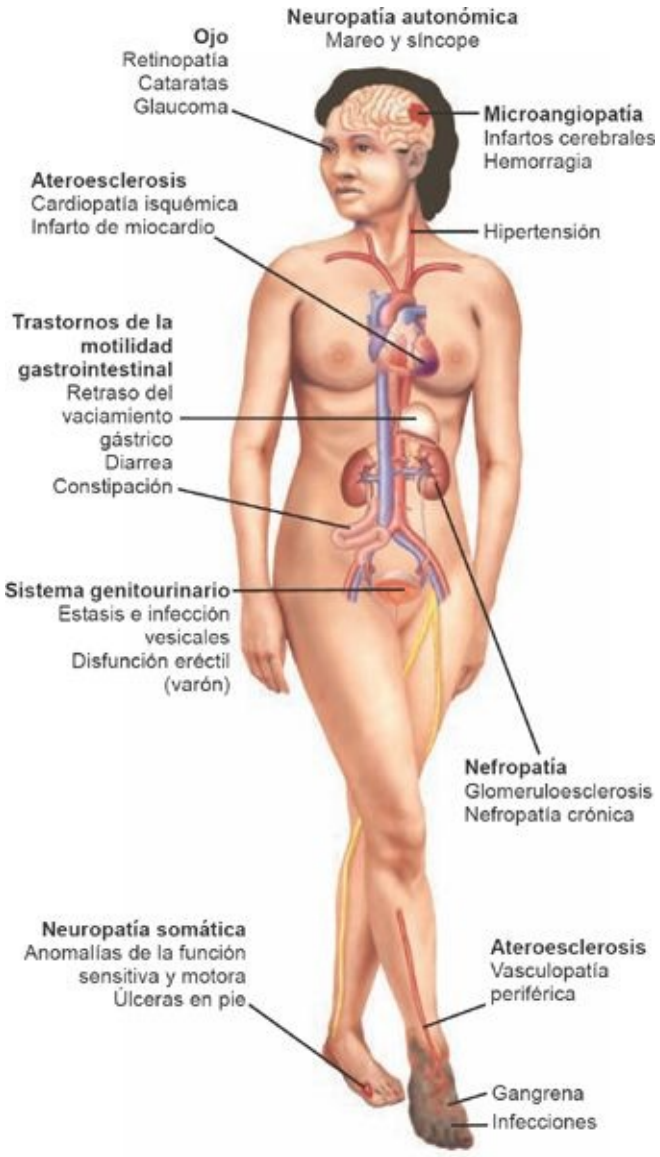


FIGURA 50-10 • Complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus.

Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas de la diabetes incluyen trastornos de la

microvasculatura (p. ej., neuropatías, nefropatías y retinopatías), trastornos de la motilidad gastrointestinal, complicaciones macrovasculares (p. ej., enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y vascular periférica) y úlceras en pie (figura 50-10). El grado de hiperglucemia crónica es el factor concurrente mejor definido en relación con las complicaciones diabéticas[30].

Las causas y el desarrollo de las complicaciones de la diabetes no se comprenden del todo pero pudieran guardar relación con distintos factores. Las cantidades excesivas de sorbitol pueden alterar la función celular[9, 30]. Las glucoproteínas anómalas pueden dañar las membranas basales propias de los ojos, los riñones y la circulación vascular. La oxigenación tisular inapropiada se considera una causa significativa de las complicaciones microvasculares como consecuencia de un defecto de la función eritrocitaria. Se propone que estas y otras anomalías inducen un aumento de las especies reactivas de oxígeno (es decir, radicales libres) en respuesta a la hiperglucemia crónica[3].

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), que se realizó en 1 441 pacientes con diabetes tipo 1, reveló que la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía puede reducirse mediante un tratamiento intensivo de la diabetes[31]. Resultados similares se identificaron en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), realizado con 5 000 personas con diabetes tipo 2[32].

Estudios recientes también identificaron los beneficios de un control glucémico excelente durante la hospitalización, la cirugía y los cuadros de enfermedad aguda[33]. Debe identificarse a todos los individuos diabéticos para atención aguda que ingresan a instituciones de atención de la salud, y solicitar en ellos el monitoreo de la glucemia. Las metas para el control de la glucemia en individuos hospitalizados consisten en la obtención de valores tan cercanos como sea posible a 110 mg/dl (5,6 mmol/l), y, por lo general, menos de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) para pacientes con enfermedad crítica y menos de 180 mg/dl (10 mmol/l) para personas sin cuadros críticos[33].

Neuropatías

Se demostró que el riesgo de desarrollar neuropatías al igual que otras complicaciones crónicas, se eleva en presencia de hiperglucemia crónica[31]. Los síntomas suelen evidenciarse en la segunda década de la evolución del padecimiento. Puesto que el desarrollo de la diabetes tipo 2 con frecuencia no se detecta, pueden existir complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico. Si bien la incidencia de las neuropatías es alta entre individuos con diabetes, es difícil documentar con precisión el número de enfermos

afectados por estos trastornos por efecto de la diversidad de las manifestaciones clínicas y puesto que la condición pudiera no reconocerse o informarse[34].

Se han observado 2 tipos de cambios patológicos en relación con las neuropatías diabéticas. El primero es un engrosamiento de las paredes de los vasos nutricios que irrigan al nervio, lo que conduce a asumir que la isquemia vascular desempeña un papel importante en el desarrollo de estos cambios neurales. El segundo hallazgo corresponde al proceso de desmielinización segmentaria que afecta a la célula de Schwann. Este proceso de desmielinización se acompaña de una disminución de la velocidad de la conducción nerviosa.

Si bien existen varias alternativas para clasificar las neuropatías diabéticas, un sistema simplificado las divide en neuropatías somáticas y neuropatías del sistema nervioso autónomo (recuadro 50-4).

RECUADRO 50-4 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

Somáticas

Polineuropatías (sensitivas bilaterales)

- Parestesias, con anestesia y disestesia.
- Anomalías de la sensibilidad al dolor, temperatura, tacto suave, discriminación entre 2 puntos y vibración.
- Disminución de los reflejos aquíleo y rotuliano.

Mononeuropatías

- Afectación de un tronco nervioso mixto que genera pérdida de la sensibilidad, dolor y debilidad motora.

Amiotrofia

- Relacionada con debilidad muscular, desgaste y dolor intenso en los músculos de la cintura pélvica y el muslo.

Autonómicas

Disfunción vasomotora

- Hipotensión postural.

Disfunción gastrointestinal

- Gastroparesia.
- Diarrea, con frecuencia posprandial y nocturna.

Disfunción genitourinaria

- Vejiga paralítica.

Vaciamiento vesical incompleto.
Disfunción eréctil.
Eyaculación retrógrada.
Afectación de los pares craneales.
Parálisis de los músculos extraoculares.
Anomalías de las respuestas pupilares.
Anomalías de los sentidos.

Neuropatía somática. La variante más frecuente de neuropatía periférica es una polineuropatía simétrica distal, en la que se presenta pérdida de la función en un patrón de calcetín y guante[34]. La afectación sensorial somática suele ocurrir en primer lugar, al ser bilateral y simétrica, y relacionarse con disminución de la percepción de la vibración, el dolor y la temperatura, en particular en las extremidades inferiores[35]. Además de los malestares vinculados con la pérdida de la función sensitiva o motora, las lesiones del sistema nervioso periférico predisponen al individuo con diabetes a otras complicaciones. La neuropatía periférica muchas veces se relaciona con insensibilidad en el pie[35]. La pérdida de sensibilidad, lo que incluye al tacto y el sentido de posición, incrementa el riesgo de caídas, quemaduras graves y lesiones en los pies[34]. La neuropatía en las extremidades inferiores se relaciona con el 61% de las amputaciones de la extremidad inferior, y la tasa mortalidad a 5 años tras esas amputaciones varía entre el 39% y el 80%[35].

La neuropatía diabética dolorosa afecta a las neuronas somatosensoriales que conducen los impulsos del dolor. El tratamiento de este trastorno doloroso se logra con intervenciones farmacológicas y holísticas. El consumo de distintos fármacos, como los antidepresivos y los anticonvulsivos, puede tener efectos colaterales que limiten su utilidad[36]. Además del dolor debilitante y del compromiso de la calidad de vida, el tratamiento de la neuropatía periférica y las intervenciones subsecuentes relacionadas con esta complicación generan una carga financiera sobre los recursos para atención de la salud[37]. La pérdida del ingreso, la discapacidad, el tratamiento de la herida, la cirugía, las infecciones, los aparatos protésicos y otras cuestiones se relacionan con esta complicación crónica y frecuente.

Neuropatía autonómica. Las neuropatías autonómicas incluyen trastornos de la función de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso. Pueden existir trastornos de la función vasomotora, disminución de la respuesta cardíaca, incapacidad para vaciar la vejiga y disfunción sexual[30]. Los defectos de los reflejos vasomotores pueden provocar mareo y síncope

cuando la persona se moviliza de la posición supina a la erecta. En el varón, la disfunción sensitiva y del sistema nervioso autónomo puede generar disfunción sexual. La diabetes es la etiología fisiopatológica principal de la disfunción eréctil (DE), y se presenta tanto en la diabetes tipo 1 como la tipo 2[30]. La disponibilidad actual de un tratamiento farmacológico para la DE permite ofrecer un mejor manejo de esta complicación frecuente, pero debe recibir un seguimiento individual apropiado por las complicaciones cardíacas y otras afecciones que se relacionan con la diabetes.

Trastornos de la motilidad gastrointestinal

Los trastornos de la motilidad gastrointestinal son comunes en individuos con diabetes de larga evolución. Si bien la patogénesis de estos trastornos no se conoce bien, se piensa que la neuropatía y las anomalías metabólicas secundarias a la hiperglucemia desempeñan un papel importante[30]. Los síntomas varían en intensidad, e incluyen estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal, náuseas y vómito, y malestar en el hemiabdomen superior que se refiere como dispepsia.

La gastroparesia (retraso para el vaciamiento gástrico) se observa con frecuencia en personas con diabetes[30]. El trastorno se caracteriza por la referencia de malestar epigástrico, náuseas, vómito posprandial, distensión abdominal y saciedad temprana. Puede observarse una glucemia errática por efecto del retraso para la absorción de los alimentos[30]. Las medidas diagnósticas incluyen el empleo de la endoscopia o la radiología barritada para excluir una obstrucción mecánica por enfermedad ulcerosa péptica o cáncer[5]. El manejo incluye la administración de fármacos procinéticos (p. ej., metoclopramida, eritromicina), así como fármacos antieméticos[9]. También se recomienda el control glucémico estricto junto con el consumo de comidas frecuentes con volumen bajo[30].

La diarrea es otro síntoma frecuente que se identifica de manera primordial en personas con diabetes tipo 1 mal controlada y neuropatía autonómica[30]. Se piensa que su patogénesis es multifactorial. La diarrea del diabético es de manera característica intermitente, acuosa, indolora y nocturna, y puede relacionarse con incontinencia fecal o alternar con estreñimiento[30]. Su manejo incluye la administración de fibra soluble en la dieta y el consumo de fármacos antidiarreicos (loperamida, difenoxilato). Se han utilizado clonidina (un agonista α_2-adrenérgico) y octreótido (un análogo de la somatostatina de acción prolongada) con cierto éxito en personas con tránsito rápido[30]. Se utilizan antibióticos en personas con sobrecrecimiento bacteriano en el

intestino delgado secundario al tránsito lento. Al igual que en la gastroparesia, el control estricto de la glucemia es importante.

Nefropatías

La nefropatía diabética es la causa principal de la enfermedad renal crónica, y genera el 40% de los casos nuevos[37]. La complicación afecta a individuos con diabetes tipo 1 y tipo 2, y muchas personas que presentan nefropatía diabética también padecen cierto grado de retinopatía[38]. El desarrollo de la nefropatía diabética también se relaciona con un aumento del riesgo cardíaco, y una causa principal de muerte en individuos con nefropatía diabética es la enfermedad cardiovascular[38]. El concepto de *nefropatía diabética* se utiliza para describir una combinación de lesiones que muchas veces tienen lugar de manera concurrente en el riñón del diabético. Las lesiones renales más comunes en individuos con diabetes son las que afectan al glomérulo. Pueden ocurrir distintos cambios glomerulares en las personas con nefropatía diabética, lo que incluye el engrosamiento de la membrana basal capilar, la esclerosis glomerular difusa y la glomeruloesclerosis nodular. Los cambios en la membrana basal capilar se manifiestan por engrosamiento de las membranas basales a lo largo del glomérulo[38]. La glomeruloesclerosis nodular es una variante de glomeruloesclerosis que implica el desarrollo de lesiones nodulares en los capilares glomerulares de los riñones, lo que genera compromiso del flujo sanguíneo y pérdida progresiva de la función renal y, con el tiempo, insuficiencia renal[38]. Se piensa que la glomeruloesclerosis nodular sólo ocurre en individuos con diabetes. Los cambios en la membrana basal en la glomeruloesclerosis permiten que las proteínas del plasma escapen a la orina, lo que genera proteinuria y desarrollo de hipoproteinemia, edema y otros signos de compromiso de la función renal[38].

No todas las personas con diabetes desarrollan nefropatía con relevancia clínica; por esta razón, la atención se está concentrando en los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación. Entre los factores de riesgo sugerido se encuentran la predisposición genética y la familiar, la elevación de la presión arterial, el control deficiente de la glucemia, el tabaquismo, la hiperlipidemia y la microalbuminuria[8]. La nefropatía diabética ocurre en grupos familiares, lo que sugiere una predisposición familiar, esto no excluye la posibilidad de que existan factores ambientales compartidos por los hermanos. El riesgo de desarrollo de enfermedad renal es mayor entre indios estadounidenses, americanos hispanos (en particular mexicanos-estadounidenses) y afroamericanos[8, 38].

En una fase temprana de la enfermedad se presentan aumento del volumen renal, hipertrofia de las nefronas e hiperfiltración, lo que evidencia el incremento del trabajo realizado por los riñones para reabsorber volúmenes excesivos de glucosa[38]. Una de las primeras manifestaciones de la nefropatía diabética es el aumento de la excreción urinaria de albúmina (es decir, microalbuminuria), que se valora con facilidad mediante laboratorio. Cada año debe realizarse una prueba de orina con tira reactiva para detectar microalbuminuria en todas las personas con diabetes. La microalbuminuria se define como una pérdida de proteínas en la orina entre 30 mg/día y 300 mg/día, o un índice albúmina/creatinina (índice A/C) de 30 µg/mg a 300 µg/mg (normal <30 µg/mg) en una muestra aleatoria de orina[38]. Una vez que la enfermedad renal se establece la fase de la nefropatía se determina a partir de la tasa de filtración glomerular (TFG)[38]. Las medidas para prevenir la nefropatía diabética o su progresión en personas con diabetes incluyen el establecimiento del control glucémico, el mantenimiento de la presión arterial (<130/80 mm Hg o <120/70 mm Hg en presencia proteinuria significativa), la prevención o la reducción del grado de proteinuria (mediante el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina, o bien con restricción de proteínas en pacientes específicos), el tratamiento de la hiperlipidemia, y la suspensión del tabaquismo en fumadores[8, 38]. El tabaquismo incrementa el riesgo de nefropatía crónica en personas con y sin diabetes. Los pacientes con diabetes tipo 2 que fuman tienen un riesgo más alto de desarrollar microalbuminuria, y su velocidad de progresión a la nefropatía crónica es casi del doble en relación con los no fumadores[8].

Retinopatías

La diabetes es la causa principal de pérdida de la visión y ceguera en Estados Unidos[39]. Si bien los individuos con diabetes muestran aumento del riesgo de desarrollo de cataratas y glaucoma, la retinopatía es el patrón más frecuente de oftalmopatía. Se calcula que la retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera de diagnóstico reciente en estadounidenses de entre los 20 y 74 años[40].

La retinopatía diabética se caracteriza por una permeabilidad vascular retiniana anómala, formación de microaneurismas, neovascularización, y hemorragia, cicatrización y desprendimiento retiniano asociados[39]. La retinopatía se desarrolla en distintos grados en casi todos los enfermos con diabetes. Embarazo, pubertad y cirugía de cataratas pueden acelerar estos

cambios[39]. Entre en los factores de riesgo sugeridos en relación con la retinopatía diabética se encuentran el control deficiente de la glucemia, la elevación de la presión arterial y la hiperlipidemia. El caso más sólido para respaldar el control de la glucemia deriva de los estudios DCCT y UKPDS, que demostraron una reducción de la retinopatía al mejorar el control glucémico[31, 32].

Por efecto del riesgo de retinopatía, es importante que las personas con diabetes se sometan a exploraciones oftálmicas con dilatación pupilar con regularidad. Deben someterse a una exploración inicial para descartar la retinopatía poco después de establecerse el diagnóstico de diabetes[40]. La recomendación para las exploraciones de seguimiento depende del tipo de exploración realizada y los hallazgos de la misma. Por lo general, todas las personas con diabetes deben someterse a una exploración oftálmica anual, con exploraciones más frecuentes en personas con persistencia del control glucémico deficiente o evidencia de oftalmopatía[40].

Los individuos con edema de la mácula, retinopatía moderada o grave no proliferativa, o retinopatía proliferativa de cualquier tipo deben recibir atención con un oftalmólogo con conocimiento y experiencia en el control y el tratamiento de la retinopatía diabética[39]. Las técnicas que se utilizan para el tratamiento de la retinopatía diabética incluyen la destrucción y la cicatrización de las lesiones proliferativas mediante la fotocoagulación con láser. La fotocoagulación se aplica en áreas con fuga crónica con el objetivo de disminuirla en quienes presentan edema macular[39].

PUNTOS CLAVE

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

- Las complicaciones crónicas de la diabetes derivan de la elevación de las concentraciones de la glucosa en la sangre y la disfunción asociada de las vías metabólicas para los lípidos, entre otras.
- Los trastornos macrovasculares, como la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y la vasculopatía periférica son reflejo de los efectos combinados de las concentraciones no controladas de la glucosa en la sangre, la elevación de la presión arterial y la hiperlipidemia.
- Las complicaciones crónicas de la diabetes se previenen con más éxito

con la aplicación de medidas dirigidas a lograr el control estricto de la glucemia, el mantenimiento de concentraciones lipídicas normales y el control de la hipertensión.

Complicaciones macrovasculares

La DM es un factor de riesgo importante para la arteriopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la vasculopatía periférica. La prevalencia de estas complicaciones macrovasculares se incrementa entre 2 y 4 veces en personas con diabetes[41]. Alrededor del 50% al 75% de los individuos con diabetes tipo 2 muere por algún problema de origen macrovascular[41].

Es frecuente la identificación de factores de riesgo múltiples para enfermedad macrovascular en individuos con diabetes, entre otros obesidad, hipertensión, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, anomalías de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación sistémica (como lo evidencia el incremento de la PCR) y aumento de las concentraciones de fibrinógeno[41]. Al parecer existen diferencias entre la diabetes tipo 1 y la tipo 2 desde la perspectiva de la duración de la enfermedad y el desarrollo de la enfermedad macrovascular. Las personas con diabetes tipo 1 tienen un aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares, pero pudieran carecer de otros factores de riesgo clásicos, como la obesidad. En personas con diabetes tipo 2 puede existir enfermedad macrovascular en el momento del diagnóstico. El aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares en este grupo pudiera vincularse con los componentes del síndrome metabólico[41]. El manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovasculares debe incluir la cesación del tabaquismo, la hipertensión, la disminución de los lípidos, el control de la diabetes y la administración de fármacos antiagregantes (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) cuando no existe contraindicación[15, 41]. Deben recomendarse con insistencia los cambios del estilo de vida: que disminuyen los factores de riesgo cardiovascular, y recibir respaldo del equipo de atención de la salud. Dieta, ejercicio, pérdida ponderal y control de la glucemia pueden ayudar a limitar la incidencia de accidentes cardiovasculares.

Úlceras del pie diabético

Los problemas en los pies son comunes en personas con diabetes, y pueden adquirir gravedad suficiente para inducir ulceración, infección y, con el tiempo, obligar a una amputación. En personas con diabetes, las lesiones de los pies corresponden a los efectos de la neuropatía y la insuficiencia vascular.

Entre el 60% y el 70% de las personas con úlceras del pie diabético presenta neuropatía sin vasculopatía, entre el 15% y el 20% padece vasculopatía, y del 15% al 20% muestra neuropatía y vasculopatía[35].

La neuropatía simétrica distal es un factor de riesgo importante para las úlceras del pie. Las personas con neuropatía sensitiva tienen anomalías de la sensibilidad al dolor y con frecuencia no están conscientes de traumatismo constante a los pies que generan los zapatos mal ajustados, el apoyo inapropiado del peso, la presencia de objetos duros o piedras en el calzado, o las infecciones como el pie de atleta[35]. La neuropatía impide que las personas detecten el dolor; así, se pasan por alto las lesiones y las infecciones. La neuropatía motora con debilidad de los músculos intrínsecos del pie es capaz de generar deformidad del pie, que dé origen a regiones localizadas de alta presión[42]. Cuando un foco de compresión anómala se combina con la pérdida de la sensibilidad puede desarrollarse una úlcera en el pie. Algunos sitios en que se presenta traumatismo con frecuencia son la parte posterior del talón, y la planta en la región del metatarso o el primer ortejo en que se apoya el peso al caminar (figura 50-11).

Todas las personas con diabetes deben someterse a una exploración completa de los pies por lo menos una vez al año. Esta revisión debe incluir la valoración de la sensibilidad protectora, la estructura y la biomecánica del pie, la condición vascular y la integridad cutánea[34]. La evaluación de la función neurológica debe incluir una prueba somatosensorial, ya sea con el empleo del monofilamento de Semmes-Weinstein o un dispositivo vibratorio[8]. El monofilamento de Semmes-Weinstein es un dispositivo simple y económico para verificar la condición de la sensibilidad (figura 50-12). El monofilamento se sostiene con la mano o se monta en un mango por uno de sus extremos. Cuando el extremo libre del monofilamento se comprime contra la piel hasta que se enrolla o se dobla un poco, genera una presión de 10 g en el punto de contacto[35]. La prueba consiste en solicitar a la persona que se somete a la prueba que refiera la sensación al ser tocada con el monofilamento.

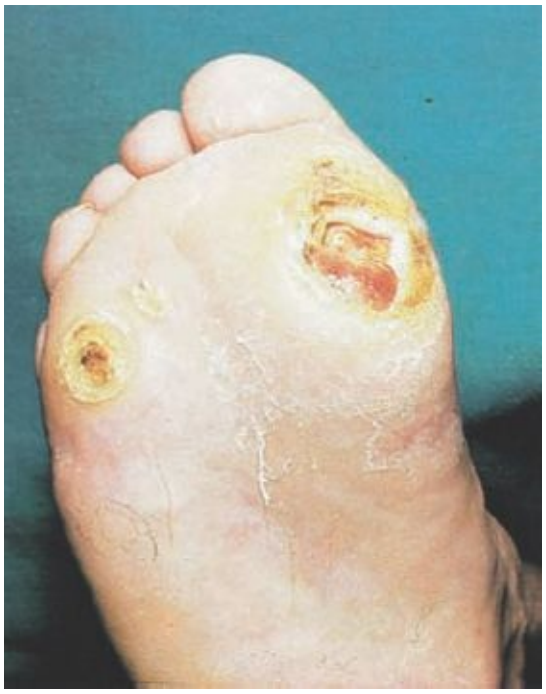


FIGURA 50-11 • Las úlceras neuropáticas se desarrollan en los sitios de presión, en regiones con disminución de la sensibilidad, en la polineuropatía diabética. No se presenta dolor (por lo que la úlcera puede no ser identificada hasta que crece) (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 557). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Por efecto del riesgo constante de problemas en el pie, resulta crítica la prevención de la lesión o su detección temprana. Es importante que los individuos con diabetes utilicen zapatos con ajuste adecuado y se inspeccionen todos los días los pies, para identificar la formación de ampollas, las heridas abiertas y la infección micótica (es decir, pie de atleta) entre los dedos. Si su visión es baja, un miembro de su familia debe hacerlo por ellos. Se requiere instrucción que dé respaldo a la solicitud rápida de atención médica de existir lesiones cutáneas, con el objetivo de prevenir las complicaciones graves. Debe evitarse el tabaquismo, puesto que genera vasoconstricción y contribuye a la vasculopatía. Debido a que el frío induce vasoconstricción debe recurrirse a cubiertas apropiadas para el pie con el objetivo de mantenerlo caliente y seco. Las uñas de los pies deben cortarse rectas, para prevenir su encarnación. Las uñas de los pies con frecuencia se engrosan y deforman, por lo que se requieren los servicios de un podólogo. El automanejo de los problemas de los pies en esta población debe ser fuertemente desalentado, como en el caso de las dificultades relacionados con las uñas de los pies, los callos y otras cuestiones.

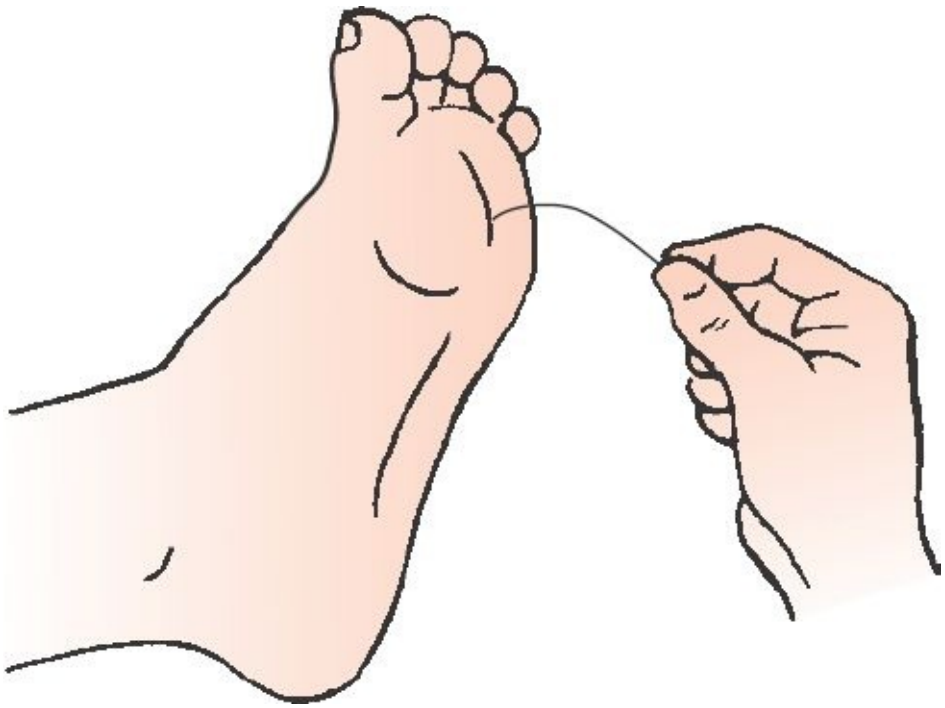


FIGURA 50-12 • Empleo de un monofilamento para identificar las anomalías de la sensibilidad en el pie de una persona con diabetes.

Los avances en el campo de la atención de las heridas crónicas han multiplicado las opciones terapéuticas para esta población. Las úlceras que son refractarias al tratamiento estandarizado pudieran responder a la aplicación de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento aportan un medio por el cual las células se comunican entre si, y pueden tener efectos profundos sobre la proliferación celular, la migración y la síntesis de la matriz extracelular. El empleo del tratamiento con oxígeno hiperbárico, los servicios especializados para atención de las heridas y las cirugías de invasión mínima constituyen alternativas para la atención de las heridas, pero intensifican la carga financiera que genera la diabetes sobre los recursos para atención de la salud[43].

Infecciones

Si bien no se trata de una complicación aguda o crónica en si misma, la infección es una problemática frecuente en las personas con diabetes. Ciertos tipos de infecciones se presentan con mayor frecuencia en los individuos diabéticos: infecciones de los tejidos blandos en las extremidades, osteomielitis, infecciones de las vías urinarias bajas y pielonefritis,

infecciones candidiásicas en la piel y en las superficies mucosas, caries dental y enfermedad periodontal[9]. La respuesta subóptima a la infección en personas con diabetes deriva de la presencia de complicaciones crónicas, como vasculopatía y neuropatía, y por la presencia de hiperglucemia y anomalías de la función de los neutrófilos[26]. Los defectos sensoriales pueden hacer que la persona con diabetes ignore los traumatismos menores y la infección, y la vasculopatía pudiera alterar la circulación y la llegada de las células hemáticas y otras sustancias necesarias para permitir una respuesta inflamatoria adecuada y lograr la cicatrización. La hiperglucemia y la glucosuria pueden influir sobre el crecimiento de los microorganismos e intensificar la infección[9]. En los cuadros agudos, los esfuerzos mayores para el control de la glucemia en pacientes quirúrgicos y con condiciones médicas tienen impacto sobre las infecciones[44].

Una vez que se diagnostica diabetes, de manera independiente de su tipo, el afectado debe trabajar junto con un equipo de atención de la salud para lograr un control óptimo de la glucemia y someterse con regularidad a la detección de complicaciones. Estas recomendaciones incluyen la realización de cuantificaciones de A1C entre 2 y 4 veces por año de acuerdo con el grado de control, y la exploración oftálmica con dilatación pupilar, la exploración de los pies, y la determinación del perfil lipídico, la microalbuminuria, la creatinina sérica, la presión arterial y el peso una vez al año[8]. La prevención y la postergación de las complicaciones es posible mediante el apego a intervenciones del estilo de vida que respalden la salud, como una nutrición adecuada, el ejercicio y la atención preventiva.

EN RESUMEN

La DM es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, que deriva de un desequilibrio entre la disponibilidad y los requerimientos de insulina. El trastorno puede

clasificarse como diabetes tipo 1, en que existe destrucción de las células β y una insuficiencia absoluta de insulina, o diabetes tipo 2, en que existe carencia de insulina o de su efectividad. La diabetes tipo 1 puede subdividirse en los subtipos 1A de diabetes de mediación inmunitaria, que se piensa deriva de mecanismos autoinmunitarios, y 1B, de diabetes idiopática, en que se desconoce la causa. La DMG se desarrolla durante el embarazo, no obstante la tolerancia a la glucosa con frecuencia recupera la normalidad después del parto, lo que revela un aumento del riesgo para el desarrollo de diabetes. El síndrome metabólico representa una constelación de anomalías metabólicas que se caracterizan por obesidad, resistencia a la insulina, concentraciones altas de triglicéridos y bajas de LAD, hipertensión, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y aumento del riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2.

Los síntomas que se identifican con más

frecuencia en la diabetes tipo 1 son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida ponderal no obstante un apetito normal o exacerbado. Si bien las personas con diabetes tipo 2 pueden presentarse con uno o más de estos síntomas, con frecuencia son asintomáticas al inicio. El diagnóstico de la DM depende de los signos clínicos de la enfermedad, las concentraciones preprandiales de glucosa en la sangre, las cuantificaciones aleatorias de glucosa plasmática y los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa. La glucosilación implica la unión irreversible de la glucosa a la molécula de hemoglobina; la cuantificación de la A1C aporta un índice de los niveles de glucemia a lo largo de varios meses. El automonitoreo constituye un medio para mantener glucemias casi normales por medio de la cuantificación frecuente de la glucosa en la sangre y el ajuste de la dosificación de la insulina.

El manejo de la dieta se concentra en el

mantenimiento de una dieta bien balanceada, el control de las calorías para alcanzar y mantener un peso óptimo, y la regulación de la distribución de los carbohidratos, las proteínas y las grasas. Se utilizan 2 tipos de fármacos hipoglucemiantes para el manejo de la diabetes: fármacos inyectables y fármacos hipoglucemiantes orales. Los fármacos inyectables de manera tradicional han incluido a la familia de las insulinas, pero ahora incluyen fármacos más recientes, como la amilina y los análogos del GLP-1. Los hipoglucemiantes orales incluyen distintas opciones. La diabetes tipo 1 (siempre) y la tipo 2 (en ocasiones) requieren tratamiento con insulina inyectable. Los fármacos hipoglucemiantes orales incluyen a los secretagogos de la insulina, las biguanidas, los inhibidores de la α-glucosidasa, las TZD y a los inhibidores de la DPP-4. Estos medicamentos requieren que el páncreas sea funcional y pueden

utilizarse para el manejo de la diabetes tipo 2.

Los trastornos metabólicos relacionados con la diabetes afectan a casi todos los sistemas corporales. Las complicaciones agudas de la diabetes incluyen a la CD, el estado hiperglucémico hiperosmolar y la hipoglucemia en individuos con diabetes controlada con insulina. Las complicaciones crónicas de la diabetes afectan al sistema microvascular (lo que incluye a la retina, los riñones y el sistema nervioso periférico) y al sistema macrovascular (arterias coronarias, cerebrales y periféricas). El pie diabético suele derivar de una combinación de disfunción microvascular y macrovascular. La infección también es un cofactor frecuente en el pie diabético. La hiperglucemia crónica desempeña un papel en el desarrollo de las complicaciones, por lo que los individuos deben recibir instrucción sólida y

respaldo para aprender a controlar su glucemia y minimizar las complicaciones.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un niño de 6 años de edad ingresa al servicio de urgencias por náuseas, vómito y dolor abdominal. Se le encuentra muy letárgico; su piel se palpa cálida, seca y rubicunda; su pulso es rápido; presenta aliento con olor dulce. Sus progenitores refieren que se ha mantenido muy sediento durante las últimas semanas, su apetito ha sido insuficiente y ha estado orinando con frecuencia. Su glucemia inicial en plasma es de 420 mg/dl (23,1 mmol/l), y una prueba de cetonas en orina es intensamente positiva.
   A. ¿Cuál es la causa más probable de la elevación de la glucemia y la cetonuria en este niño?
   B. Explique sus signos y síntomas de presentación desde la perspectiva de la hiperglucemia y la acidosis metabólica.
   C. ¿Cuáles son las prioridades del tratamiento?
   D. ¿Qué trastornos electrolíticos concurrentes esperaría y por qué?
2. Un contador de 53 años de edad acude para una revisión anual de rutina. Su historia clínica indica que se le detectó una glucemia preprandial de 120 mg/dl (6,7 mmol/l) en 2 ocasiones previas. En la actualidad se mantiene asintomático. No presenta otros problemas médicos y no utiliza medicamentos. No fuma ni bebe alcohol. Su padre desarrolló diabetes tipo 2 a los 60 años. Su exploración física revela una presión arterial de 125/80 mm Hg, un índice de masa corporal de 32 kg/m2, y un perímetro abdominal de 114 cm. Los resultados de laboratorio son los siguientes: biometría hemática completa, hormona estimulante de la tiroides y aminotransferasa de alanina dentro de límites normales. El perfil lipídico muestra que su colesterol en LAD (30 mg/dl [0,8 mmol/l]) y su colesterol en LDL (136 mg/dl [3,5 mmol/l]) se encuentran en el intervalo normal, pero existe elevación de los triglicéridos (290 mg/dl [2,3 mmol/l]; normal <165 mg/dl [1,9 mmol/l]).
   A. ¿Cuál es el diagnóstico más probable en este individuo?

B. Con base en la glucemia y el sistema de clasificación para diabetes de la ADA, ¿a qué clasificación de diabetes asignaría usted a este hombre? ¿Se necesita realizar una PTOG de 75 mg para una valoración más detallada de sus AGP?

C. El resultado de su prueba de PTOG revela un valor de glucemia a las 2 h de 175 mg/dl (9.63 mmol/l). ¿Cuál es su diagnóstico? ¿Qué tipo de tratamiento sería apropiado para este hombre?

Referencias

1. American Diabetes Association. (2011). *Diabetes Fact Sheet*. [Online]. Available: http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/. Accessed April 11, 2011.
2. Franz M., Powers M. (2011). Medical nutrition therapy. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 361–384). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
3. Molina P. (2010). *Endocrine physiology* (3rd ed.). New York: McGraw Hill Medical.
4. Nix S. (2009). *Williams' basic nutrition & diet therapy* (13th ed.). St. Louis, MO: Mosby.
5. Dons R., Wians F. (2009). *Endocrine and metabolic disorders: Clinical lab testing manual*. Hoboken, NJ: CRC Press.
6. Sisson E., Cornell S. (2011). Pharmacotherapy for glucose management. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 417–459). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
7. American Diabetes Association. (2004). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27(Suppl. 1), S5–S10.
8. American Diabetes Association. (2011). Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 34(Suppl. 1), S11–S61.
9. Powers A. (2009). Diabetes mellitus. In Fauci A. S., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 2275–2304). New York, NY: McGraw-Hill.
10. Tridgell D., Spiekerman C., Wang R., et al. (2011). Interaction of onset and duration of diabetes on the percent of GAD and 1A-2 antibody-positive subjects in the type 1 diabetes genetics consortium database. *Diabetes Care* 34, 988–991.
11. Bannon C., Valentine V. (2011). Type 1 diabetes throughout the lifespan. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 309–340). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
12. Spollett G. (2011). Type 2 diabetes across the lifespan. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 341–360). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
13. Crowley L. (2010). The pancreas and diabetes mellitus. In Crowley L. (Ed.), *Introduction to human disease* (8th ed., pp. 572–588). Sudbury, MA: Jones and Bartlett.
14. Shanik M., Xu Y., Skrha J., et al. (2008). Insulin resistance and hyperinsulinemia. *Diabetes Care* 31(Suppl. 2), S262–S268.
15. Pratley R. (2009). Expanding treatment options for type 2 diabetes. *The Diabetes Educator* 35(Suppl. 1), S5–S11.
16. American Diabetes Association. (2010). Revised standards of care call for changing how gestational diabetes should be diagnosed. [Online]. Available: http://diabetes.org/formedia/2010/revised-standards-of-care-2011.html?print=t
17. Reade D., Thomas A. (2011). Pregnancy in diabetes. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 621–658). Chicago, IL: American

Association of Diabetes Educators.
18. Austin M., Powers M. (2011). Monitoring. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 167–194). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
19. Colberg S. (2011). Exercise prescription. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 385–416). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
20. Perreault L., Kahn S., Christophi C., et al. (2009). Regression from prediabetes to normal glucose in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 32(9), 1583–1588.
21. U.S. Department of Health and Human Services. (2011). FDA drug safety communication: Updated risk evaluation and mitigation strategy (REMS) to restrict access to rosiglitazone-containing medicines including Avandia, Avandamet, and Avandaryl. [Online]. Available: http://www.fda.gov/drugs/drugSafety/ucm255005.htm
22. Kruger D., Bode B., Spollett G. (2010). Understanding GLP-1 analogs and enhancing patient success. *The Diabetes Educator* 36(Suppl. 3), S44–S50.
23. Traina A., Kane M. (2011). Primer on pramlintide, an amylin analog. *The Diabetes Educator* 37(3), 426–430.
24. Hinnen D., Tomky D. (2011). Combating clinical inertia through pattern management and intensifying therapy. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 531–576). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
25. Sollinger H., Odorico J., Becker Y., et al. (2009). One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22 year follow-up. *Annals of Surgery* 250(4), 249–261.
26. Kitabchi A., Umpierrez G., Miles J., et al. (2009). Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32(7), 1335–1343.
27. Trence D. (2011). Hyperglycemia. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 577–602). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
28. Cryer P. (2009). Hypoglycemia. In Fauci A. S., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 2305–2312). USA: McGraw-Hill
29. Harmon C., Willoughby D., Floyd C. (2004). A lesson in early morning hyperglycemia. *The Nurses Practitioner* 29(11), 58–63.
30. Abbate S., Abbate A. (2011). Chronic complications. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 603–620). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensified treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 329, 955–977.
32. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A., et al. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal* 321, 405–412.
33. Moghissi E., Korytkowski M., Dinardo M., et al. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocrine Practice* 15(4), 1–11.
34. Vinik A., Vinik E. (2011). Diabetic neuropathies. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 737–766). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
35. Kanji J., Anglin R., Hunt D., et al. (2010). Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *Journal of the American Medical Association* 303(15), 1526–1532.
36. Bril V., England J., Backonja M., et al. (2011). Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 76, 1758–1765.
37. Hunt N., Liu G., Lavery L. (2011). The economics of limb salvage in diabetes. *Plastic and*

Reconstructive Surgery 127(15), 289S–295S.
38. Byham-Gray L. (2011). Diabetic kidney disease. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 717–736). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
39. Kiss S. (2011). Eye disease related to diabetes. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 699–716). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
40. American Diabetes Association. (2004). Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27(Suppl. 1), S84–S87.
41. Lorbe D. (2011). Macrovascular disease in diabetes. In Mensing C. (Ed.), *The art and science of diabetes self-management education desk reference* (2nd ed., pp. 659–698). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators.
42. American Diabetes Association. (2004). Preventative foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 27(Suppl. 1), S63–S64.
43. Londahl M., Katzman P., Nilsson A., et al. (2010). Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing in chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 33(5), 998–1003.
44. Umpierrez G., Smiley D., Jacobs S., et al. (2011). Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery. *Diabetes Care* 34(2), 256–261.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 13

Trastornos de los aparatos genitourinario y reproductor

El Sr. E. Topers, un afroestadounidense de 57 años, ha padecido hiperplasia prostática benigna por unos 5 años. Su abuelo y un sobrino tuvieron cáncer de próstata. Tiene el antecedente de haber fumado un paquete de cigarrillos durante 20 años, hasta hace 15. Sufre hipertensión controlada, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia. El año pasado su índice de masa corporal (IMC, en kg/m2) disminuyó de 28 (sobrepeso) a 26 (sobrepeso ligero). Ha estado tomando un antagonista adrenérgico α_1 para relajar el músculo liso prostático y mejorar el flujo urinario. El año anterior su puntaje del Symptom Score Index de la American Urologic Association (AUA) fue de 1 o 2, indicativo de síntomas muy leves. En la actualidad, su puntaje de la AUA es de 11, lo cual revela que sus síntomas están afectando su calidad de vida. Se levanta hasta 3 veces en la noche para orinar, orina con frecuencia durante el día y en ocasiones experimenta incontinencia urgente. Además, a menudo siente como si necesitara orinar y presenta algún goteo posmiccional. Su última determinación de antígeno prostático específico (APE) fue de 7 ng/ml (<4,0 ng/ml es el valor considerado normal), y el resto de sus parámetros sanguíneos estuvieron dentro de los límites normales. El día de hoy su APE es mayor de 12 ng/ml, y sus concentraciones de nitrógeno de urea sanguínea (NUS) y creatinina están muy elevadas. La uroflujometría revela obstrucción con gasto de menos de 7 ml/s (el gasto promedio normal es de 12 ml/s). Su examen rectal digital (ERD) revela que tiene la próstata muy hipertrófica (+3 a +4) y firme (+2; +1 en el examen previo). Está programado para ecografía transrectal y biopsia prostáticas. Los datos son positivos para cáncer de próstata. Sin embargo, su puntaje en el Gleason Staging Score es de 3, lo cual indica un cáncer de crecimiento lento. Conocerá más sobre el Sr. Topers en los capítulos 51 y 52.

Estructura y función del aparato genitourinario masculino

51

Sheila Grossman

ESTRUCTURA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO
- Desarrollo embrionario
- Testículos y escroto
- Sistema de conductos genitales
- Órganos accesorios
- Pene

ESPERMATOGÉNESIS Y CONTROL HORMONAL DEL FUNCIONAMIENTO DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO
- Espermatogénesis
- Control hormonal del funcionamiento del aparato reproductor masculino
  - *Testosterona y otras hormonas sexuales masculinas*
  - *Acción de las hormonas hipotalámicas y adenohipofisiarias*
  - *Hipogonadismo*

CONTROL NEURAL DE LA ACTIVIDAD SEXUAL Y CAMBIOS QUE OCURREN CON LA EDAD
- Control neural
- Cambios que ocurren con la edad

El aparato genitourinario masculino comprende gónadas o testículos, conductos genitales, órganos accesorios y pene (figura 51-1). La doble

función de los testículos es producir andrógenos (es decir, hormonas sexuales masculinas), principalmente testosterona y espermatozoides (es decir, células germinales masculinas). Los órganos accesorios internos producen los componentes líquidos del semen, y el sistema de conductillos contribuye al almacenamiento y transporte de los espermatozoides. El pene interviene en la eliminación de orina y en el coito. Este capítulo se centra en estructura del aparato reproductor masculino, espermatogénesis y control de la actividad reproductiva masculina, control neural de la actividad sexual, y cambios en el funcionamiento que ocurren en la pubertad y como resultado del proceso de envejecimiento.



ESTRUCTURA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar el desarrollo embrionario de los órganos reproductores masculinos y los genitales.
- Describir la estructura y función de testículos, escroto, conductos genitales, órganos accesorios y pene.

Desarrollo embrionario

El sexo de una persona es determinado en el momento de la fecundación por los cromosomas sexuales. En las primeras etapas del desarrollo embrionario, los tejidos a partir de los cuales se forman los órganos reproductivos masculinos y femeninos están indiferenciados. La región, o el gen, determinante del sexo en el cromosoma y (*SRY*) se localiza en el brazo corto de este cromosoma[1]. Hasta alrededor de la séptima semana de la gestación, es imposible dilucidar si un embrión es masculino o femenino a menos que se analicen los cromosomas. Hasta este tiempo, los aparatos reproductores masculino y femenino consisten en 2 conductos de Wolff, a partir de los cuales se desarrollan los genitales masculinos y 2 conductos de Müller, que dan origen a las estructuras genitales femeninas. Durante este período de la gestación, las gónadas (ovarios y testículos) también están indiferenciados[1].

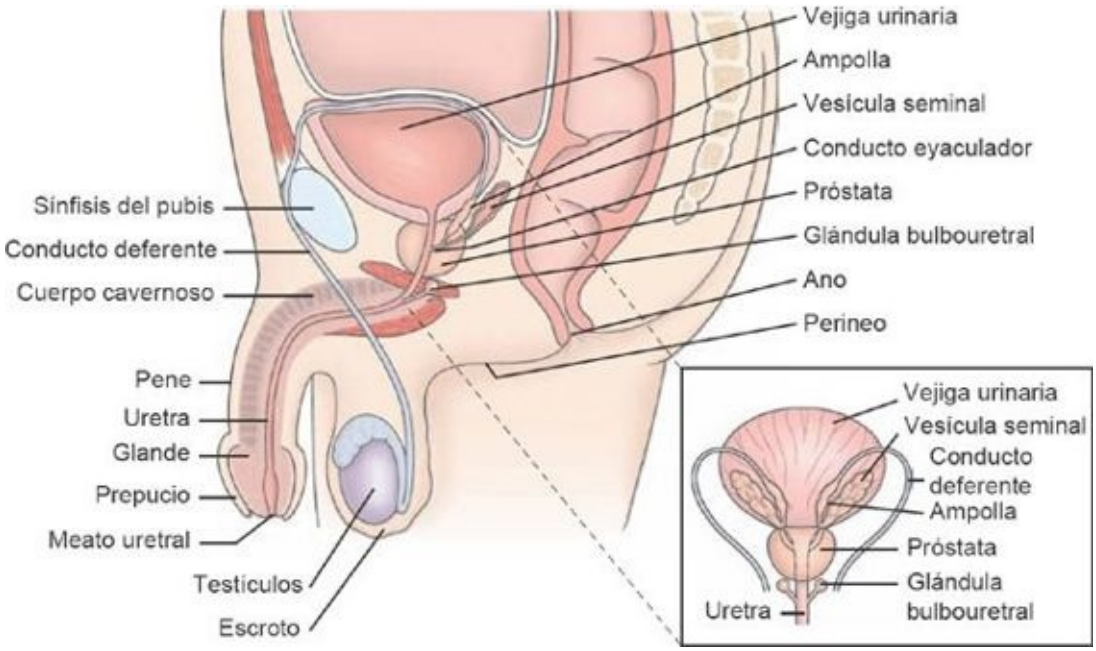


FIGURA 51-1 • Estructuras del aparato reproductor masculino (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 735). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Entre las semanas 6 y 8 de la gestación, los testículos comienzan su desarrollo bajo la influencia del cromosoma y. La diferenciación de la gónada indiferenciada en un testículo es iniciada por las acciones del gen *SRY*. En presencia de éste, las gónadas embrionarias se transforman en testículos y en su ausencia, se convierten en ovarios.

Durante este tiempo, las células testiculares del embrión masculino comienzan a producir una hormona antimülleriana (HAM) y testosterona[1]. La HAM suprime los conductos de Müller e impide el desarrollo del útero y las trompas de Falopio en el varón. De modo paralelo, la testosterona estimula los conductos de Wolff para que se conviertan en epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales[1]. La testosterona es también el precursor de una tercera hormona, la dihidrotestosterona (DHT), que interviene en la formación de uretra, próstata y genitales externos del varón. La enzima 5α-reductasa participa en la conversión de testosterona en DHT, de manera predominante en los tejidos periféricos[1]. Aunque testosterona y DHT comparten el mismo receptor de andrógeno nuclear, tienen notables diferencias en actividad tisular. La DHT ejerce la mayor parte de sus efectos en los genitales externos, además de la próstata, pero también es importante más tarde para el desarrollo de vello facial y corporal, incluido el retroceso capilar temporal. En ausencia de testosterona (y DHT), un embrión masculino con patrón cromosómico xy desarrolla genitales externos femeninos[1, 2].

Testículos y escroto

Los testículos, o gónadas masculinas, son 2 estructuras en forma de huevo localizadas fuera de la cavidad abdominal en el escroto[3]. Los testículos del varón adulto tienen unos 15 ml a 25 ml de volumen (>4 ml indican el inicio de la pubertad); el 80% de este volumen consiste en células implicadas en la espermatogénesis y el 20%, en la producción de testosterona. Desde el punto de vista embriológico, los testículos se desarrollan en la cavidad abdominal y luego descienden por el conducto inguinal hasta una bolsa de peritoneo (que se convierte en la túnica vaginal) en el escroto[4]. El descenso testicular ocurre en 2 etapas. La primera abarca de las semanas 7 a 12 de la vida fetal, y en ella la HAM se encarga del descenso a la región inguinal. La segunda etapa va de los 7 a 9 meses de vida fetal, y en ella la testosterona es la responsable del descenso al escroto[4]. Al descender, los testículos llevan consigo sus arterias, venas, linfáticos, nervios y conductos excretorios. Estas estructuras están envueltas por el músculo cremasteriano y capas de aponeurosis que constituyen el cordón espermático[4]. Después del descenso de los testículos, el conducto inguinal se cierra casi por completo. El que este cierre no ocurra predispone al desarrollo de una hernia inguinal más tarde en la vida. Una hernia o «ruptura» inguinal es una protrusión del peritoneo parietal y parte del intestino a través de una abertura anómala desde la cavidad abdominal. Un asa de intestino delgado puede quedar «encarcelada» en una hernia inguinal (hernia estrangulada), en cuyo caso su lumen puede obstruirse, en detrimento de su suministro vascular.

Los testículos están rodeados por una doble capa de membrana, la túnica vaginal, que se origina en la vida embrionaria a partir del peritoneo abdominal[4]. La cubierta externa, la túnica albugínea, es una vaina fibrosa blanca resistente que recuerda la esclerótica del ojo y protege los testículos y les da su forma ovoide. Los músculos crematerianos, que son bandas de músculo esquelético provenientes de los músculos oblicuos internos del tronco, elevan los testículos. Éstos reciben su suministro de sangre arterial de las largas arterias testiculares, que se ramifican de la arteria abdominal. Las venas testiculares, que drenan los testículos, surgen de una red venosa llamada *plexo pampiniforme* la cual rodea la arteria testicular. Los testículos son inervados por fibras de ambas divisiones del sistema nervioso autónomo[4]. Nervios sensoriales relacionados transmiten impulsos de dolor, de lo que resulta dolor intenso, en especial cuando los testículos son golpeados con fuerza.

El escroto, que aloja los testículos, consiste en una delgada capa externa de piel que forma arrugas o pliegues, y se continúa con el perineo y la piel externa de la ingle. Bajo la piel externa yace una delgada capa de aponeurosis y músculo liso (el músculo dartos). Esta capa contiene un tabique que separa los 2 testículos. El músculo dartos reacciona a cambios en la temperatura[3]. Cuando hace frío se contrae, de modo que acerca los testículos al cuerpo (el escroto se encoge y arruga). Cuando hace calor el músculo dartos se relaja, con lo que permite que el escroto descienda alejándose del cuerpo.

El que los testículos se encuentren en el escroto es importante para la producción de espermatzoides, que es óptima entre 2 °C y 3 °C por debajo de la temperatura corporal. Dos sistemas mantienen la temperatura testicular a un nivel adecuado para la producción de espermatozoides. Uno es el plexo pampiniforme de venas testiculares que rodea la arteria testicular. Este plexo absorbe calor de la sangre arterial, con lo que la enfría al entrar en los testículos. El otro sistema son los músculos cremastéricos, que reaccionan a los decrementos de la temperatura testicular acercando los testículos al cuerpo[4]. La exposición prolongada a altas temperaturas, a consecuencia de fiebre prolongada o disfunción de los mecanismos termorregulatorios, puede afectar la espermatogénesis. Algunas prendas interiores apretadas mantienen los testículos contra el cuerpo y se piensa que contribuyen a un decremento en el recuento de espermatozoides y a esterilidad al interferir en la actividad termorreguladora del escroto. La criptorquidia, que es la falta de descenso de los testículos al escroto, también los expone a la temperatura corporal, relativamente alta.

PUNTOS CLAVE

APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

- El sistema de conductillos (epidídimos, conducto deferente y conductos eyaculadores) transporta y almacena espermatozoides, y contribuye a su maduración; y las glándulas accesorias (vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales) preparan los espermatozoides para la eyaculación.
- La producción de espermatozoides requiere temperaturas 2 °C a 3 °C más bajas que la temperatura corporal. La posición de los testículos en el escroto y los mecanismos de enfriamiento de la sangre únicos en el organismo aportan este ambiente.

Sistema de conductos genitales

Internamente, los testículos están formados por varios cientos de compartimientos o lóbulos (figura 51-2). Cada lóbulo contiene uno o más túbulos seminíferos enrrollados. Estos túbulos son el sitio de la producción de espermatozoides. Cuando los túbulos seminíferos desembocan en los conductos eferentes, se convierten en la red testicular, que consiste en múltiples conductos interconectados en el mediastino[1]. Desde la red testicular, 10 000 a 20 000 conductos eferentes emergen para fusionarse en el epidídimo, que es el sitio final para la maduración de los espermatozoides. Dado que éstos no son móviles en esta etapa del desarrollo, los movimientos peristálticos de las paredes del epidídimo ayudan a su movimiento. Los espermatozoides continúan su migración a través del conducto deferente[1].

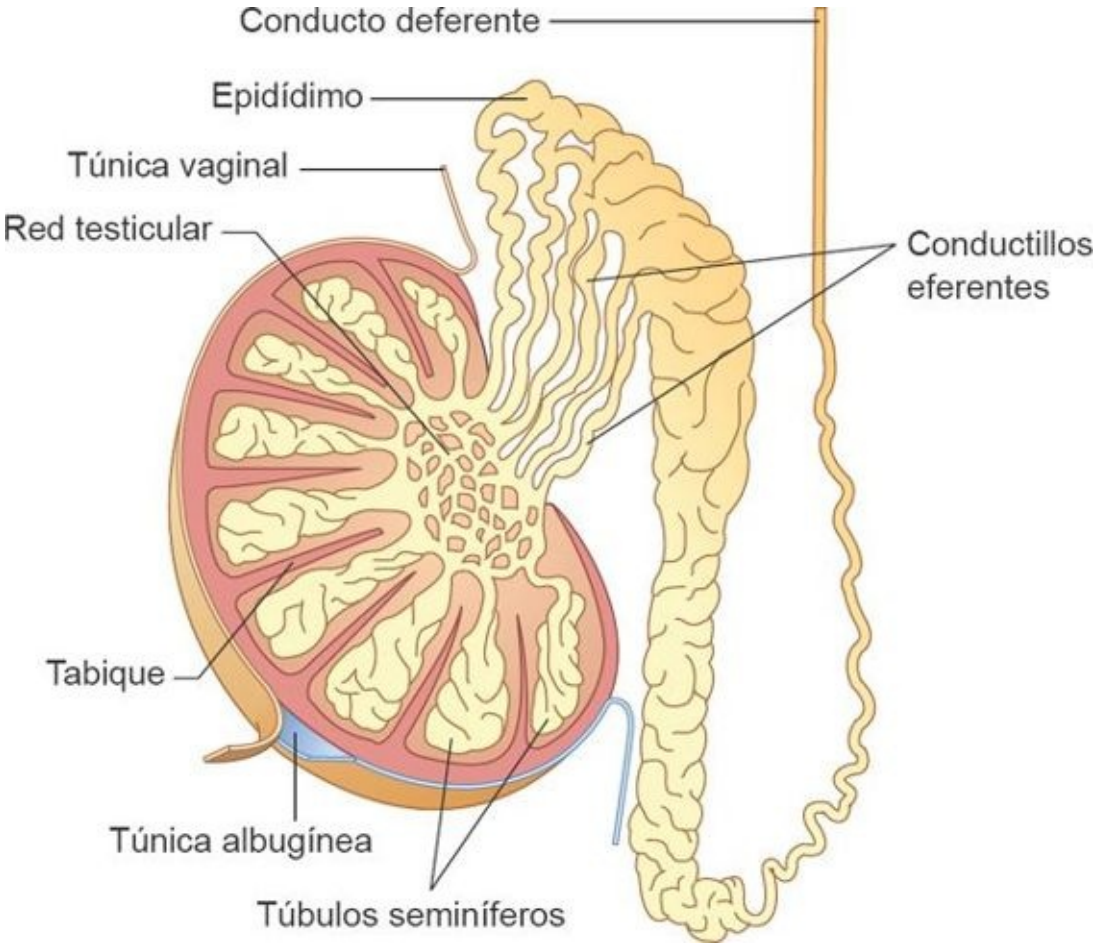


FIGURA 51-2 • Partes de los testículos y el epidídimo.

La ampolla del conducto deferente sirve como depósito de almacenamiento de espermatozoides hasta que éstos se liberan a través del pene durante la eyaculación (figura 51-3). La desconexión quirúrgica del conducto deferente en la zona del escroto (p. ej., vasectomía) es un método eficaz de anticoncepción masculina. Dado que los espermatozoides se almacenan en la ampolla, los varones pueden seguir siendo fecundos 4 a 5 semanas después de la realización de una vasectomía.

El testículo humano puede producir hasta 300 millones de espermatozoides al día[1]. Una vez que han madurado, estas células miden unos 60 μm de largo[1]. En cada eyaculación se expulsan alrededor de 3 ml de semen, y cada mililitro contiene unos 100 millones de espermatozoides[1]. Sin embargo, cerca del 20% de las células de cada eyaculación tienen alguna anomalía morfológica y un 25% son inmóviles[1].

Órganos accesorios

Los órganos accesorios masculinos son vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales. Los espermatozoides se trans portan a través de las estructuras reproductivas por movimiento del líquido seminal, que se combina con secreciones de los conductos genitales y los órganos accesorios. Los espermatozoides más las secreciones de los conductos genitales y los órganos accesorios constituyen el semen[1].

Las vesículas seminales son 2 tubos muy tortuosos que secretan líquido para el semen. Están recubiertas con epitelio secretor que contiene gran cantidad de fructosa, prostaglandinas y varias otras proteínas. La fructosa secretada por las vesículas seminales aporta la energía para el movimiento de los espermatozoides. Se piensa que las prostaglandinas ayudan a la fecundación al hacer el moco cervical más receptivo a los espermatozoides y al provocar contracciones peristálticas en el útero y las trompas de Falopio, a fin de desplazar los espermatozoides hacia los ovarios[1].

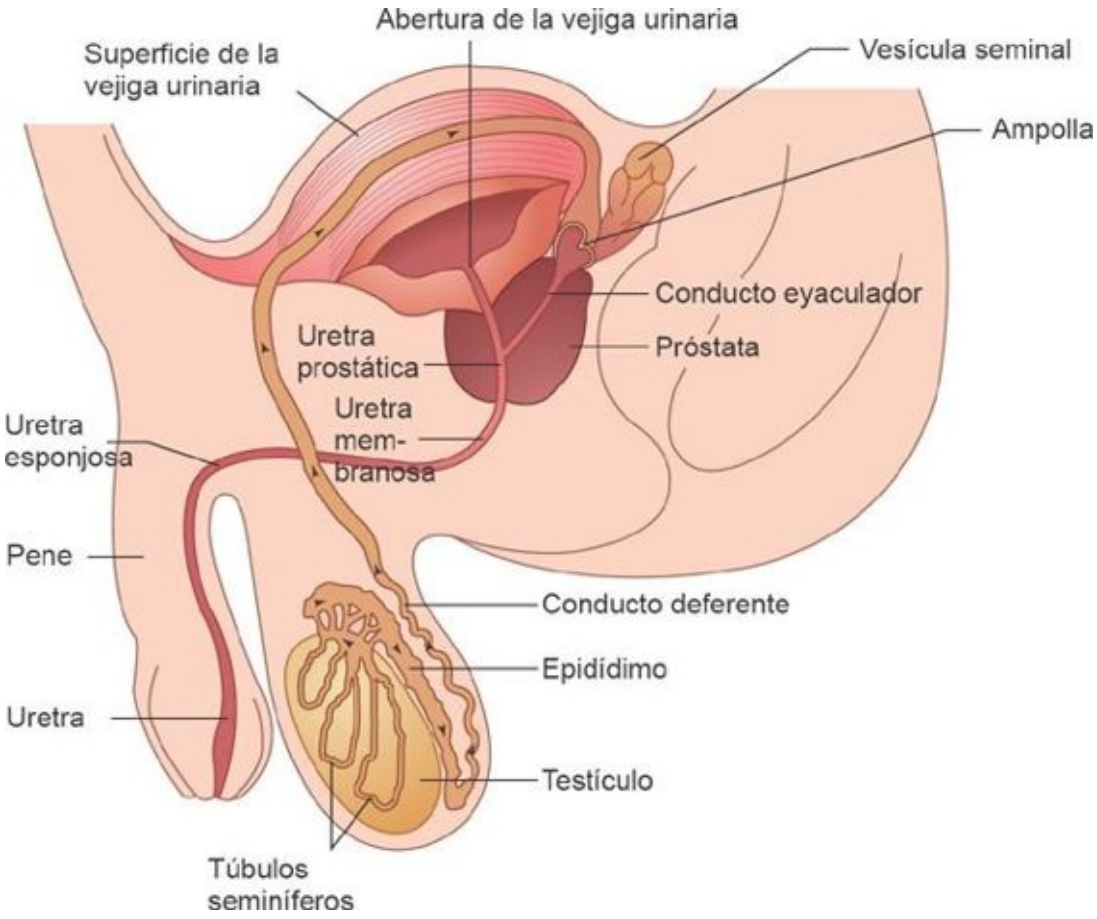


FIGURA 51-3 • Conductos excretorios del aparato reproductor masculino y trayecto de los espermatozoides al salir del testículo y viajar a la uretra.

Cada vesícula seminal se une a su correspondiente conducto deferente para formar el conducto eyaculador, que ingresa en la parte posterior de la próstata y continúa hasta terminar en la porción prostática de la uretra[1]. Durante la fase de emisión del coito, cada vesícula vierte líquido en el conducto eyaculador, lo que da volumen al semen. Un 70% del eyaculado se origina en las vesículas seminales.

La próstata es un órgano fibromuscular y glandular que yace apenas inferior a la vejiga. Secreta un líquido alcalino lechoso delgado que contiene ácido cítrico, calcio, fosfato ácido, una enzima de la coagulación y una profibrinolisina. Durante la eyaculación, la cápsula de la próstata se contrae y el líquido agregado incrementa el volumen del semen[1]. Tanto las secreciones vaginales como el líquido del conducto deferente son muy ácidos. Dado que la movilización de los espermatozoides ocurre a un pH de 6,0 a 6,5, la naturaleza alcalina de las secreciones prostáticas es esencial para la fecundación exitosa del óvulo[4]. Las glándulas bulbouretrales o de Cowper se hallan a cada lado de

la uretra membranosa y secretan moco alcalino, el cual ayuda aún más a neutralizar los ácidos de la orina que quedan en la uretra[4].

La próstata también participa en la eliminación de la orina y consiste en una cápsula fibrosa delgada que rodea fibras de músculo liso dispuestas en un patrón circular y tejido colágeno que rodea la uretra en donde se une a la vejiga. El segmento de la uretra que atraviesa la próstata se denomina *uretra prostática*. Está recubierto por una capa longitudinal delgada de músculo liso que es continua con la pared vesical. El músculo liso incorporado en la próstata proviene en mayor medida de la musculatura longitudinal vesical y representa el verdadero esfínter involuntario de la parte posterior de la uretra masculina. Dado que la próstata rodea la uretra, el crecimiento de la glándula puede provocar obstrucción urinaria[1].



El Sr. Topers, presentado al comienzo de la unidad 11, tiene hiperplasia prostática benigna (HPB) y cáncer de próstata. Padece síntomas de obstrucción, incluido goteo después de orinar y la sensación continua de necesidad de vaciar la vejiga. Más probablemente estos síntomas se deben a crecimiento ulterior de la próstata. La uroflujometría demostró obstrucción, con un gasto de menos de 7 ml/s, de modo que la próstata está presionando la uretra y estrechándola, con el resultado de acumulación de orina. El Sr. Topers debe ser valorado en busca de infección de vías urinarias inferiores mediante un cultivo de orina. Ha optado por una prostatectomía total debido a sus antecedentes familiares. Se programa la cirugía para el fin de semana.

La próstata consta de muchas glándulas secretorias dispuestas en 3 zonas concéntricas que rodean la uretra prostática, en la cual se abren. Esas glándulas componentes de la próstata son las pequeñas glándulas mucosas relacionadas con la mucosa uretral, las glándulas submucosas intermedias que yacen en la periferia de las glándulas mucosas y las grandes glándulas prostáticas principales situadas hacia el exterior de la próstata[1]. Es el crecimiento excesivo de las glándulas mucosas lo que causa la HPB en varones mayores.

Pene

El pene es el órgano genital externo a través del cual pasa la uretra. Desde el punto de vista anatómico el pene, externo, consta de un tallo que termina en

una punta, el *glande* (figura 51-4). La piel laxa del tallo o cuerpo del pene tiene un pliegue que cubre el glande, formando el prepucio. El glande contiene muchos nervios sensitivos, lo cual lo hace la parte más sensible del pene. La circuncisión consiste en la extirpación del prepucio, más a menudo parcial.

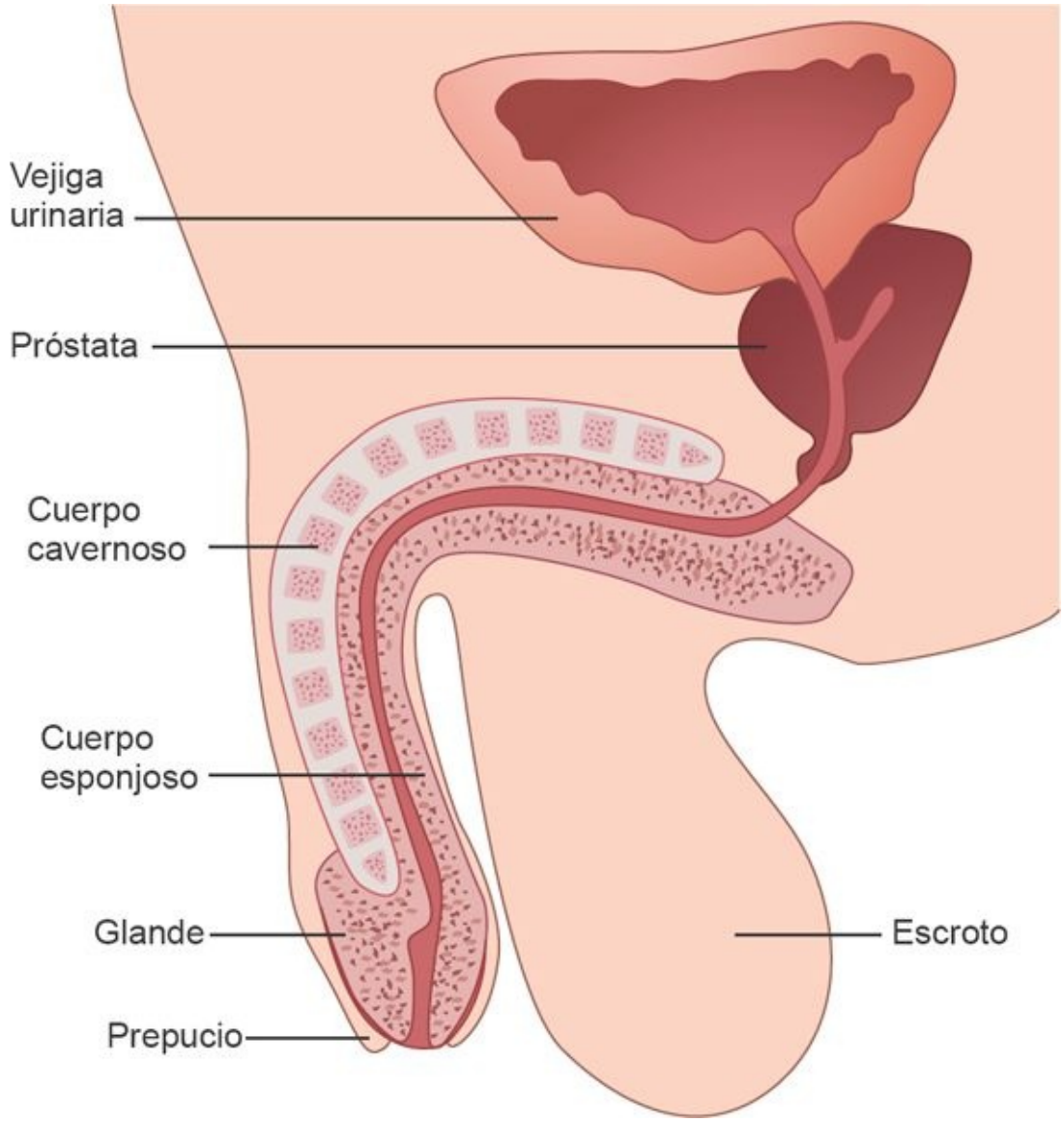


FIGURA 51-4 • Corte sagital del pene, que muestra prepucio, glande, cuerpo cavernoso y cuerpo esponjoso.

El cuerpo o tallo del pene, cilíndrico, consta de 3 masas de tejido eréctil mantenidas unidas por cordones fibrosos y cubiertas por una capa delgada de piel. Las 2 masas laterales de tejido se denominan *cuerpos cavernosos*. La tercera masa, ventral, es el *cuerpo esponjoso*, donde se encuentra la parte esponjosa de la uretra[1]. Los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso son

senos cavernosos que en condiciones normales están relativamente vacíos pero se hinchan con sangre durante la erección peniana.

EN RESUMEN

El aparato reproductor masculino consiste en un par de gónadas (los testículos), un sistema de conductos excretorios (túbulos seminíferos y conductos eferentes), los órganos accesorios (epidídimo, vesículas seminales, próstata y glándulas de Cowper), y el pene. El sexo de una persona es determinado por los cromosomas sexuales en el momento de la fecundación. Durante la séptima semana de la gestación, el patrón cromosómico xy y el gen *SRY* en el embrión masculino son responsables del desarrollo de los testículos; con la ulterior producción de HAM y testosterona, ocurre el desarrollo de las estructuras genitales masculinas internas y externas. Antes de este período de desarrollo embrionario, los tejidos a

partir de los cuales se generan las estructuras reproductivas masculinas y femeninas están indiferenciados. En ausencia de producción de testosterona (y su derivado, DHT), el embrión masculino con patrón cromosómico xy desarrolla genitales externos femeninos.



ESPERMATOGÉNESIS Y CONTROL HORMONAL DEL FUNCIONAMIENTO DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el proceso de la espermatogénesis.
- Enunciar las funciones de la testosterona.
- Trazar un diagrama que ilustre la secreción, el sitio de acción y el control por realimentación de gonadoliberina, hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante e inhibina.

Durante la niñez, las gónadas permanecen en esencia inactivas. En la pubertad, las gónadas masculinas y los testículos comienzan a madurar y a realizar la espermatogénesis y la producción de hormonas. Hacia los 10 años u 11 años de edad, la adenohipófisis, o lóbulo anterior de la hipófisis, bajo el control del hipotálamo comienza a secretar las gonadotropinas que estimulan el funcionamiento testicular y hacen que las células de Leydig intersticiales empiecen a producir testosterona. Más o menos al mismo tiempo, la estimulación hormonal induce la actividad mitótica de las células germinales que se transforman en espermatozoides. Una vez que ha comenzado la maduración celular, los tes tículos empiezan a crecer con rapidez a la par que los túbulos individuales. La maduración completa y la espermatogénesis

suelen alcanzarse hacia los 15 años o 16 años de edad.

Espermatogénesis

El término *espermatogénesis* se refiere a la generación de espermatozoides. Comienza a una edad promedio de 13 años y continúa durante los años reproductivos de la vida de un varón. La espermatogénesis ocurre en los túbulos seminíferos de los testículos (figura 51-2). Estos túbulos, si se situaran de extremo a extremo, medirían unos 250 m. La capa externa de los túbulos seminíferos consta de tejido conectivo y músculo liso. El recubrimiento interno consiste en células de Sertoli, tachonadas de espermatozoides en diversas etapas de desarrollo (figura 51-5 A). Las células de Sertoli secretan un líquido especial que contiene nutrimentos para bañar y nutrir las células germinales inmaduras. Proporcionan enzimas digestivas que participan en la espermiación (es decir, la conversión de los espermatocitos en espermatozoides), y se piensa que intervienen en la modelación de la cabeza y la cola de los espermatozoides[1]. Las células de Sertoli también secretan varias hormonas, como HAM, la cual es secretada por los testículos a lo largo de la vida fetal para inhibir el desarrollo de las trompas de Falopio; estradiol, principal hormona sexual feminizante, y que al parecer se requiere en el varón para la espermatogénesis; e inhibina, que controla el funcionamiento de las células de Sertoli a través de retroinhibición de la hormona foliculoestimulante (HFE) de la adenohipófisis[1, 4]. Para que ocurra la espermatogénesis, la HFE se une a receptores específicos en las células de Sertoli. También se requiere una alta concentración de testosterona intratesticular[1].

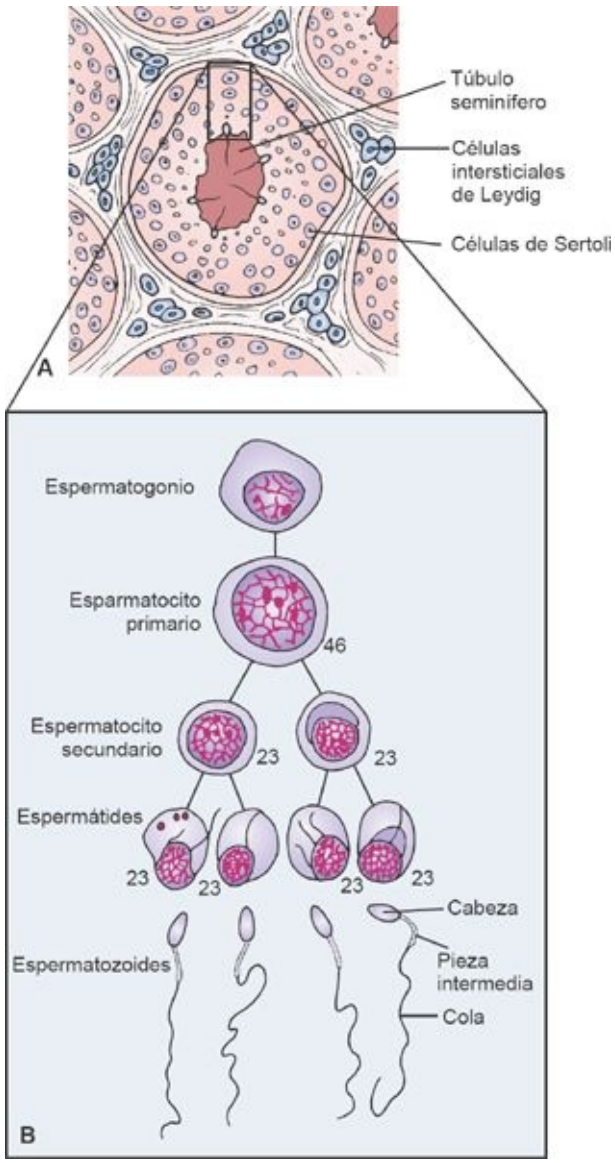


FIGURA 51-5 • Las distintas etapas de la espermatogénesis. (**A**) Corte transversal de un túbulo seminífero. (**B**) Etapas del desarrollo de los espermatozoides.

En la primera etapa de la espermatogénesis, pequeñas células germinales diploides no especializadas inmediatamente adyacentes a la pared tubular, llamadas espermatogonios, experimentan división mitótica rápida y constituyen una fuente continua de nuevas células germinales. A medida que estas células se multiplican, los espermatogonios más maduros se dividen en 2 células hijas, que crecen y se convierten en los espermatocitos primarios—los precursores de los espermatozoides—[1]. En el transcurso de varias semanas, los espermatocitos primarios grandes se dividen por un proceso llamado *meyosis* para formar 2 espermatocitos secundarios más pequeños. Cada uno de

los espermatocitos secundarios se divide para formar 2 espermátides, cada una con 23 cromosomas. La meyosis es una forma peculiar de división celular que sólo ocurre en las gónadas. Consiste en 2 divisiones nucleares consecutivas con formación de 4 células hijas, cada una con un solo juego de 23 cromosomas en lugar de un par de juegos para un total de 46 cromosomas, como ocurre durante la división celular mitótica que se realiza en otras células corporales.

La espermátide se alarga durante su transformación en un espermatozoide, o célula espermática madura, con cabeza y cola (figura 51-5 B). La parte externa de los 2/3 anteriores de la cabeza, llamada *acrosoma*, contiene enzimas necesarias para la penetración y fecundación del óvulo[1]. El movimiento flagelar de vaivén de la cola permite a los espermatozoides desplazarse. La energía para este proceso es aportada por las mitocondrias presentes en la cola. Los espermatozoides normales se mueven en línea recta a una velocidad de 1 mm/min a 4 mm/min, lo cual les permite avanzar por el conducto genital femenino. Cuando los espermatozoides alcanzan su tamaño final, pasan al epidídimo para completar su maduración y adquirir movilidad. Una pequeña cantidad de ellos se almacenan en el epidídimo, pero la mayoría se alojan en el conducto deferente o la ampolla de éste. Con la actividad sexual intensa, es posible que el almacenamiento no dure más de unos pocos días. Los espermatozoides pueden vivir por varias semanas en el conducto genital masculino; sin embargo, en el femenino su expectativa de vida es de 1 o 2 días[1]. Se han preservado por años espermatozoides en congelación. Todo el proceso de espermatogénesis y maduración de los espermatozoides tarda unos 90 días. La cifra de células espermáticas en un eyaculado normal es de alrededor de 100 a 400 millones. Hay esterilidad en caso de cantidades insuficientes de espermatozoides sanos móviles. Una «muestra fértil» en un análisis de líquido seminal contiene más de 20 millones/ml, más del 50% de motilidad, morfología normal, y un volumen de 1,5 a 6 ml[5, 6]. El campo de la endocrinología reproductiva se ha expandido mucho con tecnología capaz de hacer realidad los deseos de la mayoría de las personas interesadas en tener un bebé.

Control hormonal del funcionamiento del aparato reproductor masculino

Testosterona y otras hormonas sexuales masculinas

Las hormonas sexuales masculinas se denominan *andrógenos.* Los testículos

secretan varias hormonas sexuales masculinas, como *tes tos terona*, *dihidrotestosterona* y *androstenodiona*. La testosterona, la más abundante de estas hormonas, se considera la principal hormona testicular[4]. La corteza suprarrenal también produce andrógenos, aunque en cantidades mucho menores (<5% de los andrógenos masculinos totales) que los testículos. Éstos secretan además pequeñas cantidades de estradiol y estrona[1, 4].

La testosterona se produce y secreta en las células de Leydig intersticiales de los testículos. Bajo la influencia de la hormona luteinizante (HL), las células de Leydig producen alrededor de 6 mg/día de testosterona[1]. Ésta es metabolizada en el hígado y excretada por los riñones. En el torrente sanguíneo, la testosterona existe en forma libre o fija. La forma fija está unida a proteínas plasmáticas, como albúmina y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) producida por el hígado. Sólo alrededor del 2% de la testosterona circulante está libre y, por tanto, es capaz de entrar en la célula y ejercer sus efectos metabólicos. Gran parte de la testosterona que se fija a los tejidos es convertida en DHT por la 5α-reductasa, en especial en determinados tejidos objetivo («blanco») como la próstata. Algunas de las acciones de la testosterona dependen de esta conversión, no así otras[1]. La testosterona también puede ser aromatizada o convertida en estradiol en los tejidos periféricos.

RECUADRO 51-1 PRINCIPALES ACCIONES DE LA TESTOSTERONA

Induce la diferenciación del conducto genital masculino durante el desarrollo fetal.
Induce el desarrollo de las características sexuales primarias y secundarias.
Funcionamiento gonadal.
Genitales externos y órganos accesorios.
Timbre de la voz masculina.
Características.
Distribución masculina de cabello y vello.
Efectos anabólicos.
Promueve el metabolismo proteínico.
Promueve el crecimiento osteomuscular.

Influye en la distribución de la grasa subcutánea.
Promueve la espermatogénesis (en túbulos imprimados por HFE) y la maduración de los espermatozoides.
Estimula la eritropoyesis.

La testosterona (y la DHT) ejerce diversos efectos biológicos en el varón (recuadro 51-1). En el embrión masculino, la testosterona es esencial para la diferenciación apropiada de los genitales internos y externos, y es necesaria para el descenso de los testículos en el feto. Es esencial asimismo para el desarrollo de las características sexuales primarias y secundarias durante la pubertad y para el mantenimiento de estas características en la vida adulta[1]. Induce el crecimiento del vello púbico, torácico y facial; provoca cambios en la laringe que dan por resultado la voz grave del varón; e incrementa el espesor de la piel y la actividad de las glándulas sebáceas, predisponiendo al acné.

Todas o casi todas las acciones de la testosterona y otros andrógenos se deben al aumento de la síntesis de proteína en los tejidos blanco. Los andrógenos actúan como agentes anabólicos en varones y mujeres para promover metabolismo y crecimiento osteomuscular. La testosterona y los andrógenos tienen un gran efecto en el desarrollo de la musculatura en crecimiento durante la pubertad; los varones promedian un aumento aproximado del 50% en la masa muscular comparados con las mujeres. En el cuadro 51-1 se describe el abuso de andrógenos para mejorar en desempeño atlético.

Acción de las hormonas hipotalámicas y adenohipofisiarias

El hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipó fisis) son esenciales para promover la actividad espermató ge na en los testículos y mantener la actividad endocrina de éstos a través de las hormonas gonadotrópicas. La síntesis y liberación de las hormonas gonadotrópicas por la hipófisis son reguladas por la enzima gonadoliberina (HLGn), sintetizada por el hipotálamo y secretada en la circulación portal hi potalámica-hipofisaria (figura 51-6)[1].

CUADRO 51-1 ABUSO DE ANDRÓGENOS PARA

MEJORAR EL DESEMPEÑO ATLÉTICO

- Algunos atletas consumen andrógenos sintéticos para mejorar su capacidad y resistencia al incrementar su masa muscular.
- Esos atletas han experimentado virtualmente todos los andrógenos producidos para utilización en medicina humana y veterinaria.
- En ocasiones consumen varios fármacos al mismo tiempo en un intento de incrementar el efecto global en el desempeño, con efectos adversos potencialmente más graves.
- Con frecuencia se emplean hormonas en dosis que exceden mucho los valores fisiológicos.
- Entre los posibles efectos nocivos de consumir estos complementos están acné, decremento del tamaño testicular y azoospermia.
- Los efectos perjudiciales pueden persistir por meses después de que ha cesado en consumo de los fármacos, según el tipo y la dosis administrada.
- Dado que la testosterona puede aromatizarse a estradiol en los tejidos periféricos, los andrógenos también pueden provocar ginecomastia (crecimiento mamario).

La hipófisis secreta 2 hormonas gonadotrópicas: HFE y HL. La producción de testosterona por las células de Leydig intersticiales es regulada por la HL (figura 51-6). La HFE se une de manera selectiva a las células de Sertoli que rodean los túbulos seminíferos, donde interviene en el inicio de la espermatogénesis. Bajo la influencia de la HFE, las células de Sertoli producen proteína fijadora de andrógeno, activador de plasminógeno e inhibina. La proteína fijadora de andrógeno se une a testosterona y actúa como transportador de ésta en las células de Sertoli y como sitio de almacenamiento de dicha hormona[1]. Aunque la HFE es necesaria para el inicio de la espermatogénesis, la maduración completa de los espermatozoides requiere testosterona (la concentración intratesticular de ésta es 100 veces el valor sérico). La proteína fijadora de andrógeno también actúa como transportador de testosterona de los testículos al epidídimo. El activador de plasminógeno, que convierte plasminógeno en plasmina, interviene en la separación final de los espermatozoides maduros de las células de Sertoli.

Los valores circulantes de las hormonas gonadotrópicas son regulados mediante realimentación negativa por la testosterona. Las concentraciones elevadas de ésta suprimen la secreción de HL a través de una acción directa sobre a hipófisis y un efecto inhibitorio en el hipotálamo. Se piensa que la HFE es inhibida por una sustancia llamada *inhibina*, producida por las células de Sertoli. La inhibina suprime la liberación de HFE desde la hipófisis. Las hormonas gonadotrópicas hipofisarias y las células de Sertoli en los testículos forman un ciclo de realimentación negativa clásico en el cual la HFE estimula la inhibina y ésta suprime la HFE[1, 4]. A diferencia del patrón hormonal cíclico de las mujeres, en los varones la secreción de HFE, HL y testosterona y la espermatogénesis ocurren con ritmo relativamente constante durante la edad adulta[1].

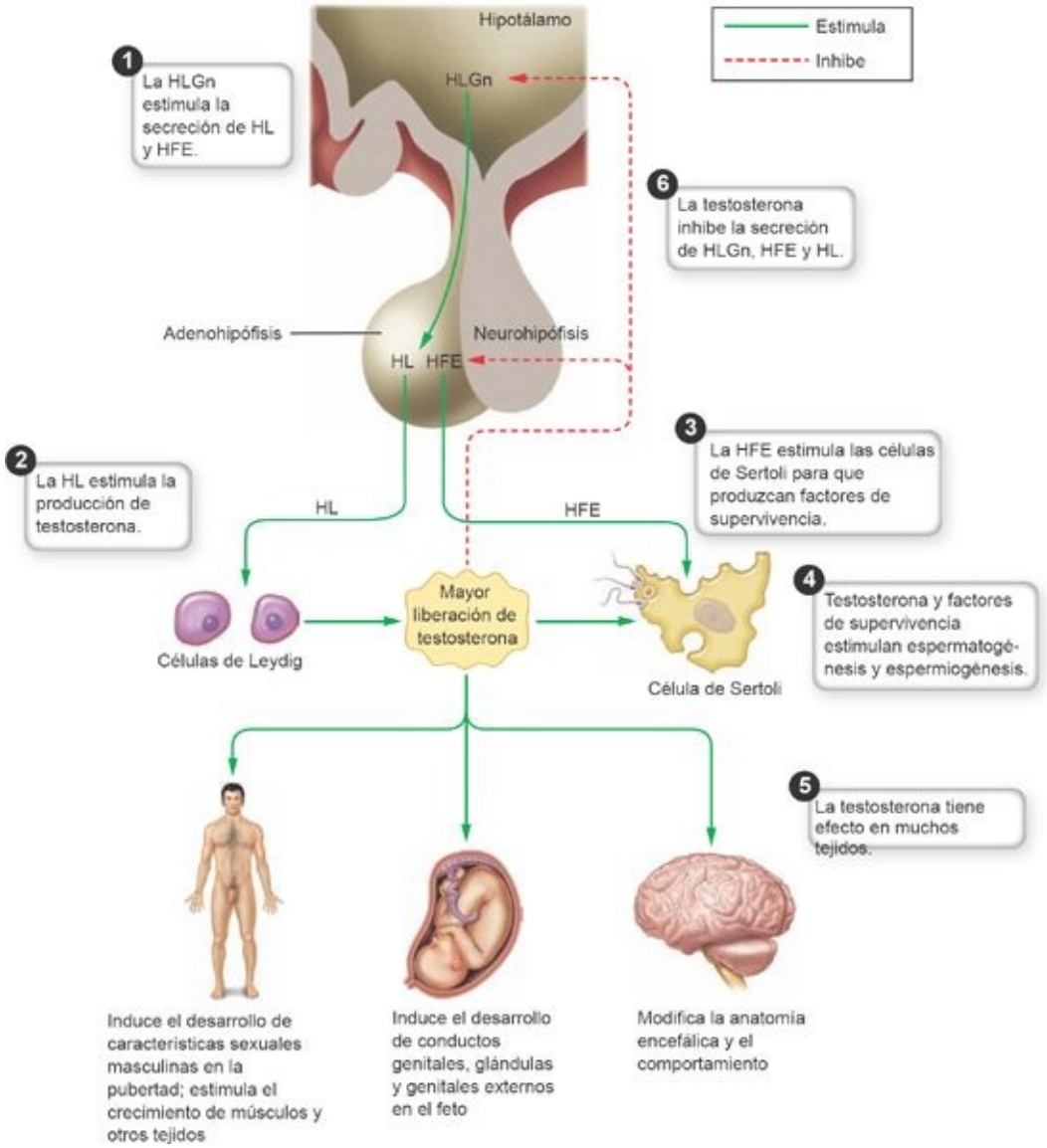


FIGURA 51-6 • Control por realimentación hipotalámico-hipofisario de la espermatogénesis y la concentración de testosterona en el varón (HFE, hormona foliculoestimulante; HLGn, gonadoliberina; HL, hormona luteinizante) (de McConnell T., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 675). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Hipogonadismo

El hipogonadismo puede ser primario (insuficiencia testicular por un problema en los testículos) o secundario (insuficiencia debida a falta de estimulación por gonadotropinas [HL y HFE] hipofisarias)[1]. También ocurre hipogonadismo terciario, y es debido a falta de estímulo para la secreción de HL y HFE por la hipófisis, a causa de escasa o nula secreción de HLGn por el hipotálamo. En varones, el hipogonadismo primario se caracteriza por bajos andrógenos y recuento de espermatozoides, y se debe a falta de realimentación negativa al nivel hipotalámico–hipofisario, aunada a altas concentraciones de gonadotropinas (es decir, testosterona baja y altas HL y HFE). El hipogonadismo secundario (y el terciario), que también se caracteriza por andrógenos y recuento espermático bajos, se debe a falta de secreción de gonadotropinas al nivel hipotalámico–hipofisario, aunada a bajos valores de gonadotropinas (es decir, bajas testosterona, HL y HFE).

Manifestaciones clínicas. Las características clínicas del hipogonadismo masculino dependen de si el problema afecta sólo la espermatogénesis (el aumento de HFE refleja daño de las células de Sertoli) o si la secreción de testosterona también está afectada (el aumento de HL refleja daño de las células de Leydig). El deterioro de la espermatogénesis sólo tiene 2 manifestaciones clínicas: subfecundidad/esterilidad y tamaño testicular reducido (el 80% del tamaño testicular tiene que ver con la producción de espermatozoides y el 20% con la producción de testosterona). En contraste, existen varias posibles manifestaciones clínicas de trastorno de la secreción de testosterona, determinadas por el momento de su inicio. El inicio en la edad adulta se relaciona con fatiga, depresión, decremento de la libido, disfunción eréctil (DE), pérdida de características sexuales secundarias, cambios en la composición corporal (incluidos pérdida de masa muscular y aumento de la grasa) y decremento de la densidad ósea u osteoporosis[7 a 9]. Cuando se diagnostica hipogonadismo el médico debe proceder de manera exhaustiva con un examen cardiovascular detallado, dado que el hipogonadismo, junto con DE y DM tipo 2, es un predictor de enfermedad cardíaca[9].

Resulta más desafiante identificar la etiología correcta y la fisiopatología completa del hipogonadismo en adolescentes. Sin embargo, existen múltiples

opciones terapéuticas para inducir la pubertad y tratar los síntomas de hipogonadismo en este grupo de edad[10].

Diagnóstico. Para el diagnóstico de hipogonadismo se requiere la medición de las concentraciones totales de testosterona (idealmente a las 8:00 a. m, cuando el nivel de testosterona es máximo) en el varón ambulatorio. Si la concentración inicial de testosterona total es baja, el diagnóstico de hipogonadismo debe confirmarse con una nueva medición de testosterona total o una de testosterona libre (biodisponible). Una vez que se establece el diagnóstico de hipogonadismo, también deben medirse los valores de HL y HFE. Un valor ulterior alto de HL y HFE indica hipogonadismo primario (hipogonadismo hipergonadotrópico), y uno bajo o inapropiadamente normal, hipogonadismo secundario o terciario (hipogonadismo hipogonadotrópico). En ambos tipos de hipogonadismo debe considerarse el análisis del líquido seminal si existen preocupaciones acerca de la fecundidad. En varones con la forma hipogonadotrópica deben valorarse otras hormonas hipofisarias y realizarse imágenes por resonancia magnética de la hipófisis. En casos de la variante hipergonadotrópica, tal vez esté indicado un análisis del cariotipo (análisis cromosómico), dado que el síndrome de Klinefelter es el defecto cromosómico más común relacionado con hipogonadismo masculino. El cariotipo habitual es 47,xxy, aunque puede haber mosaicismo o variantes con fenotipo similar (el varón normal es 46,xy, y la mujer normal, 46,xx). Los varones con síndrome de Klinefelter de manera característica tienen testículos firmes pequeños (a diferencia de lo que ocurre en muchos otros casos de hipogonadismo, en que la consistencia testicular es blanda)[11]. En el recuadro 51-2 se enumeran otras causas comunes de hipogonadismo primario.

RECUADRO 51-2 CAUSAS COMUNES DE INSUFICIENCIA GONADAL PRIMARIA

Defectos cromosómicos (p. ej., síndrome de Klinefelter).
Trastornos de la biosíntesis de andrógenos.
Criptorquidia.
Fármacos alquilantes y antineoplásicos.
Otros fármacos (p. ej., quetoconazol y glucocorticoides).
Infecciones: orquitis por paperas (la insuficiencia gonadal es una

manifestación mucho más común cuando ocurren paperas después de la pubertad).
Radiación (radiación testicular directa e indirecta).
Toxinas ambientales.
Traumatismo.
Torsión testicular.
Lesión autoinmunitaria.
Enfermedades sistémicas crónicas (muchas pueden causar hipogonadismo primario y secundario, p. ej., cirrosis, hemocromatosis, insuficiencia renal crónica, sida).
Idiopáticas.

Tratamiento. La testosterona como tratamiento para la insuficiencia de andrógenos sólo debe administrarse a varones con hipogonadismo confirmado (por una concentración sérica de testosterona claramente subnormal). El principal objetivo del tratamiento con testosterona es restaurar los valores séricos en el intervalo normal, teniendo presentes los riesgos y beneficios, en especial en el caso de varones con diagnóstico o riesgo de HPB, cáncer de próstata o ambos.

EN RESUMEN

El funcionamiento del aparato reproductor masculino está bajo el control por realimentación negativa del hipotálamo y las hormonas gonadotrópicas adenohipofisarias HFE y HL. La espermatogénesis es iniciada por la HFE, y la producción de testosterona es regulada por la HL. La testosterona, principal

hormona sexual masculina, es producida por las células de Leydig intersticiales en los testículos. Además de participar en la diferenciación de los genitales internos y externos del embrión masculino, la testosterona es esencial para el desarrollo de las características masculinas secundarias durante la pubertad, el mantenimiento de estas características durante la vida adulta, y la maduración de los espermatozoides.

El hipogonadismo es el decremento de la actividad testicular. Puede ser primario, originado en los testículos; secundario, debido a falta de estimulación por las gonadotropinas hipofisarias (HL y HFE); o terciario, a causa de secreción baja o nula de HLGn desde el hipotálamo.



CONTROL NEURAL DE LA ACTIVIDAD SEXUAL Y CAMBIOS QUE OCURREN CON LA EDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de

cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el control de erección, emisión y eyaculación por los sistemas nerviosos autónomo y no autónomo.
- Describir los cambios que ocurren con la edad en el aparato reproductor masculino.

En el varón, las etapas del acto sexual son erección, emisión, eyaculación y descongestión. La fisiología del acto sexual implica una compleja interacción entre reflejos de la médula espinal, centros neurales superiores, el aparato vascular y el sistema endocrino.

Control neural

La fuente más importante de estimulación de impulsos para que el varón inicie el acto sexual es el glande del pene, que contiene un sistema sensitivo altamente organizado. Impulsos aferentes que provienen de receptores sensoriales en el glande pasan por el nervio pudendo hacia fibras ascendentes en la médula espinal vía el plexo sacro. La estimulación de otras zonas perineales, como epitelio anal, escroto y testículos, puede transmitir señales a centros encefálicos superiores, como el sistema límbico y la corteza cerebral, a través de la medula espinal, lo que contribuye a la excitación sexual[1].

El componente psíquico de la estimulación sexual, como los pensamientos de tema sexual, puede causar erección y eyaculación[1]. Aunque la participación de la psique y de centros superiores contribuye al acto sexual, no se le requiere para el desempeño sexual. La estimulación de los genitales puede inducir erección y eyaculación en algunos varones con sección completa de la médula espinal.

La erección requiere la desviación de sangre hacia el cuerpo cavernoso. Ésta es controlada por los sistemas simpático, parasimpático y no adrenérgico no colinérgico (NANC). El óxido nítrico es el mediador NANC liberado localmente que produce relajación del músculo liso vascular. En el estado flácido o descongestionado, la descarga simpática a través de receptores adrenérgicos α mantiene la contracción de las arterias que irrigan el pene y los senos vasculares de los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso (figura 51-7). La estimulación parasimpática provoca erección al inhibir neuronas simpáticas que causan descongestión y al estimular la liberación de óxido nítrico para inducir la relajación rápida del músculo liso en los espacios

sinusoidales del cuerpo cavernoso. Durante la estimulación sexual, impulsos parasimpáticos también hacen que las glándulas uretrales y bulbouretrales secreten moco para contribuir a la lubricación. La inervación parasimpática se realiza a través del nervio pélvico y segmentos sacros de la médula espinal. La inervación simpática sale de la médula espinal a los niveles L1 y L2.

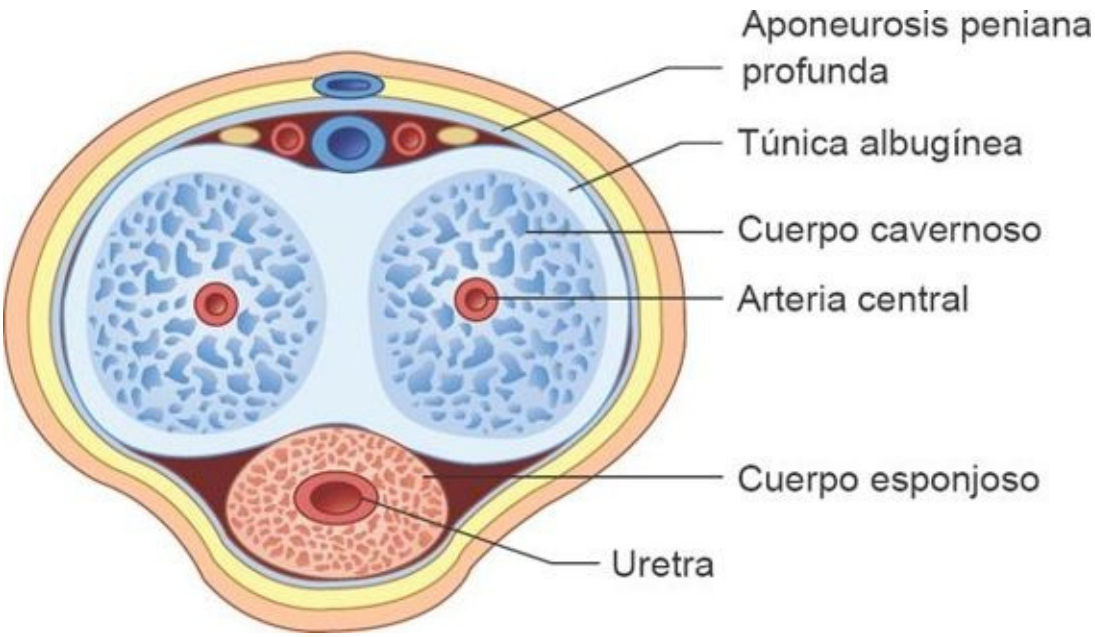


FIGURA 51-7 • Tejido eréctil del pene.

Emisión y eyaculación, que constituyen el clímax del acto sexual para el varón, son controladas por el sistema nervioso simpático. Como la erección, son mediadas por reflejos de la médula espinal. Al aumentar la intensidad del estímulo sexual, los centros reflejos de la médula espinal comienzan a emitir impulsos simpáticos que salen de la médula a los niveles L1 y L2 y pasan por el plexo hipogástrico hacia los órganos genitales para iniciar la emisión, que preludia la eyaculación. La emisión hace que los espermatozoides avancen del epidídimo a la uretra. Impulsos eferentes de la médula espinal causan la contracción del músculo liso del conducto deferente y la ampolla que impulsa los espermatozoides y cierra el esfínter uretral interno para prevenir la eyaculación retrógrada hacia la vejiga[1].

La eyaculación es la expulsión de los espermatozoides desde la uretra. Implica la contracción de las vesículas seminales y la próstata, lo que agrega líquido al eyaculado y lo impulsa al frente. La eyaculación se acompaña de la contracción de los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso en la base del pene. El llenado de la uretra interna produce señales que se transmiten a través

de los nervios pudendos desde la médula espinal, lo que causa la sensación súbita de plenitud de los órganos genitales. Incrementos rítmicos de la presión en la uretra impulsan el semen hasta el exterior, como parte de la eyaculación. Al mismo tiempo, las contracciones rítmicas de los músculos pélvicos y del tronco producen movimientos de empuje de la pelvis y el pene, que ayudan a impulsar el eyaculado dentro de la vagina.

El período de emisión y eyaculación se llama *orgasmo mascu lino.* Después de la eyaculación, la erección cesa en 1 min a 2 min. Un varón suele eyacular unos 2 ml a 5 ml de semen, según la frecuencia del coito. La cantidad disminuye con la eyaculación frecuente y puede aumentar en un factor de 2 a 4 veces la normal durante períodos de abstinencia. El semen que se eyacu la es alrededor del 98% líquido y el 2% espermatozoides.

Cambios que ocurren con la edad

Como otros aparatos y sistemas, el aparato reproductor masculino sufre cambios degenerativos resultantes del proceso de envejecimiento; se hace menos eficiente con la edad. La disminución de la eficiencia fisiológica de la actividad reproductiva masculina es gradual y afecta el sistema endocrino y los aparatos circulatorio y neuromuscular. Comparados con los notables cambios fisiológicos que ocurren en las mujeres al envejecer, en el varón esos cambios son más graduales y menos drásticos. Las insuficiencias gonadal y reproductiva no suele relacionarse de manera directa con el envejecimiento, porque un varón sigue siendo fecundo a edad avanzada; se sabe de varones de 80 y 90 años que han procreado[1].

Cuando el varón envejece, su aparato reproductor cambia de manera cuantitativa en estructura y funcionamiento respecto al de un varón más joven. Las concentraciones de hormonas sexuales masculinas, en particular testosterona, disminuyen con la edad, pero el ritmo varía de un varón a otro y es afectado por múltiples variables[12]. A partir de los 25 a 30 años de edad en varones sanos no obesos, las concentraciones de testosterona disminuyen de manera gradual a un ritmo aproximado del 10% por década. Se ha utilizado el término *andropausia* para describir un grupo mal definido de síntomas en varones en envejecimiento, por lo general mayores de 50 años, que tienen algún grado de hipogonadismo relacionado[12]. La existencia y los efectos de la andropausia tienen importantes implicaciones de salud pública dada la cantidad actual de varones mayores de 65 años y dado que se espera que esa cantidad se duplique en los próximos 30 años.

Las hormonas sexuales intervienen en la estructura y el funcionamiento del aparato reproductor y otros aparatos y sistemas desde la concepción hasta la vejez; afectan síntesis de proteínas, equilibrio de sales y agua, crecimiento óseo y funcionamiento cardiovascular. Las concentraciones bajas de testosterona tienen un efecto aterógeno que tal vez participe en la etiología de la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en varones con insuficiencia de andrógenos[9, 12] y afectan energía sexual, fuerza muscular y tejidos genitales. Los testículos se hacen más pequeños y pierden firmeza. Los túbulos seminíferos, que producen espermatozoides, se engrosan e inician un proceso degenerativo que al final inhibe la producción de espermatozoides, con el resultado de disminución de la cantidad de éstos que son viables. La próstata crece y sus contracciones se hacen más débiles. La fuerza de la eyaculación decrece debido a pérdida de volumen y viscosidad del líquido seminal. La vesícula seminal cambia poco de la niñez a la pubertad. Los aumentos puberales en la capacidad de la glándula persisten durante la edad adulta y declinan después de los 60 años. Después de esta edad, las paredes de las vesículas seminales se adelgazan, el epitelio se encoge y la capa muscular es sustituida por tejido conectivo. Los cambios del pene con la edad consisten en cambios fibróticos de las tra béculas del cuerpo esponjoso, con cambios escleróticos progresivos en arterias y venas. Los cambios escleróticos también continúan en los cuerpos cavernosos; el trastorno se hace generalizado en los varones de 55 a 60 años.

La disfunción eréctil es común en varones mayores con DM tipo 2, enfermedad cardiovascular e hiperlipidemia[9]. El término *disfunción eréctil* ha reemplazado casi del todo al de *impotencia*. Se define como la incapacidad persistente de lograr y mantener una erección suficiente para permitir el coito satisfactorio. El envejecimiento es un factor etiológico importante en este trastorno. Las enfermedades que acompañan al envejecimiento pueden incidir de manera directa en el funcionamiento reproductivo masculino. Diversos trastornos cardiovasculares, respiratorios, hormonales, neurológicos y hematológicos pueden ser la causa de impotencia secundaria. Por ejemplo, la enfermedad vascular afecta la potencia masculina porque puede deteriorar el riego sanguíneo de las arterias pudendas o sus tributarias, con el resultado de pérdida de volumen sanguíneo con ulterior distensión deficiente de los espacios vasculares del tejido eréctil. Otras enfermedades que afectan la potencia son hipertensión, diabe tes, cardiopatía y cánceres de los órganos reproductivos. Además, determinados fármacos pueden tener efectos en el funcioamiento sexual.

Uno de los mayores inhibidores del funcionamiento sexual en varones mayores es la pérdida de autoestima y el desarrollo de una autoimagen negativa. El énfasis en la juventud permea gran parte de nuestra sociedad. La imagen de éxito de un varón a menudo implica cualidades de masculinidad y atractivo sexual. Cuando se les interroga sobre el éxito, los varones mencionan a menudo factores como trabajo, manejo apropiado del dinero, participación en deportes u otras actividades, discusión de política o acontecimientos mundiales, orientación de personas más jóvenes, y atractivo para las mujeres. Cuando un hombre se siente bien consigo mismo y expresa autoconfianza, transmite atractivo sexual independientemente de la edad. Muchos varones mayores viven en ambientes que no son sensibles a la importancia de ayudarlos a mantener una autoimagen positiva. El cese prematuro de las actividades constructoras de autoestima mencionadas puede contribuir a la pérdida de la libido y la emoción por la vida en el adulto mayor.

La testosterona y otros andrógenos sintéticos pueden utilizarse en varones mayores con baja concentración confirmada de andrógenos para mejorar la fuerza muscular y el vigor. Estudios preliminares sobre reposición de andrógenos en varones mayores en que las concentraciones de éstos son bajas indican aumento de la masa corporal magra y decremento del recambio óseo. Antes de iniciar el tratamiento de reposición de testosterona, todos los varones deben investigarse en busca de cáncer de próstata[8, 9]. Se dispone de testosterona en varias formulaciones distintas: inyectable, parche transdérmico, gel tópico o sistema de liberación bucal. Algunos posibles efectos adversos del tratamiento de reposición son acné, ginecomastia y decremento de los valores de colesterol de lipoproteínas de alta densidad[7 a 9].

En la actualidad no se recomienda el tratamiento sistemático de los varones mayores con testosterona. Sin embargo, podría estar indicado hacer un ensayo de su administración en un adulto mayor cuya concentración sérica de testosterona es menor de 300 ng/dl (aunque algunos consideran que debe ser aún menor, es decir, <200 ng/dl) y que tiene manifestaciones de insuficiencia de testosterona[8, 9]. Si se emprende el tratamiento, debe investigarse antes al paciente y vigilarse durante el tratamiento en busca de indicios de enfermedades dependientes de testosterona.

EN RESUMEN

El coito implica erección, emisión, eyaculación y descongestión. En la fisiología de estos procesos interviene una compleja interacción entre reflejos de la médula espinal de mediación neurovegetativa, centros neurales superiores y el sistema vascular. La erección es mediada por el sistema nervioso parasimpático, mientras que emisión y eyaculación son mediadas por el sistema nervioso simpático. Como otros aparatos y sistemas, el aparato reproductor masculino experimenta cambios como resultado del proceso de envejecimiento. Los cambios ocurren de manera gradual e implican cambios paralelos en el funcionamiento endocrino, circulatorio y neuromuscular. La concentración de testosterona disminuye (andropausia), el tamaño y la firmeza de los testículos decrecen, la producción de espermatozoides declina, y la próstata aumenta de tamaño. Suelen reducirse la frecuencia del coito, la

intensidad de la sensación, la rapidez con que se alcanza la erección y la fuerza de la eyaculación. Sin embargo, los pensamientos, el interés y la actividad sexuales por lo común continúan hasta una edad avanzada.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. En ausencia del gen *SRY* en el cromosoma y, un embrión con genotipo xy desarrollará genitales femeninos.
   A. Explique.
2. Los varones que se han sometido a vasectomía con frecuencia siguen siendo fecundos por 4 a 5 semanas después de la intervención.
   A. Explique.
3. Un varón de 55 años acude con diversos síntomas vagos (fatiga, depresión). En la exploración se observa que tiene testículos pequeños (8 ml ambos), ginecomastia notable y vello corporal escaso. Es obeso (peso de 122 kg, índice de masa corporal de 34-2). Las investigaciones revelan testosterona baja y gonadotropina (HL y HFE) elevadas.
   A. ¿Cuál diagnóstico endocrinológico se relaciona con este fenotipo y estas manifestaciones bioquímicas?

Referencias

1. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. McConnell T., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
5. Lipshultz L. I., Howards S. S., Niederberger C. S. (2009). *Infertility in the male* (4th ed.). New York: Cambridge University Press.
6. Sabenegh E. S. (2011). *Male infertility*. New York: Springer.

7. Kenny A. M., Klippinager M. S., Annis K., et al. (2010). Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *Journal of the American Geriatrics Society* 58(6), 1134–1143.
8. Dandona P., Rosenberg M. T. (2010). A practical guide to hypogonadism in the primary care setting. *International Journal of Clinical Practice* 64(6), 682–696.
9. Tamler R., Deveney T. (2010). Hypogonadism, erectile dysfunction, type 2 diabetes mellitus: What the clinician needs to know. *Postgraduate Medicine* 122(6), 165–175.
10. Viswanathan V., Eugster E. A. (2009). Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 38(4), 719–738.
11. Balci S., Unal A., Engiz O., et al. (2007). *Developmental Medicine & Child Neurology* 49(3), 219–224.
12. Harvey J., Berry J. A. (2009). Andropause in the aging male. *Journal for Nurse Practitioners* 5(3), 207–212.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del aparato genitourinario masculino

52

Sheila Grossman

TRASTORNOS DEL PENE
- Trastornos congénitos y adquiridos
  - *Hipospadias y epispadias*
  - *Fimosis y parafimosis*
  - *Balanitis y balanopostitis*
  - *Enfermedad de Peyronie*
- Trastornos del funcionamiento eréctil
  - *Disfunción eréctil*
  - *Priapismo*
- Cáncer de pene

TRASTORNOS DE ESCROTO Y TESTÍCULOS
- Trastornos congénitos y adquiridos
  - *Criptorquidia*
  - *Hidrocele*
  - *Hematocele*
  - *Espermatocele*
  - *Varicocele*
  - *Torsión testicular*
- Infección e inflamación

Epididimitis
Orquitis

Neoplasias

Cáncer escrotal
Cáncer testicular

TRASTORNOS DE LA PRÓSTATA

Infección e inflamación

Prostatitis bacteriana aguda
Prostatitis bacteriana crónica
Síndrome de prostatitis/dolor pélvico crónicos

Hiperplasia y neoplasias

Hiperplasia prostática benigna
Cáncer de próstata

El aparato genitourinario es propenso a defectos estructurales, inflamación y neoplasias, todos los cuales pueden afectar micción, actividad sexual y fecundidad. En este capítulo se consideran los trastornos de pene, escroto, testículos y próstata.

TRASTORNOS DEL PENE

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los cambios anatómicos que ocurren en la enfermedad de Peyronie.
- Explicar la fisiología de la erección peniana y relacionarla con disfunción eréctil y priapismo.
- Enumerar los signos de cáncer peniano.

El pene es el órgano genital masculino externo, a través del cual pasa la uretra hacia el exterior del cuerpo. Interviene en la micción y en la actividad sexual. Los trastornos del pene son defectos congénitos y adquiridos, enfermedades inflamatorias e infecciosas, y neoplasias.

Trastornos congénitos y adquiridos

Hipospadias y epispadias

El hipospadias y el epispadias son trastornos congénitos del pene debidos a defectos embrionarios en el desarrollo del surco uretral y la uretra peniana (figura 52-1). En la hipospadias, que afecta a alrededor de 1 de cada 350 lactantes varones, la terminación de la uretra está en la superficie ventral (inferior) del pene[1]. En la mayoría de los casos se desconoce la etiología. Defectos de un solo gen, anomalías cromosómicas e ingestión de fármacos progestágenos por la madre al principio del embarazo explican sólo alrededor de la cuarta parte de los casos. En el 10% de los niños nacidos con hipospadias los testículos no han descendido, y el trastorno también puede acompañarse de incurvación peniana congénita (arqueo ventral del pene) y hernia inguinal.

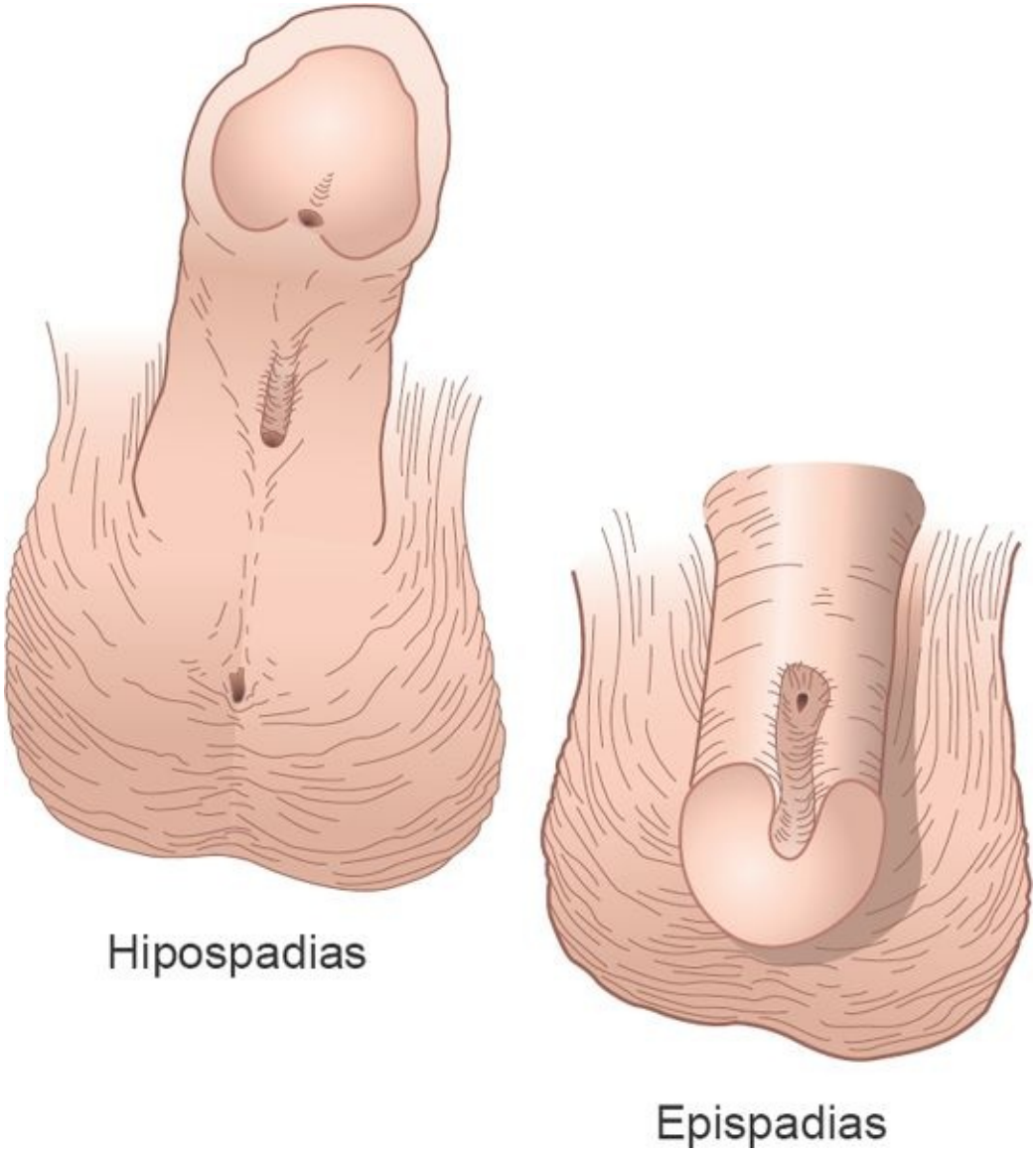


FIGURA 52-1 • Hipospadias y epispadias.

En el neonato con hipospadias grave y criptorquidia (falta de descenso de los testículos), el diagnóstico diferencial debe considerar ambigüedad de genitales y masculinización, que se observan en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita. En fechas recientes se propuso el término *trastornos del desarrollo sexual* (TDS) para Definir defectos congénitos en los cuales el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico difiere del normal[1]. De hecho, la ambigüedad de los genitales puede plantear problemas para la asignación de una identidad sexual al niño[1].

El tratamiento de elección para el hipospadias es quirúrgico[2]. Se evita la circuncisión, porque el prepucio se emplea para la reparación quirúrgica. Entre los factores que influyen en el momento de la cirugía están el riesgo anestésico, tamaño del pene y efectos psicológicos de la operación en el niño. En casos leves, la cirugía se realiza sólo por razones estéticas. En casos más graves, la reparación resulta esencial para el funcionamiento sexual normal y para prevenir las secuelas psicológicas de tener anomalías en los genitales. A diferencia de la práctica de hace algunas décadas de posponer la reparación quirúrgica hasta los 2 a 6 años de edad, actualmente se realiza entre los 6 y 12 meses.

La epispadias, en el cual la abertura de la uretra está en la superficie dorsal (superior) del pene, es un defecto menos común. Aunque puede ocurrir como una entidad aparte, a menudo se relaciona con extrofia vesical, un trastorno en el que la pared abdominal no cubre la vejiga[2]. El tratamiento depende de la magnitud del defecto del desarrollo.

Fimosis y parafimosis

La fimosis es la estrechez del prepucio que impide su retracción sobre el glande[2]. Desde el punto de vista embrionario, el prepucio comienza su desarrollo durante la octava semana de gestación como un pliegue cutáneo en el borde distal del pene que con el tiempo crece hacia delante sobre la base del glande[1]. Hacia la semana 16 de la gestación, el prepucio y el glande están adheridos entre sí. Sólo un pequeño porcentaje de los neonatos tienen el prepucio completamente retraíble. Con el crecimiento, se desarrolla un espacio entre el glande y el prepucio, y la mayoría de los niños mayores tienen prepucio retraíble[3].

Dado que el prepucio de muchos niños pequeños no puede retraerse por completo, es importante la limpieza meticulosa de la zona. No debe retraérsele de manera forzada, porque esto podría ocasionar infección, cicatrización o

parafimosis[2]. Cuando el niño crece el prepucio se separa de manera espontánea, y el glande y el prepucio deben limpiarse de manera rutinaria. Si ocurre fimosis sintomática después de la niñez, por ejemplo en varones no circuncidados con infecciones múltiples, puede dificultar la micción o la actividad sexual. Entonces el tratamiento de elección es circuncidar. La fimosis es también uno de los principales factores que predisponen a cáncer peniano[3].

En la *parafimosis*, el prepucio es tan estrecho y constreñido que no puede cubrir el glande. Ello crea el peligro de falta de irrigación del glande, con isquemia y necrosis resultantes. Muchos casos de parafimosis se deben a que el prepucio se retrae por un lapso prolongado, como cuando se introduce una sonda urinaria en varones no circuncidados[2].

Balanitis y balanopostitis

La *balanitis* es una inflamación aguda o crónica del glande, que suele ocurrir en el 11% de los varones adultos y el 3% de los niños[4]. Los varones con higiene deficiente, inmunosupresión o diabetes son más propensos a sufrirla[2, 5]. El término *balanopostitis* se refiere a la inflamación de glande y prepucio. Suele observarse en varones con prepucio grande redundante que interfiere en la limpieza y predispone a proliferación bacteriana en las secreciones acumuladas y el esmegma (es decir, restos de epitelio descamado). Si la balanopostitis no se identifica y trata, en especial si el paciente tiene fimosis, el trastorno puede causar ulce-raciones de la superficie mucosa del glande. Estas ulceraciones a veces desembocan en cicatrización inflamatoria del prepucio y agravan aún más el trastorno[5].

La balanopostitis superficial aguda se caracteriza por eritema de glande y prepucio. Puede haber exudado en la forma de secreción maloliente. Es posible que la propagación del eritema y edema ocasione fimosis. El trastorno puede ser resultado de infección, traumatismo o irritación. La balanopostitis infecciosa es causada por una amplia variedad de microorganismos[5]. Se han identificado *Chlamydia* y micoplasmas como agentes causales del trastorno. La balanitis gonocócica a veces complica una infección en varones no circuncidados. La reacción inflamatoria es inespecífica, y para la identificación correcta del microorganismo específico se requieren frotis y cultivos microbianos.

La balanitis a causa de infección por candida puede ser una característica de manifestación o deberse a diabetes mellitus mal controlada[2]. La balanitis también tiene causas no infecciosas; tal es el caso de la balanitis circinada, que se observa en la artritis reactiva. Las lesiones son úlceras superficiales

indoloras que curan sin dejar cicatriz.

La *balanitis xerótica obliterante* es un proceso atrófico esclerosante crónico del glande que ocurre en varones no circuncidados. En los aspectos clínico e histológico es similar al liquen escleroso de la mujer. De manera característica, las lesiones consisten en placas blanquecinas en la superficie de glande y prepucio. Éste está engrosado y fibroso y no es retraíble. Entre las medidas terapéuticas están la circuncisión y corticoesteroides tópicos[6].

Enfermedad de Peyronie

La enfermedad de Peyronie consiste en fibrosis localizada y progresiva de origen desconocido que afecta la túnica albugínea (es decir, la resistente vaina fibrosa que rodea los cuerpos cavernosos) del pene. Alrededor del 1% de los varones son afectados por este trastorno[2], caracterizado al principio por un proceso inflamatorio que induce la formación de una placa fibrosa densa. La placa suele situarse en la línea media dorsal del tallo, de modo que causa el arqueo ascendente del pene durante la erección (figura 52-2). Algunos varones sufren cicatrización en los aspectos dorsal y ventral del tallo, lo cual hace que el pene sea recto pero corto o tenga una flexión lateral[2]. El tejido fibroso impide el alargamiento de la zona implicada durante la erección, lo cual hace el coito difícil y doloroso. La enfermedad suele afectar a varones de más de 40 años de edad[2].

Algunas manifestaciones de la enfermedad de Peyronie son erección dolorosa, flexión del pene en estado erecto y presencia de una masa dura en el sitio de la fibrosis. Alrededor de 2 de los varones afectados informan dolor, el cual se piensa que se debe a inflamación del tejido aponeurótico adyacente. El dolor suele desaparecer cuando la inflamación se resuelve. Durante alrededor de un año tras la formación de la placa, mientras el tejido cicatrizal sufre el proceso de remodelación, la distorsión peniana puede aumentar, permanecer sin cambio o resolverse, y desaparecer por completo[5]. En algunos casos, el tejido cicatrizal avanza a calcificación y formación de tejido osteoide.

El diagnóstico se basa en antecedentes y exploración física. Puede utilizarse ecografía Doppler para evaluar la etiología del trastorno. Es factible la corrección quirúrgica; entre las indicaciones para operar están el acortamiento peniano, dolor persistente, curvatura intensa y estrechamiento o indentación del pene.

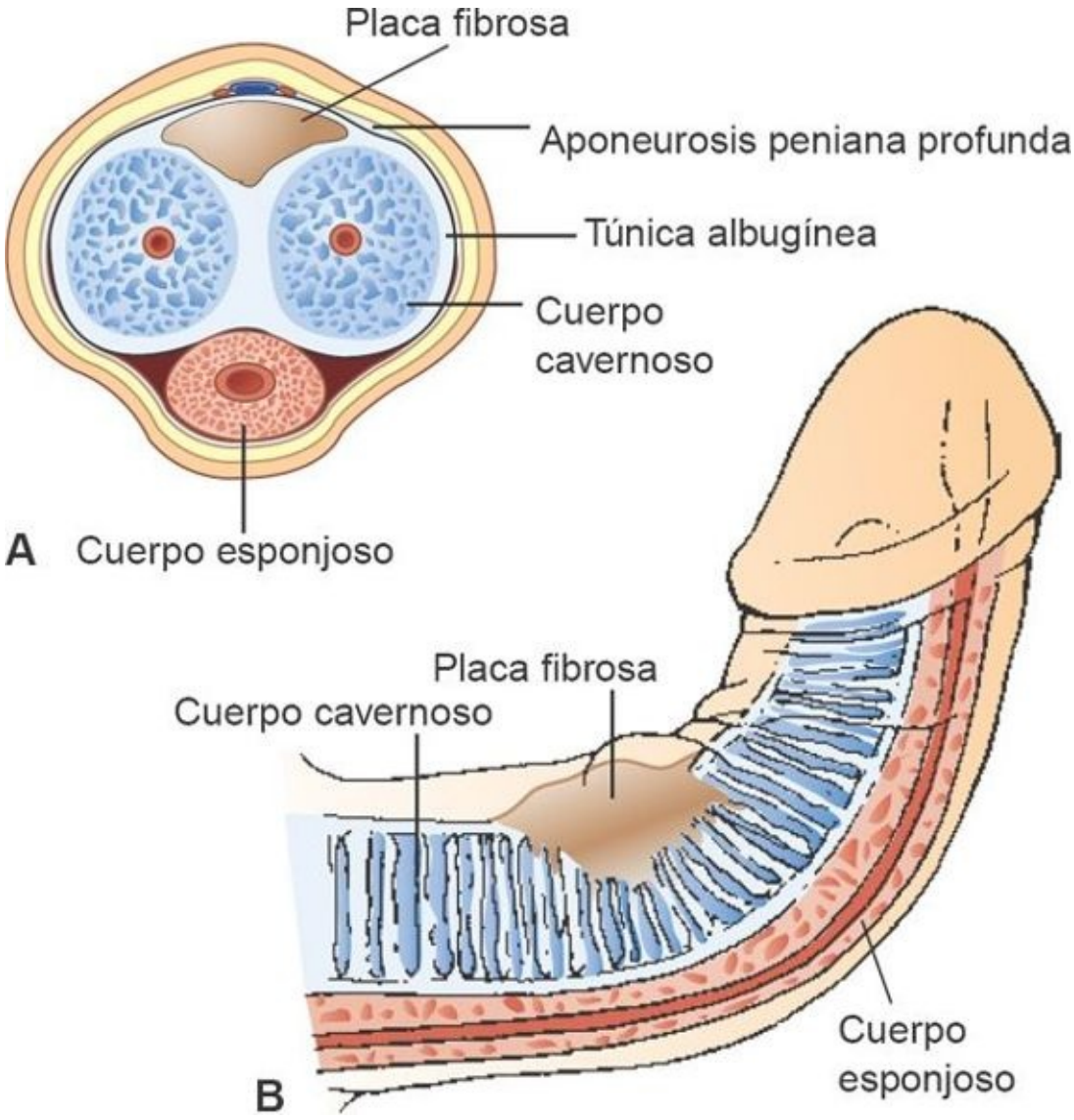


FIGURA 52-2 • Enfermedad de Peyronie. (**A**) Sección transversal del pene que muestra una placa entre los cuerpos cavernosos. (**B**) Curvatura peniana.

Trastornos del funcionamiento eréctil

La erección es un proceso neurovascular en el que intervienen el sistema nervioso autónomo, neurotransmisores, factores relajantes endoteliales, el músculo liso vascular de las arterias y venas que irrigan los tejidos penianos, y el músculo liso trabecular de los sinusoides de los cuerpos cavernosos (figura 52-3). El pene es inervado por los sistemas nerviosos autónomo y somático[7]. En la pelvis, los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo se fusionan para formar los llamados *nervios cavernosos*[7]. La

erección está bajo el control del sistema nervioso parasimpático, mientras que la eyaculación y la detumescencia (relajación peniana) son controladas por el sistema nervioso simpático[7]. La inervación somática, que se establece a través del nervio pudendo, es responsable de la sensibilidad peniana así como de la contracción y relajación de los músculos estriados extracorporales (bulbocavernoso e isquiocavernoso).

La erección peniana es el primer efecto de la estimulación sexual masculina, sea psicológica o física (figura 52-4). Implica un aumento del flujo de sangre hacia los cuerpos cavernosos debido a la relajación del músculo liso trabecular que rodea los espacios sinusoidales y la compresión de las venas que controlan el flujo de salida de la sangre desde el plexo venoso. La erección es mediada por impulsos parasimpáticos que van de los segmentos sacros de la médula espinal a través de los nervios pélvicos hacia el pene. La estimulación parasimpática causa la liberación de óxido nítrico (un neurotransmisor no adrenérgico–no colinérgico), lo que ocasiona la relajación del músculo liso trabecular de los cuerpos cavernosos[2]. Esta relajación permite el flujo de sangre hacia los senos de estos cuerpos a presiones cercanas a las del sistema arterial. Dado que los tejidos eréctiles de los cuerpos cavernosos están rodeados por una cubierta fibrosa no elástica, la alta presión en los sinusoides infla el tejido eréctil a tal grado que el pene se endurece y alarga. Al mismo tiempo, la contracción de los músculos isquiocavernosos, de inervación somática, comprime de manera forzada los cuerpos cavernosos llenos de sangre, lo que ocasiona un mayor aumento de las presiones intercavernosas. Durante esta fase de la erección cesa la entrada y salida de sangre.

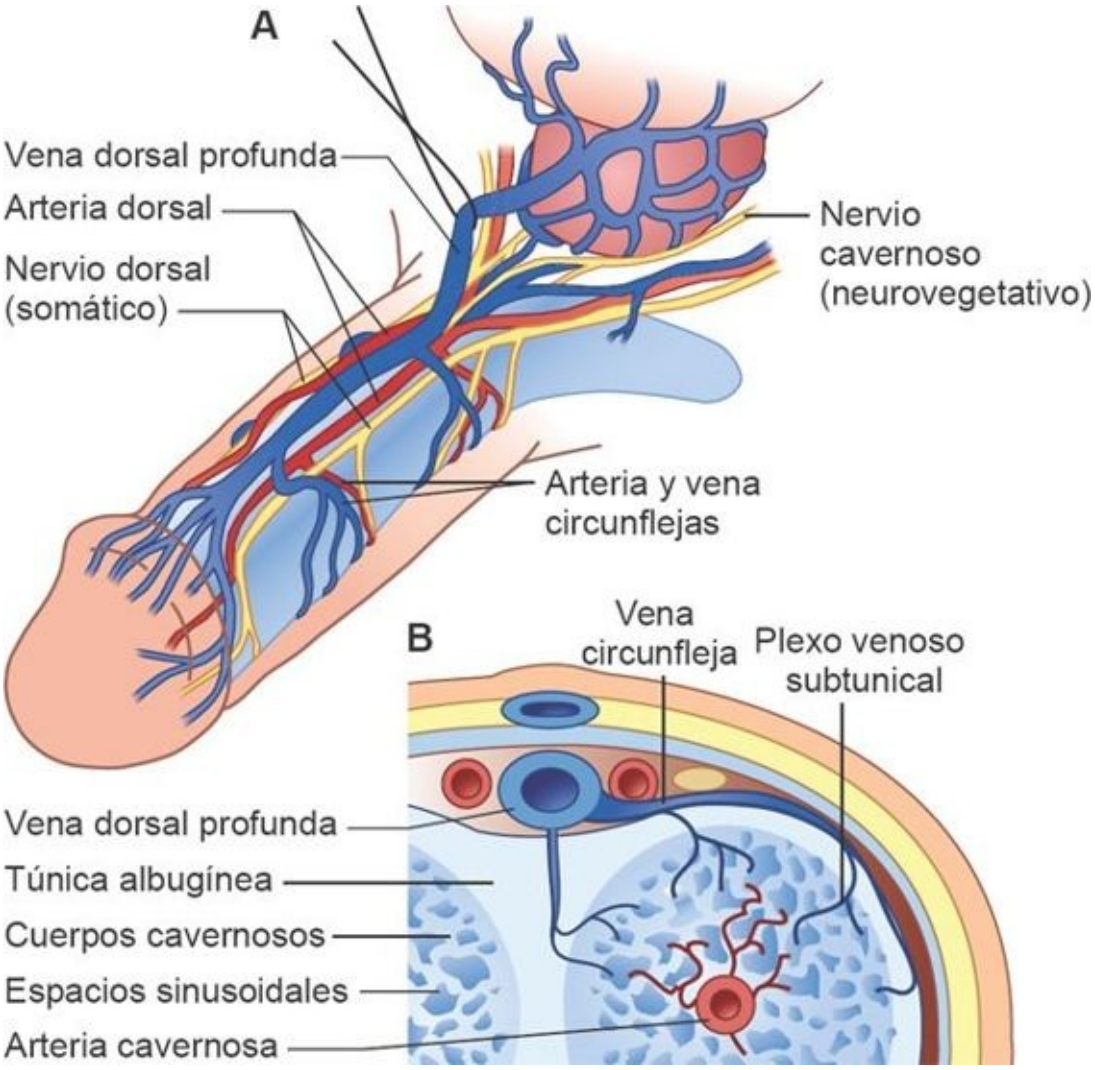


FIGURA 52-3 • Anatomía y mecanismo de la erección peniana. (**A**) Inervación y riego sanguíneo arterial y venoso del pene. (**B**) Corte transversal del sistema sinusoidal de los cuerpos cavernosos.

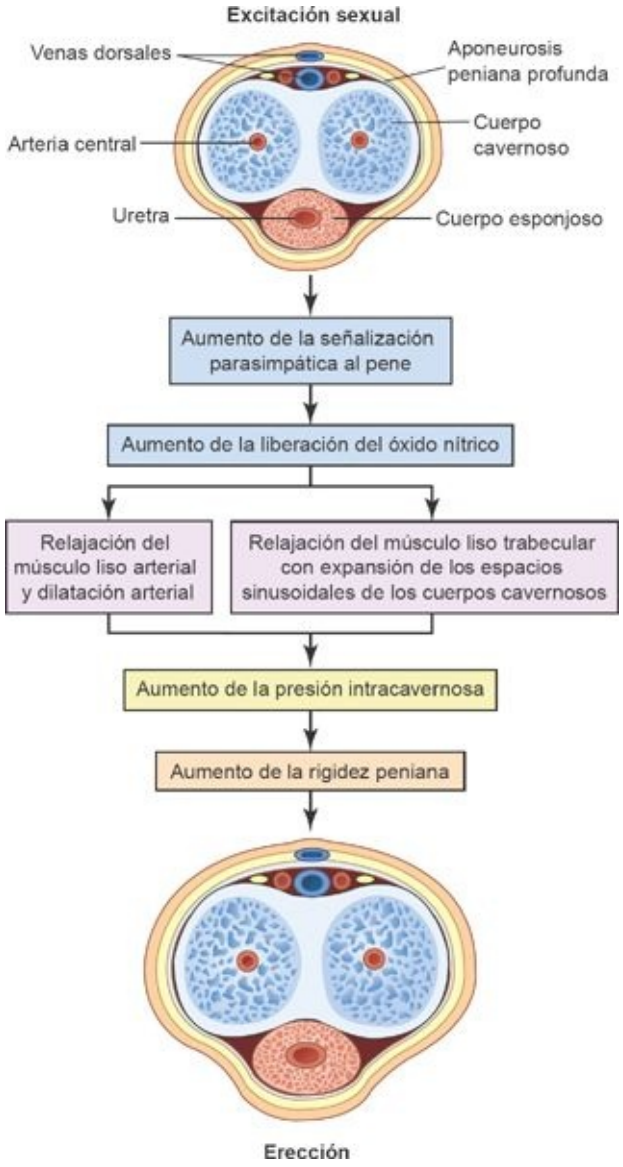


FIGURA 52-4 • Mecanismos de la erección del pene y sitios de acción de fármacos, bombas de vacío y prótesis penianas que se utilizan en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que la erección ocurra la inervación parasimpática debe estar intacta y la síntesis de óxido nítrico debe estar activa. El óxido nítrico activa la guanilciclasa, una enzima que incrementa la concentración de monofosfato de guanosín cíclico (cGMP, por sus siglas en inglés), el cual a su vez causa la relajación del músculo liso. Otros relajantes del músculo liso (p. ej., análogos de prostaglandina E_1 y antagonistas α–adrenérgicos), si se encuentran en concentraciones lo bastante altas, pueden causar de manera independiente una relajación cavernosa suficiente para inducir la erección. Muchos de los fármacos que se han desarrollado para tratar la disfunción eréctil actúan al

nivel de estos mediadores[8].

La detumescencia o relajación peniana es en gran medida una respuesta del sistema nervioso simpático. Puede deberse a cese de la liberación de neurotransmisor, degradación de segundos mensajeros como cGMP o descarga simpática durante la eyaculación. La contracción del músculo liso trabecular abre los conductos venosos, de modo que la sangre atrapada puede expulsarse y es posible el retorno de la flacidez peniana.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA ERECCIÓN PENIANA

- La erección es un proceso neurovascular en el que intervienen el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso somático a través del nervio pudendo, el aparato vascular y los espacios sinusoidales de los cuerpos cavernosos.
- Puede ocurrir insuficiencia eréctil a causa de trastornos en el aspecto neural, vascular o de mediación química (o alguna combinación de ellos) del proceso de erección.

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil se define como la incapacidad de lograr y mantener una erección suficiente para permitir un coito satisfactorio[8]. Tan sólo en Estados Unidos, alrededor del 52% de los varones de 40 a 70 años de edad informan algún grado de disfunción eréctil[8]. Ésta se clasifica como psicógena, orgánica o psicógena–orgánica[8].

Causas psicógenas. Entre las causas psicógenas de disfunción eréctil están la ansiedad por el desempeño, relaciones tensas con la pareja sexual, depresión y trastornos psicóticos manifiestos. Los factores psicógenos pueden ser exacerbados aún más por los efectos secundarios de muchos de los tratamientos utilizados para esos trastornos, que por sí mismos pueden causar disfunción eréctil.

Causas orgánicas. Las causas orgánicas de disfunción eréctil abarcan una amplia gama de procesos patológicos, incluidas etiologías neurógenas, hormonales, vasculares, farmacológicas y penianas.

Los trastornos neurógenos como la enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y traumatismo encefálico a menudo contribuyen a la disfunción eréctil al reducir la libido o impedir el inicio de la erección. En la lesión de la médula espinal, la magnitud del deterioro neural depende del nivel, sitio y grado del daño. La participación somatosensorial de los genitales es esencial para los mecanismos reflejos implicados en la erección; esto adquiere importancia con el envejecimiento y afecciones como la diabetes que deterioran el funcionamiento de los nervios periféricos. La cirugía pélvica extensa, en especial la prostatectomía radical, es una causa común de disfunción eréctil por daño neural tanto directo como indirecto.

Entre las causas hormonales de disfunción eréctil está el decremento de las concentraciones de andrógenos debido a hipogonadismo primario y secundario. Dichas concentraciones pueden disminuir mucho con la edad (andropausia). La hiperprolactinemia por cualquier causa interfiere en la reproducción y en la erección. Esto se debe a que la prolactina actúa a nivel central para inhibir la liberación de la hormona hipotalámica gonadoliberina (GnRH, por sus siglas en inglés), que controla la liberación de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias, hormona luteinizante (HL) y estimulante del folículo (HEF). Las concentraciones elevadas de prolactina también pueden interferir en el funcionamiento normal al nivel de la gónada.

Algunos factores de riesgo comunes para la insuficiencia generalizada de las arterias penianas son hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus e irradiación pélvica[9]. En la hipertensión, la capacidad eréctil no es afectada tanto por el aumento de la presión arterial como por las lesiones estenóticas arteriales relacionadas. La estenosis focal de la arteria peniana común ocurre más a menudo en varones con traumatismo contuso sostenido de pelvis o perineo (p. ej., por accidentes de ciclismo). Puede haber cierre incompleto de las venas durante una erección (disfunción venooclusiva) en varones con grandes conductos venosos que drenan en los cuerpos cavernosos. Se informa que muchos fármacos causan disfunción eréctil, como antidepresivos, antipsicóticos, antiandrógenos y antihipertensores[9]. El tabaquismo puede inducir vasoconstricción y escape venoso peniano a causa de sus efectos en el músculo liso cavernoso y puede duplicar el riesgo de disfunción eréctil[10]. El alcohol en pequeñas cantidades en ocasiones incrementa la libido y mejora la erección. Sin embargo, en grandes cantidades tiende a causar sedación central, decremento de la libido y disfunción eréctil transitoria.

Se sabe que el envejecimiento incrementa el riesgo de disfunción eréctil[8].

Muchos de los procesos patológicos que contribuyen a este trastorno, como diabetes, hiperlipidemia, enfermedad vascular y efectos a largo plazo del tabaquismo, son más comunes en varones mayores. Es posible que también intervengan los descensos en la testosterona que ocurren con la edad (andropausia).

Diagnóstico y tratamiento. Para establecer el diagnóstico de disfunción eréctil se requieren indagación cuidadosa de los antecedentes (médicos, sexuales y psicosociales), exploración física y pruebas de laboratorio encaminadas a determinar cuáles otras pruebas son necesarias para descartar causas orgánicas del trastorno. Dado que muchas sustancias, incluidos fármacos prescritos o de venta libre y droga, pueden causar disfunción eréctil, está indicada una historia farmacológica detallada.

En la actualidad se reconoce que la disfunción eréctil es un marcador de enfermedad cardiovascular y se le considera un componente del síndrome metabólico[10]. El vínculo entre disfunción eréctil y síndrome metabólico tal vez tenga que ver con la disfunción endotelial subyacente que se observa en ambos[10, 11]. Un paciente con disfunción eréctil debe evaluarse de manera meticulosa en busca de enfermedad vascular coexistente y diabetes mellitus tipo 2. Cualesquiera que sean los factores de riesgo cardiovascular deben modificarse o tratarse (p. ej., tabaquismo, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia).

En todo régimen terapéutico siempre debe tomarse en cuenta la actitud de la pareja del paciente hacia el problema y la respuesta probable al tratamiento eficaz. Entre los tratamientos se encuentran orientación psicosexual, reposición de andrógenos, fármacos orales e intracavernosos, dispositivos constrictivos de vacío y cirugía[8, 11]. Algunos de los fármacos que se prescriben a menudo son sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, alprostadilo, papaverina y fentolamina. El sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5), la enzima que desactiva el cGMP. Actúan facilitando la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos en respuesta a la estimulación sexual (figura 52-4). El empleo simultáneo de inhibidores de FDE-5 y nitratos (que se emplean, por ejemplo, en cardiopatía isquémica) está absolutamente contraindicado debido al riesgo de hipotensión profunda[12]. Los inhibidores de FDE-5 se administran por vía oral. El alprostadilo, un análogo de prostaglandina E_1, actúa relajando el músculo liso cavernoso. Puede inyectarse directamente en un cuerpo cavernoso (de donde se difunde al otro) o situarse en la uretra como un

minisupositorio. La fentolamina (un antagonista de receptores α_2-adrenérgicos) y la papaverina (relajante del músculo liso) también se administran por inyección intracavernosa.

Priapismo

El priapismo es una erección involuntaria, prolongada (>4 h), anómala y dolorosa no relacionada con estimulación sexual o que continúa después. Es una verdadera urgencia urológica, porque la erección prolongada puede provocar isquemia y fibrosis del tejido eréctil con riesgo significativo de impotencia ulterior. Puede ocurrir a cualquier edad, incluso en neonatos. La drepanocitosis y la neoplasia son las causas más comunes en niños de 5 a 10 años.

El trastorno es causado por el deterioro del riego sanguíneo de los cuerpos cavernosos del pene, y se le clasifica como primario (idiopático) o secundario a enfermedad, o efecto de un fármaco. Entre las causas secundarias están problemas hematológicos como leucemia, drepanocitosis y trombocitopenia; trastornos neurológicos como accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal y otras lesiones del sistema nervioso central; e insuficiencia renal. Los varones con drepanocitosis son afectados con frecuencia por interrupción del chorro de orina durante la micción (que dura de minutos a 3 h o 4 h y se resuelve de manera espontánea) o priapismo prolongado (que dura de >3 h a 4 h y requiere intervención médica)[13]. Se piensa que la desoxigenación y estasis relativas de la sangre cavernosa durante la erección incrementan la drepanocitosis. Diversos fármacos, como antihipertensores, anticoagulantes, antidepresivos, alcohol y marihuana, pueden contribuir al priapismo. En la actualidad, el tratamiento de inyección intracavernosa para la disfunción eréctil es una de las causas más comunes de priapismo.

El diagnóstico de priapismo suele basarse en datos clínicos. Estudios Doppler del riego sanguíneo peniano, ecografía y tomografía computarizada (TC) ayudan a determinar patología intrapélvica. Entre las medidas terapéuticas iniciales están analgésicos, sedación e hidratación. La retención urinaria puede requerir sondaje. Entre las medidas locales están compresas de hielo y enemas de solución salina fría, aspiración e irrigación de los cuerpos cavernosos con solución salina simple o heparinizada, o instilación de α-adrenérgicos. Si un tratamiento menos drástico no induce la descongestión, puede establecerse una derivación quirúrgica temporal entre el cuerpo cavernoso y el esponjoso.

Cáncer de pene

La edad promedio a la que se diagnostica cáncer de células escamosas (cáncer escamocelular) del pene es de 60 años. Es más común en varones no circuncidados[2]. Aunque es relativamente raro en países desarrollados (<0,5 de todos los cánceres)[2], llega a representar el 10% de todas las lesiones malignas en regiones como África y Sudamérica[2]. Cuando se diagnostica en fase temprana, el cáncer peniano es muy curable. El mayor obstáculo para el diagnóstico temprano es la demora para buscar atención médica.

Se desconoce la causa del cáncer peniano. Se han sugerido varios factores de riesgo, como edad mayor, higiene deficiente, tabaquismo, infección por el virus del papiloma humano (VPH) tipos 16 y 18, exposición a rayos ultravioleta y estados de inmunodeficiencia[2]. Existe relación entre el cáncer peniano y la higiene genital deficiente y fimosis. Una teoría postula que la acumulación de esmegma bajo el prepucio fimótico puede provocar inflamación crónica, con el resultado de carcinoma. Los VPH se han implicado en la patogenia de varios cánceres genitales, incluido el de pene[14]. Se piensa que también la radiación ultravioleta tiene un efecto carcinógeno en este órgano[14]. Se ha informado una mayor incidencia de carcinomas escamocelulares genitales en varones tratados contra la psoriasis con radiación ultravioleta A (PUVA, por sus siglas en inglés). Es posible que los estados de inmunodeficiencia (p. ej., el síndrome de inmunodeficiencia adquirida) intervengan igualmente en la patogenia del cáncer peniano[15]. Se supone que el carcinoma escamocelular del pene avanza de una lesión *in situ* a un carcinoma invasor. Las lesiones del pene con características histológicas de carcinoma *in situ* requieren seguimiento cuidadoso, debido a su potencial de avanzar a carcinoma invasor.

El carcinoma peniano invasor comienza como una pequeña masa o úlcera. Si se presenta fimosis puede haber tumefacción dolorosa, secreción purulenta o disuria. Es posible que sean palpables los ganglios linfáticos de la región inguinal. El diagnóstico suele basarse en la exploración física y los resultados del análisis de muestras de biopsia. En el trabajo diagnóstico pueden utilizarse cavernosonografía, uretroscopia, TC y resonancia magnética nuclear (RMN).

Las opciones terapéuticas varían con etapa, tamaño, sitio e invasividad del tumor. La cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento del carcinoma invasor. Es posible resecar las lesiones primarias superficiales libremente móviles que no invaden los cuerpos penianos y no presentan signos de

metástasis. Para las lesiones invasoras está indicada la penectomía parcial o total con disección apropiada de ganglios linfáticos.

EN RESUMEN

Los trastornos del pene pueden ser congénitos o adquiridos. El hipospadias y el epispadias son defectos congénitos en los cuales la abertura uretral está en posición incorrecta: se localiza en la superficie ventral en el hipospadias y en la superficie dorsal en el epispadias. La fimosis es el trastorno en el cual la abertura del prepucio es demasiado estrecha para permitir la retracción sobre el glande. La balanitis es una inflamación aguda o crónica del glande, y la balanopostitis es una inflamación del glande y del prepucio. La enfermedad de Peyronie se caracteriza por el crecimiento de una banda de tejido fibroso en la parte superior del cuerpo del pene. La disfunción eréctil se define como la incapacidad de lograr y mantener una erección

suficiente para permitir un coito satisfactorio. Puede ser causada por factores psicógenos, trastornos orgánicos, o problemas psicógenos y orgánicos combinados. El priapismo es una erección dolorosa prolongada que puede ocasionar trombosis con isquemia y necrosis del tejido peniano. El cáncer de pene representa menos del 1% de los cánceres genitales masculinos en países desarrollados. Aunque el tumor crece con lentitud y es altamente curable cuando se diagnostica en fase temprana, el mayor obstáculo para el tratamiento exitoso es la demora en buscar atención médica.



TRASTORNOS DE ESCROTO Y TESTÍCULOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar causas, aspecto e implicaciones del hidrocele, hematocele, espermatocele y varicocele.
- Describir los síntomas de epididimitis.
- Enumerar los tipos celulares implicados en seminoma, carcinoma embrionario, teratoma y coriocarcinoma de los testículos.

El escroto es un saco cubierto de piel que contiene los testículos y sus órganos accesorios. Entre los defectos de escroto y testículos están la criptorquidia, trastornos del saco escrotal, anomalías vasculares, inflamación del escroto y testículos, y neoplasias.

Trastornos congénitos y adquiridos

Criptorquidia

La criptorquidia, o falta de descenso de los testículos, ocurre cuando 1 o ambos testículos no se desplazan hasta el saco escrotal. El trastorno suele ser unilateral, pero es bilateral en el 30% de los casos[2]. Los testículos no descendidos pueden permanecer en la parte inferior del abdomen, en un punto del descenso por el conducto inguinal o en la parte superior del escroto (figura 52-5)[2].

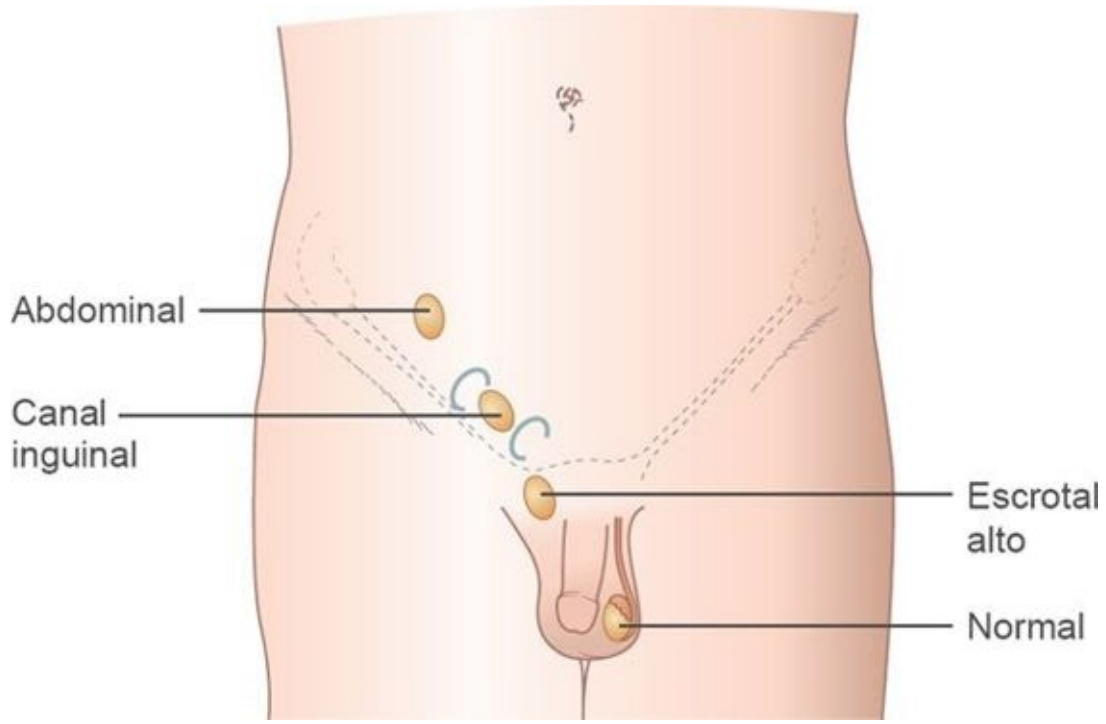


FIGURA 52-5 • Posibles ubicaciones de los testículos no descendidos.

La incidencia de criptorquidia guarda relación directa con el peso al nacer y la edad gestacional. Los lactantes prematuros o pequeños para la edad gestacional tienen la más alta incidencia del trastorno. Alrededor del 30% de los lactantes prematuros y el 5% de los a término nacen con testículos no descendidos[2]. Se comprende poco la causa de la criptorquidia en lactantes a

término. La mayoría de los casos son idiopáticos, pero algunos podrían deberse a factores genéticos u hormonales.

Manifestaciones clínicas y complicaciones. La principal manifestación clínica de criptorquidia es la ausencia de uno o ambos testículos en el escroto. El testículo no es palpable o se siente fuera del anillo inguinal. Es frecuente el descenso espontáneo durante los 12 primeros meses de vida[2].

En niños con criptorquidia, las anomalías histológicas de los testículos reflejan defectos intrínsecos de éstos o efectos adversos del ambiente extraescrotal. Existen retardo del desarrollo de las células germinales, cambios en los túbulos espermáticos y escasez de células de Leydig. Estos cambios avanzan con el tiempo si los testículos permanecen sin descender.

Entre las consecuencias de la criptorquidia están la esterilidad, cáncer (riesgo 20 a 40 veces mayor), torsión testicular (riesgo 10 veces mayor) y los posibles efectos psicológicos de un escroto vacío[2]. Como grupo, los varones con criptorquidia unilateral suelen tener recuentos espermáticos bajos, espermatozoides de baja calidad y menor fecundidad que aquellos cuyos testículos descendieron normalmente. Los varones con criptorquidia bilateral tienen azoospermia[2]. La falta de descenso testicular suele acompañarse de hernias inguinales indirectas, pero éstas rara vez son sintomáticas. El reconocimiento del trastorno y tratamiento temprano son pasos importantes en la prevención de consecuencias adversas.

El alto riesgo de cáncer testicular no se modifica en grado significativo con orquiopexia (acomodo y fijación quirúrgicas de los testículos en el escroto), tratamiento hormonal o descenso espontáneo tardío después de los 2 años de edad. Sin embargo, la orquiopexia sí permite la detección más temprana de un cáncer testicular al situar el testículo en una posición en que puede palpársele con más facilidad.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se basa en la exploración cuidadosa de los genitales en los lactantes. La falta de descenso de los testículos por criptorquidia debe distinguirse de la presencia de testículos que se retraen hacia el conducto inguinal en respuesta a un reflejo exagerado del músculo cremasteriano. Los testículos retraíbles suelen ser palpables al nacer pero se hacen no palpables después. Pueden hacerse descender con palpación cuidadosa en un ambiente tibio. Los testículos retraíbles suelen asumir una posición escrotal durante la pubertad.

Algunas técnicas mejoradas para la localización testicular son ecografía (visualización de los testículos mediante el registro de los pulsos de ondas de

ecografía dirigidas hacia los tejidos), venografía y arteriografía gonadales (radiografía de las venas y arterias de los testículos después de inyectar un medio de contraste) y laparoscopia (exploración del interior del abdomen utilizando un instrumento de visualización). Debe considerarse la posibilidad de hiperplasia suprarrenal en un individuo con constitución genética femenina en el caso de un lactante de fenotipo masculino con ambos testículos no palpables.

Los objetivos terapéuticos en niños con criptorquidia son medidas para favorecer el potencial reproductivo, posición de la gónada en un sitio favorable para la detección de cáncer y mejora de la estética. Entre las modalidades de tratamiento para niños con criptorquidia unilateral o bilateral se incluyen tratamiento hormonal inicial con coriogonadotropina (hCG) o GnRH pulsátil; la hormona hipotalámica GnRH estimula la producción de las hormonas gonadotrópicas (HL y HEF) por la adenohipófisis. En niños que no reaccionan a la hormonoterapia, la orquiopexia ha sido eficaz.

El tratamiento de los varones con falta de descenso de los testículos debe incluir seguimiento de por vida, considerando las secuelas de cáncer testicular y esterilidad. Los padres deben estar al tanto de las posibles consecuencias de esterilidad y alto riesgo de cáncer testicular. Al llegar a la pubertad, los varones deben ser informados sobre la necesidad del autoexamen testicular.

Hidrocele

Los testículos y el epidídimo están del todo rodeados por la túnica vaginal, un saco seroso derivado del peritoneo durante el descenso de los testículos hacia el escroto en el feto. La túnica vaginal tiene una capa parietal externa y una visceral más profunda que se adhiere a la densa cubierta fibrosa de los testículos, la túnica albugínea. Existe un espacio entre estas 2 capas, el cual suele contener unos pocos mililitros de un líquido claro. Se forma un hidrocele cuando se acumula líquido excesivo entre las capas de la túnica vaginal (figura 52-6C)[8]. Puede ser unilateral o bilateral, y desarrollarse como un defecto congénito primario o un trastorno secundario. El hidrocele agudo ocurre después de lesión local, torsión testicular, epididimitis u orquitis, gonorrea, obstrucción linfática o tumor testicular de células germinales, o como efecto secundario de radioterapia. El hidrocele crónico es más común; en él se acumula líquido alrededor del testículo, y la masa crece de manera gradual.

La mayoría de los casos de hidrocele en lactantes y niños son causados por un proceso vaginal abierto, que es continuo con la cavidad peritoneal. Suele informarse que la masa aumenta de tamaño en el día y disminuye por la

noche si el hidrocele se comunica con la cavidad peritoneal. En muchos casos se relaciona con una hernia inguinal indirecta[8]. La mayoría de los hidroceles de la lactancia se cierran de manera espontánea.

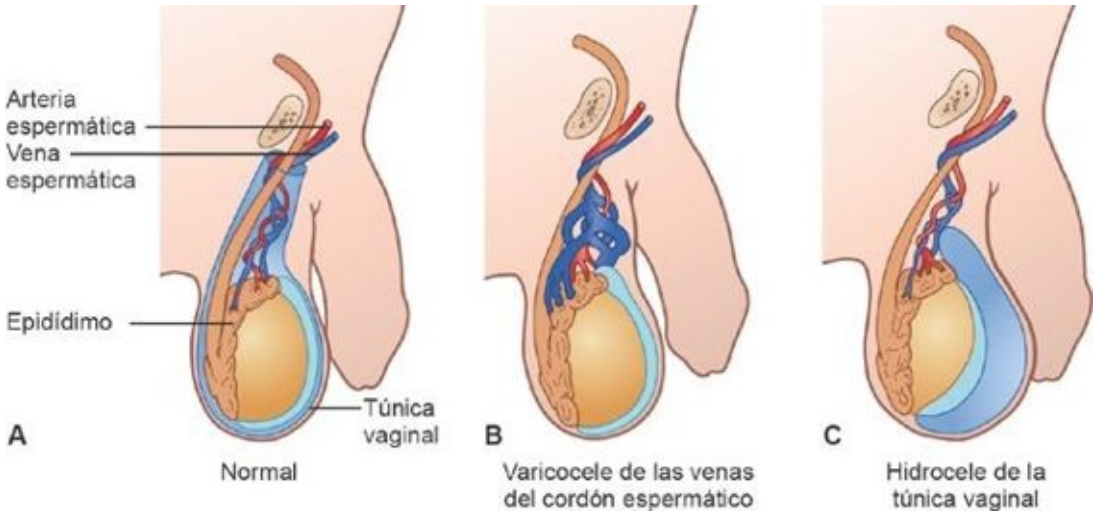


FIGURA 52-6 • (**A**) Testículo normal y apéndices, (**B**) varicocele, e (**C**) hidrocele.

Los hidroceles se palpan como masas quísticas que pueden alcanzar proporciones masivas. Si hay líquido suficiente, la masa puede confundirse con un tumor sólido. La transiluminación del escroto (es decir, se hace incidir una luz a través del escroto para visualizar sus estructuras internas) o la ecografía ayudan a determinar si la masa es sólida o quística, y si el testículo es normal. Un hidrocele denso que no se transilumina debe diferenciarse de un tumor testicular. Si se desarrolla un hidrocele en un varón joven sin una causa evidente, se requiere evaluación cuidadosa para excluir cáncer o infección.

En un varón adulto, un hidrocele es a menudo asintomático y no requiere tratamiento. Cuando hay síntomas, la sensación puede ser de pesadez en el escroto o dolor en la espalda baja. En casos de hidrocele secundario se trata el trastorno primario. Si el hidrocele es doloroso o antiestético está indicada la corrección quirúrgica, que puede realizarse por vía inguinal o transescrotal.

Hematocele

Un hematocele es una acumulación de sangre en la túnica vaginal, lo que hace que la piel del escroto se torne roja oscura o púrpura. Puede ocurrir como resultado de cirugía abdominal, traumatismo escrotal, trastorno hemorrágico o tumor testicular.

Espermatocele

Un espermatocele es un quiste indoloro lleno de semen que se forma al final del epidídimo. Se localiza arriba y atrás del testículo, separado de éste y unido al epidídimo[2]. Los espermatoceles pueden ser solitarios o múltiples, y por lo común menores a 1 cm de diámetro. Son libremente móviles y deben transiluminarse. Rara vez causan problemas, pero uno grande puede tornarse doloroso y requerir extirpación.

Varicocele

Un varicocele se caracteriza por varicosidades del plexo pampiniforme, una red de venas que irrigan los testículos (figura 52-6 B). El lado izquierdo es afectado más a menudo porque la vena espermática interna izquierda se inserta en la vena renal izquierda a ángulo recto, mientras que la vena espermática derecha suele entrar en la vena cava inferior[8]. La insuficiencia valvular es más común en las venas espermáticas internas izquierdas, donde ocasiona reflujo de sangre de vuelta hacia las venas del plexo pampiniforme. La fuerza de gravedad que resulta de la posición vertical también contribuye a la dilatación venosa. Si el trastorno persiste, puede ocurrir daño de las fibras elásticas e hipertrofia de las paredes venosas, como se observa en la formación de varicosidades en las venas de las piernas. La concentración y motilidad de los espermatozoides disminuyen en varones con varicocele.

Los varicoceles son raros antes de la pubertad. Entre sus síntomas está sensación de pesadez anómala en la parte izquierda del escroto, aunque muchos casos son asintomáticos. Por lo común, el varicocele se diagnostica con facilidad en la exploración física con el paciente de pie y en decúbito. Es frecuente que el varicocele desaparezca en decúbito debido a la descompresión venosa en la vena renal[8]. La palpación de un varicocele en el escroto se ha comparado con la sensación de una «bolsa de gusanos»[8]. Los varicoceles pequeños a veces son difíciles de identificar. Puede utilizarse la maniobra de Valsalva (espiración forzada contra la glotis cerrada) para acentuar varicosidades pequeñas. Si hay un varicocele, es posible detectar flujo retrógrado de sangre al escroto mediante ecografía Doppler. Otros auxiliares diagnósticos son gammagrafía radioisotópica y venografía espermática.

Entre las opciones terapéuticas se encuentran la ligadura quirúrgica o esclerosis con un catéter transvenoso percutáneo bajo guía fluoroscópica. Ambas maniobras pueden realizarse en consulta externa. Los beneficios de la técnica percutánea son tasa de recurrencia un poco menor y retorno más rápido a la actividad física plena. Además de que se mejora la fecundidad, otras razones para operar son aliviar la sensación de «pesadez» y mejorar la

estética.

Torsión testicular

La torsión testicular es una torsión del cordón espermático que suspende el testículo (figura 52-7). Es el trastorno escrotal agudo más común en la población masculina pediátrica y de adultos jóvenes, pues ocurre en 1 de cada 4 000 varones de menos de 25 años[8]. Puede dividirse en 2 entidades clínicas bien definidas con base en el nivel de afección del cordón espermático: torsión extravaginal e intravaginal[16].

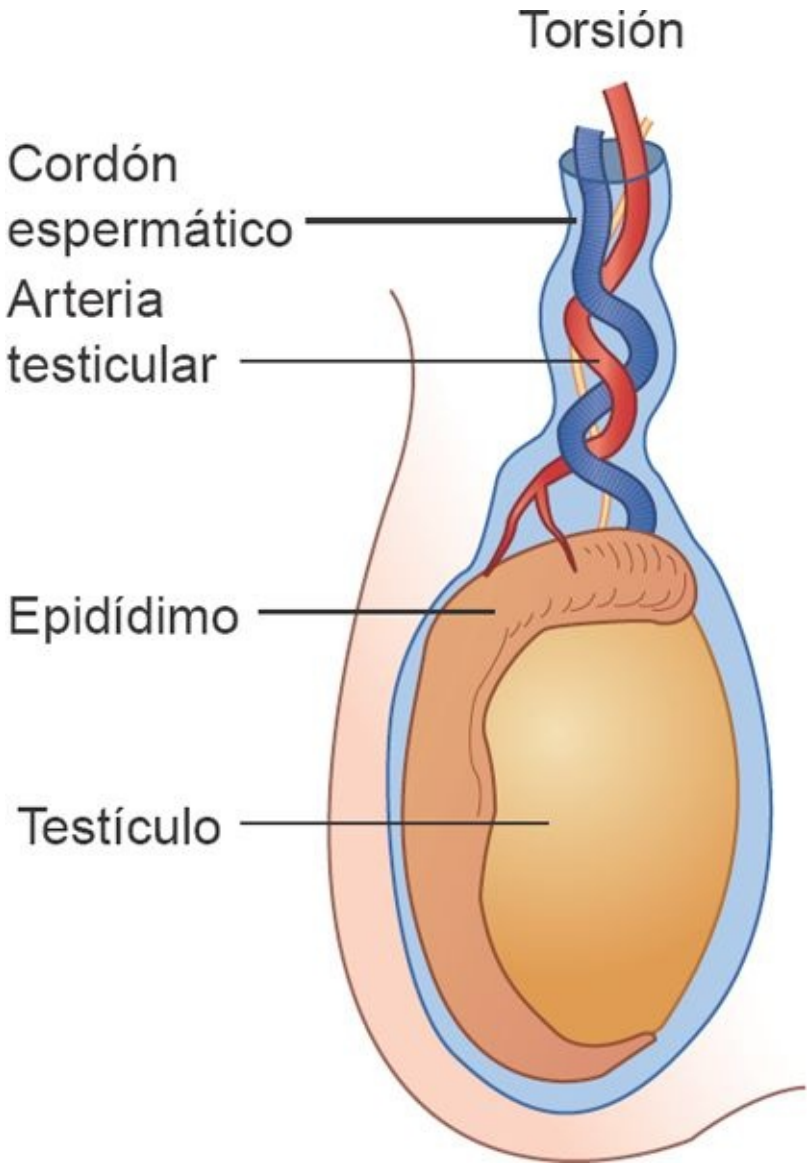


FIGURA 52-7 • Torsión testicular con torsión del cordón espermático que suspende el testículo y los vasos espermáticos que lo irrigan.

La torsión extravaginal, que ocurre casi de manera exclusiva en neonatos, es la forma menos común. Se produce cuando el testículo y las túnicas aponeuróticas que lo rodean rotan alrededor del cordón espermático a un nivel muy superior al de la túnica vaginal. Es probable que la torsión ocurra durante el descenso fetal o neonatal de los testículos antes de que la túnica se adhiera a la pared escrotal. Al nacimiento o poco después se identifica una masa escrotal indolora, lisa y firme. La piel del escroto está enrojecida y hay algo de edema. El diagnóstico diferencial es relativamente fácil porque tumores testiculares, epididimitis y orquitis son en extremo raros en neonatos; un hidrocele es más blando y puede transiluminarse; y la exploración física permite excluir la presencia de hernia. El tratamiento quirúrgico (orquiopexia y orquiectomía) es tema de controversia[16].

La torsión intravaginal es considerablemente más común que la extravaginal. Ocurre cuando el testículo rota sobre su eje mayor en la túnica vaginal. En la mayoría de los casos existen defectos congénitos de la túnica vaginal o el cordón espermático[16]. En condiciones normales la túnica vaginal rodea al testículo y al epidídimo, lo cual permite que el testículo rote libremente en la túnica. Aunque las anomalías de la suspensión varían, la fijación al epidídimo puede ser lo suficientemente laxa para permitir la torsión entre el testículo y el epidídimo. Más a menudo, el testículo rota alrededor de la parte distal del cordón espermático. Dado que se trata de una anomalía del desarrollo, es común que sea bilateral.

Las personas con torsión intravaginal suelen tener malestar intenso en las horas que siguen al inicio y a menudo presentan náuseas, vómito y taquicardia. El testículo afectado está tumefacto y sensible, y el dolor se irradia a la zona inguinal. La extensa contracción del músculo cremáster causa engrosamiento del cordón espermático. La torsión testicular intravaginal es una verdadera urgencia quirúrgica, y se requieren reconocimiento y tratamiento tempranos para salvar el testículo.

La torsión testicular debe diferenciarse de la epididimitis, orquitis y traumatismo del testículo. A la exploración física, es frecuente que éste se encuentre en una posición alta en el escroto y en orientación anómala. Estos cambios son causados por la torsión y el acortamiento del cordón espermático. El grado de tumefacción y enrojecimiento escrotales depende de la duración de los síntomas. Los testículos son firmes y sensibles. El reflejo cremasteriano, que consiste en retracción testicular normalmente inducida por frotamiento del aspecto medial de la pierna, a menudo está ausente[17].

Infección e inflamación

Epididimitis

La epididimitis es una inflamación aguda o crónica del epidídimo, la estructura larga parecida a un cordón situada a lo largo del borde posterior del testículo y cuyas funciones son almacenamiento, transporte y maduración de los espermatozoides. Hay 2 tipos principales de epididimitis: infecciones de transmisión sexual relacionadas con uretritis, e infecciones primarias de transmisión no sexual relacionadas con infección de vías urinarias y prostatitis. La mayoría de los casos de epididimitis son causados por patógenos bacterianos.

En las infecciones primarias no sexuales, la presión por micción o esfuerzo físico puede forzar el paso de orina con patógenos desde uretra o próstata hacia arriba al conducto eyaculador y a través del conducto deferente hasta el epidídimo. Las infecciones también pueden alcanzar el epidídimo a través de los linfáticos del cordón espermático. En casos raros, microorganismos de otros focos de infección llegan al epidídimo por el torrente sanguíneo. En prepúberes, el trastorno suele relacionarse con defectos congénitos de las vías urinarias e infección por bacilos gramnegativos. En varones pospúberes varios factores pueden predisponer al desarrollo de epididimitis, como actividad sexual, esfuerzo físico intenso y ciclismo o motociclismo. La epididimitis aguda de transmisión sexual ocurre principalmente en varones jóvenes sin enfermedad genitourinaria subyacente y más a menudo es causada por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*[2]. En varones de más de 35 años, la epididimitis se vincula con frecuencia con *Escherichia coli*[2].

Manifestaciones clínicas. La epididimitis se caracteriza por dolor y tumefacción unilaterales, acompañadas de eritema y edema de la piel escrotal suprayacente que se producen en un período de 24 h a 48 h. Al principio, tumefacción e induración se limitan al epidídimo[8]. Sin embargo, la distinción entre testículo y epidídimo se hace menos evidente a medida que avanza la inflamación, y el testículo y epidídimo se hacen una sola masa. En contraste con lo que ocurre en los varones con torsión testicular, los que tienen epididimitis suelen preservar el reflejo cremasteriano normal[18]. Puede haber sensibilidad sobre la ingle (cordón espermático) o en la parte inferior del abdomen. Hay fiebre y quejas de disuria en alrededor de la mitad de los casos. La presencia de secreción uretral depende del microorganismo causante de la infección; suele estar presente en infecciones gonorreicas, es común en

clamidiosis, y lo es menos en infecciones por gramnegativos.

Diagnóstico y tratamiento. Los datos de laboratorio suelen revelar recuento elevado de leucocitos. El nálisis y el cultivo de orina son importantes para el diagnóstico de epididimitis; bacteriuria y piuria sugieren el trastorno, pero el análisis de orina puede ser normal. Es posible diferenciar la causa de la epididimitis mediante tinción de Gram o cultivo de una muestra de orina de chorro medio o examen de raspado uretral. Si el diagnóstico sigue siendo incierto, tal vez sea de utilidad la ecografía Doppler en color, al revelar aumento del riego sanguíneo al testículo afectado.

El tratamiento durante la fase aguda incluye reposo en cama, elevación y apoyo del escroto, y antibióticos[19]. El reposo en cama con apoyo escrotal mejora el drenaje linfático. La actividad sexual y el esfuerzo físico pueden exacerbar la infección y empeorar los síntomas, y deben evitarse. Dado que muchos varones experimentan epididimitis por clamidia o gonorrea, es importante asegurarse de que la pareja sexual también se investigue y trate de ser necesario.

Orquitis

La orquitis es una infección de los testículos. Puede ser precipitada por una infección primaria de las vías genitourinarias, o la infección puede propagarse a los testículos a través del torrente sanguíneo o los linfáticos. La epididimitis con infección ulterior del testículo se relaciona a menudo con infecciones genitourinarias (cistitis, uretritis y prostatitis) que viajan al epidídimo y testículo por el conducto deferente o los linfáticos del cordón espermático[20].

La orquitis puede ser una complicación de una infección sistémica, como parotiditis (paperas), escarlatina o neumonía. La orquitis por paperas es la complicación más común de las paperas en el varón pospúber, pues ocurre en alrededor del 20% de los varones con dicha infección. Debido a las inmunizaciones estándares contra ese trastorno, la orquitis por paperas ya es menos frecuente. El inicio de la orquitis por paperas es repentino; suele ocurrir en unos 3 a 4 días tras el inicio de la parotiditis y se caracteriza por fiebre, crecimiento doloroso de los testículos, y pequeñas hemorragias en la túnica albugínea. A diferencia de lo que ocurre en la epididimitis, no hay síntomas urinarios. Los síntomas suelen durar de 7 a 10 días. Al microscopio, se observa una respuesta inflamatoria aguda en los túbulos seminíferos, con proliferación de neutrófilos, linfocitos e histiocitos que causan distensión de los túbulos. Entre los efectos residuales que se observan después de la fase aguda están la hialinización de los túbulos seminíferos y la atrofia testicular

(en la mitad de los varones afectados). La espermatogénesis resulta afectada de manera irreversible en alrededor del 30% de los testículos dañados en la orquitis por paperas.

Neoplasias

Ocurren tumores en el escroto y los testículos. Las masas escrotales benignas son comunes y a menudo no requieren tratamiento. El carcinoma del escroto es raro y por lo común se relaciona con exposición a carcinógenos. Casi todos los tumores sólidos de los testículos son cancerosos (malignos).

Cáncer escrotal

El cancer del escroto se vincula con exposición a alquitrán, hollín y aceites[2]. La mayoría de los cánceres escamocelulares del escroto tienen que ver con higiene deficiente e inflamación crónica. La exposición a PUVA o VPH también se ha relacionado con el trastorno. La media de edad de presentación de la enfermedad es de 60 años; a menudo va precedida por 20 a 30 años de irritación crónica.

En las etapas tempranas, el cáncer del escroto a veces se observa como un pequeño tumor o una especie de verruga que con el tiempo se ulcera. La delgada pared escrotal carece de la reactividad tisular necesaria para bloquear el proceso maligno; más de la mitad de los casos observados implican metástasis a los ganglios linfáticos. Dado que este tumor no reacciona bien a quimioterapia o radioterapia, el tratamiento suele ser quirúrgico. El pronóstico se correlaciona con la afectación de los ganglios linfáticos.

Cáncer testicular

El cáncer testicular representa el 1% de todos los cánceres en varones[2]. Es relativamente raro. El riesgo de un varón de sufrir cáncer testicular en algún momento de su vida es de 1 en 270, mientras que el riesgo de morir por la enfermedad es de 1 en 5 000[21]. Excepto por los varones con enfermedad metastásica avanzada en el momento de la presentación o aquellos que sufren una recaída después de quimioterapia primaria, la mayoría de los varones con estos tumores se curan con los tratamientos disponibles. El pronóstico y la magnitud del tratamiento requerido para el cáncer testicular se relacionan con la etapa de la enfermedad y el momento de la presentación.

Etiología y patogénesis. Aunque se desconoce la causa del cáncer testicular,

existen un posible vínculo genético y un riesgo geográfico de adquirir este tipo de cáncer[2]. Entre los factores de riesgo se incluyen criptorquidia, factores genéticos y trastornos del desarrollo testicular[2]. La correlación más fuerte se da con la criptorquidia. Al parecer la predisposición genética también es importante. Se ha descrito el agrupamiento familiar del trastorno, aunque no se ha establecido un patrón de herencia bien definido. En varones infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana se ha descrito una mayor incidencia de tumores de células germinales testiculares, en particular seminomas. Los varones con trastornos del desarrollo testicular, incluidos los que tienen síndrome de Klinefelter y feminización testicular, presentan mayor riesgo de tumores de células germinales.

Alrededor del 90% de los tumores malignos que se originan en el testículo son tumores de células germinales[2]. Éstos pueden clasificarse como seminomas y no seminomas con base en su origen en células germinales primordiales y su capacidad de diferenciarse *in vivo*. Dado que estos tumores derivan de células germinales en el testículo, son multipotenciales (capaces de diferenciarse en distintos tipos tisulares) y a menudo secretan hormonas o enzimas polipeptídicas que representan fases del desarrollo previas.

Los seminomas constituyen alrededor del 40% de los tumores de células germinales y son más frecuentes en la cuarta década de vida[2]. Se piensa que se originan del epitelio seminífero de los testículos y son el tipo de tumor de células germinales que es más probable que produzca una población uniforme de células.

Entre los tumores no seminomas están el carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y derivados del carcinoma de células vitelinas. Los tumores no seminomatosos suelen contener más de un tipo celular y están menos diferenciados que los seminomas. Los carcinomas embrionarios son los menos diferenciados de los tumores; tienen la capacidad totipotencial de diferenciarse en otros tipos celulares no seminomatosos. El coriocarcinoma es una forma rara y altamente malignan de cáncer testicular idéntica a tumores que se originan en el tejido placentario. Los tumores del saco vitelino imitan la histología del saco vitelino embrionario. Los teratomas están compuestos de tipos de células somáticas de 2 o más capas de la línea germinal (ectodermo, mesodermo o endodermo). En niños suelen ser benignos. En adultos pueden contener focos diminutos de células cancerosas.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Con frecuencia el signo de cáncer testicular es un ligero crecimiento del testículo que puede acompañarse de algún grado de molestia. Tal vez se trate de un dolor abdominal o inguinal, o

una sensación de tirantez o pesadez en el escroto. En etapas posteriores es posible que se manifieste dolor, debido a que el tumor crece con rapidez y ocurre una hemorragia[17]. El cáncer testicular puede diseminarse cuando el tumor es apenas palpable. Entre los signos de metástasis se incluyen tumefacción de las extremidades inferiores, dorsalgia baja, masa cervical, tos, hemoptisis o mareo.

El diagnóstico de cáncer testicular requiere investigación urológica y exploración física exhaustivas. Una masa testicular indolora puede ser cáncer[21]. Algunas afecciones que producen una masa intraescrotal similar a cáncer testicular son epididimitis, orquitis, hidrocele y hematocele. La exploración en busca de masas debe incluir palpación de testículos y estructuras circundantes, transiluminación del escroto y palpación abdominal. Puede utilizarse ecografía testicular para diferenciar masas testiculares. Se emplean TC y RMN para valorar en busca de propagación metastásica.

Los marcadores tumorales que miden antígenos proteínicos producidos por células malignas proporcionan información acerca de la existencia de un tumor y el tipo de tumor presente. Estos marcadores pueden detectar células tumorales que son demasiado pequeñas para detectarse en exploración física o radiografías. Dos marcadores tumorales son útiles para evaluar la reacción de un tumor al tratamiento: α *-fetoproteína*, una glucoproteína que normalmente está presente en el suero fetal en grandes cantidades y *hCG*, una hormona normalmente producida por la placenta en embarazadas[22]. Durante el desarrollo embrionario, las células germinales totipotenciales de los testículos viajan por las vías de diferenciación normales y generan diferentes productos proteínicos. La reaparición de estos marcadores proteínicos en el adulto sugiere la actividad de células indiferenciadas en un tumor de células germinales testiculares.

La estadificación clínica (clasificación TNM, por sus siglas en inglés) del cáncer testicular es la siguiente: etapa I, tumor confinado a testículos, epidídimo o cordón espermático; etapa II, propagación del tumor a ganglios linfáticos retroperitoneales por abajo del diafragma; y etapa III, metástasis fuera de los ganglios retroperitoneales o por arriba del diafragma[8]. Entre los procedimientos de estadificación se incluyen TC tóracica, abdomen y pelvis; ecografía para la detección de metástasis nodales inferiores masivas; y en ocasiones limfangiografía.

Tratamiento. El tratamiento básico de todos los cánceres testiculares incluye orquiectomía, que se realiza en el momento de la exploración diagnóstica. El tratamiento quirúrgico es ventajoso porque permite la estadificación precisa

de la enfermedad. Las recomendaciones de tratamiento adicional (p. ej., disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, quimioterapia, radioterapia) se basan en el estudio patológico de las muestras obtenidas en la cirugía.

El tratamiento después de orquiectomía depende de las características histológicas del tumor y la etapa clínica de la enfermedad. Los seminomas son altamente radiosensibles; el tratamiento del seminoma en etapa I o II es la irradiación de los ganglios linfáticos retroperitoneales y homolaterales hasta el nivel del diafragma. Los varones con metástasis retroperitoneales o distantes masivas a menudo se tratan con quimioterapia a base de múltiples fármacos. Los que tienen tumores no seminomatosos suelen manejarse con observación, quimioterapia o resección de ganglios linfáticos retroperitoneales. El seguimiento riguroso en todos los varones con cáncer testicular es necesario para detectar recurrencias[19]. El cáncer testicular es una enfermedad en la cual incluso la recurrencia es muy tratable. Con tratamiento apropiado, el pronóstico para varones con cáncer testicular es excelente. Los varones con enfermedad en etapas I y II se recuperan muy bien[19]. Incluso los que padecen enfermedad más avanzada tienen excelentes perspectivas de supervivencia a largo plazo.

El tratamiento del cáncer testicular puede tener efectos adversos en el funcionamiento sexual. Los varones sometidos a resección de ganglios linfáticos retroperitoneales pueden experimentar eyaculación retrógrada o incapacidad de eyacular debido a sección del plexo simpático. Ocurre esterilidad a causa de la eyaculación retrógrada o de los efectos tóxicos de quimioterapia o radioterapia. Debe considerarse extraer y almacenar espermatozoides de los varones sometidos a estos tratamientos.

EN RESUMEN

Los trastornos de escroto y testículos son criptorquidia (es decir, falta de descenso de los testículos), hidrocele, hematocele, espermatocele, varicocele y torsión testicular. Los

trastornos inflamatorios pueden afectar saco escrotal, epidídimo o testículos. Escroto y testículos son susceptibles de tumores. Los cánceres escrotales suelen relacionarse con exposición a productos del petróleo como alquitrán, brea y hollín. Los cánceres testiculares representan el 1% de todos los cánceres masculinos. Con los métodos de tratamiento actuales, un gran porcentaje de varones con estos tumores pueden curarse.

TRASTORNOS DE LA PRÓSTATA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la patología y los síntomas de prostatitis bacteriana aguda, prostatitis, prostatitis bacteriana crónica y síndrome de prostatitis/dolor pélvico crónico.
- Describir las manifestaciones urológicas y el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

La próstata es una estructura glandular firme que rodea la uretra. Produce una secreción alcalina lechosa delgada que ayuda a la motilidad espermática al contribuir a mantener un pH óptimo. La contracción del músculo liso en la glándula promueve la expulsión del semen durante la eyaculación.

Infección e inflamación

El término prostatitis se refiere a una variedad de trastornos inflamatorios de la próstata, algunos de ellos bacterianos. Pueden ocurrir de manera espontánea, como resultado de sondaje o instrumentación, o secundaria a otras enfermedades del aparato genitourinario masculino. Existen 4 categorías de síndromes de prostatitis: prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica, síndrome de prostatitis/dolor pélvico crónicos y prostatitis inflamatoria asintomática[23 a 25]. Los varones con prostatitis inflamatoria asintomática no tienen síntomas subjectivos, y el trastorno se detecta de manera incidental en biopsia o examen del líquido prostático.

Prostatitis bacteriana aguda

La prostatitis bacteriana aguda a menudo se considera un subtipo de infección en la vías urinarias. La etiología más probable de este trastorno es infección uretral ascendente o reflujo de orina infectada por *E. coli* a los conductos prostáticos[8]. Bacterias gramnegativas (especies de *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Serratia*) y enterococos son patógenos menos frecuentes[8]. Bacterias anaeróbicas y grampositivas rara vez son causa de prostatitis aguda. Algunas manifestaciones de prostatitis bacteriana aguda son fiebre, escalofríos, malestar general, polaquiuria y micción urgente, y disuria[8]. A menudo hay dolor perineal insidioso sordo[8]. La orina puede ser turbia y maloliente por infección de vías urinarias. La exploración rectal revela tumefacción, sensibilidad y calor de la próstata, con zonas blandas dispersas. El masaje prostático produce una secreción espesa con leucocitos, la cual al cultivarse genera grandes cantidades de patógenos.

El tratamiento de la prostatitis bacteriana aguda depende de la gravedad de los síntomas. Suele incluir antibióticos, reposo en cama, hidratación adecuada, antipiréticos, analgésicos (de preferencia antiinflamatorios no esteroideos) y ablandadores de heces. Los varones extremadamente enfermos, como los que tienen septicemia, pueden requerir hospitalización. Tal vez esté indicada una sonda suprapúbica si la micción es difícil o dolorosa.

La prostatitis aguda suele reaccionar al tratamiento antimicrobiano apropiado elegido en concordancia con la sensibilidad del microorganismo en la secreción uretral. Con base en los resultados del cultivo de orina, por lo común se continúa la antibioticoterapia por un mínimo de cuatro semanas. Dado que la prostatitis aguda a menudo se relaciona con defectos anatómicos, suele realizarse un examen urológico exhaustivo después de concluir el

tratamiento.

Una fiebre persistente indica la necesidad de continuar investigando en busca de otro sitio de infección. Para el diagnóstico de abscesos prostáticos son útiles TC y ecografía transrectal.

Prostatitis bacteriana crónica

A diferencia de la prostatitis bacteriana aguda, la prostatitis bacteriana crónica es un trastorno sutil difícil de tratar. Los varones con la enfermedad por lo común sufren infecciones urinarias recurrentes con persistencia de la misma cepa de bacterias patógenas en líquido prostático y orina. Los microorganismos causantes de la prostatitis bacteriana crónica suelen ser las enterobacterias gramnegativas. Es posible que se formen cálculos prostáticos infectados, que contribuyen a la infección crónica.

Los síntomas de prostatitis crónica son variables y entre ellos están polaquiuria y micción urgente, disuria, molestia perineal y dorsalgia baja[8]. En ocasiones, también hay mialgia y artralgia, y puede ocurrir epididimitis secundaria. Muchos varones experimentan infecciones recurrentes de vías urinarias inferiores o superiores debido a la invasión recurrente de la vejiga por las bacterias prostáticas. Puede haber bacterias en la próstata incluso cuando el líquido prostático es estéril. El método más preciso para establecer un diagnóstico consiste en realizar cultivos de localización[25], y se basa en acumulaciones secuenciales de la primera parte del chorro urinario (muestra uretral), la parte media (muestra vesical), la secreción prostática exprimida (que se obtiene por masaje prostático) y la orina obtenida después de masaje prostático. Las 2 últimas muestras se consideran orina prostática. Una muestra prostática exprimida positiva establece el diagnóstico de prostatitis bacteriana y, por supuesto, excluye el de prostatitis no bacteriana.

Incluso después de que se ha establecido un diagnóstico preciso, a menudo el tratamiento de la prostatitis crónica es muy desafiante. A diferencia de su acción en la próstata con inflamación aguda, los fármacos antibacterianos penetran poco en la que tiene inflamación crónica. A menudo se recurre al tratamiento a largo plazo (3 a 4 meses) con dosis bajas de un antimicrobiano apropiado para combatir la infección[25]. En varones con enfermedad refractaria se ha utilizado la prostatectomía transuretral (TURP, por sus siglas en inglés).

Síndrome de prostatitis/dolor pélvico crónicos

El síndrome de prostatitis/dolor pélvico crónicos es el síndrome de prostatitis

más común y el que se comprende menos[25]. La categoría se divide en 2 tipos, inflamatorio y no inflamatorio, con base en la presencia de leucocitos en el líquido prostático. El tipo inflamatorio se llamaba antes *prostatitis no bacteriana*, y el tipo no inflamatorio, *prostatodinia*[25].

Prostatitis inflamatoria. Un grupo extenso de varones con prostatitis no tienen bacterias en el aparato urinario, y sin embargo sufren dolor en el pene, testículos y escroto; eyaculación dolorosa; dorsalgia baja; dolor rectal en la parte interna de las piernas; síntomas urinarios; disminución de la libido; e impotencia. Los pacientes con prostatitis no bacteriana a menudo tienen inflamación de la próstata con cifra de leucocitos elevada y células inflamatorias anómalas en las secreciones prostáticas. Se desconoce la causa del trastorno, y los esfuerzos por demostrar la presencia de patógenos inusuales (p. ej., micoplasmas, *Chlamydia*, tricomonas, virus) han sido en gran medida infructuosos. Se piensa que la prostatitis no bacteriana podría ser un trastorno autoinmunitario.

Prostatitis no inflamatoria. Los varones con prostatitis no inflamatoria o prostatodinia tienen síntomas similares a los de la prostatitis no bacteriana pero sus cultivos de orina son negativos y no presentan indicios de inflamación prostática (es decir, recuento leucocítico normal). Se desconoce la causa de la prostatitis no inflamatoria, pero dada la ausencia de inflamación, la búsqueda de la causa de los síntomas se ha dirigido a fuentes extraprostáticas. En algunos casos hay obstrucción funcional evidente del cuello de la vejiga cerca del esfínter uretral externo. El resultado son presiones mayores de lo normal en la uretra prostática durante la micción, que causan reflujo intraprostático de orina e irritación química de la próstata por orina. En otros casos hay mialgia (dolor muscular) evidente por tensión prolongada de los músculos del piso pélvico.

Tratamiento. Los métodos de tratamiento del síndrome de prostatitis/dolor pélvico crónicos son muy variables y requieren mayor estudio. Se emplea antibioticoterapia cuando se sospecha infección oculta. El tratamiento se dirige a menudo al control de los síntomas. Baños de asiento y antiinflamatorios no esteroideos dan algún alivio sintomático. En varones con síntomas de irritación urinaria tal vez sean benéficos anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina) o bloqueadores α-adrenérgicos.

Hiperplasia y neoplasias

Hiperplasia prostática benigna

La hiperplasia prostática benigna (HPB) o hiperplasia prostática nodular, es un crecimiento no maligno de la próstata relacionado con la edad (figura 52-8). Se caracteriza por la formación de lesiones grandes bien circunscritas en la región periuretral de la próstata en vez de las zonas periféricas, que comúnmente son afectadas por cáncer de próstata (figura 52-9). La HPB es una de las enfermedades más comunes de los varones que envejecen. Se ha informado que más del 75% de los varones de más de 80 años tienen HPB[2], pero es raro que varones de menos de 40 años de edad la presenten.

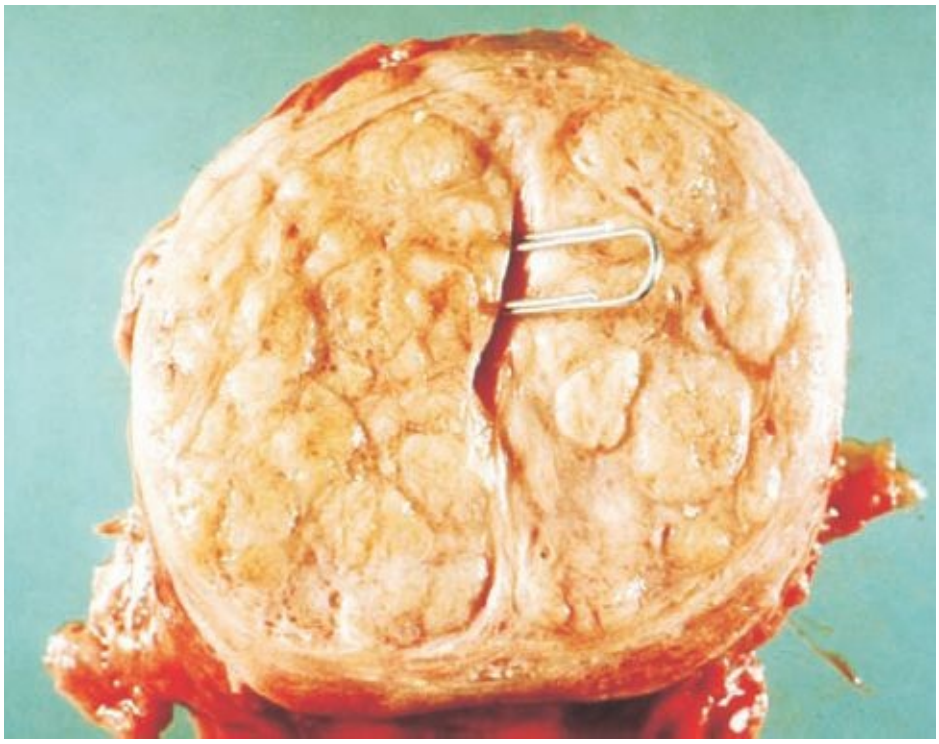


FIGURA 52-8 • Hiperplasia nodular de la próstata. Corte super-ficial de una próstata expandida por hiperplasia nodular que revela numerosos nódulos bien circunscritos de tejido prostático. La uretra prostática (clip) se ha comprimido a una estrecha ranura (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 841). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

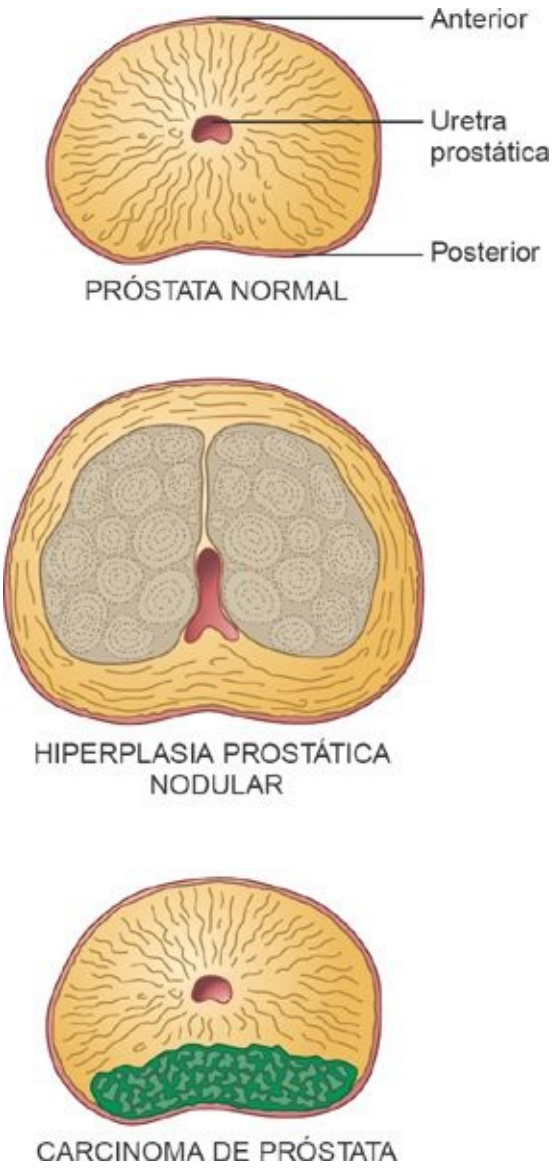


FIGURA 52-9 • Próstata normal, hipertrofia prostática benigna o nodular, y cáncer de próstata (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 840). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología. Se desconoce la causa exacta de la HPB. Algunos posibles factores de riesgo son edad, antecedente familiar, etnicidad, consumo de grasa y carne, y factores hormonales. La incidencia de HPB aumenta con la edad y es máxima en afroestadounidenses y mínima en japoneses nativos. Los varones con antecedente familiar de HPB tienen próstata más grande que los sujetos testigo, y se observaron mayores tasas de HPB en gemelos monocigóticos que en dicigóticos.

¿Recuerda al Sr. Topers del caso de estudio del principio de la unidad? Ha tenido HPB por unos 5 años, y recién se le diagnosticó cáncer de próstata en la etapa 3 del Gleason Score. Tenía factores de riesgo para HPB, como el hecho de que es afroestadounidense, su IMC es alto (aún de 26) y tiene 57 años.

Al parecer tanto andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) como estrógenos contribuyen al desarrollo de la HPB. La próstata consiste en una red de elementos glandulares inmersos en músculo liso y tejido de sostén; la testosterona es el factor más importante para el crecimiento prostático. Se piensa que la dihidrotestosterona (DHT), el metabolito con actividad biológica de la testosterona, es el mediador definitivo de la hiperplasia prostática, y que el estrógeno sirve para sensibilizar el tejido prostático a los efectos inductores de crecimiento de la DHT. El descubrimiento de que la DHT es el factor activo en la HPB constituye el fundamento para el consumo de inhibidores de la 5α-reductasa (p. ej., finasterida y dutasterida) en el tratamiento del trastorno. Aunque es incierta la fuente exacta del estrógeno, en el varón se producen pequeñas cantidades de éste. Se ha postulado que un incremento relativo de las concentraciones de estrógeno con la edad podría facilitar la acción de los andrógenos en la próstata a pesar de un descenso en la producción testicular de testosterona.

Fisiopatología y manifestaciones clínicas. El sitio anatómico de la próstata en el cuello de la vejiga contribuye a la fisiopatología y sintomatología de la HPB. Existen 2 componentes prostáticos de las propiedades obstructivas de la HPB y la generación de síntomas de las vías urinarias inferiores: dinámico y estático[26]. El componente estático de la HPB se relaciona con un incremento del tamaño de la próstata y da origen a síntomas como chorro urinario débil, goteo posmiccional, polaquiuria y nocturia. El componente dinámico de la HPB se relaciona con el tono del músculo liso prostático. Los receptores α_1-adrenérgicos son los principales receptores para el componente de músculo liso de la próstata. El reconocimiento de la participación de los receptores α_1-adrenérgicos en el funcionamiento neuromuscular de la próstata es la base del consumo de bloqueadores de los receptores α_1-adrenérgicos para tratar la HPB. Un tercer componente, inestabilidad del detrusor y deterioro de la contractilidad vesical, podría contribuir a los síntomas de HPB aparte de la obstrucción al flujo de salida a causa de la próstata crecida[26].

 El Sr. Topers experimentó los síntomas dinámicos y estáticos de goteo posmiccional, polaquiuria y nocturia y los síntomas dinámicos relacionados con decremento del tono del músculo liso prostático. También tomaba bloqueadores de los receptores α_1-adrenérgicos para la HPB.

La importancia clínica de la HPB reside en su tendencia a comprimir la uretra y causar obstrucción parcial o completa del flujo de salida de la orina. A medida que la obstrucción aumenta puede ocurrir retención urinaria con sobredistensión de la vejiga. La orina residual en la vejiga eleva la frecuencia de micción y causa un deseo constante de orinar, que empeora por la noche. Si la distensión vesical es considerable, puede ocurrir incontinencia por rebosamiento con un mínimo aumento de la presión intraabdominal.

 El Sr. Topers experimentó la mayoría de los síntomas expuestos antes cuando su próstata aumentó de tamaño y comprimió la uretra hasta causar obstrucción parcial del flujo de orina. De hecho, este flujo fue tan afectado que su prueba de uroflujometría reveló un flujo de menos de 7 ml/s.

La obstrucción resultante del flujo de orina puede ocasionar infección de vías urinarias, cambios destructivos de la pared vesical, hidrouréter e hidronefrosis. Hipertrofia y cambios en la estructura de la pared vesical ocurren en etapas. Al principio, las fibras hipertróficas forman trabeculaciones y luego hernias o saculaciones. Al final se producen divertículos cuando las hernias se extienden a través de la pared vesical. Dado que rara vez se vacía completamente la orina de ellos, estos divertículos se infectan con facilidad. La contrapresión en los uréteres y el sistema colector de los riñones promueve la formación de hidrouréter e hidronefrosis, y el peligro de ulterior insuficiencia renal.

Diagnóstico. En la actualidad se piensa que el factor individual más importante en la evaluación y el tratamiento de la HPB son las propias experiencias del varón relacionadas con el trastorno. El American Urological Association Symptom Index (AUASI) consiste en 7 preguntas acerca de los síntomas de vaciamiento incompleto, frecuencia, carácter intermitente, urgencia, debilidad del chorro, esfuerzo y nocturia[8]. Cada pregunta tiene un puntaje de 0 (leve) a 7 (intenso). Un puntaje máximo de 35 indica síntomas graves. Puntajes totales

menores de 7 se consideran indicativos de síntomas leves; puntajes entre 8 y 20, moderados; y valores de más de 20, graves. Una pregunta final aborda la calidad de vida por problemas urinarios.

En 1994, la Agency for Health Care Policy and Research publicó directrices de práctica clínica para el manejo de la HPB, las cuales fueron actualizadas por la American Urology Association en 2003. Durante la valoración inicial para un diagnóstico de HPB, se realizan anamnesis, exploración física, examen rectal digital («tacto rectal»), análisis de orina, pruebas de sangre en busca de antígeno prostático específico (APE) y uroflujometría. Los análisis de sangre y orina se utilizan como coadyuvantes para determinar complicaciones de la HPB. Por ejemplo, el análisis de orina detecta bacterias, leucocitos o hematuria microscópica en presencia de infección e inflamación. La prueba de APE se emplea para detectar cáncer de próstata. Estas medidas de evaluación, junto con la AUASI, se emplean para describir el grado de obstrucción, determinar si se requieren otras medidas diagnósticas y establecer la necesidad de tratamiento.



El Sr. Topers ha sufrido un aumento de su puntaje AUA de entre 1 y 2 a 6. Él explica que el incremento de los síntomas ha afectado su calidad de vida. Su PSA también se ha elevado de manera drástica de 7 ng/ml a 12 ng/ml en los últimos 6 meses. El solo aumento de PSA no significa de ningún modo un diagnóstico de cáncer, pero su tacto rectal (TR) reveló incremento del tamaño prostático a +3 o +4. El Sr. Topers expresó el temor de que podría tener cáncer de próstata.

El tacto rectal se emplea para inspeccionar la superficie externa de la próstata. El crecimiento de ésta por HPB se caracteriza por una próstata palpable grande con superficie lisa y textura de caucho. Las zonas endurecidas del órgano sugieren cáncer y deben someterse a muestreo para biopsia. El crecimiento prostático descubierto durante un tacto rectal no siempre se correlaciona con el grado de obstrucción urinaria. Algunos varones tienen considerable hipertrofia prostática sin obstrucción urinaria, mientras que otros tienen síntomas graves sin crecimiento palpable de la próstata.

Es posible medir la orina residual por ecografía o bien por sondaje posmiccional. La uroflujometría da una medida objetiva del gasto urinario. Se pide al paciente que orine cuando tiene la vejiga relativamente llena (al menos 150 ml) en un dispositivo electrónico que mide la fuerza del chorro y el gasto urinario. Un gasto mayor de 15 ml/s se considera normal y uno menor de 10

ml/s es indicativo de obstrucción[26].

Puede utilizarse ecografía diagnóstica transabdominal o transrectal para evaluar riñones, uréteres y vejiga. La uretrocistoscopia está indicada en varones con antecedente de hematuria, estenosis, lesión uretral o cirugía previa de vías urinarias inferiores. Se emplea para evaluar longitud y diámetro de la uretra, tamaño y configuración de la próstata, y capacidad de la vejiga. La visualización por TC, RMN y radionúclidos se reserva para los casos raros en que se detectan tumores.

Tratamiento. El tratamiento de la HPB es determinado por el grado de síntomas que el trastorno produce y las complicaciones debidas a la obstrucción. Cuando un varón presenta síntomas leves relacionados con HPB, a menudo se adopta un enfoque de «expectativa vigilante». La enfermedad no siempre sigue un curso predecible; puede permanecer estable o incluso mejorar.

Hasta la década de los 80, la cirugía era la piedra angular del tratamiento para aliviar la obstrucción urinaria por HPB. En la actualidad se hace hincapié en métodos terapéuticos menos traumáticos, como el consumo de fármacos. Sin embargo, cuando se producen signos de obstrucción más graves, está indicada la cirugía para dar confort y evitar daño renal grave.

El manejo farmacológico incluye el uso de inhibidores de la 5α-reductasa y bloqueadores α_1-adrenérgicos[26]. Los inhibidores de 5α-reductasa, como la finasterida, reducen el tamaño prostático al bloquear el efecto de los andrógenos en la próstata. La presencia de receptores α-adrenérgicos en el músculo liso prostático ha impulsado el consumo de bloqueadores α_1-adrenérgicos (p. ej., prazosina y terazosina) a fin de aliviar la obstrucción prostática e incrementar la diuresis. Al parecer las combinaciones de inhibidores de 5α-reductasa y bloqueadores α_1-adrenérgicos son más eficaces que la monoterapia con cualquiera de ellos[26].

La extirpación quirúrgica de una próstata crecida puede realizarse mediante un abordaje transuretral, suprapúbico o perineal. En la actualidad, la TURP es la técnica que más se emplea[26]. En ella, se introduce un instrumento a través de la uretra, y el tejido prostático se extirpa con resectoscopio y electrocauterio. Entre las complicaciones inmediatas de la TURP están incapacidad de orinar, hemorragia postoperatoria o retención de coágulo, e infección de vías urinarias. La disfunción eréctil, incontinencia y contracturas del cuello vesical son complicaciones tardías de la TURP. La eyaculación retrógrada es otro problema que puede ocurrir debido a la resección de tejido

del cuello de la vejiga.

También se han utilizado muchas técnicas nuevas y experimentales para tratar la HPB (p. ej., incisión transuretral de la próstata [TUIP], cirugía láser, vaporización transuretral, aplicación transuretral de microondas, ablación transuretral con aguja), y cada una tiene ventajas y desventajas cuando se considera como un tratamiento alterno de la HPB.

Para varones con enfermedad cardíaca o pulmonar, o cuyo estado impide la cirugía mayor, puede emplearse una endoprótesis para ensanchar y mantener la permeabilidad de la uretra. Una endoprótesis es un dispositivo hecho de una malla tubular que se inserta bajo anestesia local o regional. Después de varios meses el recubrimiento de la uretra ha crecido y cubierto el interior de la prótesis.

PUNTOS CLAVE

HIPERPLASIA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

- La próstata rodea la uretra y su crecimiento periuretral causa manifestaciones de obstrucción urinaria.
- La HPB es el crecimiento de la próstata por envejecimiento con formación de lesiones grandes bien delimitadas en la región periuretral de la próstata. Estas lesiones comprimen la uretra y producen síntomas de disuria o dificultad para orinar.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el cáncer más común en Estados Unidos después del cutáneo, y el tercero después del pulmonar y el colorrectal como causa de muerte por cáncer en varones estadounidenses[26, 27]. La American Cancer Society estima que durante 2013, alrededor de 238 500 varones en ese país se les diagnosticó cáncer de próstata, y 29 720 murieron por el trastorno[27]. Se piensa que el incremento en los casos diagnosticados refleja el hecho de que el diagnóstico ya se realiza a edad más temprana debido al empleo generalizado de la prueba de APE. La incidencia de cáncer de próstata varía mucho de un país a otro y entre etnias en el mismo país[27]. Los varones afroamericanos y caribeños tienen la más alta incidencia informada de cáncer de próstata a todas las edades[27]. Asiáticos y amerindios tienen la tasa más baja[27]. El cáncer de próstata es también una enfermedad del envejecimiento. La incidencia aumenta

con rapidez después de los 50 años de edad. De hecho, más del 85% de todos los cánceres de próstata se diagnostican en varones de más de 65 años de edad[27].

Etiología y fisiopatología. Es incierta la causa precisa del cáncer de próstata. Como en el caso de otros cánceres, al parecer éste se desarrolla en un proceso de múltiples pasos en el que intervienen genes que controlan diferenciación y proliferación celulares[27]. Se sospecha que intervienen varios factores de riesgo, como edad, etnia, herencia e influencias ambientales (*p. ej.*, alto consumo de grasa)[27]. También participan las concentraciones de hormonas masculinas. Existen pruebas insuficientes que vinculen estado socioeconómico, agentes infecciosos, tabaquismo, vasectomía, comportamiento sexual o HPB con la patogenia del cáncer de próstata[27].

Al parecer la incidencia de cáncer de próstata es más alta en familiares de varones que lo padecen. Se ha estimado que los varones con un familiar en primer grado (p. ej., padre y hermano) afectado y un familiar en segundo grado (p. ej., abuelo y tío) afectado tienen 8 veces mayor riesgo[27]. Se sugiere que los patrones de alimentación, incluido un mayor consumo de grasas de carnes procesadas y lácteos, podrían alterar la producción de hormonas sexuales y factores de crecimiento, e incrementar el riesgo de cáncer de próstata[27]. La participación del consumo de grasas como factor de riesgo de este trastorno es apoyada por el hecho de que la alimentación de los varones japoneses, con baja frecuencia de cáncer de próstata, es mucho más baja en grasa que la propia de los varones estadounidenses, que tienen incidencia mucho mayor.



El Sr. Topers tiene riesgo significativo de cáncer de próstata dados sus antecedentes familiares, su obesidad y su tabaquismo previo.

En términos de influencia hormonal, se piensa que los andrógenos intervienen en la patogenia de dicho cáncer[28 a 30]. Entre las pruebas que apoyan una influencia hormonal están la presencia de receptores de esteroides en la próstata, la necesidad de hormonas sexuales para el crecimiento y desarrollo normales de esta glándula, y el hecho de que el cáncer de próstata casi nunca se observa en varones castrados[28 a 30]. La respuesta del cáncer de próstata a la administración de estrógeno o a la privación de andrógeno apoya aún más una correlación entre la enfermedad y las concentraciones de testosterona.

Los adenocarcinomas prostáticos, que representan el 98% de todos los cánceres de próstata primarios, suelen ser multicéntricos y localizarse en las zonas periféricas de dicho órgano (figura 52-8)[2]. La alta frecuencia de invasión de la cápsula prostática por el adenocarcinoma se relaciona con su ubicación subcapsular. La invasión de la vejiga urinaria es menos frecuente y ocurre más tarde en la evolución clínica. La metástasis al pulmón refleja propagación linfática a través del conducto torácico y diseminación desde el plexo venoso prostático hacia la vena cava inferior. Las metástasis óseas, en particular la columna vertebral, costillas y pelvis, producen dolor que a menudo se presenta como un primer signo de la enfermedad.

La mayoría de los varones con cáncer de próstata en sus primeras etapas son asintomáticos. La presencia de síntomas a menudo sugiere avance local o metástasis de la enfermedad. Según el tamaño y la localización del cáncer de próstata en el momento del diagnóstico, puede haber cambios relacionados con el patrón de micción similares a los que se observan en la HPB. Entre ellos están micción urgente, polaquiuria, nocturia, dificultad para iniciar la micción, disuria, hematuria o sangre en el eyaculado. En el tacto rectal, la próstata puede ser nodular y fija. La metástasis ósea con frecuencia se caracteriza por dorsalgia baja. Pueden ocurrir fracturas patológicas en el sitio de metástasis. Los varones con enfermedad metastásica pueden experimentar pérdida de peso, anemia o disnea.

Detección. Dado que los cánceres de próstata incipientes suelen ser asintomáticos, son importantes las pruebas de detección[28, 29]. Las disponibles en la actualidad son tacto rectal, prueba de APE y ecografía transrectal. El APE es una glucoproteína secretada en el citoplasma de las células prostáticas benignas y malignas que no se encuentra en otros tejidos normales o tumores. Sin embargo, una prueba de APE positiva sólo indica la posible presencia de cáncer de próstata. También puede ser positiva en casos de HPB y prostatitis. De hecho, no necesariamente cada varón que tiene APE elevado tiene cáncer de próstata, ni cada varón con cáncer de próstata diagnosticado por biopsia tiene APE elevado. En la actualidad se desarrollan y evalúan medidas para incrementar la especificidad de las pruebas de APE en términos de predicción de cáncer de próstata. Por ejemplo, dado que los valores de APE aumentan con la edad, se han establecido intervalos específicos de edad[28]. Se estudian velocidad de APE (cambio en la concentración de APE con el tiempo) y densidad de APE (concentración de APE/volumen prostático medido por ecografía rectal), calicreínas y otros biomarcadores moleculares para dilucidar si son predictores más eficaces de cáncer de próstata indolente contra

agresivo[28].

La American Cancer Society y la American Urological Association recomiendan que los varones de 50 años o más se sometan a mediciones anuales de APE y a tacto rectal para la detección temprana de cáncer de próstata[27]. Los varones con alto riesgo de cáncer de próstata, como los afroestadounidenses y los que tienen un fuerte antecedente familiar, deben someterse a pruebas de detección anuales aun a más corta edad[27]. Sin embargo, todavía existe alguna controversia acerca del uso generalizado de la prueba de APE para detección. Se requiere la toma de una decisión informada acerca de la detección con APE.

Un nuevo método, la ecografía transrectal, detecta cánceres demasiado pequeños para ser detectados en la exploración física. Este método no se utiliza para la detección de primera línea debido a su costo, pero puede beneficiar a varones en alto riesgo de desarrollo de cáncer de próstata.

Diagnóstico. El diagnóstico de cáncer de próstata se basa en antecedentes y exploración física, y se confirma por métodos de biopsia. Se utiliza ecografía transrectal para guiar una aguja de biopsia y documentar el sitio exacto del tejido muestreado. También se emplea para proporcionar datos útiles en la estadificación. Se ha demostrado que las nuevas sondas pequeñas para RMN transrectal son eficaces en la detección de cáncer de próstata. El examen radiológico de los huesos de cráneo, costillas, columna vertebral y pelvis revela metástasis, aunque las gammagrafías óseas con radionúclidos son más sensibles.

Estadificación. El cáncer de próstata, como otras formas de cáncer, puede clasificarse en grados y estadios. El adenocarcinoma prostático por lo común se clasifica con el sistema de graduación de Gleason, que sitúa los casos en un continuo de agresividad del cáncer de próstata donde el intervalo más bajo de 1 y 2 es el menos agresivo. Conforme el puntaje de Gleason aumenta indica mayor agresividad del cáncer de próstata[27]. Los tumores en etapa primaria (T1) son asintomáticos y se descubren en el examen histológico de muestras de tejido prostático; los tumores T2 son palpables en el tacto rectal pero se limitan a la próstata; los tumores T3 se han extendido más allá de la próstata; y los tumores T4 han empujado más allá de la próstata para afectar estructuras adyacentes (figura 52-10). Las metástasis distantes de ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis distantes (M) se describen como Nx o Mx (no pueden valorarse), N0 o M0 (no presentes), y N1 o M1 (presentes)[31].

Las concentraciones de APE son importantes en la estadificación y el

manejo del cáncer de próstata[32]. En casos no tratados, la concentración de APE tiende a correlacionarse con el volumen y la etapa de la enfermedad. Un APE creciente después de tratamiento concuerda con enfermedad progresiva, ya sea localmente recurrente o metastásica. La medición de APE se emplea para detectar recurrencia después de prostatectomía total. Dado que la próstata es la fuente de APE, las concentraciones deben caer a cero después de la cirugía; un APE creciente indica enfermedad recurrente[32].

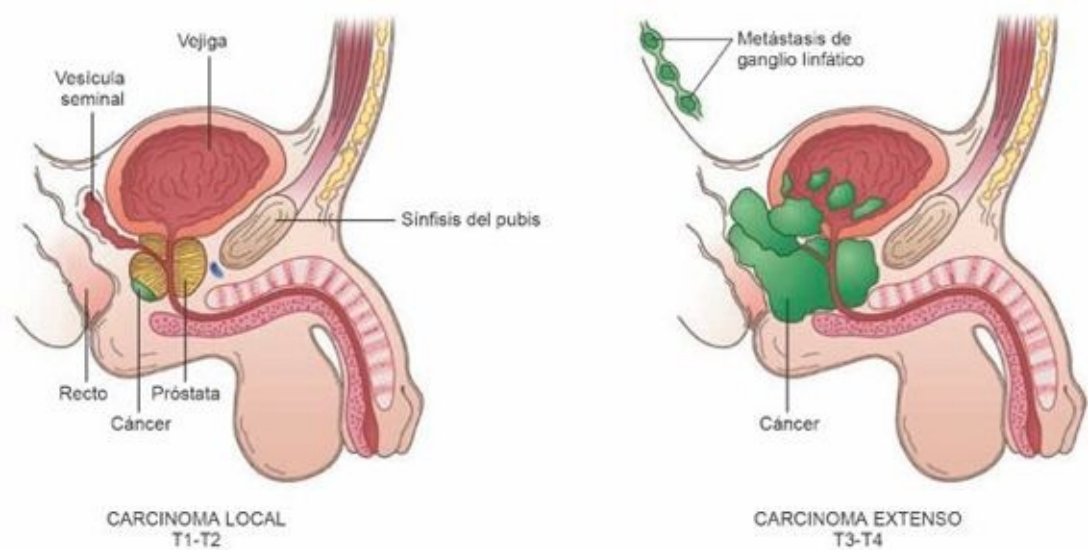


FIGURA 52-10 • Estadificación TNM para cáncer de próstata (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 845). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tratamiento. El cáncer de próstata se trata con cirugía, radiación y manipulaciones hormonales[27]. Se ha demostrado que la quimioterapia tiene eficacia limitada en el tratamiento del cáncer de próstata. En algunos casos, la ecografía enfocada de alta intensidad tiene éxito. Las decisiones terapéuticas se basan en grado y etapa del tumor, y edad y salud del paciente.

El Sr. Topers se sometió a ecografía transrectal y biopsia, que revelaron cáncer de próstata en etapa de Gleason 3. Este puntaje indica un diagnóstico relativamente temprano, de modo que el Sr. Topers tiene un buen pronóstico. No tiene metástasis (su etapa TNM es de T2) y se someterá a cirugía, radiación y manipulación hormonal de inmediato.

El tratamiento expectante (espera expectante) puede emplearse si el tumor

no produce síntomas, se espera que crezca con lentitud y es pequeño, y está contenido en una zona de la próstata. Este enfoque es particularmente adecuado para varones mayores o con otros problemas de salud.

La prostatectomía radical implica la extirpación completa de vesículas seminales, próstata y ampollas del conducto deferente. Los refinamientos en las técnicas quirúrgicas (prostatectomía «con preservación de nervios») han permitido el mantenimiento de la continencia en la mayoría de los varones y la capacidad eréctil en casos seleccionados. La radiación puede administrarse con una variedad de técnicas, como radioterapia de haz externo e implante transperineal de radioisótopos (braquiterapia).

La enfermedad metastásica a menudo se trata con privación de andrógeno. La privación de andrógeno puede inducirse a varios niveles a lo largo del eje hipófiso-gonadal con diversos métodos o fármacos. La orquiectomía a menudo es eficaz para reducir síntomas y ampliar la supervivencia. Los análogos de GnRH (p. ej., leuprolida y triptorelina) bloquean la liberación de HL (y HEF) desde la hipófisis y reducen las concentraciones de testosterona. Cuando se administran de manera continua (en oposición a la pulsátil, que es la frecuencia secretoria fisiológica normal) y en dosis terapéuticas, estos fármacos desensibilizan los receptores de GnRH en la hipófisis, con lo que previenen la liberación de HL. Inicialmente, sin embargo, dado que estos fármacos son *agonistas* de GnRH, la HL y la HEF aumentan y elevan las concentraciones de testosterona. Esto puede reducirse mediante pretratamiento con antiandrógenos. Los antiandrógenos no esteroideos (p. ej., flutamida y bicalutamida) bloquean la captación y las acciones de los andrógenos en los tejidos blanco. Aunque la testosterona es el principal andrógeno circulante, la glándula suprarrenal también secreta andrógenos. El bloqueo completo de andrógenos puede lograrse bloqueando los de origen suprarrenal por combinación de un antiandrógeno con un fármaco GnRH u orquiectomía. Los inhibidores de la síntesis suprarrenal de andrógenos (es decir, queteconazol y aminoglutetimida) también pueden emplearse para tratar a varones con cáncer de próstata avanzado que presentan compresión de médula espinal, obstrucción uretral bilateral o coagulación intravascular diseminada. Ello se debe a que estos varones necesitan disminuciones rápidas de sus valores de testosterona (p. ej., el queteconazol puede producir castración química en 24 h). La atención paliativa incluye analgesia adecuada e irradiación focal de osteopatía sintomática o inestable. En varones con cáncer de próstata avanzado, los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato y zoledronato), que actúan principalmente inhibiendo la actividad osteoclástica, tienen varios empleos potenciales en el cáncer de próstata. Entre éstos están (1) prevención de la osteopenia que

acompaña al tratamiento de privación de andrógeno; (2) prevención y demora de complicaciones esqueléticas (p. ej., necesidad de tratamiento de radiación local y fracturas) en pacientes con afección metastásica ósea; (3) paliación de dolor óseo; y (4) tratamiento de la hipercalcemia por cáncer.

EN RESUMEN

La próstata es una estructura glandular firme que rodea la uretra. La inflamación de la próstata ocurre como un proceso agudo o crónico. La prostatitis crónica es quizá la causa más común de infecciones recurrentes de las vías urinarias en varones. La HPB es un trastorno común de varones de más de 50 años de edad. Dado que la próstata rodea la uretra, la HPB ejerce su efecto a través de obstrucción del flujo urinario de salida desde la vejiga. El tratamiento de la HPB incluye cirugía láser y robótica, endoprótesis prostática y tratamiento farmacológico con inhibidores de 5α-reductasa como finasterida, que reduce el tamaño de la próstata al bloquear los efectos de los andrógenos

en ésta, y bloqueadores de receptores α_1-adrenérgicos, que inhiben la contracción del músculo liso prostático.

El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más común en Estados Unidos, y sigue a los cánceres de pulmón y colon/rectal como causa de muerte relacionada con cáncer en varones. Se piensa que un aumento reciente en los casos diagnosticados refleja diagnóstico más temprano por empleo generalizado de la prueba de APE. La incidencia de cáncer de próstata aumenta con la edad y es mayor en varones afroestadounidenses de todas las edades. La mayoría de los cánceres de próstata son asintomáticos y se descubren de manera incidental en el examen rectal. La búsqueda de cáncer de próstata se ha reconocido como método para la identificación temprana de cáncer de próstata. La American Cancer Society sugiere que cada varón de 50 años de edad o más debe someterse

a un examen de tacto rectal y una prueba de APE como parte de su exploración física anual. El cáncer de próstata, como otras formas de cáncer, se clasifica conforme a las características histológicas del tumor y se estadifica en clínica con el sistema TNM. El tratamiento, que se basa en la magnitud de la enfermedad, incluye cirugía, radioterapia y manipulación hormonal.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 64 años acude a su médico familiar con disfunción eréctil. Toma múltiples fármacos para su «enfermedad del corazón». Una exploración física inicial no genera información útil.
   A. ¿Qué información adicional debe obtenerse?
   B. Dados los antecedentes médicos, ¿cuáles posibles factores contribuyen a este problema?
2. Un varón de 23 años es llevado al departamento de urgencias con malestar intenso. Tiene el testículo izquierdo tumefacto y sensible, y sufre dolor que se irradia a la zona inguinal.
   A. ¿Cuál sería un diagnóstico tentativo para este paciente?
   B. ¿Por qué este problema requiere diagnóstico e intervención quirúrgica inmediatos?
3. Un varón de 72 años se sometió a prostatectomía radical para cáncer de próstata localizada. Después de la cirugía, la concentración de APE era indetectable. Se presenta 5 años después luego de haber «dejado el seguimiento». Se queja de dolor de cadera y espalda baja. Su concentración de APE está ahora muy elevada.
   A. ¿Cuáles investigaciones iniciales se requieren?

B. ¿De cuáles tratamientos se dispone para esta complicación?

Referencias

1. Allen L. (2009). Disorders of sexual development. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 36(1), 25–45.
2. Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. McGregor T. B., Pike J. G., Leonard M. P. (2007). Physiological and pathophysiological phimosis: Approach to the phimotic foreskin. *Canadian Family Physician* 53, 445–448.
4. Porche D. J. (2007). Balantitis. *Journal for Nurse Practitioner* 3(5), 310–311.
5. Perry D., Lynch P. J., Fazel N. (2008). Pseudo-epitheliomatous, keratotic, and micaceous balanitis: Case report and review of literature. *Dermatology Nursing* 20(2), 117–120.
6. Metcalf P. D., Elyas R. (2010). Foreskin management: Survey of Canadian pediatric urologists. *Canadian Family Physician* 56(8), e290–e295.
7. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
8. Goroll A. H., Albert G. M. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Williams L. A. (2010). Determining the causes of erectile dysfunction: Can medications be a double-sided sword? *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 14(2), 105–107.
10. Tarnur R., Deveney T. (2010). Hypogonadism, erectile dysfunction, and type 2 diabetes mellitus: What the clinicians need to know. *Postgraduate Medicine* 122(6), 165–175.
11. Miner M. (2010). Metabolic syndrome, testosterone, and lifestyle modification: Impact on erectile dysfunction, cardiovascular disease, and allcause mortality. *Urology Times, Supplement* 16–21.
12. Lehne R. A. (2009). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
13. Pack-Mabien A., Haynes J. (2009). A primary care provider's guide to preventive and acute care management of adults and children with sickle cell disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 21(5), 250–257.
14. Rossari J. R., Vora T., Gil T. (2010). Advances in penile cancer management. *Current Opinion in Oncology* 22(3), 226–235.
15. National Cancer Institute. (2013). Penile cancer treatment. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/Patient/page1. Accessed June 28, 2013.
16. Lin E. P., Bhatt S., Rubens D. J., et al. (2007). Testicular torsion: Twists and turns. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 28(4), 317–328.
17. Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Raynor M. C., Carson C. C. (2011). Urinary infections in men. *Medical Clinics of North America* 95(1), 43–54.
19. Garcia-del-Muro X., Maroto P., Guma J., et al. (2008). Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment f stage IIA and IIB testicular seminoma: A Spanish germ cell cancer group study. *Journal of Clinical Oncology* 26(33), 5416–5421.
20. Trojan T. H., Lishnak T. S., Helman D. (2009). Epididymitis and orchitis: An overview. *American Family Physician* 79(3), 583–587.
21. American Cancer Society. (2011). Facts about testicular cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/TesticularCancer/MoreInformation/DoIHaveTesticularCancer/do-i-have-testicular-cancerfacts-and-risk-factors. Accessed July 7, 2011.
22. Olofson S. E., Tandstad T., Jerherman M., et al. (2011). Population based study of treatment guided by tumor marker decline in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumor: A report from

the Swedish-Norwegian testicular cancer group. *Journal of Clinical Oncology* 29(15), 2032–2039.
23. Touma N. J., Nickel J. C. (2011). Prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men. *Medical Clinics of North America* 95(1), 75–86.
24. Sharp V. J., Takacs E. B., Powell C. R. (2010). Prostatitis: Diagnosis and treatment. *American Family Physician* 82(4), 397–406.
25. Murphy A. B., Macejko A., Taylor A., et al. (2009). Chronic prostatitis: Management strategies. *Drugs* 69(1), 71–84.
26. Dunphy L., Winland-Brown J., Porter B., et al. (2012). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing*. Philadelphia, PA: FA Davis.
27. American Cancer Society. (2013). What are the key statistics about prostate cancer? [Online]. Available: http://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detailedguide/prostate-cancer-key-statistics. Accessed June 27, 2013.
28. Bangma C. H., van Schaik R. H., Blijenberg B. G., et al. (2010). On the use of prostate specific antigen for screening of prostate cancer in European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer. *European Journal of Cancer* 46(17), 3109–3119.
29. Berg C. D. (2011). The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: The prostate cancer screening results in context. *Acta Oncologica* 50(Suppl 1), 12–17.
30. Lynch T., Burgess M. (2011). Prostate specific antigen test: An informed choice. *Primary Health Care* 21(3), 16–21.
31. National Institute of Health Cancer Institute. (2010). Prostate cancer treatment. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/HealthProfessional/page3. Accessed July 12, 2011.
32. American Urological Association. (2009). PSA best practice statement: 2009 update for the latest AUA recommendation regarding PSA testing. [Online]. Available: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-qualitycare/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf. Accessed July 12, 2011.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Estructura y función del aparato reproductor femenino

53

Lisa C. Grossman

ESTRUCTURAS REPRODUCTIVAS
- Genitales externos
- Genitales internos
  - *Vagina*
  - *Útero y cuello uterino*
  - *Trompas de Falopio*
  - *Ovarios*

CICLO MENSTRUAL
- Control hormonal del ciclo menstrual
  - *Hormonas hipotalámicas e hipofisarias*
  - *Hormonas ováricas*
- Desarrollo del folículo ovárico y ovulación
- Cambios endometriales
- Cambios del moco cervicouterino
- Menopausia
  - *Cambios funcionales*
  - *Tratamiento hormonal*

MAMAS
- Estructura y función

El aparato reproductor femenino consiste en ovarios, trompas de Falopio, útero, vagina, monte de Venus, labios mayores, labios menores, clítoris, uretra y cuerpo perineal. Aunque las estructuras urinarias femeninas están separadas anatómicamente de las estructuras genitales, la proximidad anatómica de ambas hace posible la contaminación cruzada y la sintomatología compartida entre ambos aparatos (figura 53-1). Este capítulo se concentra en los genitales internos y externos. Aquí se exponen los cambios hormonales y físicos que ocurren durante todo el ciclo vital en respuesta a las hormonas gonadotrópicas. En lo que se refiere al embarazo, se remite al lector a un texto de la especialidad.

ESTRUCTURAS REPRODUCTIVAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Nombrar las 3 capas del útero y describir su función.
- Citar la ubicación de los ovarios en relación con el útero, trompas de Falopio, ligamentos anchos y ligamentos ováricos.
- Enunciar la función de las secreciones endocervicales.

Genitales externos

Los genitales externos se localizan en la base de la pelvis en la región perineal y comprenden el monte de Venus, labios mayores, labios menores, clítoris y cuerpo perineal. Aunque la uretra y ano no son estructuras genitales, suelen considerarse en una exposición de los genitales externos. Estos, también llamados de manera colectiva *vulva*, se ilustran en la figura 53-2.

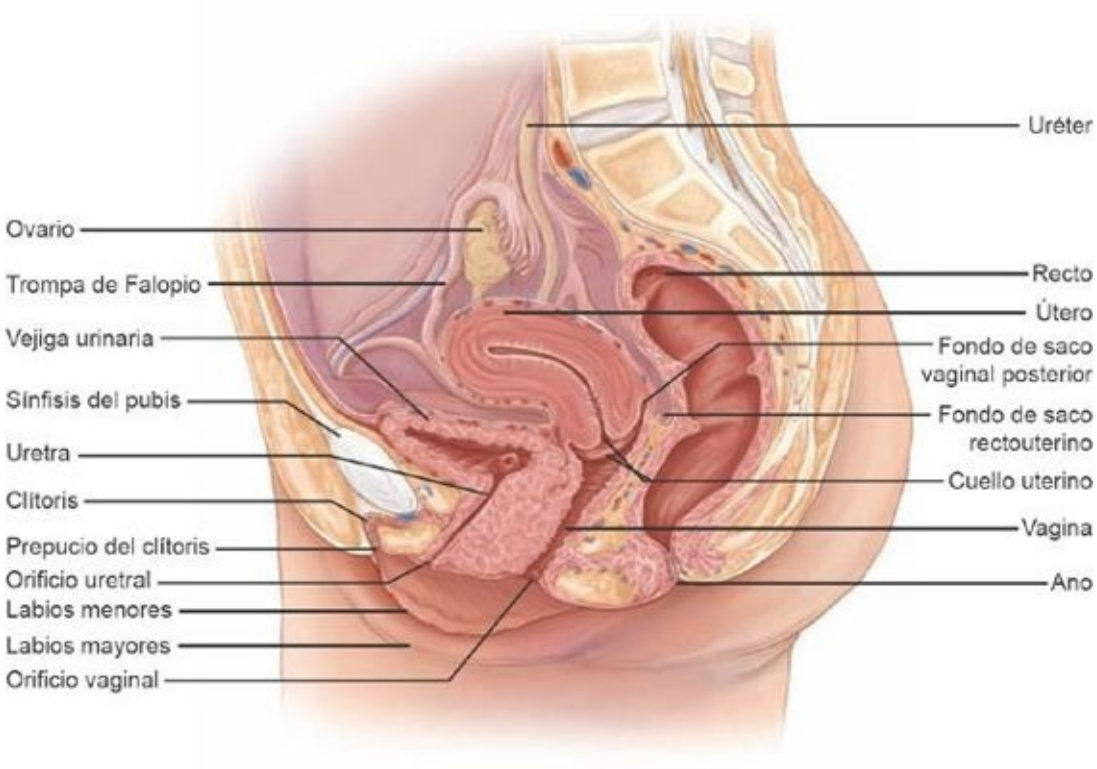


FIGURA 53-1 • Aparato reproductor femenino en corte lateral (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 771). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El *monte de Venus* es una almohadilla adiposa redondeada cubierta de piel que se localiza anterior a la sínfisis del pubis[1]. La pubertad estimula un incremento en la cantidad de grasa y el desarrollo de vello más oscuro y grueso en su superficie. La distribución normal del vello púbico en la mujer describe un triángulo invertido con la base centrada sobre el monte de Venus. El color y la textura del vello varían de una persona a otra y entre grupos étnicos. En la piel abundan las glándulas sebáceas, que pueden infectarse a causa de variaciones normales en las secreciones glandulares o higiene deficiente. Los *labios mayores* son análogos al escroto del varón. Estas estructuras son los labios más externos de la vulva; en su extremo anterior comienzan en la base del monte de Venus y terminan en el ano en su extremo posterior. Los labios mayores son pliegues de piel y grasa y se cubren de vello al comienzo de la pubertad. Antes de ésta, su cubierta de piel es similar a la del abdomen. Con suficiente estimulación hormonal, los labios vulvares de una mujer adulta se cierran sobre las aberturas uretral y vaginal; esto puede cambiar a causa de parto o cirugía.

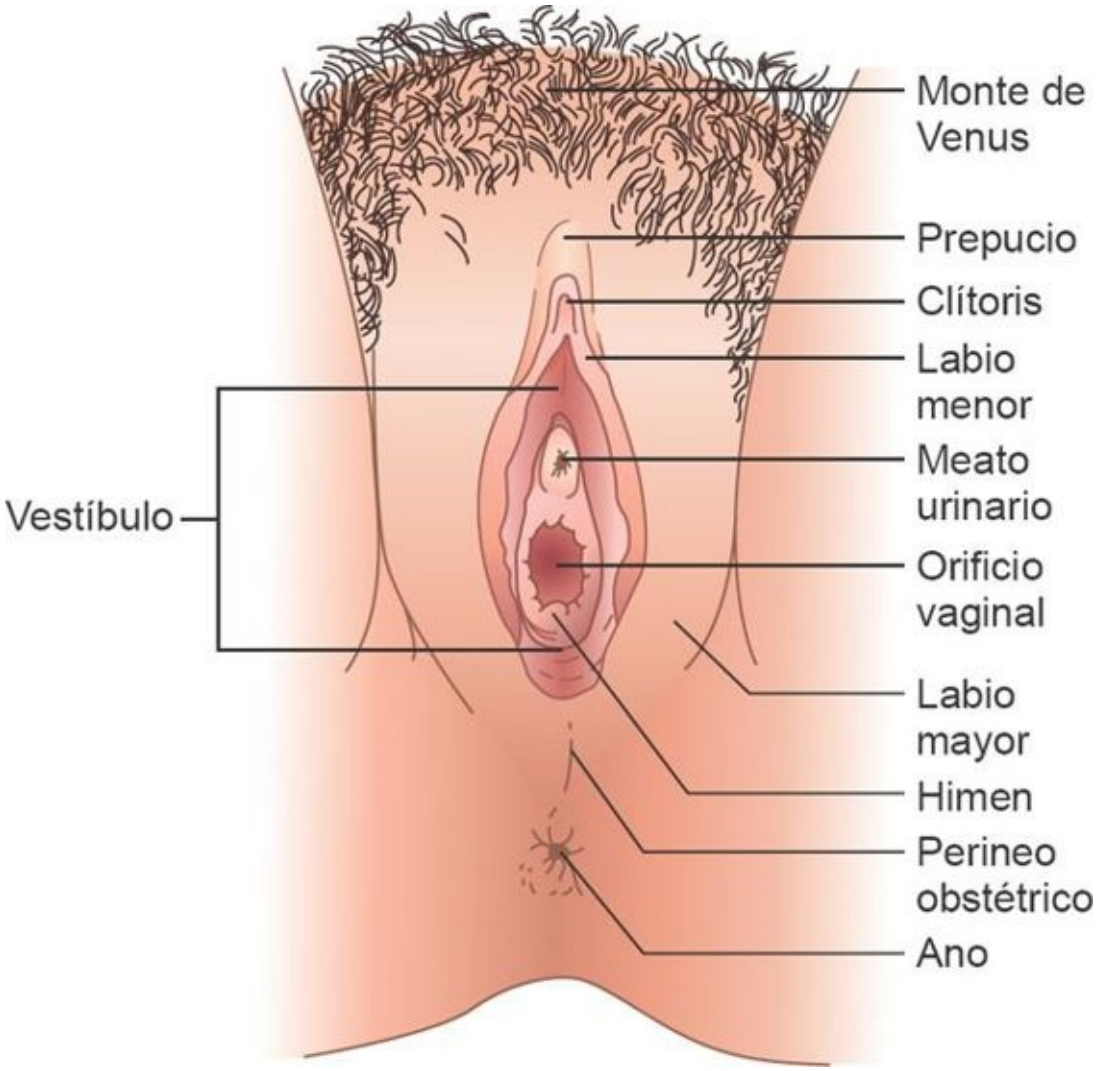


FIGURA 53-2 • Genitales externos de la mujer.

Los *labios menores* se localizan entre los labios mayores. Son estructuras cutáneas delicadas más pequeñas que estos últimos y están formadas por piel, grasa y algo de tejido eréctil; su piel es similar a la del pene[1]. A diferencia de la piel de los labios mayores, la de los labios menores carece de vello y suele ser de color rosado claro. Los labios menores comienzan por delante del prepucio (capucha) del clítoris y terminan por detrás en la base de la vagina. Durante la excitación sexual, los labios menores se distienden al llenarse de sangre; con la resolución, palpitan y luego vuelven a su tamaño normal. El clítoris se ubica abajo de la capucha del clítoris, formada por la unión de los 2 labios menores. El clítoris consta de 2 cuerpos cavernosos y eréctiles[1]. Es un órgano eréctil, rico en suministro vascular y nervioso. Análogo al pene, es un órgano muy sensible que se distiende durante la estimulación sexual[1].

La zona entre los labios menores se denomina *vestíbulo* y está recubierta con epitelio escamoso[1]. Aquí se encuentran las aberturas uretral y vaginal así como las glándulas de Bartolino lubricantes, que a menudo reciben el nombre alterno de glándulas vestibulares mayores[1]. La *uretra*, o meato urinario, es la abertura externa de la vejiga urinaria. Se ubica posterior al clítoris y suele estar más cerca de la abertura vaginal que de éste. La abertura uretral es el sitio de las *glándulas de Skene*, con función lubricante y que a menudo se conocen como las glándulas vestibulares menores[1]. El orificio vaginal, comúnmente llamado *introito*, es la abertura entre los genitales externos e internos. El tamaño y la forma de la abertura son determinados por una membrana de tejido conectivo que recibe el nombre de *himen* y que rodea el introito. Esa membrana puede ser ovalada, circular o en forma de criba y ocluir la abertura de manera parcial o completa. La oclusión suele deberse a la presencia de un himen intacto o parcial. Contra la creencia popular, un himen intacto no indica virginidad, porque este tejido puede estirarse sin desgarrarse. En la pubertad, un himen intacto tal vez requiera intervención quirúrgica para permitir la expulsión de los líquidos menstruales.

El *cuerpo perineal* es el tejido situado posterior a la abertura vaginal y anterior al ano. Consta de tejido conectivo fibroso y es el sitio de inserción de varios músculos perineales.

PUNTOS CLAVE

ESTRUCTURAS REPRODUCTIVAS FEMENINAS

- Los genitales externos (labios mayores, labios menores, clítoris y glándulas vestibulares) rodean las aberturas de uretra y vagina. Aunque las estructuras urinarias y genitales femeninas están separadas anatómicamente, su estrecha proximidad hace posible la contaminación cruzada y la sintomatología en común.
- Los genitales internos del aparato reproductor femenino son ovarios, trompas de Falopio, útero, cuello uterino y vagina.

Genitales internos

Vagina

Los genitales internos y externos están conectados por un tubo fibromuscular llamado *vagina*. La vagina, que en esencia está desprovista de fibras nerviosas sensoriales, se localiza entre la vejiga urinaria y la uretra, y en situación anterior al recto. Comunica el vestíbulo con el cuello uterino[1]. Este último se proyecta en la vagina en su extremo superior, formando cavidades llamadas *fondos de saco* (figura 53-3). La vagina funciona como una vía para la eliminación de líquido menstrual y otras secreciones. También interviene en la satisfacción sexual y la reproducción.

La pared vaginal, membranosa, forma 2 pliegues longitudinales y varios transversales. La vagina está recubierta de células de epitelio escamoso estratificado secretor de moco. El tejido vaginal suele ser húmedo, con pH constante dentro del intervalo bacteriostático de 4,0 a 4,5[2, 3].

Las células epiteliales de la vagina, como otros tejidos del aparato reproductor, reaccionan a las concentraciones cambiantes de las hormonas sexuales ováricas. El estrógeno estimula la proliferación y maduración de la mucosa vaginal. Esto da por resultado engrosamiento de la mucosa vaginal y aumento del contenido de glucógeno de las células epiteliales. El glucógeno es fermentado a ácido láctico por los lactobacilos (bacilos de Döderlein) que forman parte de la flora vaginal normal; esto explica el pH ligeramente ácido del líquido vaginal. La ecología de la vagina puede alterarse a varios niveles, lo cual la hace susceptible a infección. El embarazo y los anticonceptivos orales elevan la cantidad de estrógeno en el organismo. La diabetes o el estado prediabético pueden incrementar el contenido celular de glucógeno[4]. Los antibióticos sistémicos pueden reducir la población de lactobacilos en la vagina.

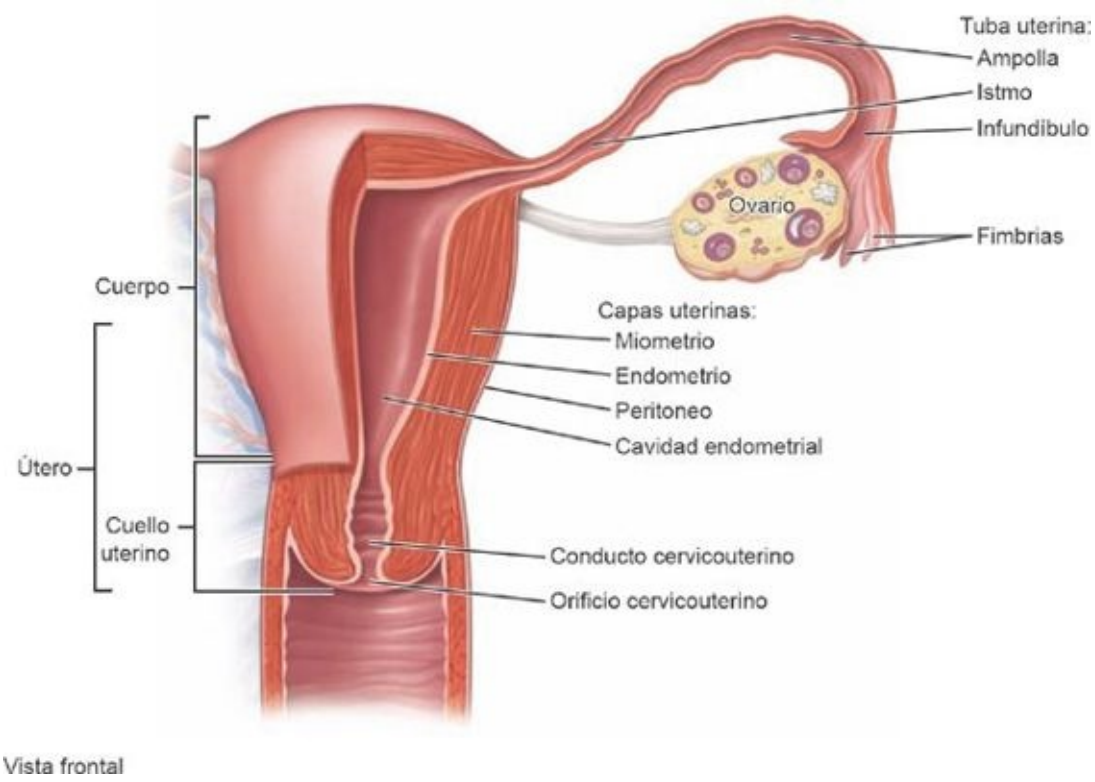


FIGURA 53-3 • Órganos reproductores internos femeninos. Vista frontal que ilustra la abertura continua desde la vagina hasta el útero y las trompas de Falopio o tubas uterinas (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of Anatomy & Physiology* (p. 678, figura 17-7B). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La menor estimulación estrogénica después de la menopausia hace que la mucosa vaginal se torne delgada y seca, con el resultado frecuente de dispareunia (coito doloroso), vaginitis atrófica y, en ocasiones, sangrado vaginal. Las concentraciones de estrógeno pueden estimarse por medio de raspados vaginales obtenidos durante un examen pélvico de rutina. Los raspados se utilizan en la *prueba de maduración*, que examina la estructura y configuración de las células del epitelio vaginal[5, 6]. El índice de maduración determina las proporciones de células parabasales (menos maduras), intermedias y superficiales (más maduras). Por lo general este índice es de 0-40-60 durante los años reproductivos[6]. Al disminuir los valores de estrógeno ocurre un corrimiento a la izquierda, que produce un índice de 30-40-30 durante el período perimenopáusico y 1 de 75-25-0 durante el posmenopáusico[6].

Útero y cuello uterino

El útero es un órgano muscular de pared gruesa. Esta estructura hueca en

forma de pera se localiza entre la vejiga y el recto. Puede dividirse en 3 partes: la situada arriba de la inserción de las trompas de Falopio, llamada *fondo*; la inferior, constreñida, denominada *cuello uterino*; y la intermedia, que recibe el nombre de *cuerpo del útero*. El útero es sostenido a ambos lados por 4 juegos de ligamentos: los *ligamentos anchos*, que corren lateralmente desde el cuerpo del útero hasta las paredes pélvicas laterales; los *ligamentos redondos*, que van del fondo lateralmente hasta el monte de Venus por dentro; los *ligamentos uterosacros*, dispuestos de la unión uterocervical al sacro; y los *ligamentos cardinales* o *transversos*.

La pared del útero consta de 3 capas: perimetrio (también llamado serosa), miometrio y endometrio. El *perimetrio* es la cubierta serosa externa derivada del peritoneo abdominal. Esta capa externa se fusiona con el peritoneo que cubre los ligamentos anchos. En su parte anterior, el perimetrio se refleja sobre la pared vesical, formando el saco vesicouterino. En su parte posterior se extiende para formar el *fondo de saco rectouterino* o *fondo de saco de Douglas*. Debido a la proximidad del perimetrio con la vejiga urinaria, la infección vesical puede producir síntomas uterinos, en particular durante el embarazo[1].

La capa muscular media, el *miometrio*, forma la mayor porción de la pared uterina. Las fibras internas del miometrio corren en diversas direcciones y le dan aspecto entretejido. Las contracciones de estas fibras musculares ayudan a expulsar el líquido menstrual y los productos de la concepción durante aborto y parto. Cuando las contracciones menstruales se acompañan de dolor se habla de *dismenorrea*. El miometrio tiene una sorprendente capacidad de cambiar de longitud durante el embarazo y el trabajo de parto para adaptarse a las fases de la gestación[1].

El *endometrio*, la capa interna del útero, consta de una capa basal y una superficial. Esta última se desprende durante la menstruación y se regenera con células de la capa basal. Las células ciliadas promueven el movimiento de las secreciones tubariouterinas desde la cavidad uterina hacia la vagina[1].

El *cuello uterino*, redondo, se proyecta dentro de la vagina. Es una estructura firme compuesta por una matriz de glándulas de tejido conectivo y elementos de tejido muscular que se tornan blandos y elásticos bajo la influencia de hormonas producidas durante el embarazo. El tejido glandular proporciona un abundante suministro de moco protector que cambia de carácter y cantidad durante el ciclo menstrual y el embarazo. El cuello uterino recibe considerable irrigación de la arteria uterina y puede ser un sitio de pérdida significativa de sangre durante el parto.

La abertura del cuello uterino constituye una comunicación entre el útero y la vagina. La abertura de la vagina es llamada *orificio cervical* (figura 53-3). Las secreciones del epitelio cilíndrico del interior del cuello uterino protegen el útero contra infección, Modifican la receptividad para los espermatozoides y forman un «tapón» mucoide durante el embarazo. El conducto cervicouterino constituye una vía para la eliminación del líquido menstrual y la entrada de los espermatozoides.

Trompas de Falopio

Las *trompas de Falopio*, u oviductos, son estructuras cilíndricas delgadas unidas al útero a cada lado y sostenidas por los pliegues superiores del ligamento ancho[1, 2]. El extremo de la trompa de Falopio más cercano al ovario crea una abertura en forma de embudo con proyecciones digitiformes festoneadas, llamadas *fimbrias*, que captan el óvulo tras ser liberado en la cavidad peritoneal después de la ovulación (figura 53-4). Las trompas de Falopio constan de músculo liso y están recubiertas de una capa epitelial ciliada productora de moco. El batir de los cilios, junto con los movimientos contráctiles del músculo liso, impulsa al óvulo (incapaz de desplazarse por sí solo) hacia el útero. Si hubo coito poco antes, la fecundación suele ocurrir en la porción media o la externa de la trompa de Falopio. Además de constituir una vía de acceso para óvulos y espermatozoides, las trompas de Falopio permiten el drenaje de secreciones tubarias hacia el útero[1].

Ovarios

Hacia el tercer mes de vida fetal, los *ovarios* se han desarrollado por completo y han descendido a su posición pélvica definitiva. Remanentes del sistema genital primitivo constituyen inserciones de soporte laterales en el útero. En la mujer completamente desarrollada, estas estructuras de soporte se convierten en los ligamentos redondos y suspensorios. Los remanentes que no se transforman en ligamentos pueden formar quistes, con el potencial de provocar síntomas más adelante en la vida.

La *oogenésis* es el proceso de generación de óvulos por división mitótica que comienza en la sexta semana de vida intrauterina[6]. Estas células germinales primitivas en última instancia producen los 1 a 2 millones de oocitos presentes en los ovarios al nacer. En la pubertad, este número se reduce por muerte celular a alrededor de 200 000[6].

Los ovarios de la recién nacida son lisos, pálidos y alargados. Conforme la niña crece se hacen más cortos, gruesos y pesados antes de la menarca, que

es iniciada por influencia hipofisaria. Se piensa que el estímulo hormonal inicial para este desarrollo proviene de estrógeno ovárico y no sistémico[1]. En la mujer adulta, los ovarios son estructuras planas en forma de almendra de 3 cm a 5 cm de largo, 1,5 cm de ancho y 1 cm de espesor[1]. Conforme la mujer madura los ovarios se encogen a alrededor de un cuarto del tamaño que tenían en los años reproductivos[1].

Los ovarios se localizan a cada lado del útero, abajo de los extremos fimbriados de las trompas de Falopio[6]. Están unidos a la superficie posterior del ligamento ancho y al útero por el ligamento ovárico. Los cubre una delgada capa de epitelio superficial que es continuo con el recubrimiento del peritoneo. Esta cubierta se rompe de manera periódica en el momento de la ovulación.

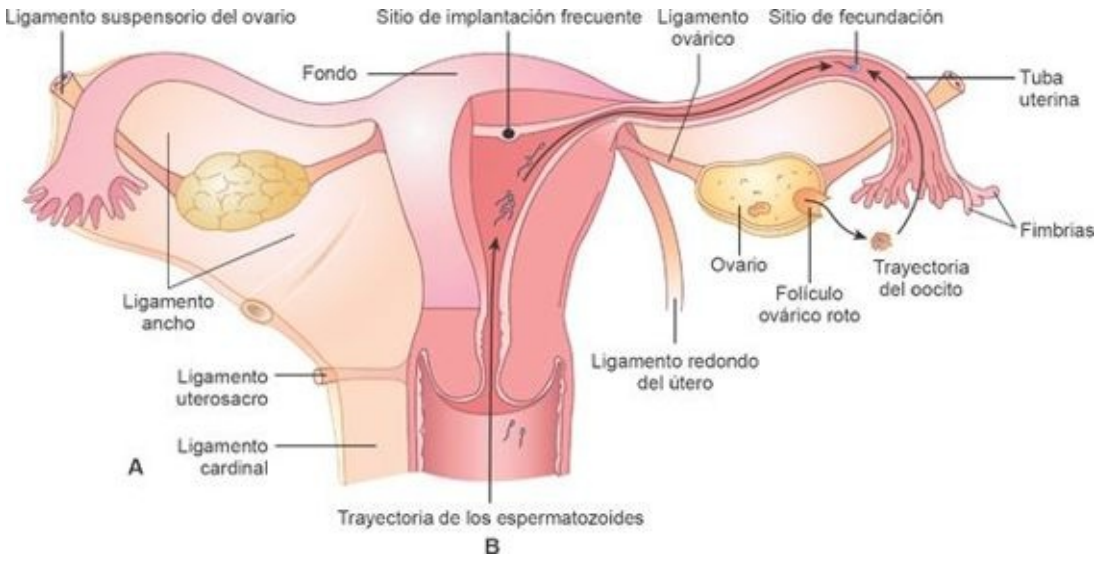


FIGURA 53-4 • Representación esquemática de los órganos reproductores femeninos; obsérvense en particular (**A**) ligamento suspensorio del ovario y ligamentos ancho, uterosacro y cardinal a la izquierda, y (**B**) trayecto del oocito al pasar del ovario hacia la trompa de Falopio (tuba uterina); también se muestra el trayecto de los espermatozoides, ya que éste es el sitio habitual de la fecundación.

Los ovarios, como los testículos, tienen una función doble: almacenar las células germinales femeninas, u óvulos, y producir las hormonas sexuales femeninas, estrógeno y progesterona. A diferencia de las gónadas masculinas, que producen espermatozoides durante toda la vida reproductiva de un varón, las gónadas femeninas contienen una cantidad fija de óvulos al nacer la cual disminuye en el transcurso de la vida de la mujer.

Desde el punto de vista estructural, el ovario maduro se divide en una médula interna muy vascularizada que contiene tejido conectivo de soporte y una corteza externa de estroma y folículos epiteliales (vesículas), los cuales a

su vez contienen los oocitos (o células germinales) primarios[1]. Después de la pubertad, las hormonas gonadotrópicas hipofisarias—hormona estimulante del folículo (HEF) y hormona luteinizante (HL)—estimulan los folículos primordiales para que se conviertan en *folículos de Graaf maduros*. El folículo de Graaf produce estrógeno, que comienza a estimular el engrosamiento del endometrio uterino.

Aunque en cada ciclo ovulatorio comienzan a desarrollarse varios folículos, sólo 1 o 2 completan el proceso y se rompen para liberar un óvulo maduro. Después de la ovulación, el folículo se luteiniza y constituye el cuerpo amarillo, que produce estrógeno y progesterona para mantener el endometrio hasta que ocurra la concepción o el ciclo vuelva a comenzar[1].

EN RESUMEN

El aparato reproductor femenino consiste en ovarios, trompas de Falopio o tubas uterinas, útero y vagina; internos, y monte de Venus, labios mayores, labios menores, clítoris, uretra y cuerpo perineal; externos. El aparato genitourinario en su conjunto cumple funciones sexuales y reproductores durante todo el ciclo vital. El útero es un órgano muscular de pared gruesa compuesta por 3 capas: perimetrio, externo; miometrio o capa muscular, que es continua con el miometrio de las trompas de Falopio y la

vagina; y recubrimiento interno o endometrio, que es continuo con el revestimiento de las trompas de Falopio y la vagina. Las gónadas, u ovarios, que son internas en la mujer (a diferencia de los testículos), tienen la doble función de almacenar las células germinales femeninas, u óvulos, y producir las hormonas sexuales femeninas. A través de la regulación y liberación de hormonas sexuales, los ovarios influyen en el desarrollo de las características sexuales secundarias, la regulación de los ciclos menstruales, el mantenimiento del embarazo y el advenimiento de la menopausia.

CICLO MENSTRUAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el control por realimentación de las concentraciones de estrógeno y progesterona a través de gonadoliberina, HL, HEF y actividad de los folículos ováricos.
- Relacionar las concentraciones de HEF y HL con las etapas del desarrollo folicular y con la producción de estrógeno y progesterona.
- Discutir los riesgos y beneficios del tratamiento de reposición

hormonal en mujeres menopáusicas.

Entre la menarca (primer sangrado menstrual) y la menopausia (último sangrado menstrual), el aparato reproductor femenino experimenta cambios cíclicos llamados *ciclo menstrual*. Esto incluye la maduración y liberación de oocitos por el ovario durante la ovulación, y el sangrado vaginal periódico como resultado del desprendimiento del recubrimiento endometrial. No es necesario que la mujer ovule para menstruar. Ocurren ciclos anovulatorios, lo que ocasiona menstruaciones irregulares. El ciclo menstrual produce cambios en mamas, útero, piel y ovarios. El mantenimiento del ciclo afecta los aspectos biológicos y sociológicos de la vida de la mujer, como fecundidad, reproducción, sexualidad y feminidad.

Control hormonal del ciclo menstrual

El funcionamiento menstrual normal es resultado de interacciones entre sistema nervioso central, hipotálamo, adenohipófisis, ovarios y tejidos blanco implicados (figura 53-5). Aunque cada parte del sistema es esencial para el funcionamiento normal, los ovarios son responsables principalmente de controlar los cambios cíclicos y la duración del ciclo menstrual. En la mayoría de las mujeres a la mitad de los años reproductores, el sangrado menstrual ocurre cada 28 a 30 días, con mediana de 28 días[1]. La duración promedio del sangrado es de 2 a 7 días[7]. Conforme las mujeres envejecen y se hacen perimenopáusicas su ciclo se acorta.

El control hormonal del ciclo menstrual es complejo. Por ejemplo, la biosíntesis de estrógenos que ocurre en el tejido adiposo puede ser una fuente significativa de la hormona. Hay indicios de que una mujer debe tener un mínimo de peso corporal y contenido de grasa para experimentar la menarca y para que el ciclo menstrual se mantenga. Esto es apoyado por la observación de amenorrea en mujeres con anorexia nerviosa, enfermedad crónica y desnutrición así como en las corredoras de largas distancias[8]. En mujeres con anorexia nerviosa, la secreción de gonadotropina y estradiol, incluida la liberación de LH y la reactividad a la gonadoliberina u hormona liberadora de gonadotropina (HLGn) hipotalámica, pueden revertirse a niveles prepuberales. Con la recuperación del peso y de una masa corporal suficiente suele restablecerse el patrón hormonal normal. Obesidad y ganancia ponderal significativa también se relacionan con oligomenorrea o amenorrea y esterilidad, aunque no se comprende bien el mecanismo.

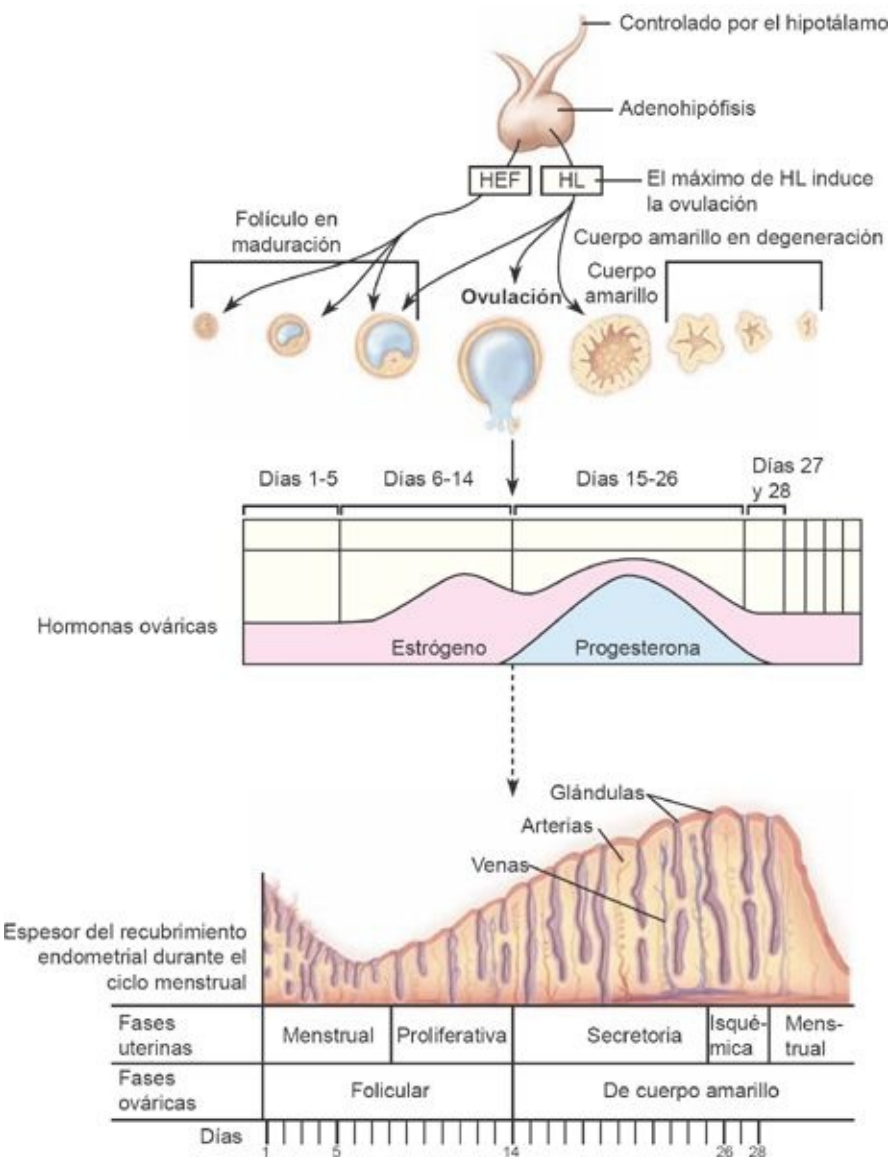


FIGURA 53-5 • Relación entre concentraciones de hormonas (arriba), desarrollo folicular y ciclo menstrual (abajo) (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 772). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Las hormonas HEF y HL de la adenohipófisis regulan crecimiento, maduración prepuberal, ciclo reproductor y secreción de hormonas sexuales en ambos sexos (figura 53-6). Dado que estas hormonas promueven el desarrollo de células en ovarios y testículos como un modo de estimular la producción de hormonas sexuales, se les llama *hormonas gonadotrópicas*. La HLGn del hipotálamo estimula la secreción de HL y HEF. Además de HL y HEF, la adenohipófisis secreta una tercera hormona, la *prolactina*. La principal

función de la prolactina es estimular la lactación en el período posparto. Durante el embarazo, la prolactina, junto con otras hormonas como estrógeno, progesterona, insulina y cortisol, contribuye al desarrollo mamario como preparativo para la lactación. Aunque al parecer la prolactina no tiene un cometido fisiológico en la actividad ovárica, la hiperprolactinemia causa hipogonadismo. Esto puede incluir un acortamiento inicial de la fase de cuerpo amarillo con ulteriores anovulación, oligomenorrea o amenorrea, y esterilidad. El control hipotalámico de la secreción de prolactina es principalmente inhibitorio, y la dopamina es el factor inhibidor más importante. Puede ocurrir hiperprolactinemia como un efecto adverso del tratamiento farmacológico con derivados de la fenotiazina (antipsicóticos que bloquean receptores de dopamina)[1].

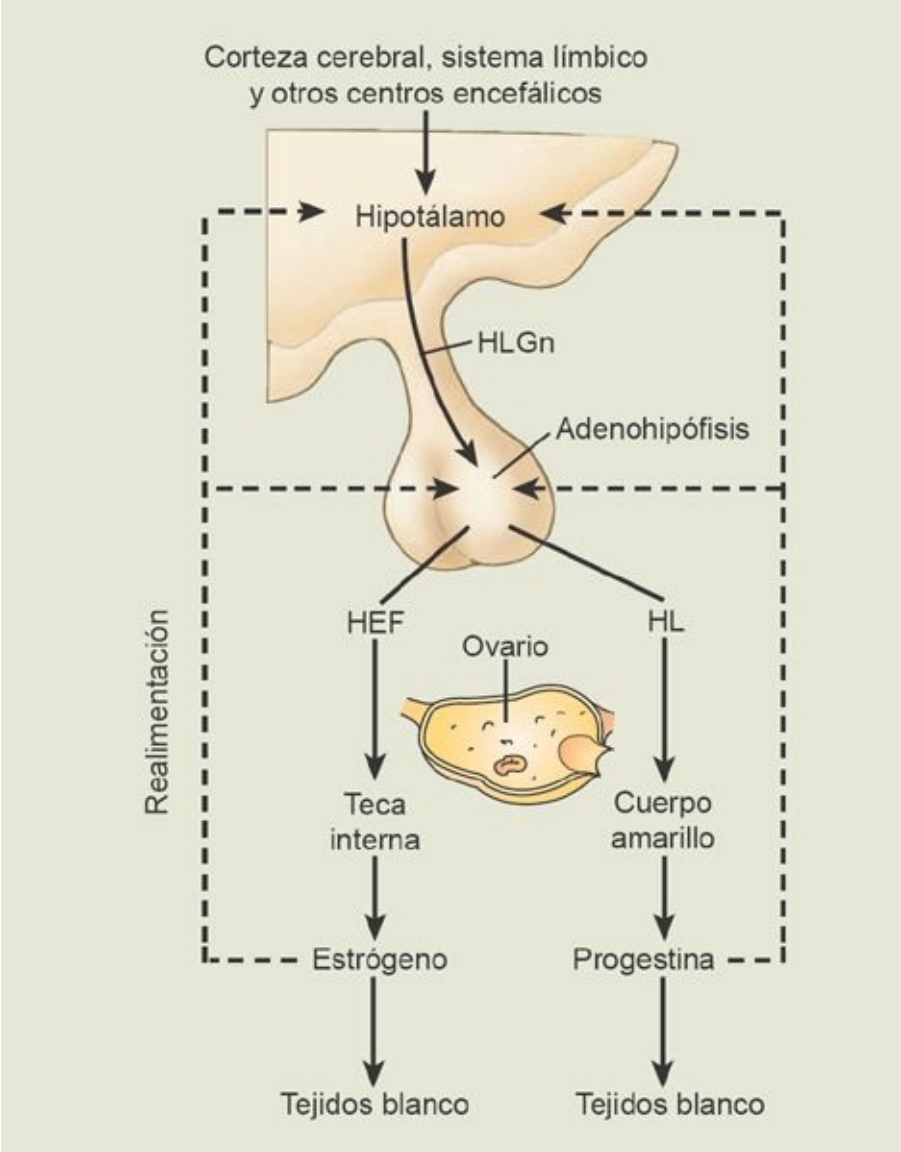


FIGURA 53-6 • Control por realimentación hipotalámica-hipofisaria de las concentraciones de estrógeno y progesterona en la mujer. La *línea de trazo discontinuo* representa realimentación negativa.

Hormonas ováricas

Los ovarios producen estrógenos, progesterona y andrógenos. Las hormonas ováricas se secretan en un patrón cíclico como resultado de la interacción entre la HLGn hipotalámica y las hormonas gonadotrópicas hipofisarias HEF y HL. Las hormonas sexuales esteroideas entran en las células por difusión pasiva, se unen a proteínas receptoras específicas en el citoplasma, y luego pasan al núcleo, donde se unen a sitios específicos de los cromosomas. Estas hormonas ejercen sus efectos a través de interacciones gen-hormona que estimulan la síntesis de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) específico. Además, al parecer el estrógeno tiene la capacidad de influir en la actividad de la célula a través de otros mecanismos no genómicos. Estos efectos no genómicos ocurren en células que no tienen receptores de esteroide, tal vez mediados por otros receptores de membrana. Ello podría explicar en parte algunos de los efectos no reproductores del estrógeno. Un ejemplo de efecto cardioprotector no genómico sería la actividad antioxidante del estrógeno para prevenir la lesión endotelial que puede ocasionar adhesión plaquetaria[2]. El número de sitios receptores hormonales en una célula no es fijo. Las pruebas sugieren que de manera constante se eliminan y restablecen. Un aumento o decremento en el número de receptores puede servir como mecanismo para regular la actividad hormonal. Por ejemplo, el estrógeno induce el desarrollo de un mayor número de receptores de estrógeno en algunos tejidos y estimula la síntesis de receptores de progesterona en otros. En contraste, la progesterona puede inducir la reducción en el número de receptores de estrógeno y progesterona.

Existe un segundo tipo de receptor de estrógeno (RE_2) que difiere en estructura y distribución en los tejidos, y su expresión a partir de RE_1 ayuda a ampliar el entendimiento del mecanismo de acción del estrógeno en el organismo. Al parecer RE_2 es un activador de la respuesta de estrógeno, mientras que RE_1 parece modular o inhibir la acción del estrógeno[3]. De modo similar, el receptor de progesterona tiene 2 formas principales (A y B), expresadas por un solo gen pero promovidas de modo distinto en un sistema complejo de regulación transcripcional.

Estrógenos. Los estrógenos son una familia de hormonas sexuales femeninas estructuralmente relacionadas que sintetizan y secretan células ováricas y, en menores cantidades, células de la corteza suprarrenal. Los andrógenos pueden

ser convertidos en estrógenos en sitios periféricos, en especial en tejido adiposo. En el ser humano existen de manera natural 3 estrógenos: estrona (E_1), estradiol (E_2) y estriol (E_3). De estos, el estradiol tiene más potencia biológica y es el producto que el ovario secreta en mayor cantidad. Los estrógenos se secretan durante todo el ciclo menstrual. Ocurren 2 máximos: uno antes de la ovulación y otro a la mitad de la fase de cuerpo amarillo. Los estrógenos se transportan en la sangre unidos a globulinas plasmáticas específicas (que también pueden fijar testosterona), desactivados y conjugados en el hígado, y luego excretados en la bilis.

Los estrógenos son necesarios para la maduración física normal de la mujer. De manera concertada con otras hormonas, los estrógenos hacen posibles los procesos reproductores de ovulación, implantación de los productos de la concepción, embarazo, parto y lactación al estimular el desarrollo y mantenimiento del crecimiento de los órganos accesorios. En ausencia de andrógenos, los estrógenos estimulan el desarrollo intrauterino de vagina, útero y tubas uterinas a partir del sistema de Müller embrionario. También estimulan el desarrollo del estroma y el crecimiento de los conductos mamarios en la pubertad, son responsables de la fase de crecimiento acelerado del esqueleto en la pubertad y del cierre de las epífisis de los huesos largos, contribuyen al crecimiento del vello axilar y púbico, y Modifican la distribución de la grasa corporal para producir los contornos femeninos típicos, incluida la acumulación de grasa corporal en caderas y mamas. Cantidades mayores de estrógeno estimulan la pigmentación de la piel en pezones, areolas y región genital.

Además de sus efectos en el crecimiento del músculo uterino, los estrógenos tienen una misión importante en el desarrollo del recubrimiento endometrial. Durante los ciclos anovulatorios, la exposición continua a estrógenos por períodos prolongados ocasiona hiperplasia anómala del endometrio y patrones de sangrado irregular. Cuando la producción de estrógeno está descoordinada durante el período menstrual normal, también pueden ocurrir sangrado y desprendimiento del endometrio inapropiados.

Los estrógenos tienen varios efectos metabólicos extragenitales de importancia. Son responsables de mantener la estructura normal de la piel y los vasos sanguíneos en las mujeres. Reducen la rapidez de la resorción ósea al antagonizar los efectos de la paratirina (HPT) en el hueso. Debido a ello, la osteoporosis es un problema común en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia de estrógeno. En el hígado, los estrógenos incrementan la síntesis de proteínas de transporte para tiroxina, estrógeno, testosterona y otras

hormonas. Los estrógenos también afectan la composición de las lipoproteínas plasmáticas. Incrementan las lipoproteínas de alta densidad (LAD), reducen un poco las de baja densidad (LBD) y abaten las concentraciones de colesterol.

Los estrógenos ejercen otras acciones cardioprotectoras, como efectos antiateroscleróticos directos en las paredes arteriales (aumento de factores vasodilatadores y antiagregación plaquetaria como óxido nítrico y prostaciclina), vasodilatación por mecanismos independientes del endotelio, actividad antioxidante, reducción de los valores de enzima convertidora de angiotensina y renina, decremento de las concentraciones de homocisteína, mejora del metabolismo periférico de glucosa con ulterior disminución de la insulina circulante y efectos directos en el funcionamiento cardíaco (aumento del llenado diastólico del ventrículo izquierdo y del gasto sistólico). Los estrógenos elevan los valores plasmáticos de triglicéridos y favorecen la coagulabilidad de la sangre al incrementar las concentraciones circulantes de plasminógeno y factores II, VII, IX y X[9 a11].

Al parecer los estrógenos tienen efectos tanto neurotrópicos como neuroprotectores en el funcionamiento cognitivo y la memoria[12, 13]. Estudios observacionales indican decremento de la cognición y demencia en mujeres sometidas a ooforectomía (extirpación quirúrgica de los ovarios) antes de la menopausia. Los estrógenos promueven el blanqueamiento de las dendritas y fomentan la transmisión presináptica y postsináptica de señales a través de una mayor producción de neurotransmisores y receptores[12].

Los estrógenos causan retención moderada de sodio y agua. La mayoría de las mujeres experimentan esta retención y aumento de peso inmediatamente antes de la menstruación. Ello se debe a que los estrógenos facilitan el movimiento de líquidos intravasculares hacia los espacios extracelulares, con el resultado de edema y mayor retención de sodio y agua por los riñones debido a decremento del volumen plasmático. Las acciones de los estrógenos se resumen en la tabla 53-1.

Progesterona. Aunque la palabra *progesterona* se refiere a una sustancia que mantiene el embarazo, la progesterona es secretada como parte del ciclo menstrual normal. El cuerpo amarillo del ovario secreta grandes cantidades de ella después de la ovulación y la corteza suprarrenal secreta cantidades pequeñas. La hormona circula en la sangre unida a una proteína plasmática específica. Se metaboliza en el hígado y se conjuga para su excreción en la bilis.

Entre los efectos locales de la progesterona en los órganos reproductores se incluyen el desarrollo glandular del tejido lobular y alveolar de las mamas

y el desarrollo glandular cíclico del endometrio. La progesterona también puede competir con la aldosterona al nivel del túbulo renal y causar un decremento en la reabsorción de sodio, con aumento resultante en la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, como ocurre en el embarazo. Aunque el mecanismo es incierto, la progesterona es responsable del aumento en la temperatura basal que ocurre con la ovulación. La relajación del músculo liso bajo la influencia de la progesterona tiene un cometido importante en el mantenimiento del embarazo al reducir las contracciones uterinas y es responsable de muchas de las molestias comunes del embarazo, como edema, náuseas, estreñimiento, flatulencia y cefalea. El aumento de la progesterona durante el embarazo y la fase de cuerpo amarillo del ciclo menstrual favorece la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono, lo que ocasiona un cambio mensurable en las concentraciones arterial y alveolar de dicho gas (PCO_2)[6].

Andrógenos. La mujer normal también produce andrógenos junto con estrógenos y progesterona. Alrededor del 25% de esos andrógenos son secretados por los ovarios, el 25% por la corteza suprarrenal y el 50% proviene de precursores ováricos o suprarrenales. En la mujer, los andrógenos contribuyen al crecimiento normal del vello en la pubertad y pueden tener efectos metabólicos importantes.



Eileen, el sujecto del estudio de caso de este capítulo, ha recibido el diagnóstico de poliquistosis ovárica (PQO). Como se expone en el capítulo 54, para el diagnóstico de PQO se requieren al menos 2 de los 3 criterios de Róterdam[14], que son:

1. Oligoovulación o anovulación.
2. Signos clínicos, bioquímicos o ambos de hiperandrogenismo.
3. Múltiples quistes en los ovarios.

A menudo, las mujeres con PQO no ovulan en absoluto (anovulación) o lo hacen con poca frecuencia (oligoovulación). Un signo común de anovulación u oligoovulación es el sangrado menstrual nulo o infrecuente. Por lo tanto, Eileen cumple este primer criterio, dado que no recuerda cuándo fue su último período. Eileen también cumple el segundo criterio, pues su elevada concentración de testosterona es un signo bioquímico de hiperandrogenismo (la testosterona es un andrógeno), y su hirsutismo y acné son signos clínicos. Se piensa que la mayor producción de testosterona refleja producción excesiva de HL por la adenohipófisis.

TABLA 53-1 ACCIONES DE LOS ESTRÓGENOS

FUNCIÓN GENERAL	ACCIONES ESPECÍFICAS
Crecimiento y desarrollo	
Órganos reproductores	Estimulan el desarrollo de vagina, útero y trompas de Falopio *in utero* y de las características sexuales secundarias durante la pubertad
Esqueleto	Aceleran el crecimiento de los huesos largos y el cierre de las epífisis en la pubertad
Procesos reproductivos	
Ovulación	Promueven el crecimiento de los folículos ováricos
Fecundación	Modifican las secreciones cervicouterinas para favorecer supervivencia y transporte de los espermatozoides
	Promueven la motilidad de los espermatozoides dentro de las trompas de Falopio al reducir la viscosidad del moco
Implantación	Promueven el desarrollo del recubrimiento endometrial en caso de embarazo
Vagina	Hacen proliferar la mucosa vaginal, previenen la atrofia
Cuello uterino	Incrementan la consistencia del moco
Mamas	Estimulan el desarrollo del estroma y el crecimiento de los conductos mamarios
Efectos metabólicos generales	
Resorción ósea	Reducen el ritmo de resorción ósea
Proteínas plasmáticas	Elevan la producción de tiroglobulinas y otras globulinas fijadoras
Lipoproteínas	Incrementan las lipoproteínas de alta densidad y reducen un poco las de baja densidad

Desarrollo del folículo ovárico y ovulación

Los tejidos del ovario adulto pueden dividirse de manera conveniente en 4 compartimientos o unidades: estroma, o tejido de sostén; células intersticiales, folículos y cuerpo amarillo. El *estroma* es la matriz de tejido conectivo del ovario en que se distribuyen los folículos. Las *células intersticiales* secretan estrógeno y son parecidas a las células de Leydig (células intersticiales de los testículos)[1].

A partir de la pubertad, un aumento cíclico en las hormonas de la adenohipófisis HEF y HL estimula el desarrollo de varios folículos de Graaf (folículos ováricos maduros). En ambos ovarios pueden encontrarse folículos en todas las etapas del desarrollo, excepto en mujeres menopáusicas (figura 53-7). La mayoría existen como folículos primarios, cada uno de los cuales consiste en un oocito redondo rodeado por una sola capa de células de las granulosa planas derivadas del epitelio y una membrana basal. Los folículos primarios constituyen una reserva inactiva de folículos a partir de la cual se desarrollan folículos para la ovulación. Bajo estimulación endocrina, 6 a 12 folículos primarios se transforman en folículos secundarios una vez cada ciclo ovulatorio. Durante el desarrollo del folículo secundario, el oocito primario aumenta de tamaño y las células de la granulosa proliferan para formar a su alrededor una pared de múltiple capas. Durante este tiempo se desarrolla una membrana llamada *zona pelúcida* que rodea el oocito y comienzan a aparecer

pequeños bolsillos de líquido entre las células de la granulosa. Sin embargo, los vasos sanguíneos no penetran la membrana basal; la capa de células de la granulosa permanece avascular hasta después de que ha ocurrido la ovulación.

Cuando los folículos maduran, la HEF estimula el desarrollo de las capas celulares. Las células del tejido estromático circundante se alinean para formar una pared celular denominada *teca*. Las células de la teca se diferencian en 2 capas: una teca interna, que yace adyacente a las células foliculares, y una teca externa. A medida que el folículo crece se forma una cavidad grande única, el *antro*, una porción de las células de la granulosa y el oocito son desplazados a un lado del folículo por el líquido que se acumula. El oocito secundario permanece rodeado por una corona de células de la granulosa, la corona radiante. Cuando el folículo madura, las células de la granulosa producen estrógeno ovárico. La selección de un folículo dominante ocurre con la conversión a un microambiente de estrógeno. Los folículos menores, aunque continúan produciendo algo de estrógeno, se atrofian o sufren atresia. El folículo dominante acumula una mayor masa de células de la granulosa y la teca se vasculariza en gran medida, lo que da al folículo un aspecto hiperémico. Las altas concentraciones de estrógeno tienen un efecto de realimentación negativa en la HEF, con lo que inhiben el desarrollo de múltiples folículos y causan un incremento en los valores de HL. Esto representa la etapa folicular del ciclo menstrual. A medida que el estrógeno suprime la HEF, las acciones de la HL predominan y el folículo maduro (que mide unos 20 mm) estalla; el oocito, junto con la corona radiante, es expulsado del folículo. Normalmente el óvulo es captado entonces y transportado a lo largo de la trompa de Falopio hacia el útero.

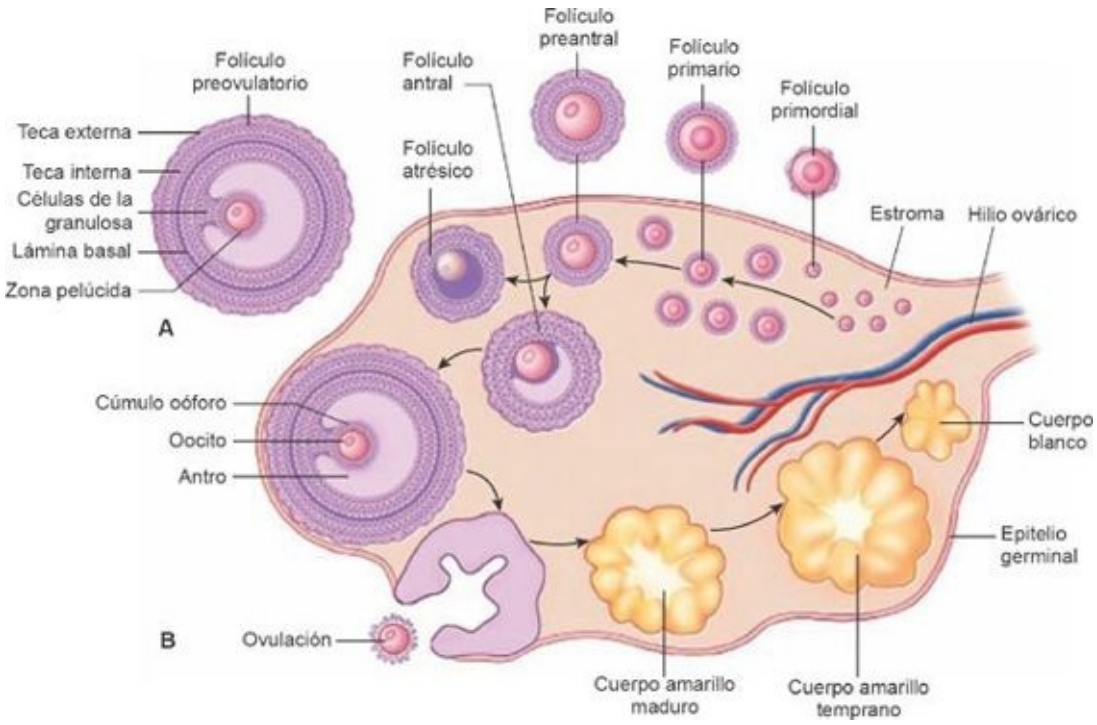


FIGURA 53-7 • (**A**) Corte transversal de un folículo preovulatorio. (**B**) Representación esquemática de un ovario, que muestra la secuencia de sucesos que se verifican en origen, crecimiento y ruptura de un folículo ovárico y la formación y regresión de un cuerpo amarillo. Los folículos atrésicos son los que presentan signos de degeneración y muerte.

Eileen, de 19 años, acude al centro de salud de su comunidad y solicita anticonceptivos orales. Explica que es sexualmente activa y considera que necesita protección. Sus períodos han sido irregulares desde la menarca a los 11 años de edad y no recuerda la última vez que menstruó. Eileen no ha acudido a un médico desde que tenía unos 13 años. No sabe de ninguna familiar con períodos irregulares, pero su hermana mayor ha intentado embarazarse los últimos 4 años. Tiene el antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipertensión. Su exploración física revela obesidad abdominal, hirsutismo facial y acné. Dada su complexión corporal robusta, es difícil palpar sus ovarios. Una prueba de embarazo en orina resulta negativa. Su índice de masa corporal (IMC) es de 29 kg/m^2, que se clasifica como sobrepeso.

Una prueba de sangre en ayuno revela concentraciones anómalas altas de glucosa, insulina, lípidos, hormona luteinizante (HL) y testosterona total; ligeramente elevadas de prolactina; y normales de tirotropina (HTS). El médico sospecha que Eileen podría tener poliquistosis ovárica (PQO) y la remite a un ginecólogo para ulterior evaluación. El ginecólogo observa

múltiples quistes ováricos bilaterales en la ecografía transvaginal y está en posibilidad de descartar otros trastornos relacionados, lo que deja un diagnóstico concluyente de PQO. Eileen recibe una prescripción de metformina (un fármaco que sensibiliza a la insulina) y anticonceptivos orales combinados, se le extiende una cita con un dietista para que le diseñe una dieta baja en grasas y calorías, y se le asigna un entrenador personal para que realice ejercicio. Más adelante en este capítulo y en el próximo se expone el caso de Eileen con más detalle.

Después de la ovulación, el folículo se colapsa y comienza la fase de cuerpo amarillo del ciclo menstrual. Vasos sanguíneos y células amarillas ricas en lipocromo de la teca invaden las células de la granulosa. La rápida acumulación de sangre y líquido forma una masa llamada *cuerpo amarillo*. Se piensa que el escape de esta sangre hasta la superficie peritoneal que rodea el ovario contribuye al dolor intermenstrual de la ovulación[1]. Durante la fase de cuerpo amarillo, este último secreta progesterona. Si no ocurre la fecundación, el cuerpo amarillo se atrofia y es sustituido por tejido cicatrizal blanco, el llamado *cuerpo blanco*. En este punto, el apoyo hormonal del endometrio cesa y ocurre la menstruación. En caso de fecundación, las células trofoblásticas en el blastocisto producen una hormona llamada coriogonadotropina (hCG) que impide la regresión del cuerpo amarillo. Éste permanece funcional por 7 a 10 semanas y proporciona apoyo hormonal para el embarazo hasta que la placenta está completamente formada[19]. En la figura 53-7 B se muestran los cambios hormonales que ocurren durante el desarrollo del folículo ovárico y la ovulación.



Eileen solicita un anticonceptivo oral (ACO) para prevenir el embarazo. Un ACO tendrá el beneficio adicional de aliviar los síntomas de la PQO. Los ACO combinados contienen tanto estrógeno como progestina (una progesterona modificada). Estos 2 esteroides tienen efectos antiandrógenos (que se oponen a los de la testosterona) y por tanto reducirán el acné y el hirsutismo de Eileen. El ACO también inducirá períodos menstruales regulares y ayudará a mantener un recubrimiento uterino sano. Eileen expresa ansiedad acerca de su capacidad de tener niños. La enfermera la alienta a realizar ejercicio y modificar su alimentación, porque la pérdida de peso mejorará su funcionamiento reproductor. Cuando Eileen esté lista para concebir, podrá dejar de tomar el ACO y descubrir que sus ciclos son regulares y ovulatorios. La enfermera le explica que también

existen opciones farmacológicas para abordar sus problemas de fecundidad si los cambios en el modo de vida no son suficientes.

Cambios endometriales

El endometrio consta de 2 capas o zonas bien definidas que reaccionan a la estimulación hormonal: una capa basal y una capa funcional[1]. La *capa basal* es adyacente al miometrio y no se desprende durante la menstruación. La *capa funcional* se origina de la capa basal y sufre cambios proliferativos y desprendimiento menstrual. Puede subdividirse en 2 componentes: una capa compacta superficial delgada y una capa esponjosa, más profunda, que constituye la mayor parte del endometrio secretor completamente desarrollado[1]. El ciclo endometrial puede dividirse en 3 fases: la fase proliferativa o preovulatoria, durante la cual las glándulas y el estroma de la capa superficial crecen con rapidez bajo la influencia del estrógeno; la capa secretoria o postovulatoria, en la cual la progesterona induce dilatación glandular y secreción activa de moco y el endometrio se torna altamente vascular y edematoso; y la fase menstrual, en la que la capa superficial degenera y se desprende (figura 53-5)[1].

Cambios del moco cervicouterino

El moco cervicouterino es una secreción heterogénea compleja producida por las glándulas del cuello uterino. Consta del 92% al 98% de agua y el 1% de sales inorgánicas, en mayor medida cloruro de sodio. El moco también contiene azúcares simples, polisacáridos, proteínas y glucoproteínas. Su pH suele ser alcalino y va de 6,5 a 9,0. La *arborización* es el patrón microscópico característico que resulta de la cristalización de las sales inorgánicas presentes en el moco cervicouterino cuando éste se seca. Sus características son fuertemente influidas por las concentraciones séricas de estrógeno y progesterona. El estrógeno estimula la producción de grandes cantidades de moco acuoso transparente a través del cual los espermatozoides pueden pasar con la mayor facilidad. Durante la ovulación, el moco cervicouterino es delgado y susceptible de estirarse. La *elasticidad* es la propiedad que permite a esta sustancia formar un filamento y puede estimarse estirando una muestra de moco cervicouterino entre 2 portaobjetos y midiendo la longitud máxima del filamento antes de que se rompa. La elasticidad a la mitad del ciclo suele

exceder los 10 cm. La progesterona, aún en presencia de estrógeno, reduce la secreción de moco. Durante la fase de cuerpo amarillo del ciclo menstrual el moco es escaso, viscoso y celular[19].

PUNTOS CLAVE

CICLO MENSTRUAL

- El ciclo menstrual incluye la maduración y liberación de oocitos desde el ovario durante la ovulación y el sangrado vaginal periódico que resulta del desprendimiento del recubrimiento endometrial.
- El ciclo menstrual es controlado por la síntesis y liberación rítmicas de hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) bajo control por realimentación de HLGn hipotalámica y las hormonas gonadotrópicas adenohipofisarias HEF y HL.
- La menopausia marca el fin del ciclo menstrual de una mujer y se acompaña de una variedad de cambios fisiológicos. Puede considerarse el tratamiento de reposición hormonal después de un análisis de riesgos y beneficios individualizado, tomando en cuenta los resultados de estudios como el de la WHI.

Menopausia

La *menopausia* es el cese de los ciclos menstruales. Como la menarca, es más un proceso que un suceso individual. La mayoría de las mujeres dejan de menstruar entre los 48 y 55 años de edad. La *perimenopausia* precede a la menopausia en unos 4 años y se caracteriza por irregularidad menstrual y otros síntomas menopáusicos. *Climaterio* es un término más amplio que se refiere a toda la transición al período no reproductor de la vida. El término insuficiencia ovárica prematura describe a alrededor del 1% de las mujeres, que experimentan menopausia antes de los 40 años de edad. Una mujer que no ha menstruado por un año completo o que tiene concentraciones persistentemente elevadas de HEF (>20 mUI/ml) se considera menopáusica[4].

Cambios funcionales

La menopausia se debe al cese gradual del funcionamiento ovárico y la

consecuente disminución de los valores de estrógeno. Aunque los estrógenos derivados de la corteza suprarrenal siguen circulando en el organismo de la mujer, son insuficientes para mantener las características sexuales secundarias como lo hacían los estrógenos ováricos. Como resultado, disminuyen vello corporal, elasticidad de la piel y grasa subcutánea. Las mamas descienden con disminución de la masa de tejido, dejando sólo conductos, grasa y tejido conectivo. Ovarios y útero disminuyen de tamaño, y cuello uterino y vagina se tornan pálidos y friables[15]. El pH vaginal aumenta; un pH mayor de 4,5 suele vincularse con insuficiencia de estrógeno[19].

Entre los problemas que pueden surgir como resultado de la atrofia urogenital están sequedad vaginal, incontinencia urinaria por esfuerzo, micción imperiosa, nocturia, vaginitis e infección de vías urinarias (IVU). El coito puede resultar doloroso y traumático para estas mujeres, aunque puede ser de utilidad algún tipo de lubricación vaginal. Suele recomendarse la crema vaginal con estrógenos para la sequedad y arofia vaginales. Siguen siendo tema de controversia las ventajas y desventajas de emplear una pequeña cantidad de estrógeno transdérmico (más a menudo en gel o aerosol) para reducir los síntomas vulvovaginales[16]. Muchos consideran que las presentaciones en gel y aerosol son más eficaces que el parche y conllevan menos riesgo de problemas de salud[16].

A nivel general, una mujer puede experimentar considerable inestabilidad vasomotora debido al decremento de estrógenos y al aumento relativo de otras hormonas, como HEF, HL, HLGn, deshidroepiandrosterona, androstenodiona, adrenalina, corticotropina, β-endorfina, hormona del crecimiento y péptido relacionado con el gen de la calcitonina[17]. Esta inestabilidad puede ocasionar «bochornos», palpitaciones, mareo y cefaleas al dilatarse los vasos sanguíneos. A pesar de la relación con estos cambios bioquímicos, se desconoce la causa subyacente de los bochornos[17]. Existe enorme variación en inicio, frecuencia, intensidad y lapso de tiempo que las mujeres experimentan bochornos. Cuando estos ocurren por la noche y se acompañan de transpiración abundante, se les llama *sudoración nocturna*. Puede ocurrir privación de sueño por insomnio y despertar frecuente a causa de los síntomas vasomotores. Asimismo son posibles irritabilidad, ansiedad y depresión como resultado de estos sucesos incontrolables e impredecibles.

Además de los cambios que siguen de cerca al cese del funcionamiento ovárico, hay cambios que durante muchos años influyen en la salud y el bienestar de las mujeres posmenopáusicas. Entre las consecuencias de la privación de estrógeno a largo plazo están osteoporosis por desequilibrio en

el remodelado óseo (es decir, ocurre resorción ósea a un ritmo mayor que la formación de hueso) y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (se acelera la ateroesclerosis), que es la causa principal de muerte de mujeres después de la menopausia[15]. Otras posibles amenazas para la salud, que reflejan tanto envejecimiento como cese del funcionamiento ovárico, son pérdida visual por degeneración macular y deterioro cognitivo.

Tratamiento hormonal

Desde hace 4 a 5 décadas, el tratamiento hormonal (TH) se prescribe cada vez más a mujeres posmenopáusicas. Al principio se utilizaba sólo para el tratamiento sintomático y más tarde para la prevención de osteoporosis. Durante la década de 1990, la TH pasó al estado de *reemplazo* de hormonas vitales perdidas por insuficiencia de órgano endocrino (menopausia). Se ofrecía de manera sistemática a todas las mujeres posmenopáusicas con base en pruebas crecientes de beneficios de prevención en numerosas áreas. Durante este tiempo, datos de estudios observacionales demostraron un decremento del 50% en la mortalidad por cardiopatía coronaria (CC) en mujeres que utilizaban TH[18, 19]. Otra ventaja informada de la TH es la reducción del riesgo de pérdida neurocognitivo, decremento de la densidad ósea y enfermedad periodontal.

El tipo de TH prescrita dependía de si la mujer tenía el útero intacto. Si éste era el caso, la paciente recibía una combinación de estrógeno y progesterona (TEP) y aquellas en que se había extirpado el útero recibían sólo estrógeno (TE). La adición de progesterona a la TH se estableció como el protocolo para mujeres con útero intacto porque en la década de 1979 se observó la relación entre estrógeno sin antagonismo y el desarrollo de cáncer endometrial. El estrógeno no antagonizado puede ocasionar hiperplasia endometrial, que en algunos casos eleva el riesgo de cáncer de endometrio. La TH que incluye estrógeno y progesterona no se vincula con este cáncer. Cuando se consume de manera cíclica (tratamiento secuencial continuo con estrógeno y progesterona [TSCEP]), se añade progesterona por 12 a 14 días para madurar cualquier tejido endometrial que se haya desarrollado en respuesta al estrógeno. La suspensión de la progesterona da por resultado el desprendimiento endometrial (es decir, un episodio de sangrado cíclico). Cuando el régimen de estrógeno se consume de manera continua, se añade una pequeña cantidad de progesterona. Esta exposición continua a progesterona inhibe el desarrollo endometrial.

Con el tiempo, el tratamiento combinado continuo de estrógeno y

progesterona (TCCEP) da por resultado la ausencia de sangrado. Sin embargo, puede causar sangrado irregular y manchado hasta que el recubrimiento se atrofia. La prevención de la hiperplasia endometrial por desprendimiento del endometrio acumulado o por impedimento de su desarrollo minimiza el riesgo de cáncer endometrial. En la actualidad, debe considerarse esta protección cuando se ponderen los riesgos y beneficios de la TH.

Women's Health Initiative y otros estudios. Con el cambio actual hacia la medicina basada en las evidencias, se emprendieron ensayos controlados aleatorizados para confirmar los beneficios informados de la TH; mediante un modelo experimental se buscó demostrar que la intervención (TH) y no otras variables fue en efecto responsable del resultado. Varios estudios controlados aleatorizados ya han demostrado que la TH no previene los episodios cardiovasculares, e incluso puede incrementar la probabilidad de que ocurran en mujeres con cardiopatía establecida[10, 11]. Otros estudios sobre el efecto de la TH en cognición y enfermedad de Alzheimer no han demostrado beneficio[10, 15].

La Women's Health Initiative (WHI) se planeó como un esfuerzo de investigación a nivel nacional de 8 a 10 años con un componente de estudio observacional (93 700 mujeres) y un componente de ensayo clínico controlado por placebo doble ciego aleatorizado prospectivo multicéntrico (68 000 mujeres), para Definir los riesgos y beneficios de estrategias que podrían reducir la incidencia de cardiopatía, cáncer mamario y colorrectal, y fracturas en mujeres posmenopáusicas. Entre 1993 y 1998, la WHI convocó a 161 809 mujeres posmenopáusicas en mayor medida sanas (50 a 79 años de edad) para una serie de estudios clínicos (ensayos de dieta baja en grasa, complementos de calcio y vitamina D, y 2 ensayos paralelos de TH posmenopáusica)[20, 21].

Los 2 ensayos paralelos de TH se efectuaron para determinar si estrógeno más progestina (TCCEP; para mujeres con útero intacto) o sólo estrógeno (TE; para mujeres histerectomizadas) reducían la incidencia de enfermedad cardiovascular y ocasionaban algún cambio en el riesgo de cáncer mamario o colorrectal en mujeres posmenopáusicas. Un total de 16 608 mujeres con útero intacto ingresaron en el brazo de estrógeno más progestina (TCCEP). El estudio se suspendió de manera prematura en 2002 después de 5,2 años de análisis de datos, cuando se determinó que los riesgos de la TH excedían sus beneficios. El estudio estableció que el riesgo de cáncer mamario cruzaba el límite de seguridad predeterminado y que se incrementaban las incidencias de CC, accidente cerebrovascular y enfermedad tromboembólica venosa. En el

lado positivo, hubo una reducción en cáncer colorrectal y fracturas de cadera entre las mujeres sometidas a TH[20]. El ensayo clínico con sólo TE también se suspendió de manera prematura a los 6,8 años[21]. Este último estudio demostró que el riesgo de cáncer mamario o cardiopatía no aumentaba, pero hubo un aumento similar en el riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad tromboembólica venosa.

Los resultados de un estudio de seguimiento a 3 años con mujeres de la parte de TCCEP del ensayo WHI indican que los mayores riesgos cardiovasculares observados al momento de interrumpir la intervención no persistieron, pero sí hubo un mayor riesgo de cánceres mortales y no (el índice de riesgo global fue un 12% más alto en mujeres del grupo TCCEP que en el grupo que recibió placebo)[22]. En el estudio de seguimiento se observó además que los efectos positivos del TCCEP, como disminución del riesgo de cáncer colorrectal y fracturas de cadera, también cesaron al concluir el tratamiento[22].

Riesgo cardiovascular. Ulteriores revaloraciones críticas y análisis de subgrupos de la WHI, así como los resultados de otros estudios, han llevado a reevaluar algunas de las conclusiones. Una revisión completa de la bibliografía sobre la TH escapa al alcance de este capítulo. Sin embargo, los siguientes enunciados a modo de resumen representan parte del pensamiento actual.

Primero, la edad promedio (63,7 años) y el tiempo transcurrido desde la menopausia (18 años) se han identificado como indicadores de que las mujeres del WHI ya estaban en potencia predispuestas a CC y que la WHI pudo haber sido en realidad un ensayo sobre prevención secundaria. Los análisis de riesgo por edad[23] y tiempo transcurrido desde la menopausia[24] en el ensayo con TCCEP revelan que las mujeres más jóvenes (menores de 60 años) y las que comenzaron la TH en el transcurso de los 10 años siguientes a la menopausia tendían a menores tasas de CC. Se ha planteado la hipótesis de que la TH, administrada durante una «ventana crítica» después de la menopausia, podría continuar las acciones cardioprotectoras de las concentraciones premenopáusicas de estrógeno. Sin embargo, cuando la TH se inicia después de este período de ventana (cuando las mujeres pueden ya tener ateroesclerosis subclínica preexisteinte), puede estimular citocinas inflamatorias que predisponen a ruptura de placa ateroesclerótica y desarrollo de CC sintomática[25]. La mayoría (70%) de las mujeres en la WHI correspondían al grupo de edad que podía esperarse que tuviera cambios subclínicos al inicio

del estudio y por tanto tendría menor probabilidad de beneficiarse de la TH.

En segundo lugar, datos del Nurses' Health Study[26] sugieren que las mujeres que comienzan la TH en fecha cercana al inicio de la menopausia tienen un riesgo significativamente menor (30%) de CC.

En tercer lugar, un meta-análisis[26] demostró un decremento del 32% en la CC en mujeres posmenopáusicas más jóvenes. Aunque se informó un incremento inicial en la incidencia de CC durante el primer año en mujeres posmenopáusicas de mayor edad (aquellas que comenzaron la TH después de los 60 años), hubo una menor incidencia después de 2 años. Aún se debate acerca de si la presencia de la progestina diaria contribuyó a los niveles mayores de CC en el grupo sometido a TCCEP comparado con el grupo que recibió TE.

Al parecer el aumento en el riesgo de tromboembolia venosa se relaciona de manera consistente con el empleo de TH. El riesgo absoluto es bajo, parece ser máximo en los 2 primeros años de TH y declina después. Las mujeres con antecedente de tromboembolia venosa o con predisposición a la formación de coágulos por defectos de la coagulación (como insuficiencia del factor V Leiden) por lo general reciben el consejo de evitar la TH.

Riesgo de cáncer mamario. Desde hace mucho tiempo, el vínculo con cáncer mamario ha sido la otra área de preocupación acerca de la TH. En estudios en que se informan riesgos estimados de cáncer mamario relacionado con TH, la mayoría de los intervalos de confianza cruzan el riesgo relativo de 1 y por lo tanto no son estadísticamente significativos[27]. La WHI contribuyó a la preocupación por cáncer mamario al informar un 26% de incremento en el riesgo de cáncer mamario invasor en las mujeres sometidas a TCCEP[28]. Los resultados de un estudio de seguimiento de la WHI a 3 años revelan que el riesgo de cáncer mamario de mujeres que suspendieron el TCCEP mantuvieron una tasa similar a la observada durante la intervención[22]. La TH sola no incrementó el riesgo de cáncer mamario en la WHI, pero al parecer sí elevó la necesidad de mamografías de seguimiento adicionales debido al incremento de la densidad mamaria en mujeres que utilizan TH con estrógeno[29].

Una actualización del Nurses' Health Study no demostró aumento del riesgo de cáncer mamario invasor a causa de TH con estrógeno hasta los 20 años de empleo[30]. En contraste, otro estudio europeo extenso convocó a más de un millón de mujeres de 50 a 64 años y analizó al 80% que eran posmenopáusicas en cuanto a incidencia de cáncer de mama (seguimiento

promedio de 2,6 años) y mortalidad (seguimiento promedio de 4,1 años). Alrededor de la mitad de las mujeres habían empleado THT en algún momento. Los resultados de este estudio observacional revelaron mayor riesgo entre las usuarias actuales de TH. El aumento más grande en el riesgo se relacionó con TCCEP, fue ligeramente menor con TE, declinó después de suspender y volvió al valor de referencia en el transcurso de 5 años.[31]

En la actualidad se postula que estos estudios de hecho podrían constituir investigaciones sobre detección más que estudios sobre incidencia, porque se sabe que el cuerpo puede albergar células de cáncer mamario 8 a 10 años antes de que sea posible detectar el trastorno por cualquier método disponible a la fecha. El estrógeno puede acelerar la proliferación de estas células hasta un punto en que es posible detectar el cáncer, lo cual podría explicar por qué algunos estudios muestran correlación positiva entre estrógeno y cáncer mamario pero no así otros. En este caso, la mayor detección del trastorno de hecho podría ser un resultado positivo, porque se le descubre cuando aún es curable. En la actualidad no hay pruebas suficientes para apoyar que el estrógeno sea la causa (el iniciador) del cáncer mamario[32, 33]. De hecho, los estudios efectuados para determinar si mujeres con antecedente de cáncer mamario que experimentaron algunos de los síntomas agravantes de la menopausia podrían recibir TH sin riesgo no han obtenido respuestas claras[34]. Algunos médicos consideran que si la mujer está consciente de los riesgos de cáncer mamario u otros problemas de salud que pueden resultar de la TH y desea erradicar los síntomas de la menopausia, deben estar en posibilidad de recibir la TH[34]. De este modo, un enfoque más razonable podría incluir la identificación de factores predisponentes para cáncer mamario y la búsqueda de mejores métodos para la detección temprana. Esto ayudaría a las mujeres a valorar su propia relación riesgobeneficio tomando en cuenta sus circunstancias individuales al decidir acerca de la TH.

Fractura de cadera y otros riesgos. La publicación de los datos de los otros 2 ensayos clínicos de la WHI (patrones de alimentación bajos en grasa y consumo de complementos de calcio y vitamina D) ha desafiado la «sabiduría convencional» en otras áreas. Se demostró que el consumo de calcio (1 000 mg/día) más vitamina D (200 UI/día) inducía una mejora pequeña pero significativa en la densidad ósea de la cadera, pero no reducía el riesgo de fracturas de cadera[35]. El Institute of Medicine (2010) recomienda que todos los adultos tomen 600 UI/día para mantener huesos sanos, pero no ha sido capaz de establecer relaciones causales entre el consumo de vitamina D y ningún

otro efecto en la salud[36].

Análisis final: recomendaciones actuales para la TH. Aunque la edad promedio de la menopausia no ha cambiado en grado sustancial desde 1900, la expectativa de vida ha aumentado de manera impresionante. En la actualidad, la mujer promedio vive casi un tercio de su vida después de la menopausia. El día de hoy, ésta representa sólo el final de la capacidad reproductora. Está bien demostrada la participación del estrógeno en muchas otras funciones corporales, pero su reposición después de que los ovarios dejan de producirlo se ha convertido en un tema muy controvertido. Aunque la U.S. Preventive Services Task Force desaconseja el empleo sistemático de la TH para prevenir trastornos crónicos en general[37], los planteamientos de North American Menopause Society (NAMS)[38], American Society for Reproductive Medicine (ASRM)[39], American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)[40] y National Institutes of Health (NIH) State-of-the-Science Conference Statement on Management of Menopause-Related Symptoms[41] indican que el estrógeno es el tratamiento con eficacia más consistente para los síntomas de la menopausia. Al parecer es menos probable que la TH en mujeres más jóvenes que experimentaron la menopausia en fecha más reciente cause los riesgos elevados que se informan en la WHI y el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), los cuales estudiaron de manera predominante mujeres asintomáticas mayores que en promedio habían comenzado la menopausia 10 años antes o más.

Las recomendaciones actuales para HT, a la luz de los resultados de la WHI y otros ensayos clínicos, son como sigue:

- Evitar la TH para prevención primaria o secundaria de CC.
- Establecer un perfil de riesgo individual para cada mujer que contemple la TH y proporcionar información sobre los riesgos conocidos.
- Utilizar TH sólo en mujeres que requieren alivio de los síntomas menopáusicos que afectan la calidad de vida.
- Considerar dosis menores que las estándares y vías de administración alternas.
- Limitar el empleo de la TH a la menor duración que sea consistente con las metas, los beneficios y los riesgos del tratamiento para cada mujer.
- Considerar tratamientos alternos si la mujer no es sintomática, debido a los posibles riesgos relacionados con los productos de TH aprobados por la FDA para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica[41].

Debido a los resultados contradictorios de la WHI, ha aumentado el interés por métodos alternos para tratar los síntomas posmenopáusicos, de manera específica los síntomas vasomotores. Se han estudiado sustancias «naturales» derivadas de aceites vegetales con estructura similar a la propia de las hormonas esteroideas humanas[38] y los «fitoestrógenos», sustancias que existen en la naturaleza con propiedades parecidas a las de los estrógenos, como las isoflavonas (soya, trébol rojo), con distintos resultados. SSRI, gabapentina y clonidina se han estudiado para la prevención de los bochornos, con ventaja sobre el placebo en ensayos controlados aleatorizados[19]. El consumo de productos botánicos y farmacéuticos para tratar los síntomas de la menopausia es otra opción con que cuentan las mujeres y sus médicos. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar mejor su eficacia.

EN RESUMEN

Entre la menarca y la menopausia, el aparato reproductor femenino experimenta cambios cíclicos denominados *ciclo menstrual*. El ciclo menstrual normal es resultado de complejas interacciones entre el hipotálamo, que produce HLGn; la adenohipófisis, que sintetiza y libera HEF, HL y prolactina; los ovarios, que sintetizan y liberan estrógenos, progesterona y andrógenos; y tejidos blanco, como endometrio y mucosa vaginal. Aunque cada componente es

esencial para el funcionamiento normal, las hormonas ováricas son en gran medida responsables de controlar los cambios cíclicos y la duración del ciclo menstrual. Los estrógenos son necesarios para la maduración física normal de la mujer, el crecimiento de los folículos ováricos, la generación de un entorno favorable para fecundación e implantación del óvulo y la promoción del desarrollo del endometrio en caso de embarazo. Los estrógenos también tienen varios efectos extragenitales, como impedir la resorción ósea y regular la composición de las lipoproteínas transportadoras de colesterol (LAD y LBD) en la sangre. Algunas funciones de la progesterona son desarrollo glandular del tejido lobular y alveolar de las mamas, desarrollo glandular cíclico del endometrio, y mantenimiento del embarazo. Los andrógenos contribuyen a la distribución del vello en la mujer y pueden tener

importantes efectos metabólicos.

La *menopausia* es el cese de los ciclos menstruales. A nivel global, una mujer puede experimentar inestabilidad vasomotora significativa y «bochornos» a causa del decremento de estrógenos y el incremento relativo de otras hormonas, como HEF, HL, HLGn, deshidroepiandrosterona y androstenodiona. Entre los efectos a largo plazo de la privación de estrógeno están osteoporosis por desequilibrio en la remodelación ósea (es decir, la resorción ocurre a un ritmo más rápido que la formación de hueso) y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (se acelera la ateroesclerosis), que es la principal causa de muerte en mujeres después de la menopausia. La TH, que se consideró como un tratamiento de reemplazo hormonal para mujeres posmenopáusicas a finales del siglo xx, se encuentra bajo escrutinio a consecuencia del estudio WHI, el cual indica que el TCCEP (tratamiento

continuo combinado de estrógeno y progestina) podría incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama. En el momento actual, se considera que debe emprenderse la valoración cuidadosa de los antecedentes individuales de la mujer y luego realizarse un análisis individual de riesgos y beneficios que pondere los factores de riesgo contra los síntomas. En el caso de mujeres que se someten a TH, se prefiere una dosis baja por un tiempo breve al principio de la menopausia.



MAMAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la influencia de las hormones en el desarrollo mamario.
- Caracterizar los cambios que ocurren en la estructura mamaria con el embarazo y la lactación.

Aunque están anatómicamente separadas, las mamas guardan relación funcional con el aparato reproductor femenino porque reaccionan a los cambios cíclicos en las hormonas sexuales y producen leche para la alimentación del lactante. Las mamas también son importantes por su función sexual y su contribución a la estética corporal. El cáncer mamario representa la neoplasia más común en mujeres en Estados Unidos. La alta tasa de cáncer mamario ha atraído aún mayor atención hacia la importancia de la salud de las

mamas durante todo el lapso de vida.

Estructura y función

Las mamas, o tejido mamario, se localizan entre las costillas terceras y séptimas en la pared torácica anterior y son sostenidas por los músculos pectorales y la aponeurosis superficial[6]. Son estructuras glandulares especializadas con un abundante suministro nervioso, vascular y linfático compartido (figura 53-8). Lo que comúnmente se llama «mamas» son 2 partes de una sola mama anatómica. Esta naturaleza contigua del tejido mamario es importante para la salud y la enfermedad. Tanto varones como mujeres nacen con tejido mamario rudimentario, con los conductos recubiertos de epitelio. En las mujeres, la liberación hipofisaria de HEF, HL y prolactina en la pubertad estimula los ovarios para producir y liberar estrógeno. Este estrógeno estimula el crecimiento y la proliferación del sistema de conductillos. Con el inicio de los ciclos ovulatorios, la liberación de progesterona estimula el crecimiento y desarrollo de conductillos y epitelio secretor alveolar. Hacia la adolescencia, las mamas han adquirido los patrones de acumulación de grasa y el contorno característicos.

Desde el punto de vista estructural, la mama consta de grasa, tejido conectivo fibroso y tejido glandular.[6] El tejido conectivo fibroso superficial está unido a la piel, un hecho que es importante en la observación visual del movimiento de la piel sobre la mama durante el autoexamen de mamas. La masa mamaria es sostenida por la aponeurosis de los músculos pectorales mayores y menores y por el tejido conectivo fibroso de la mama. Los ligamentos de tejido fibroso, llamados *ligamentos de Cooper*, se extienden desde los límites externos de la mama hasta la zona del pezón de manera radial, como los rayos de una rueda (figura 53-9). Estos ligamentos dan aún más soporte a las mamas y forman tabiques que dividen la mama en unos 20 lóbulos[6]. Cada lóbulo consiste en racimos—alvéolos o glándulas—interconectados por conductos. Los alvéolos están recubiertos de células secretorias capaces de producir leche u otras secreciones bajo las condiciones hormonales adecuadas (figura 53-9). La vía de descenso de la leche y las otras secreciones mamarias va de los alvéolos a los conductos, el conducto intralobular, el conducto y depósito galactóforos y al pezón[6]. La leche es el resultado de complejos cambios hormonales relacionados con el embarazo. Durante el ciclo menstrual se produce y reabsorbe líquido. Las mamas reaccionan a los cambios recurrentes en el ciclo menstrual con plenitud y

malestar.

El pezón está formado por tejido epitelial, glandular, eréctil y nervioso. El tejido areolar rodea el pezón y se reconoce como la piel lisa más oscura entre el pezón y la mama. Los pequeños cúmulos o proyecciones en la superficie areolar, llamados *tubérculos de Montgomery*, son glándulas sebáceas que mantienen la zona del pezón suave y elástica. En la pubertad y durante el embarazo, el aumento de las concentraciones de estrógeno y progesterona hacen que areola y pezón se hagan más oscuros y prominentes, y que las glándulas de Montgomery sean más activas[19]. El tejido eréctil del pezón reacciona a estímulos psicológicos y táctiles, que es lo que contribuye al cometido sexual de las mamas.

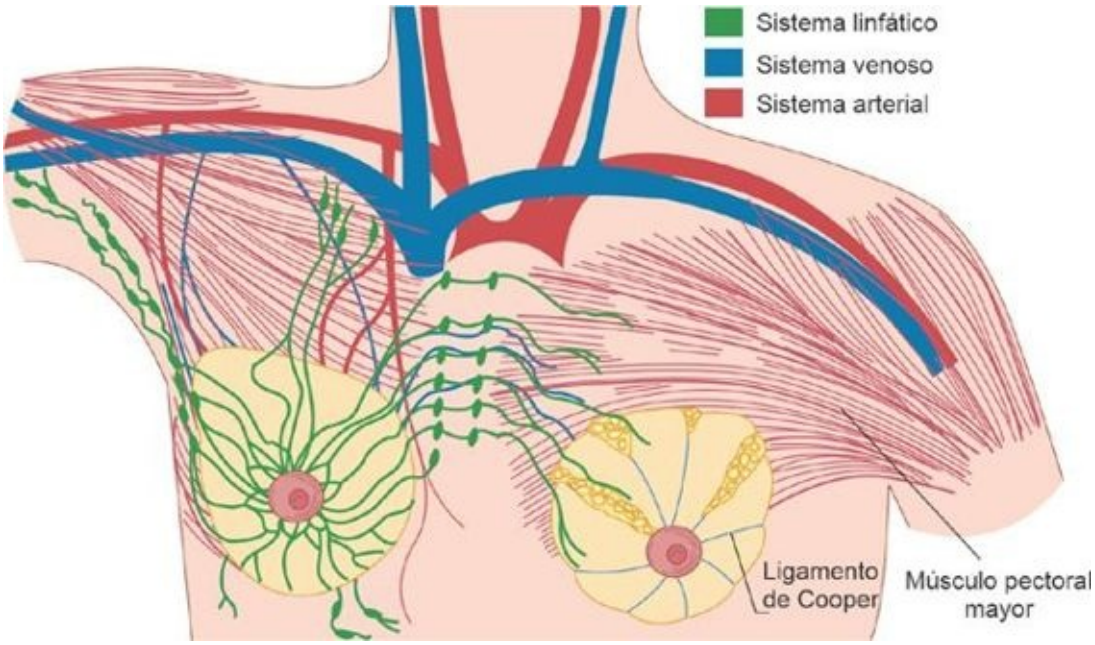


FIGURA 53-8 • Las mamas; obsérvense los suministros vascular y linfático compartidos y los músculos pectorales.

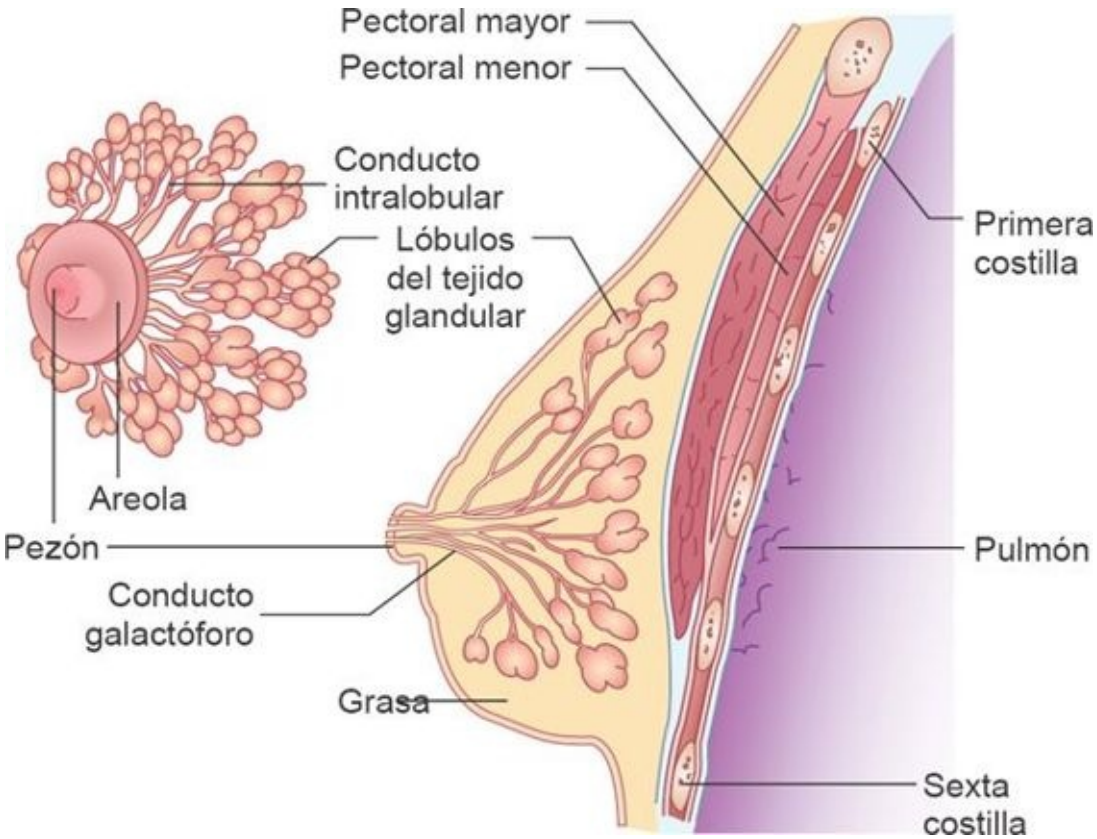


FIGURA 53-9 • La mama; obsérvense el tejido glandular y los conductos de las glándulas mamarias.

Existen muchas variaciones individuales en tamaño y forma de las mamas. Forma y textura varían con los factores hormonales, genéticos, nutricionales y endocrinos y con tono muscular, edad y embarazo. Un conjunto bien desarrollado de músculos pectorales soporta la masa mamaria más arriba en la pared torácica. La postura deficiente, el peso corporal excesivo y la falta de soporte pueden hacer que las mamas desciendan.

PUNTOS CLAVE

MAMAS

- Su estructura y funcionamiento son afectados por los cambios hormonales durante toda la vida de una mujer, por ejemplo, durante embarazo y lactación.

Cambios que ocurren durante embarazo y lactación

Durante el embarazo, el aumento en las concentraciones de estrógeno y progesterona Modifican en gran medida las mamas. El estrógeno estimula un aumento en la vascularidad mamaria y el crecimiento de las estructuras de conducción, lo que ocasiona «pesantez» de las mamas. La progesterona causa notables formación y crecimiento de las estructuras alveolares. El epitelio alveolar asume un estado secretor como preparativo para la lactación. Se piensa que los cambios celulares que ocurren en el recubrimiento alveolar Modifican la susceptibilidad de estas células a los cambios mediados por estrógeno más tarde en la vida.

Durante la lactación, la leche es secretada por células alveolares, que están bajo la influencia de la hormona adenohipofisaria prolactina. La expulsión de la leche desde el sistema de conductillos ocurre en respuesta a la liberación de oxitocina desde la neurohipófisis. La succión del lactante constituye el estímulo para la expulsión; inicia un mecanismo de realimentación al hipotálamo, que estimula la liberación de oxitocina por la neurohipófisis. La oxitocina induce la contracción de las células mioepiteliales que recubren los alvéolos y la expulsión de la leche hacia el sistema de conductos[6]. Una mujer puede experimentar escurrimiento mamario por 3 meses a un año después del cese de la lactancia, mientras el tejido de las mamas y las hormonas vuelven al estado no lactante. La estimulación intensa de las mamas con o sin embarazo también puede causar escurrimiento mamario.

Es importante apegarse a directrices de seguridad en cuanto al consumo de fármacos, incluida la dosificación óptima, cuando una mujer está embarazada o en lactación, porque muchos medicamentos cruzan la placenta e ingresan en la leche[42]. Existe controversia acerca de la dosis más adecuada de vitamina D para las embarazadas. Las mujeres gestantes y en lactación deben apegarse a las directrices actuales acerca del estado materno de vitamina D, a fin de prevenir efectos adversos en la madre y el feto, ya que la dosis de vitamina D debe individualizarse para cada embarazada[43].

EN RESUMEN

La mama es una estructura

compleja con tamaño, consistencia y composición variables. Aunque están anatómicamente separadas del aparato genitourinario femenino, las mamas se relacionan funcionalmente con él porque reaccionan a los cambios cíclicos en las hormonas sexuales y producen leche para la nutrición del lactante.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Diabetes mellitus y tratamiento con antibióticos de amplio espectro elevan el riesgo de infecciones vaginales.
   A. Explique el modo en que esos 2 factores cambian la ecología vaginal, incrementando loa susceptibilidad a la infección.
2. La mayoría de los anticonceptivos orales contienen dosis bajas de estrógeno y progestina para impedir la concepción.
   A Utilice la figura 53-4 para explicar el modo en que esos fármacos orales impiden ovulación y embarazo.

Referencias

1. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Linhares I. M., Summero P. R., Larsen B., et al. (2011). Contemporary perspective on vaginal pH and lactobacilli. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 204(2), 120.
3. Harner B. L., Gibson M. V. (2011). Vaginitis: Diagnosis and treatment. *American Family Physician* 83(97), 807–815.
4. Orshan S. (2008). *Maternal, newborn and women's health nursing: Comprehensive care across the lifespan*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Hess R., Austin R. M., Dillon S., et al. (2008). Vaginal maturation index self sample collection in mid-life women: Acceptability and correlation with physician collected sample. *Menopause* 15(4 Pt 1), 726–729.
6. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form, human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Gorroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of*

the adult patient. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Golden N. H., Jacobson M. S., Sterling W. M., et al. (2008). Treatment goal weight in adolescent with anorexia nervosa: Use of BMI percentiles. *International Journal of Eating Disorders* 41(4), 301–306.
9. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
10. Yang X. -P., Reckelhoff J. F. (2011). Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 20(2), 133–138.
11. Kallen A. N., Pal L. (2011). Cardiovascular disease and ovarian function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 23(4), 258–267.
12. Johnston S. L. (2011). Healing options-estrogen: Neuroprotection for spinal cord injury. *Paraplegia News* 65(4), 23–25.
13. Rocca W. A., Bower J. H., Maraganore M. D., et al. (2007). Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy. *Neurology* 69(11), 1074–1083.
14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 81, 19–25.
15. Kass-Wolff J. H., Fisher J. E. (2011). Menopause and the hormone controversy: Clarification or confusion? *Nurse Practitioner* 36(7), 22–30.
16. Carroll N. (2010). A review of transdermal nonpatch estrogen therapy for the management of menopausal symptoms. *Journal of Women's Health* 19(1), 47–55.
17. Nelson H. D. (2008). Menopause. *Lancet* 371, 760–770.
18. Grodstein F., Manson J. E., Colditz G. A., et al. (2000). A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine* 133, 933–941.
19. Fritz M. A., Speroff L. (2010). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
20. Writing Group for the WHI Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the WHI randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 288, 321–333.
21. Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R., et al. (2004). The effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The WHI randomized control trail. *Journal of the American Medical Association* 291, 1702–1712.
22. Heiss G., Wallace R., Anderson G. L. (2008). Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *Journal of the American Medical Association* 299(9), 1036–1044.
23. Hsia J., Langer R. D., Manson J. E., et al. (2006). Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine* 166, 357–365.
24. Manson J. E., Hsia J., Johnson K. C., et al. (2003). Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 349, 523–534.
25. Karas R. H., Clarkson T. B. (2003). Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: Timing is everything. *Menopausal Medicine* 10, 8–12.
26. Salpeter S. R., Walsh J. M. E., Greyber E., et al. (2006). Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: A meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine* 21, 363–366.
27. Speroff L. (2000). Postmenopausal estrogen-progestin therapy and breast cancer: A clinical response to an epidemiologic report. *Contemporary Obstetrics and Gynecology* 3, 103–121.
28. Grady D., Yaffe K., Kristof M., et al. (2002). Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *American Journal of Medicine* 113, 543–548.
29. Stefaniak M. L., Anderson G. L., Margolis K. L., et al. (2006). Effects of conjugated equine estrogens

on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *Journal of the American Medical Association* 195, 1647–1657.
30. Chen W. Y., Manson J. E., Hankinson S. E., et al. (2006). Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Archives of Internal Medicine* 166, 1027–1032.
31. Beral V. (2003). Current combined HRT use doubles risk of breast cancer. *Lancet* 362, 419–427.
32. Shapiro S., Farmer R. D. T., Seaman H., et al. (2011). Does hormonal replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part1: The collaborative reanalysis. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 37(2), 103–109.
33. Farhat G. N., Walker L., Buist D. S., et al. (2010). Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in relation to the decline in hormone therapy use. *Journal of Clinical Oncology* 28(35), 5140–5146.
34. Liotta M., Escobar P. F. (2011). Hormone replacement after breast cancer: Is it safe? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 54(1), 173–179.
35. Thacher T., Clarke B. L. (2011). Vitamin d insufficiency. *Mayo Clinic Proceeding* 86(1), 50–60.
36. Institute of Medicine. (2010). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. [Online]. Available: http://www.iom.edu/reports/2010/dietary-references-intakes-for-calcium-and-vitaminD.aspx. Accessed August 15, 2011.
37. U.S. Preventive Services Task Force. (2005). Hormone replacement therapy for the prevention. [Online]. Available: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspspmho.htm. Accessed August 15, 2011.
38. North American Menopause Society. (2010). Estrogen and progesterone use in post menopausal women. [Online]. Available: http://www.menopause.org/aboutmeno/consensus.aspx. Accessed August 15, 2011.
39. American Society of Reproductive Medicine Practice Committee as implemented at Fletcher Allen Healthcare in Vermont. (2010). Hormone replacement therapy. [Online]. Available: http://www.fletcherallen.org/health_information/?id=hw228619. Accessed August 15, 2011.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2004 and revised 2011). Frequently asked questions about hormone therapy: New recommendations based on ACOG's Task Force Report on Hormone Therapy. [Online]. Available: http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr10-01-04.cfm. Accessed August 15, 2011.
41. Institutes of Health State-of-the-Science Conference. (2005). National Institutes of Health State-of-the-Science Consensus Statement: Management of menopause-related symptoms. [Online]. Available: http://consensus.nih.gov/2005/menopause.htm. Accessed August 15, 2011.
42. Mehta N., Larson L. (2011). Pharmacotherapy in pregnancy and lactation. *Clinics in Chest Medicine* 32(1), 43–52.
43. Robbins J., Jeffries D., Roubidoux M., et al. (2011). Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *American Journal of Roentgenology* 196(3), 716–722.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del aparato reproductor femenino

54

Lisa Grossman

TRASTORNOS DE LOS GENITALES EXTERNOS Y DE LA VAGINA
- Trastornos de los genitales externos
  - *Quiste y absceso de la glándula de Bartolino*
  - *Trastornos epiteliales no neoplásicos*
  - *Vulvodinia*
  - *Cáncer de vulva*
- Trastornos de la vagina
  - *Vaginitis*
  - *Cáncer vaginal*

TRASTORNOS DEL CUELLO UTERINO Y ÚTERO
- Trastornos del cuello uterino
  - *Uterocervicitis y pólipos cervicouterinos*
  - *Cáncer del cuello uterino*
- Trastornos del útero
  - *Endometritis*
  - *Endometriosis*
  - *Adenomiosis*
  - *Cáncer endometrial*
  - *Leiomiomas*

TRASTORNOS DE LAS TROMPAS DE FALOPIO Y LOS OVARIOS
Enfermedad inflamatoria pélvica
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Embarazo ectópico
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Cáncer de la trompa de Falopio
Quistes y tumores ováricos
Quistes ováricos
Poliquistosis ovárica
Tumores ováricos benignos y funcionales/con actividad endocrina
Cáncer ovárico
TRASTORNOS DEL SOPORTE PÉLVICO Y LA POSICIÓN DEL ÚTERO
Trastornos del soporte pélvico
Cistocele
Rectocele y enterocele
Prolapso uterino
Tratamiento de los trastornos del soporte pélvico
Variaciones en la posición del útero
TRASTORNOS MENSTRUALES
Ciclos menstruales disfuncionales
Etiología y patogénesis
Tratamiento
Amenorrea
Etiología
Diagnóstico y tratamiento
Dismenorrea
Síndromes premenstruales
Etiología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
TRASTORNOS DE LAS MAMAS
Galactorrea
Mastitis
Trastornos de los conductos
Fibroadenoma y cambios fibroquísticos
Cáncer mamario

Factores de riesgo
Detección
Diagnóstico y clasificación
Tratamiento
Enfermedad de Paget
ESTERILIDAD
Factores masculinos
Factores femeninos
Disfunción ovulatoria
Problemas del moco cervicouterino
Defectos de la cavidad uterina
Factores tubarios
Tecnologías de reproducción asistida

Los trastornos del aparato genitourinario femenino tienen efectos generalizados en el funcionamiento físico y psicológico, incluidos el estado de salud general, la sexualidad y el potencial reproductor. Las estructuras reproductoras se ubican cerca de otras estructuras pélvicas, en particular las del aparato urinario, y los trastornos del aparato reproductor pueden afectar la micción. Este capítulo se concentra en infección e inflamación, trastornos benignos y neoplasias (benignas y malignas) de las estructuras reproductoras femeninas; trastornos del soporte pélvico y la posición del útero; y alteraciones de la menstruación. También se incluye un panorama general de la esterilidad.

TRASTORNOS DE LOS GENITALES EXTERNOS Y LA VAGINA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Discutir las anomalías relacionadas con quiste de Bartolino, trastornos epiteliales no neoplásicos, vulvodinia y cáncer de vulva.
- Describir los factores que predisponen a infecciones vaginales y los métodos usados para prevenir y tratar estas infecciones.

Trastornos de los genitales externos

Las enfermedades de los genitales externos son similares a las que afectan la piel cabelluda en otras partes del cuerpo. La mayoría de los quistes, nevos y neoplasias malignas cutáneas pueden ocurrir en la piel de los genitales externos así como en la piel de otras partes de la superficie corporal. La vulva (formada por monte de Venus, labios mayores y menores, clítoris y vestíbulo) es particularmente propensa a infecciones de la piel porque de manera constante está expuesta a secreciones y humedad. La vulvitis inespecífica es en especial común en mujeres con diabetes, nefropatía crónica, discrasias sanguíneas y desnutrición.

Quiste y absceso de la glándula de Bartolino

Un quiste de la glándula de Bartolino en un saco lleno de líquido que resulta de la oclusión del sistema de conductos de la glándula de Bartolino (figura 54-1)[1]. Si el quiste se infecta, puede producirse un absceso en la glándula; las causas comunes son infecciones por estafilococos, clamidia y anaeróbicos[1, 2].

Los síntomas agudos suelen deberse a la infección y entre ellos se encuentran dolor, sensibilidad y dispareunia. El tratamiento de los quistes sintomáticos consiste en la administración de antibióticos apropiados, aplicación local de calor húmedo e incisión y drenaje. Puede insertarse una sonda de Word para continuar drenando el quiste por algunas semanas. Los quistes que recurren con frecuencia y son lo suficientemente grandes para bloquear el introito pueden requerir cirugía. Dado que las glándulas de Bartolino suelen encogerse durante la menopausia, una masa vulvar que crece en mujeres posmenopáusicas es sospechosa y debe evaluarse en busca de cáncer.

Trastornos epiteliales no neoplásicos

El término *trastornos epiteliales no neoplásicos* se refiere a cambios atróficos e hiperplásicos no malignos de la piel y la mucosa vulvar que pueden ocurrir a cualquier edad y avanzar a cáncer. Con base en las características clínicas e histológicas, las lesiones pueden categorizarse como liquen simple crónico, liquen escleroso o liquen plano[3]. Estas lesiones precursoras pueden avanzar a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) diferenciada o NIV simple[1]. Hay pruebas de que la NIV, el carcinoma escamocelular invasor y el liquen escleroso tienen exactamente la misma mutación en el gen *p53*[1]. El carcinoma vulvar es raro[1].

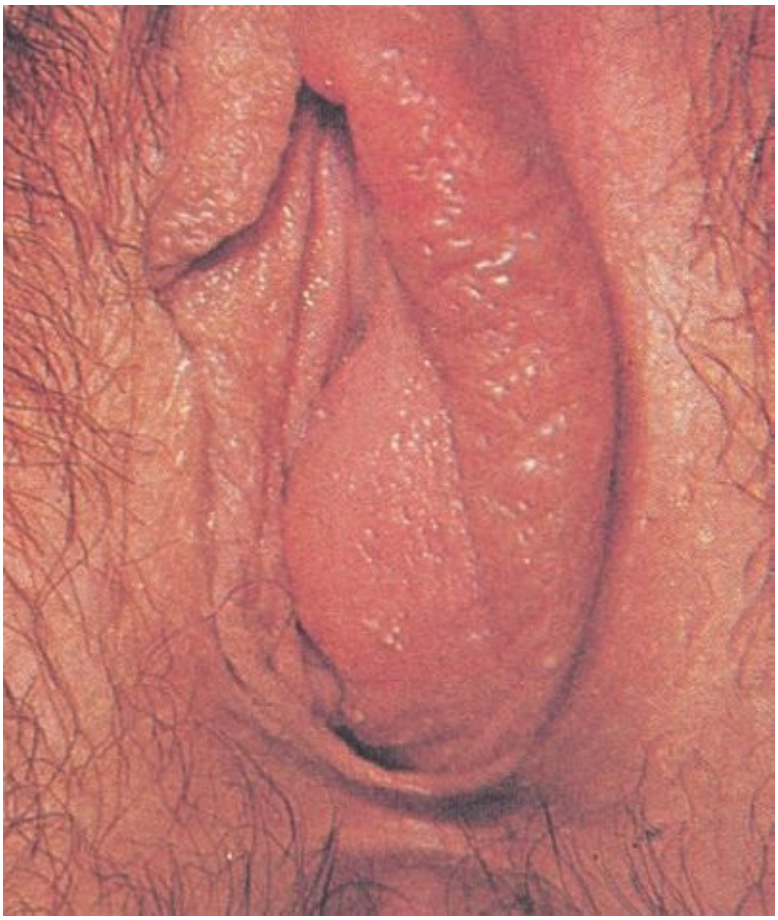


FIGURA 54-1 • Quiste de la glándula de Bartolino. Esta lesión de 4 cm se localiza a la derecha y en sentido posterior al introito vaginal (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 854). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El *liquen simple crónico* se presenta como placas blancas grisáceas engrosadas con superficie irregular. Se supone que es una reacción de la piel genital a algún tipo de irritante y este diagnóstico sólo se aplica cuando se ha descartado infección por el virus del papiloma humano (VPH), infecciones micóticas y otras afecciones causales conocidas. El prurito vulvar es la molestia de presentación más común. El tratamiento se encamina a reducir la comezón y a prevenir la ulterior irritación de la piel.

El *liquen escleroso* es una enfermedad inflamatoria de la vulva caracterizada por zonas en forma de placa que pueden avanzar a adelgazamiento del epitelio («piel apergaminada») con zonas focales de equimosis y ulceración superficial por rascado[3]. Son comunes atrofia y contractura del tejido vulvar con ulterior estenosis del introito cuando este trastorno se hace crónico. A menudo hay prurito y dispareunia. El trastorno

evoluciona de manera insidiosa y conlleva un alto riesgo de cáncer vulvar[1, 3]. El liquen escleroso también se vincula con trastornos autoinmunes como tiroiditis y vitiligo[1]. Las medidas de tratamiento actuales favorecen el empleo de corticoesteroides tópicos potentes[3]. El trastorno recurre con frecuencia y tal vez se requiera tratamiento de mantenimiento de por vida. Las zonas de hiperplasia que se forman en el campo del liquen escleroso pueden ser sitios de transformación maligna y ameritan el seguimiento cercano y tal vez biopsia.

Se piensa que el liquen plano tiene un componente autoinmune y se ve más raramente[3]. Hay 3 tipos de liquen plano: erosivo (el más común), papuloescamoso e hipertrófico[3]. El tratamiento suele ser un esteroide tópico suave.

Vulvodinia

La vulvodinia es un trastorno de dolor crónico multifactorial[4] antes llamado *síndrome de dolor vulvar* o *síndrome de ardor vulvar*. La International Society for the Study of Vulvovaginal Disorders (ISSVD) la define como un trastorno caracterizado por irritación vulvar y aspecto de «carne viva» en ausencia de datos visibles relevantes de un trastorno neurológico identificable en clínica[5]. Alrededor del 16% de las mujeres en Estados Unidos han recibido este diagnóstico y muchas más experimentan los síntomas pero nunca se diagnostican[6]. La vulvodinia se clasifica además como localizada o generalizada, y como provocada, no provocada o de origen mixto.

Vulvodinia localizada. La *vulvodinia localizada* o *vestibulodinia*, antes llamada *síndrome de vestibulitis vulvar*, se caracteriza por dolor al principio del coito (dispereunia insercional), sensibilidad puntual localizada cerca de la abertura vaginal y sensibilidad a la colocación de un tampón[7]. El dolor puede ser primario (presente desde el primer contacto) o secundario (después de un período de relaciones sexuales confortables). Se desconoce la etiología, pero el problema puede comenzar como inflamación vulvar crónica o traumatismo[6, 7]. Las fibras nerviosas que inervan el epitelio vestibular pueden tornarse muy sensibles e inducir una reacción anómala de neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Tal vez se requiera vestibulectomía para el alivio de los síntomas cuando el tratamiento médico falla. No hay una etiología específica ni un tratamiento con evidencia sólida de eficacia[8].

Vulvodinia generalizada. La *vulvodinia generalizada* se caracteriza por ardor

intenso generalizado constante que interfiere en las actividades de la vida diaria[8, 9]. No se observan anomalías en la exploración, pero hay hipersensibilidad difusa variable y trastorno de la percepción de tacto ligero. La calidad de este dolor no provocado comparte muchas de las características de otros síndromes de dolor neuropático, en particular el síndrome de dolor regional complejo o neuralgia del pudendo. Aunque se desconoce la causa del dolor neuropático, se ha sugerido que podría deberse a restricciones mioaponeuróticas que afectan los nervios sacros y del piso pélvicos. Se ha demostrado que la rehabilitación de los músculos del piso pélvico asistida por electromiografía de super-ficie es eficaz como tratamiento primario o coadyuvante de los abordajes médicos o quirúrgicos de la vulvodinia generalizada[4, 5].

Se han propuesto muchos inductores de vulvodinia, como infecciones vaginales recurrentes crónicas, irritación química o efectos de fármacos, en especial la utilización prolongada de cremas de esteroides tópicas, los efectos irritantes de concentraciones urinarias elevadas de oxalato de calcio, e insuficiencia de inmunoglobulina A u otros trastornos de la inmunorregulación[4, 5].

Para el diagnóstico diferencial y el tratamiento son esenciales la anamnesis y la valoración física cuidadosas. La *vulvodinia* se diagnostica por exclusión después de descartar como causas de dolor infecciones, como candidosis y herpes genital; trastornos inflamatorios, como liquen simple crónico y liquen escleroso; cáncer vulvar; y enfermedades neurológicas, como neuralgia herpética o compresión de nervio raquídeo.

El tratamiento para este problema crónico y, con frecuencia, debilitante se dirige a dar alivio sintomático, a menudo es a largo plazo y muchas veces debe abordarse desde una perspectiva multidimensional de dolor crónico[4, 5, 7, 8]. Los regímenes pueden incluir antimicóticos vaginales u orales a largo plazo, evitar posibles irritantes, baños de asiento con polvo de hornear, emolientes como vitamina E o aceite vegetal para lubricación, ungüentos anestésicos o con esteroides, crema de capsaicina (analgésico tópico), fisioterapia y cirugía. A menudo se utilizan fármacos orales, incluidos antidepresivos tricíclicos, otros antidepresivos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]), o gabapentina (un antiepiléptico), para tratar el dolor neuropático de la vulvodinia[10]. Dado que este trastorno puede causar tensión en las relaciones sexuales, familiares y laborales, con frecuencia se requiere apoyo psicosocial.

Cáncer de vulva

Las estimaciones de carcinoma de vulva para 2011 en Estados Unidos son de alrededor de 4 340 nuevos casos al año, con 940 muertes predichas[11]. Hay un riesgo vitalicio para las mujeres de 1 en 387 de recibir el diagnóstico de carcinoma vulvar[11]. El cáncer vulvar representa alrededor del 3% de todas las neoplasias malignas genitales que ocurren en mujeres de 60 años de edad o más[1].

En términos de etiología, patogénesis y presentación clínica, el carcinoma vulvar puede dividirse en 2 grupos generales. El primero se relaciona con NIV, una lesión precursora del carcinoma escamocelular. Al parecer del 33% al 50% de los casos de NIV son causados por el potencial promotor de cáncer de determinadas cepas (subtipo 16) del VPH que se transmiten sexualmente o se relacionan con el tipo de cáncer vulvar que se observa en mujeres más jóvenes (es decir, de menos de 40 años)[1]. Las lesiones por NIV pueden asumir muchas formas. Pueden ser únicas o multicéntricas, maculares o papulares, rojas o blancas y en forma de placa. En el microscopio, la NIV se observa como un proceso proliferativo, caracterizado por células epiteliales con núcleo atípico, incremento de la mitosis y falta de diferenciación superficial. El riesgo de avance a cáncer invasor aumenta en mujeres mayores y en las que tienen inmunosupresión.

La segunda forma de cáncer vulvar, que se observa más a menudo en mujeres mayores, por lo general es precedida por trastornos vulvares no neoplásicos como irritación vulvar crónica o liquen escleroso. La etiología de este grupo de cánceres vulvares es incierta, pero no suele relacionarse con VPH. Los cambios neoplásicos pueden originarse de lesiones de liquen escleroso o hiperplasia, lo que lleva directamente a cáncer[3].

La lesión inicial del carcinoma escamocelular vulvar puede verse como un engrosamiento poco notable de la piel, una pequeña zona elevada o abultamiento, o una ulceración que no cicatriza. Puede ser única o múltiple y variar en color de blanco a rojo o negro aterciopelados[12]. A veces, las lesiones parecen eccema o dermatitis, y producen pocos síntomas aparte de prurito, molestia local y exudación. Es posible la infección secundaria, que causa dolor y malestar. La lesión maligna se propaga de manera gradual y superficial, o como un surco profundo que afecta todo un lado de un labio. Dado que hay muchos canales linfáticos alrededor de la vulva, el cáncer metastatiza libremente a los ganglios linfáticos regionales. El sitio de propagación más común son los ganglios inguinales superficiales y después los femorales, inguinales y pélvicos profundos[13]. El sistema creado por la

International Federation of Gynecology and Obstetrics en 2009 clasifica el cáncer vulvar en 4 etapas basadas en el sitio de propagación[14].

El diagnóstico temprano es importante para el tratamiento del carcinoma vulvar. Dado que las lesiones malignas pueden variar en aspecto y es común que se confundan con otras afecciones, a menudo se demoran la biopsia y el tratamiento. Éste consiste principalmente en una escisión quirúrgica amplia de la lesión en caso de cáncer no invasor y escisión radical o vulvectomía con resección de ganglios en caso de cáncer invasor. Se recomienda la radiación inguinal y pélvica postoperatoria cuando están afectados los ganglios linfáticos inguinales.

Trastornos de la vagina

La ecología vaginal normal depende del delicado equilibrio de hormonas y flora bacteriana. Las concentraciones normales de estrógeno mantienen un grueso epitelio escamoso protector que contiene glucógeno. La flora vaginal consiste en diversas bacterias, la mayoría del género *Lactobacillus*, que metabolizan glucógeno, y en el proceso producen el ácido láctico que normalmente mantiene el pH vaginal de 3,8 a 4,5[9]. La alteración de estas condiciones ambientales, por ejemplo, los cambios en la flora normal a causa del consumo de antibióticos, predisponen a infección.

Vaginitis

La vaginitis es una inflamación de la vagina que se caracteriza por secreción vaginal y ardor, prurito, enrojecimiento y tumefacción de los tejidos vaginales. Es frecuente el dolor al orinar y en el coito. Irritantes químicos, cuerpos extraños o agentes infecciosos pueden provocar vaginitis. Las causas de vaginitis difieren en los distintos grupos de edad. En niñas que aún no tienen la menarca, la mayoría de las infecciones vaginales tienen causas inespecíficas, como higiene deficiente, parásitos intestinales o cuerpos extraños. *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* y vaginosis bacteriana son las causas más comunes de vaginitis en los años reproductores, y algunos de esos microorganismos pueden transmitirse sexualmente[1]. En mujeres posmenopáusicas, la vaginitis atrófica es la forma más común. Ésta es una inflamación de la vagina que ocurre después de la menopausia o la extirpación de los ovarios (con el resultado de insuficiencia de estrógeno). La insuficiencia de estrógeno da por resultado la falta de crecimiento regenerativo del epitelio vaginal, lo que a su vez hace estos tejidos más

susceptibles a infección e irritación. Estos cambios ocasionan decremento de la flora vaginal y, en consecuencia, las secreciones vaginales se hacen menos ácidas. Entre los síntomas de vaginitis atrófica están prurito, ardor y dispareunia. A veces es posible revertir síntomas extremosos con la aplicación local de crema de estrógenos.

Normalmente todas las mujeres experimentan secreción vaginal durante el ciclo menstrual, pero ello no debe causar ardor o prurito ni producir un olor desagradable. Estos síntomas sugieren inflamación o infección. Dado que son comunes a los diferentes tipos de vaginitis, la identificación precisa del microorganismo es esencial para el tratamiento adecuado. Una anamnesis cuidadosa debe incluir información sobre enfermedades sistémicas, consumo de fármacos (como antibióticos) que favorecen la proliferación de levaduras, hábitos alimentarios, estrés y otros factores que alteran la resistencia del tejido vaginal a las infecciones. Por lo general, se realiza una exploración física para evaluar la naturaleza de la secreción y sus efectos en las estructuras genitales. El examen al microscopio de un frotis húmedo en solución salina (que se realiza colocando una muestra de moco vaginal en 1 o 2 gotas de solución salina normal) es el principal modo de identificar el microorganismo responsable de la infección[15]. Para identificar candidosis, en el frotis húmedo se puede requerir hidróxido de potasio (KOH) en lugar de solución salina. Utiliza un cultivo cuando el microorganismo no es evidente en la preparación húmeda[15, 16].

La prevención y el tratamiento de las infecciones vaginales dependen de hábitos saludables, diagnóstico y tratamiento precisos de las infecciones en curso. Es importante que las mujeres informen a su médico sobre cualquier problema que experimenten, a fin de que se establezca cuanto antes el diagnóstico. Por desgracia, sólo alrededor del 10% de todas las mujeres consultan a su ginecólogo en caso de vaginitis.

Cáncer vaginal

Los cánceres primarios de la vagina son extremadamente raros, y representan alrededor del 1% de todos los cánceres del aparato reproductor femenino[17, 18]. Como el carcinoma vulvar, el carcinoma de la vagina es en gran medida una enfermedad de mujeres mayores. La mayoría de las pacientes tienen 60 años o más al momento del diagnóstico. La excepción es el adenocarcinoma de células claras relacionado con exposición a dietilestilbestrol (DES) *in utero*, que si bien es raro, aún se ve en las hijas de mujeres que se trataron con DES[1]. Los cánceres vaginales pueden ser el resultado de propagación local de cáncer

cervical, exposición a VPH transmitido sexualmente o, raras veces, irritación local, como ocurre con el empleo prolongado de un pesario.

Los carcinomas escamocelulares comienzan en el epitelio y avanzan en el transcurso de muchos años a partir de lesiones precancerosas llamadas *neoplasia intraepitelial vaginal* (NIEV), del 65% al 80% de las cuales contienen VPH[18]. El síntoma más común de carcinoma vaginal es sangrado anómalo. Otros síntomas son secreción vaginal anómala, una masa palpable o dispareunia. La mayoría de las mujeres con carcinoma vaginal preinvasor son asintomáticas y el cáncer se descubre durante una exploración pélvica de rutina. La proximidad anatómica de la vagina con otras estructuras pélvicas (uretra, vejiga y recto) permite la propagación temprana a estas regiones. Por lo tanto, la mayoría de los cánceres vaginales (alrededor del 80%) se deben a metástasis[1].

Dado que la mayoría de los cánceres preinvasores e invasores tempranos son silenciosos, la citología vaginal (frotis de Papanicolaou) es el método más eficaz para detectar cáncer vaginal. Las mujeres sometidas a histerectomía por cáncer del aparato reproductor deben seguir realizándose estudios citológicos vaginales[19]. Sin embargo, las que no han tenido resultados positivos en la prue ba de Papanicolaou, las que se sometieron a histerectomía a causa de enfermedad benigna y aquellas a las que se extirpó el cuello uterino no necesitan la prueba de Papanicolaou[19]. Para el diagnóstico de cáncer vaginal se requiere biopsia de lesiones o zonas sospechosas.

Para el tratamiento del cáncer vaginal deben tomarse en consideración tipo de cáncer, tamaño, sitio y propagación de la lesión, y edad de la mujer. Puede considerarse el tratamiento con escisión local, vaporización con láser o escisión con electrodo de asa de alambre (EEAA) para los cánceres escamocelulares en etapa cero. La cirugía radical y la radioterapia son curativas en cánceres más avanzados. Cuando está afectada la parte superior de la vagina, suele requerirse cirugía radical; esto incluye histerectomía total, disección de ganglios linfáticos pélvicos y vaginectomía parcial. Suelen preservarse los ovarios a menos que estén afectados. Por lo general, las lesiones extensas y las que se localizan en la zona vaginal media o inferior se tratan con radiación, ya sea intracavitaria, intersticial o de haz externo. El pronóstico depende de etapa de la enfermedad, afección de ganglios linfáticos y grado de actividad mitótica del tumor.



RESUMEN

La superficie de la vulva es susceptible a los trastornos que afectan la piel de otras partes del cuerpo. Los quistes de Bartolino se deben a la oclusión de conductos en las glándulas de Bartolino. Con frecuencia son dolorosos y pueden infectarse. Los trastornos epiteliales no neoplásicos se caracterizan por adelgazamiento o engrosamiento hiperplásico de tejidos vulvares. La vulvodinia es un síndrome de dolor vulvar crónico con diversas clasificaciones y resultados variables del tratamiento. El cáncer de vulva, que representa el 4% de todos los cánceres genitourinarios de la mujer, se relaciona con infecciones por VPH en mujeres jóvenes y liquen escleroso en mujeres mayores.

La ecología vaginal normal depende del delicado equilibrio de hormonas y flora bacteriana. La alteración de estas condiciones ambientales normales

predispone a infecciones vaginales. La vaginitis o inflamación de la vagina se caracteriza por secreción vaginal y ardor, prurito, enrojecimiento y tumefacción de tejidos vaginales. Puede deberse a irritantes químicos, cuerpos extraños o agentes infecciosos. Los cánceres primarios de la vagina son relativamente raros y representan alrededor del 1% de todos los cánceres del aparato reproductor femenino. Las hijas de mujeres tratadas con DES para prevenir el aborto tienen mayor riesgo de sufrir adenocarcinoma de la vagina.



TRASTORNOS DEL CUELLO UTERINO Y ÚTERO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la importancia de la zona de transformación cervicouterina en la patogénesis del cáncer cervicouterino.
- Describir el avance del cáncer cervicouterino desde la aparición de células atípicas hasta el desarrollo de cáncer cervicouterino invasor y relacionar con la importancia del frotis de Papanicolaou en la detección temprana del trastorno.
- Comparar la patología y las manifestaciones de endometriosis y adenomiosis.

Trastornos del cuello uterino

El cuello uterino consta de 2 tipos bien definidos de tejido. El hocico de tenca, o porción visible, está cubierto de epitelio escamoso estratificado, que también recubre la vagina[1]. El conducto cervicouterino es el tubo que conduce a la cavidad endometrial. Está recubierto de epitelio cilíndrico que contiene grandes glándulas secretoras de moco ramificadas[1]. Durante cada ciclo menstrual, las glándulas cervicouterinas sufren importantes cambios funcionales relacionados con el transporte de espermatozoides dentro del conducto. La cantidad y las propiedades del moco secretado por las células glandulares varían durante el ciclo menstrual bajo la influencia de las hormonas ováricas. El bloqueo de las glándulas mucosas da por resultado el atrapamiento de moco en las glándulas más profundas, lo que ocasiona la formación de quistes dilatados en el cuello uterino llamados *huevos de Naboth*. Éstos son quistes benignos que no requieren tratamiento a menos que sean tantos que causen crecimiento del cuello uterino[17].

La unión del epitelio escamoso del hocico de tenca y el epitelio cilíndrico secretor de moco del conducto cervicouterino (es decir, la unión escamocilíndrica) se observa en distintos sitios del cuello uterino en diferentes instantes de la vida de una mujer (figura 54-2)[17]. Durante períodos de alta producción de estrógeno, en particular en la menarca, así como en el primer embarazo, el cuello uterino se evierte o vuelve de dentro hacia fuera, de manera que expone el epitelio cilíndrico al ambiente vaginal. La combinación de estrógeno y bajo pH vaginal induce la transformación gradual de epitelio cilíndrico a epitelio escamoso, un proceso llamado *metaplasia*. Este sitio de continuo cambio o proceso de reparación se llama *zona de transformación*[17].

La zona de transformación es un sitio crítico para la generación de cáncer cervicouterino. Durante la metaplasia, las células de epitelio escamoso recién formadas son vulnerables a displasia y cambio genético si se exponen a agentes cancerígenos. *Displasia* significa trastorno del crecimiento o desarrollo de las células. Aunque al principio es un cambio celular reversible, puede convertirse en carcinoma si no se trata[20]. La zona de transformación es la parte del cuello uterino que debe muestrearse para realizar un frotis de Papanicolaou adecuado y el sitio que se examina de manera más minuciosa durante la colposcopia. Ésta es la prueba vaginal en la que se utiliza el *colposcopio*, que proporciona una vista estereoscópica bien iluminada y amplificada del cuello uterino. A menudo se realiza una colposcopia en caso de resultado anómalo del frotis de Papanicolaou. Durante ella se utiliza una

solución de ácido acético y, a veces, una de yodo (solución de Lugol) para acentuar los cambios topográficos o vasculares que pueden diferenciar tejidos normales y anómalos. Puede obtenerse una muestra de biopsia de zonas sospechosas y examinarse en el microscopio, como se expone más adelante en este capítulo.

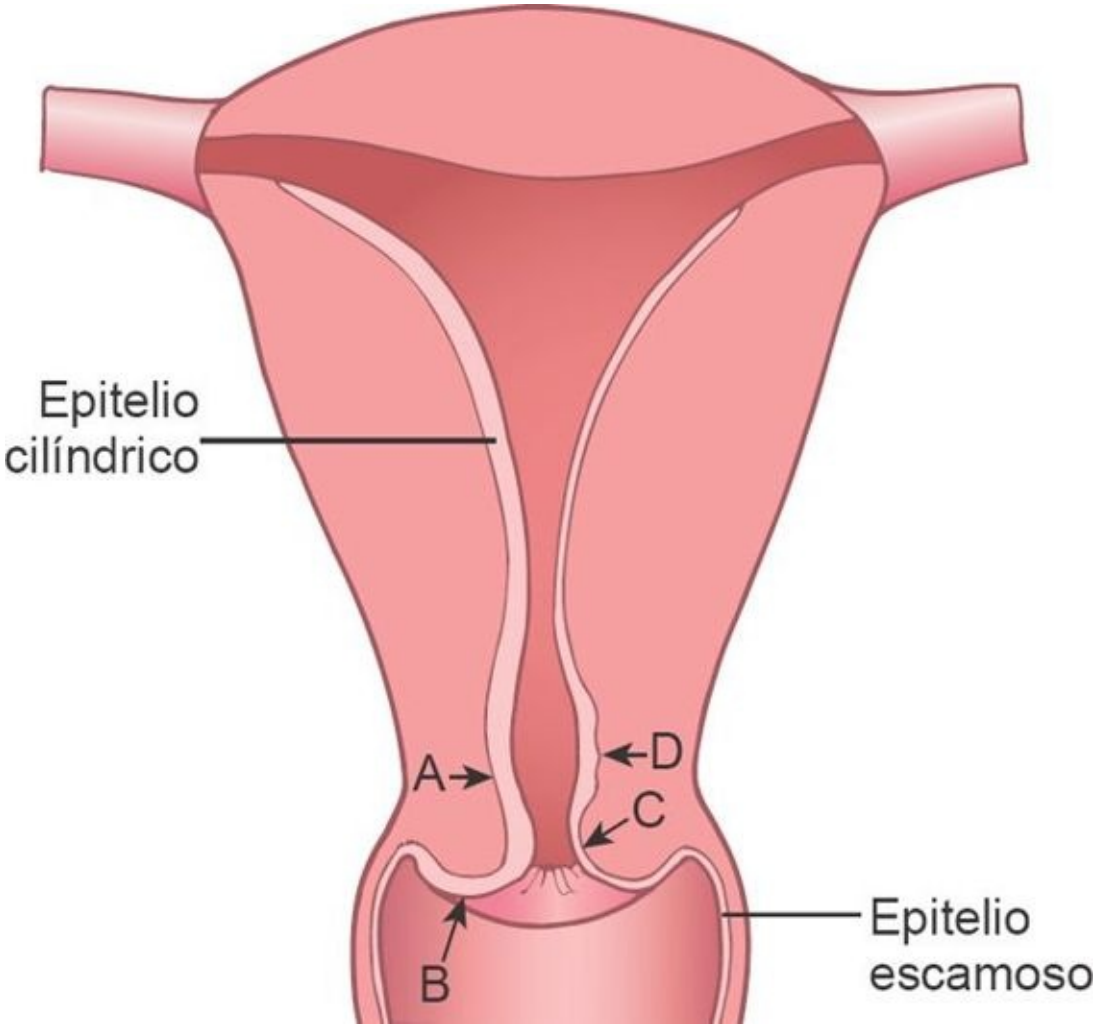


FIGURA 54-2 • Sitio de la unión escamocilíndrica (zona de transformación) en la mujer durante la menarca (**A**), menstruación (**B**), menopausia (**C**) y posmenopausia (**D**).

Uterocervicitis y pólipos cervicouterinos

La uterocervicitis es una inflamación aguda o crónica del cuello uterino. La forma aguda puede deberse a una infección directa del cuello uterino o ser secundaria a infección vaginal o uterina. Es causada por diversos microorganismos, como *Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus, C. albicans, T. vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis,*

Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum y virus del herpes simple tipo 2[1]. *C. trachomatis* es el microorganismo que con más frecuencia causa uterocervicitis mucopurulenta. En la uterocervicitis aguda, el cuello uterino está enrojecido y edematoso. La irritación por el proceso infeccioso provoca secreción mucopurulenta abundante y leucorrea[1]. Según el agente causal, la uterocervicitis aguda se trata con el tratamiento antibiótico apropiado. La uterocervicitis no tratada puede propagarse para provocar celulitis pélvica, dispareunia, estenosis cervicouterina e infección ascendente de útero o trompas de Falopio, como se expone más adelante en este capítulo.

Las lesiones más comunes del cuello uterino son pólipos. Se observan en mujeres de todas las edades, pero su incidencia es mayor en los años reproductores[1]. Los pólipos son lesiones rojas aterciopeladas blandas; suelen ser pedunculadas, con frecuencia protruyen a través del orificio cervicouterino y suelen ser resultado de hiperplasia inflamatoria de la mucosa del conducto cervicouterino. Lo típico es que sean asintomáticos, pero pueden relacionarse con sangrado poscoital. La mayoría son benignos, si bien deben extirparse y ser examinados por un patólogo para excluir la posibilidad de cambio maligno[9].

Cáncer del cuello uterino

El cáncer cervicouterino se detecta con facilidad y, si se detecta en fase temprana, es el que se cura más fácilmente de todos los cánceres del aparato reproductor femenino. La American Cancer Society estima que en 2011 se diagnosticaron 12 710 nuevos casos de cáncer cervicouterino invasor en Estados Unidos y que ocurrieron unas 4 290 muertes por dicho cáncer durante el mismo período[21]. Compárese con la cifra 4 veces mayor de nuevos casos de carcinoma cervicouterino *in situ* (es decir, lesión precancerosa) diagnosticados, la cual indica que una gran cantidad de cánceres potencialmente invasores se curan con detección temprana y tratamiento eficaz[21].

Factores de riesgo. Entre los factores de riesgo de cáncer cervicouterino están edad temprana del primer coito, múltiples parejas sexuales, tabaquismo y antecedente de infecciones de transmisión sexual (ITS). El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN de doble cadena transmisor de ITS el cual se vincula con cambios celulares[15]. Dos células específicas, el VPH tipo 16 y el VPH tipo 18, se han relacionado con cáncer cervicouterino[1]. Otros tipos de VPH que se relacionan con este cáncer son los VPH tipos 31, 33, 35, 39, 45,

51, 52, 56, 58, 59 y 68[1]. Otros factores, como tabaquismo, nutrición insuficiente e infecciones sexuales coexistentes como las causadas por *C. trachomatis*, virus del herpes simple tipo 2 y VIH, podrían contribuir a determinar si una mujer con infección por VPH sufrirá cáncer cervicouterino[21 a 24].

Prevención del cáncer cervicouterino. La vacuna contra el VPH ha reducido el riesgo de cáncer cervicouterino en el 97%[1]. Gardasil® es un tipo de vacuna contra el VPH que previene la infección por el VPH subtipos 16, 18, 6 y 11. Esta vacuna se ha aprobado para mujeres y varones de 9 a 26 años de edad (antes de que comiencen la actividad sexual) a fin de prevenir los condilomas acuminados (verrugas genitales) por VPH 6 y VPH 11[24 a 26]. La vacuna actúa contra las 2 cepas de VPH (VPH 16 y 18) responsables del 70% del cáncer cervicouterino y las 2 cepas benignas más comunes (VPH 6 y 11), que causan hasta el 90% de las verrugas genitales. En estudios clínicos se ha confirmado que la vacuna es segura y eficaz para inducir una inmunorreacción sostenida contra el VPH[26]. La otra vacuna contra el VPH aprobada por la FDA es Cervarix®, que se recomienda administrar a mujeres de 10 a 25 años antes de que comiencen la actividad sexual[25, 26].

Patogénesis. Uno de los avances más importantes en el diagnóstico y tratamiento tempranos del cáncer del cuello uterino fue posible gracias a la observación de que este cáncer se origina de lesiones precancerosas que comienzan con el desarrollo de células cervicouterinas atípicas[27]. Las células atípicas difieren de las normales del epitelio escamoso cervicouterino. Ocurren cambios en las partes nuclear y citoplásmica de la célula y más variación en tamaño y forma celulares (es decir, displasia). Estos cambios precancerosos representan un continuo de cambios morfológicos con límites mal definidos que pueden avanzar de manera gradual a cáncer *in situ* y después a cáncer invasor, o bien experimentar regresión espontánea[1].

En un sistema de grados diseñado para describir los datos histopatológicos de los cambios displásicos de los precursores cancerosos se utiliza el término *neoplasia intraepitelial cervicouterina* (NIC)[18]. Este término describe los cambios premalignos en el tejido epitelial. La NIC se clasifica como:

- NIC I (displasia o cambios atípicos en el epitelio cervical).
- NIC II (displasia moderada).
- NIC III (displasia grave)[18].

Diagnóstico. Como ya se expuso, estas células anómalas pueden detectarse en un frotis de Papanicolaou, que, en caso de ser positivo, iría seguido de colposcopia en busca de lesiones en el cuello uterino. Se realizan biopsias de estas lesiones potenciales o zonas de aumento de la vascularidad, así como raspado del conducto cervicouterino, el cual puede no verse por completo en la colposcopia, y se envía al laboratorio de patología. El dato anómalo del estudio de Papanicolaou consistente en lesión dentro del epitelio escamoso de grado bajo (LEEB) a menudo resulta ser NIC I o un condiloma en la biopsia, mientras que la lesión dentro del epitelio escamoso de grado alto (LEEA) en un frotis de Papanicolaou más probablemente será NIC II o NIC III en la biopsia[18]. La probabilidad de que una NIC II avance a NIC III es menor del 20%[18] (figura 54-3).

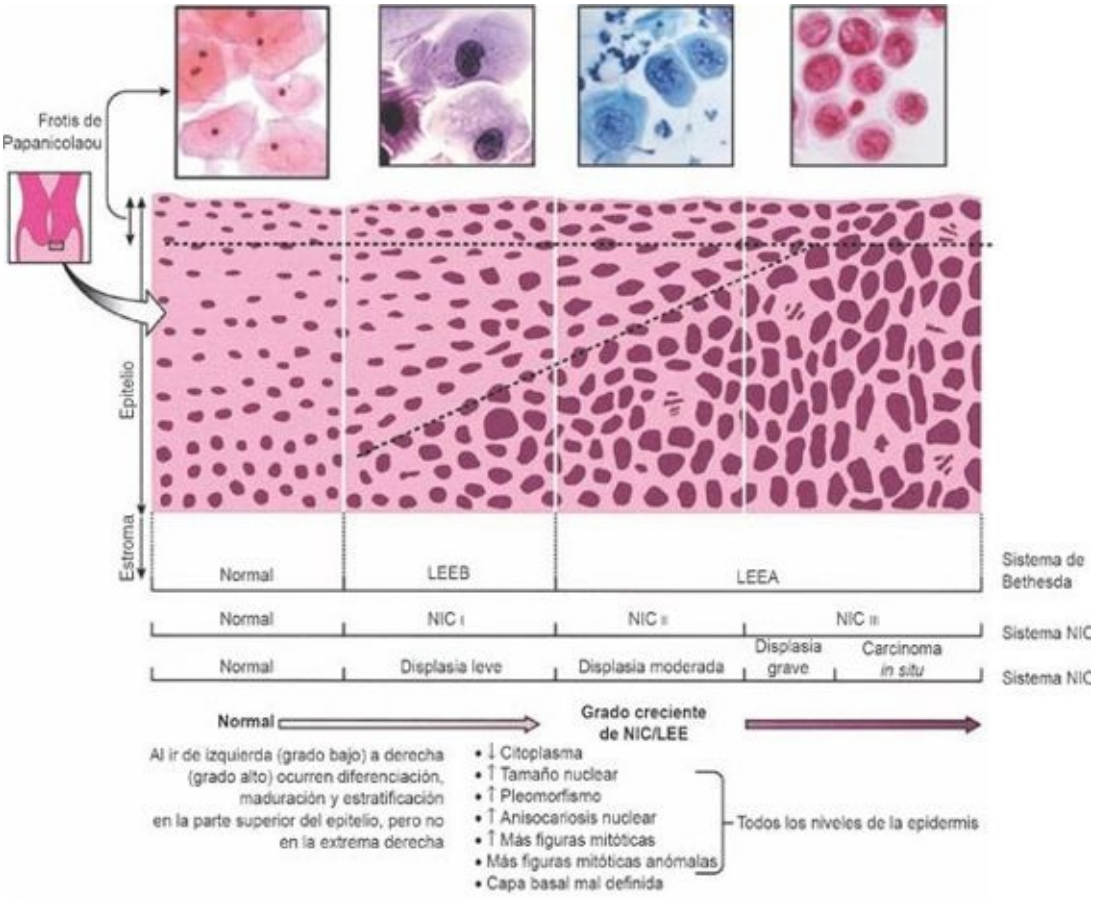


FIGURA 54-3 • Interrelaciones de los sistemas de nomenclatura para enfermedad cervicouterina premaligna (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 865). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Se ha estimado que alrededor del 20% de las mujeres con lesiones intraepiteliales tienen resultados normales del frotis de Papanicolaou, lo cual indica que debe tenerse cuidado de obtener un frotis adecuado de la zona de transformación que incluya células del conducto cervicouterino y de asegurarse de que el examen citológico sea realizado por un laboratorio competente[18, 22, 27]. La presencia de células endometriales normales en una muestra para citología cervicouterina durante la fase de cuerpo amarillo del ciclo menstrual o durante el período posmenopáusico se ha relacionado con enfermedad endometrial y amerita mayor evaluación con biopsia endometrial. Esto demuestra que incluso el desprendimiento de células normales en un momento inapropiado podría indicar enfermedad. Dado que el adenocarcinoma del cuello uterino se detecta cada vez con mayor frecuencia, en especial en mujeres de menos de 35 años de edad, un frotis de Papanicolaou con células glandulares atípicas amerita ulterior evaluación por raspado del conducto cervicouterino o endometrial, histeroscopia o, en última instancia, una biopsia cónica si la anomalía no puede localizarse o identificarse por otros medios[18, 28].

Antes de que se dispusiera de la colposcopia, muchas mujeres con resultados anómalos en el frotis de Papanicolaou requerían biopsia cónica quirúrgica para evaluación ulterior. La biopsia cónica implica la extirpación de una cuña cónica del cuello uterino, incluida toda la zona de transformación y al menos el 50% del conducto cervicouterino. Hemorragia postoperatoria, infección, estenosis cervicouterina, esterilidad e incompetencia del cuello uterino son posibles secuelas que hacen necesario evitar esta intervención a menos que sea realmente necesaria. La EEQA (escisión electroquirúrgica con asa) ha tomado el lugar de las biopsias cónicas en la mayoría de las situaciones y en la actualidad es el tratamiento de primera línea para la NIC II/III[18]. Esta operación en consulta externa permite el diagnóstico y tratamiento simultáneos de lesiones displásicas que se descubren en la colposcopia. En ella se emplea un electrodo de asa de alambre delgado rígido conectado a un generador que combina corriente de alta frecuencia y bajo voltaje para cortar, y un voltaje más alto modulado para coagular. En manos hábiles, este alambre puede eliminar toda la zona de transformación y proporcionar tratamiento adecuado de la lesión al tiempo que proporciona una muestra para ulterior evaluación histológica.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. En sus etapas tempranas, el cáncer cervicouterino con frecuencia se manifiesta como una lesión mal definida del conducto cervocouterino. A menudo, las mujeres con cáncer cervicouterino se

presentan con sangrado vaginal anómalo, manchado y secreción. Aunque el sangrado puede ocurrir en cualquier momento, se informa con mayor frecuencia después del coito. Las mujeres con enfermedad más avanzada pueden presentarse con dolor pélvico o de espalda que tal vez se radie a la pierna, además de hematuria, fístulas (rectovaginal o vesicovaginal) o indicios de enfermedad metastásica a zonas de ganglios linfáticos supraclaviculares o inguinales.

El tratamiento temprano del cáncer cervicouterino implica extirpar la lesión por una de diversas técnicas. La biopsia o cauterización local pueden ser terapéuticas en sí. Es posible emplear electrocauterio, criocirugía o láser de dióxido de carbono para tratar la displasia moderada a grave que se limita al hocico de tenca (es decir, unión escamocilíndrica claramente visible). La conización terapéutica se hace necesaria si la lesión se extiende en el conducto cervicouterino y puede realizarse mediante cirugía o con EEQA en el consultorio del médico.

Según la etapa de afección del cuello uterino, el cáncer invasor se trata con radiación, cirugía o ambas. En el tratamiento del cáncer cervicouterino se utilizan radiación con haz externo y radiación intracavitaria o *braquiterapia* (es decir, inserción de materiales radiactivos en el cuerpo)[29, 30]. La radiación intracavitaria da acceso directo a la lesión central e incrementa la tolerancia del cuello uterino y los tejidos circundantes, lo cual permite el empleo de niveles curativos de radiación. La radiación de haz externo elimina enfermedad metastásica en ganglios linfáticos pélvicos y otras estructuras, y encoge la lesión cervicouterina para optimizar los efectos de la radiación intracavitaria. La cirugía puede incluir traquelectomía (extirpación del cuello uterino) en mujeres con cáncer en etapa temprana que desean conservar la fecundidad, histerectomía radical (que incluye útero, cuello uterino, parametrios y parte superior de la vagina) con disección de ganglios linfáticos pélvicos o exenteración pélvica (es decir, extirpación de todos los órganos pélvicos, incluidos vejiga, recto, vulva y vagina).

Trastornos del útero

Algunos trastornos comunes del útero son endometritis, endometriosis y cáncer endometrial. Además, hay una alta frecuencia de leiomiomas, incluidos tumores fibroides uterinos que son neoplasias benignas que ocurren en muchas mujeres en algún momento de su vida y adenomiosis, que es el engrosamiento uterino por desplazamiento de tejido del endometrio en la

pared muscular externa del útero.

Endometritis

Endometrio y miometrio son relativamente resistentes a las infecciones, en mayor medida debido a que en condiciones normales el conducto cervocouterino forma una barrera contra infecciones ascendentes. La endometritis es la inflamación del endometrio. Puede ocurrir endometritis aguda como resultado de un aborto o después del parto de un neonato cuando la barrera cervicouterina está efectada[1]. Para prevenirlo se administran antibióticos profilácticos antes y después de un aborto. Hay mayor riesgo de endometritis después del parto si la mujer tuvo corioamnionitis durante el trabajo de parto, se sometió a operación cesárea o requirió extracción manual o instrumental de la placenta. El tratamiento incluye antibióticos y, en casos de retención de productos de la concepción o placenta, tal vez se requiera raspado[1].

Puede ocurrir inflamación crónica del endometrio en caso de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), después de instrumentación del útero (p. ej., después de biopsia endometrial o inserción de dispositivo intrauterino [DIU]) y por retención no reconocida de productos de la concepción después de parto o aborto. Para el diagnóstico se requiere la presencia de células plasmáticas (que no se hallan en el endometrio normal). El cuadro clínico es variable, pero a menudo incluye sensibilidad uterina leve a grave, fiebre, malestar general y secreción maloliente. El tratamiento es antibiótico oral o intravenoso, según la gravedad del estado.

Endometriosis

La endometriosis es el trastorno en el que se encuentra tejido endometrial funcional en sitios ectópicos fuera del útero. Es una enfermedad crónica progresivamente inflamatoria[31], que ocasiona implantación, cicatrización, adhesiones y quistes ováricos llamados endometriomas[31]. Los sitios en que puede ocurrir endometriosis son ovarios, ligamentos anchos posteriores, ligamentos uterosacros, fondo de saco de Douglas, pelvis, vagina, vulva, perineo e intestinos[32] (figura 54-4).

Etiología y patogénesis. Se desconoce la causa de la endometriosis. Al parecer, durante las últimas 4 a 5 décadas ha habido un incremento en su incidencia en los países industrializados. Alrededor del 10% de las mujeres premenopáusicas tienen algún grado de endometriosis, que causa esterilidad y

dolor crónico[33]. Los datos apoyan el punto de vista de que alrededor del 50% de las mujeres estériles tienen endometriosis en alguna medida[34].

Varias teorías intentan explicar el origen de las lesiones endometriales dispersas que ocurren en mujeres con endometriosis[10]. La *teoría de regurgitación/implantación* (también llamada teoría de Sampson) sugiere que algo de sangre menstrual con fragmentos de endometrio es forzado hacia arriba a través de las trompas de Falopio hasta la cavidad peritoneal[35]. La menstruación retrógrada no es un fenómeno raro y se desconoce por qué en algunas mujeres, y no en otras, se implantan y proliferan células endometriales. La *teoría de la metaplasia* propone que algunos elementos celulares inmaduros latentes se propagan en una zona muy extensa durante el desarrollo embrionario, persisten hasta la vida adulta y luego se diferencian en tejido endometrial. Una teoría más, la *teoría vascular* o *teoría linfática*, sugiere que el tejido endometrial podría metastatizar a través del sistema linfático o el vascular. También se han estudiado factores genéticos e inmunitarios como factores que contribuyen a endometriosis[35].

Manifestaciones clínicas. La endometriosis suele hacerse evidente en los años reproductores cuando las hormonas ováricas estimulan las lesiones del mismo modo en que lo hacen con el endometrio normal. Las lesiones se hacen entonces proliferativas, luego secretorias y por último sufren degradación menstrual. El sangrado hacia las estructuras circundantes puede causar dolor y el desarrollo de considerables adhesiones pélvicas. Los síntomas tienden a ser máximos antes de la menstruación y ceden cuando cesa. El dolor pélvico es el síntoma de presentación más común. Otros síntomas son dorsalgia, dispareunia y dolor al defecar y orinar. La endometriosis se vincula con esterilidad debido a adhesiones que distorsionan la anatomía pélvica y afectan la liberación y el transporte de los óvulos.

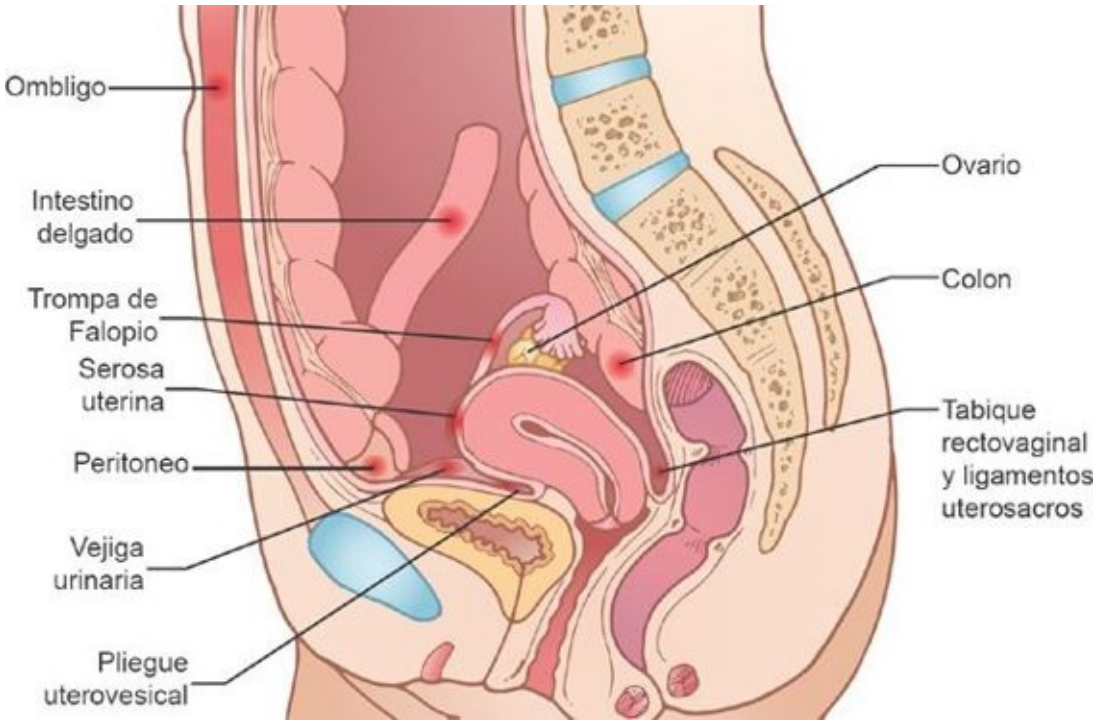


FIGURA 54-4 • Sitios comunes de endometriosis en pelvis y abdomen.

Los cambios patológicos macroscópicos que ocurren en la endometriosis difieren con localización y duración. En el ovario, el tejido endometrial puede formar quistes conocidos como endometriomas. Estos quistes están llenos de sangre antigua parecida al jarabe de chocolate, por lo cual a veces se les llama quistes de chocolate. Su ruptura puede causar peritonitis y adhesiones. En otras partes de la pelvis, el tejido puede asumir la forma de pequeñas lesiones hemorrágicas de diversos colores, pero la mayoría se ven como nódulos rojos azules (figura 54-5). Algunas lesiones están rodeadas por tejido cicatrizal.

Diagnóstico y tratamiento. La endometriosis puede ser difícil de diagnosticar porque sus síntomas imitan los de otros trastornos pélvicos y la gravedad de los síntomas no siempre refleja la magnitud de la enfermedad. Por desgracia, no existen marcadores séricos o pruebas no traumáticas para detectar endometriosis[36]. El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse por laparoscopia y luego confirmarse por pruebas histológicas[36]. Esta cirugía con traumatismo mínimo permite la visualización directa de órganos pélvicos para determinar la presencia y la magnitud de las lesiones endometriales. Técnicas de visualización como ecografía e imágenes por resonancia magnética (IRM) son herramientas útiles para evaluar endometriomas y endometriosis profunda[32].

Las modalidades terapéuticas se agrupan en 3 categorías: analgesia, supresión endometrial y cirugía. En mujeres jóvenes, observación simple y analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) suelen ser un tratamiento suficiente. El empleo de hormonas para inducir amenorrea fisiológica se basa en la observación de que embarazo y menopausia producen analgesia al inducir atrofia del tejido endometrial. Esto puede lograrse con la administración de anticonceptivos orales o el suministro continuo de progestágenos (acetato de medroxiprogesterona [oral o inyección de liberación prolongada] o el sistema intrauterino de levonorgestrel). El danazol (un andrógeno sintético) se utiliza menos a menudo en la actualidad dado el mayor perfil de efectos secundarios. En mujeres con endometriosis grave, los análogos de gonadoliberina (HLGn) de efecto prolongado que inhiben las gonadotropinas hipofisarias y suprimen la ovulación pueden emplearse a corto plazo, debido a los efectos secundarios de la menopausia artificial prolongada, como el decremento de la densidad ósea.



FIGURA 54-5 • Endometriosis. Los implantes de endometrio en el ovario se ven como nódulos rojos azules (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 903). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La cirugía puede ser un tratamiento más definitivo para mujeres con endometriomas grandes o sintomáticos o en las que ha fallado el tratamiento médico de la endometriosis. El objetivo del tratamiento quirúrgico es restablecer las relaciones anatómicas normales, eliminar todas las lesiones

visibles y hacer más lento el avance de la enfermedad, todo de una manera que minimice el desarrollo de adhesiones pélvicas y evite la lesión de estructuras circundantes normales. La laparoscopia es el método quirúrgico preferido en la actualidad y ha demostrado alivio del dolor equivalente (con menor tiempo de recuperación perioperatoria) al que produce la laparotomía[34]. Entre las opciones de tratamiento laparoscópico están cauterización, ablación láser y técnicas de escisión. Algunas ventajas de la cirugía láser son mejor hemostasis, más precisión al vaporizar lesiones con menor daño de tejido circundante y mejor acceso a zonas que no se visualizan bien o que serían difíciles de acceder con el cauterio. En la actualidad se investigan técnicas electroquirúrgicas, térmicas y ecográficas. Incluso con cirugía extensa, las mujeres están en riesgo de continuación de los síntomas en el postoperatorio mientras experimenten ciclos menstruales. El tratamiento definitivo consiste en histerectomía total y salpingooforectomía bilateral cuando los síntomas son intolerables o la mujer ya tiene los hijos que desea.

Adenomiosis

La adenomiosis es el trastorno en el cual las glándulas endometriales y el estroma se encuentran dentro del miometrio, intercalados entre las fibras del músculo liso[1]. A diferencia de la endometriosis, que suele ser un problema de mujeres jóvenes estériles, la adenomiosis se observa por lo común en mujeres multíparas[1]. Se piensa que sucesos relacionados con embarazos, partos e involuciones uterinas repetidos podrían hacer que el endometrio se desplazara a través del miometrio. Sin embargo, no existe una causa conocida[1]. Es frecuente que la adenomiosis coexista con miomas uterinos o hiperplasia endometrial. El diagnóstico de adenomiosis a menudo se establece de manera incidental en un útero extirpado por síntomas que sugieren mioma o hiperplasia. Períodos dolorosos con sangrado intenso y coágulos y coito doloroso son molestias comunes en mujeres con adenomiosis. Aunque en el pasado el diagnóstico se establecía en mayor medida mediante anamnesis cuidadosa y examen pélvico con datos de útero crecido y flácido, en la actualidad se considera que la IRM es la herramienta diagnóstica para confirmar el trastorno. El tratamiento médico conservador con anticonceptivos orales y AINE es la primera opción terapéutica. Sin embargo, las mujeres con adenomiosis grave a fin de cuentas requerirán histerectomía (con preservación de los ovarios en mujeres premenopáusicas) para la resolución completa de los síntomas.

Cáncer endometrial

El cáncer endometrial es el cáncer más común en la pelvis femenina, pues ocurre con una frecuencia de más del doble que el cáncer cervical. La mayoría de los casos de cáncer endometrial son adenocarcinomas y el 2% son sarcomas. En 2011, la American Cancer Society estimaba que en unas 46 000 mujeres se diagnosticó cáncer endometrial y 8 100 murieron por el trastorno[37]. El cáncer endometrial es más frecuente en mujeres mayores (edad máxima de 55 a 65 años) y sólo el 8% de los casos ocurren en mujeres menores de 45 años de edad.

Aunque la proporción de casos de cáncer endometrial con un antecedente de riesgo familiar es baja, del 2% al 5% de ellos se producen como parte de un síndrome de cáncer hereditario[38]. Las mujeres con antecendente familiar de cáncer colorrectal hereditario distinto de neopoliposis (también llamado síndrome de Lynch) pueden tener un trastorno hereditario en los genes de reparación de discordancias del ADN que predispone a cánceres, incluidos el colorrectal y el endometrial. Esta enfermedad autosómica dominante conlleva un riesgo del 40% al 60% de convertirse en cáncer endometrial[38].

Patogénesis. En términos de patogenia potencial, pueden identificarse 2 grupos generales de cáncer endometrial. El primero se desarrolla a partir de un antecedente de estimulación prolongada por estrógeno e hiperplasia endometrial, mientras que el segundo menos a menudo se relaciona con hiperestrogenismo e hiperplasia endometrial.

La mayoría de los cánceres endometriales (alrededor del 85%) son adenocarcinomas moderadamente bien diferenciados que ocurran tras un antecedente de hiperplasia endometrial. Estos tumores, también llamados *cánceres endometriales tipo 1*, suelen ser sensibles a hormonas, de grado bajo y de pronóstico favorable[1]. Se relacionan con estimulación por estrógenos de larga duración no antagonizada y tienden a ser bien diferenciados y a imitar las glándulas endometriales normales en aspecto histológico, o a exhibir diferenciación alterada (diferenciación escamosa tubaria mucinosa).

El endometrio sufre modificación estructural y cambios celulares en respuesta a las fluctuaciones en las concentraciones de estrógeno y progesterona que ocurren durante el ciclo menstrual. La estimulación no antagonizada prolongada por estrógeno causa hiperplasia endometrial, que incrementa la probabilidad de hiperplasia atípica y, en última instancia, cáncer endometrial tipo 1. Aunque aún se desconoce la base molecular para este proceso, se sabe que los ciclos anovulatorios, trastornos del metabolismo del

estrógeno, tratamiento con estrógeno no antagonizado, el tumor de células de la granulosa secretoras de estrógeno y la obesidad incrementan el riesgo de cáncer endometrial.

La disfunción ovulatoria que causa esterilidad a cualquier edad o que ocurre con disminución del funcionamiento ovárico en mujeres perimenopáusicas también puede dar por resultado acción no antagonizada del estrógeno y aumento del riesgo de cáncer endometrial. En la década de los 70 se observó un incremento agudo del cáncer endometrial entre mujeres maduras que habían recibido tratamiento con estrógeno no antagonizado (es decir, tratamiento con estrógeno sin progesterona) para síntomas menopáusicos. Más tarde se determinó que no fue la exposición a estrógeno lo que elevó el riesgo de cáncer, sino el hecho de que la hormona se administrara sin progesterona. Es la presencia de progesterona en la segunda mitad del ciclo menstrual lo que madura el endometrio y, en última instancia, la supresión de progesterona da por resultado desprendimiento endometrial. La exposición no antagonizada a estrógeno a largo plazo sin adición periódica de progesterona permite el crecimiento continuo del endometrio y la hiperplasia, lo que incrementa la probabildiad de que se desarrollen células atípicas. La hiperplasia suele involucionar después del tratamiento con progesterona cíclica. Los anticonceptivos orales secuenciales (estrógeno solo por 15 días seguido de 7 días de estrógeno y progestina combinados) fueron retirados del mercado en la década de los 70 a causa del riesgo potencial de hiperplasia endometrial. En contraste, la combinación de anticonceptivos orales (estrógeno y progestina en cada píldora) previene de manera eficaz la hiperplasia y reduce el riesgo de cáncer en un 50%[18]. El tamoxifén, un fármaco que bloquea los sitios receptores de estrógeno y se utilza en el tratamiento del cáncer de mama, ejerce un efecto estrogénico leve en el endometrio y representa otro factor exógeno de riesgo de cáncer endometrial.

Diabetes mellitus, hipertensión y poliquistosis ovárica son trastornos que alteran el metabolismo del estrógeno y elevan sus concentraciones. El consumo excesivo de grasa y el sobrepeso son factores de riesgo importantes para el cáncer endometrial. En mujeres premenopáusicas, el sobrepeso causa resistencia a la insulina, exceso de andrógenos ováricos, anovulación e insuficiencia crónica de progesterona. En mujeres posmenopáusicas se sintetizan estrógenos en grasas corporales a partir de precursores androgénicos suprarrenales y ováricos. Debido a su efecto en el factor 1 de crecimiento similar a la insulina (FCI-1) y su proteína fijadora, la obesidad puede ser un factor de riesgo incluso cuando las concentraciones circulantes de estrógeno son normales. La actividad transcripcional del receptor de

estrógeno puede ser inducida mediante señalización por FCI-1 incluso en ausencia de estrógeno.



¿Recuerda a Eileen, la mujer de 19 años que acudió solicitando anticonceptivos? Ella tiene múltiples factores de riesgo para el desarrollo de cáncer endometrial. Por ejemplo, tiene sobrepeso y el antecedente familiar de hipertensión. También está en peligro de diabetes mellitus, con base en sus antecedentes familiares y concentraciones sanguíneas elevadas de glucosa e insulina. El sobrepeso, la hipertensión y la diabetes mellitus son factores de riesgo que pueden tratarse con pérdida de peso. Eileen debe reducir su riesgo de cáncer endometrial con la pérdida de algo de peso y el cambio a una alimentación baja en grasa.

Un segundo subgrupo de cánceres endometriales (alrededor del 10%) son tumores de grado alto con tendencia a recurrir, aun en etapas tempranas. Estos tumores, también conocidos como *cánceres endometriales tipo 2*, no son dependientes de estrógeno, por lo común ocurren en mujeres que adquieren la enfermedad a edad un tanto mayor, y en mayor medida se relacionan con atrofia endometrial más que con hiperplasia[39]. De manera global, este tipo de cáncer endometrial suele tener peor pronóstico que los relacionados con la estimulación prolongada por estrógeno e hiperplasia endometrial.

Manifestaciones clínicas. El principal síntoma de hiperplasia endometrial o cáncer endometrial manifiesto es sangrado indoloro anómalo. En mujeres menstruantes, esto asume la forma de sangrado entre períodos o flujo menstrual prolongado excesivo. En mujeres posmenopáusicas, cualquier sangrado es anómalo y amerita investigación. El sangrado anómalo es un signo de advertencia temprano de la enfermedad y dado que el cáncer endometrial tiende a ser de crecimiento lento en sus etapas incipientes, las probabilidades de curación son altas si se busca atención médica expedita. Algunos signos ulteriores de cáncer endometrial pueden ser cólicos, molestia pélvica, sangrado poscoital, presión en la parte baja del abdomen y crecimiento de ganglios linfáticos.

Diagnóstico y tratamiento. Aunque el frotis de Papanicolaou puede identificar un pequeño porcentaje de cánceres endometriales, no es un aprueba de detección adecuada para este tipo de cáncer ginecológico. La biopsia endometrial (toma de una muestra de tejido en el consultorio por aspiración

directa de la cavidad endometrial) es con mucho más precisa. La maniobra de dilatación y raspado (DyR), que consiste en dilatar el cuello uterino y raspar la cavidad uterina, es el procedimiento definitivo para el diagnóstico porque permite una evaluación más completa. La ecografía transvaginal (ETV) para medir el espesor endometrial se evalúa como una prueba inicial para sangrado posmenopáusico porque es menos traumática que la biopsia endometrial y es menos costosa que la DyR cuando no es posible realizar biopsia.

El pronóstico del cáncer endometrial depende de la etapa clínica de la enfermedad cuando se le descubre y de su grado y tipo histológicos. La cirugía y radioterapia son los métodos más exitosos para tratar el cáncer endometrial. Cuando se utiliza sola, la radioterapia tiene una tasa de curación del 20% menor que la cirugía para enfermedad en etapa i. Sin embargo, suele ser la mejor opción en mujeres que no son buenas candidatas para la cirugía. La histerectomía abdominal total con salpingooforectomia bilateral más el muestreo de ganglios linfáticos regionales y lavados peritoneales para evaluación citológica de enfermedad oculta es el tratamiento de elección siempre que resulta posible. Puede agregarse radioterapia postoperatoria en casos de enfermedad avanzada para un tratamiento más completo y para prevenir la recurrencia o metástasis, aunque los beneficios de esto como tratamiento coadyuvante aún son tema de controversia. Las tasas de supervivencia relativa a 5 años de cánceres endometriales recién diagnosticados son del 96%. La tasa de supervivencia para todos los cánceres endometriales (los diagnosticados en etapa temprana y tardía) es del 83%[40].

Leiomiomas

Los leiomiomas uterinos (comúnmente llamados *fibromas*) son neoplasias benignas originadas en músculo liso. Son la forma más común de tumor pélvico y se piensa que ocurren en una de cada 4 o 5 mujeres de más de 35 años de edad. Se observan con más frecuencia y su crecimiento es más rápido en mujeres afroamericanas que en caucásicas. Los leiomiomas suelen desarrollarse como tumores submucosos, subserosos o intramurales en el cuerpo del útero (figura 54-6). Los fibromas intramurales están dentro del miometrio. Son el tipo más común de fibroma y se presentan como un crecimiento simétrico del útero no gestante. Los tumores subserosos se localizan por debajo del perimetrio del útero. Se reconocen como proyecciones irregulares de la superficie uterina. Pueden hacerse pedunculados, desplazar o empujar otras estructuras genitourinarias y causar hidrouréter o problemas vesicales. Los fibromas submucosos desplazan tejido endometrial y es más probable que causen sangrado, necrosis e infección que

cualquiera de los otros tipos.

Los leiomiomas son asintomáticos alrededor de la mitad de las veces y pueden descubrirse durante una exploración pélvica de rutina o causar menorragia (sangrado menstrual excesivo), anemia, polaquiuria, presión rectal/estreñimiento, distensión abdominal y, raras veces, dolor. Su ritmo de crecimiento es variable, pero pueden aumentar de tamaño durante el embarazo o con estimulación por estrógeno exógeno (es decir, anticonceptivos orales o tratamiento de reposición de estrógeno en la menopausia). Es raro que interfieran en el embarazo a menos que el tumor sea submucoso y afecte la implantación, y obstruya el conducto cervicouterino. Estos tumores pueden exceder la capacidad de su suministro sanguíneo, infartarse y sufrir cambios degenerativos.

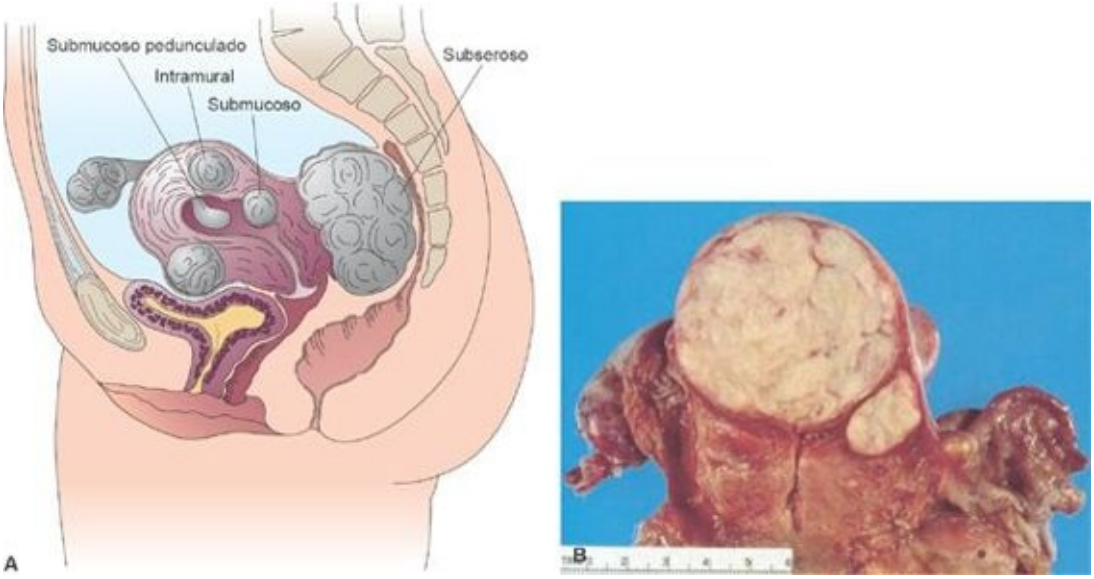


FIGURA 54-6 • (**A**) Leiomioma del útero. Los leiomiomas son intramurales, submucosos (uno pedunculado asume la forma de un pólipo endometrial) y subserosos (uno comprime la vejiga y el otro el recto) (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 882). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins). (**B**) Leiomioma del útero. El útero disecado exhibe un tumor carnoso circunscrito prominente (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 883). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La mayoría de los leiomiomas experimentan regresión con la menopausia, pero si persisten hemorragia, la presión en la vejiga, el dolor y otros problemas, tal vez se requiera histerectomía. Puede realizarse miomectomía (extirpación de sólo los tumores) a fin de preservar el útero para gestación futura. Se recomienda la operación cesárea si se penetra en la cavidad uterina durante la miomectomía. Pueden consumirse agonistas de la HLGn

hipotalámica (p. ej., leuprolida) para suprimir el crecimiento del leiomioma antes de la cirugía. Algunos datos sugieren que la embolización de arteria uterina es un tratamiento no quirúrgico que ha demostrado ventajas a corto plazo, pero ha generado mayor frecuencia de reintervención que la cirugía[41].

EN RESUMEN

Entre los trastornos de cuello uterino y útero están problemas inflamatorios (uterocervicitis y endometritis), cáncer (cervical y endometrial), endometriosis y leiomiomas. La uterocervicitis es una inflamación aguda o crónica del cuello uterino. La uterocervicitis del cuello uterino puede resultar de la infección directa de esta estructura o ser secundaria a una infección vaginal o uterina. Es causada por una variedad de microorganismos infecciosos. La uterocervicitis crónica representa un proceso inflamatorio de grado bajo causado por traumatismo o agentes infecciosos inespecíficos. El cáncer cervicouterino surge de lesiones precursoras que

pueden detectarse en un frotis de Papanicolaou y, si se detecta en fase temprana, es el más curable de todos los cánceres del aparato reproductor femenino. Las pruebas sugieren un vínculo causal entre infección por el VPH y cáncer cervicouterino. Se dispone de vacunas contra varias cepas del VPH y son promisorias para la prevención del cáncer cervicouterino.

La endometritis es una inflamación o infección mal definida del endometrio que produce síntomas variables. La endometriosis es el trastorno en el cual se encuentra tejido funcional en sitios ectópicos fuera del útero, en particular en partes de declives de pelvis y ovarios. Causa dismenorrea, dispareunia y esterilidad. La adenomiosis es el trastorno en el cual las glándulas endometriales y el estroma se encuentran en el miometrio y dispersos entre las fibras de músculo liso. El cáncer endometrial es el cáncer más común en la pelvis femenina y tiene más del doble de la

frecuencia del cáncer cervicouterino. La estimulación prolongada por estrógeno con hiperplasia del endometrio se ha identificado como un factor de riesgo importante para el cáncer endometrial.

Los leiomiomas son neoplasias benignas de la pared uterina que se originan en músculo liso. Pueden formarse en el cuerpo del útero y ser submucosos, subserosos o intramurales. Los fibromas submucosos desplazan tejido endometrial y tienen mayor probabilidad de causar sangrado, necrosis e infección que cualquiera de los otros tipos.



TRASTORNOS DE LAS TROMPAS DE FALOPIO Y LOS OVARIOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enumerar las causas y los síntomas comunes de la enfermedad inflamatoria pélvica.
- Describir los factores de riesgo y síntomas de embarazo ectópico.
- Enumerar las hormonas producidas por los 3 tipos de tumores ováricos funcionales.

Enfermedad inflamatoria pélvica

La EIP es una infección polimicrobiana de la parte superior del aparato reproductor femenino (útero, trompas de Falopio y ovarios) relacionada con microorganismos de transmisión sexual como *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*, así como microorganismos endógenos, por ejemplo, anaeróbicos como *Haemophilus influenzae*, bacilos gramnegativos entéricos y estreptococos[1, 42]. Los microorganismos ascienden por el conducto cervicouterino hasta la cavidad endometrial y luego a las trompas de Falopio y los ovarios. El conducto cervicouterino se dilata un poco durante la menstruación, lo cual permite el acceso de bacterias al útero y otras estructuras pélvicas. Después de ingresar en las vías reproductoras superiores, los microorganismos se multiplican con rapidez en el ambiente favorable del endometrio en proceso de desprenderse y ascienden a la trompa de Falopio (figura 54-7).

Entre los factores que predisponen a las mujeres a EIP están en edad de 16 a 24 años, nuliparidad, antecedentes de múltiples compañeros sexuales, y antecedentes de EIP[42]. Aunque el empleo de un DIU se ha relacionado con un riesgo de 3 a 5 veces mayor de EIP, los estudios han demostrado que las mujeres con un solo compañero sexual (que están en bajo riesgo de adquirir ETS) no tienen riesgo significativo de EIP por utilizar un DIU.

Manifestaciones clínicas

Entre los síntomas de EIP están dolor abdominal bajo, que puede comenzar inmediatamente después de un período menstrual, dispareunia, dorsalgia, secreción cervicouterina purulenta y sensibilidad de anexos y dolor intenso del cuello uterino a la exploración pélvica bimanual. Son comunes la fiebre (>38,3 °C), el aumento de la velocidad de sedimentación eritrocítica y recuentro leucocítico elevado (>10 000 células/ml), aunque la mujer no tenga aspecto de presentar enfermedad aguda. Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva corresponden a la inflamación y pueden emplearse como otra herramienta diagnóstica.

Diagnóstico y tratamiento

La laparoscopia, que permite la visualización directa de ovarios, trompas de Falopio y útero, es una de las intervenciones más específicas para diagnosticar EIP, pero es costosa y conlleva el riesgo inherente de cirugía y anestesia[9]. Los criterios mínimos para un diagnóstico de presunción de EIP son dolor de la parte baja del abdomen, sensibilidad de anexos y sensibilidad al movimiento del cuello uterino en la exploración bimanual sin ninguna otra causa

evidente[43].

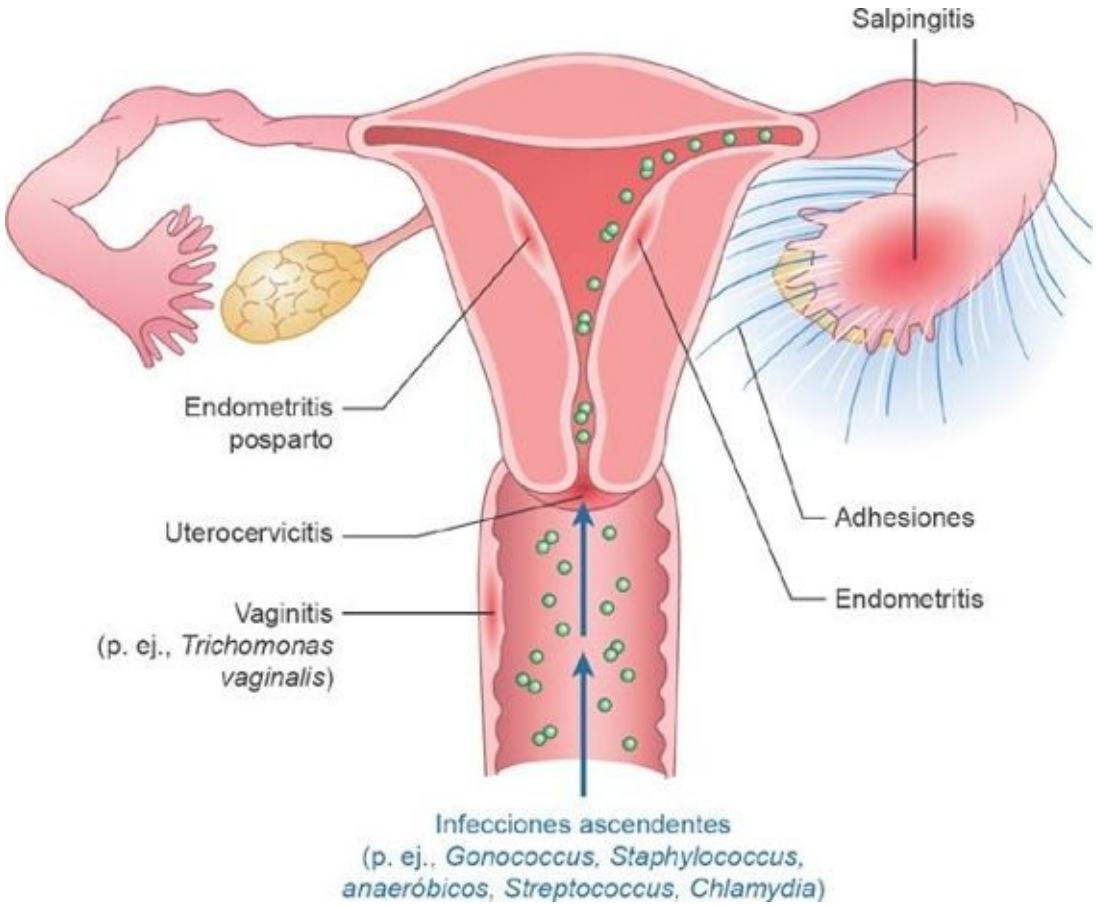


FIGURA 54-7 • Enfermedad inflamatoria pélvica. Los microorganismos penetran por la vagina y ascienden hasta afectar útero, trompas de Falopio y estructuras pélvicas.

Suele bastar el tratamiento antibiótico en consultas externas. Sin embargo, en algunos casos se requiere hospitalización con empleo de antibióticos intravenosos. El régimen de antibióticos se selecciona conforme a las directrices para el tratamiento de ETS, publicadas cada 4 años por los Centers for Disease Control y Prevention (CDC)[42]. El tratamiento se enfoca en prevenir las complicaciones, como adhesiones pélvicas, esterilidad, embarazo ectópico, dolor abdominal crónico y abscesos tuboováricos. Diagnóstico preciso y tratamiento antibiótico apropiado suelen reducir la gravedad y frecuencia de las secuelas de EIP. Los CDC recomiendan el tratamiento empírico en caso de un diagnóstico de presunción de EIP, mientras se espera la confirmación por los resultados del cultivo y otras pruebas definitivas.

Embarazo ectópico

Aunque este texto no abarca el embarazo con detalle, es razonable mencionar el embarazo ectópico porque representa una verdadera urgencia ginecológica y debe considerarse cuando una mujer de edad reproductora se presenta con la queja de dolor pélvico. El embarazo ectópico ocurre cuando un óvulo fecundado se implanta fuera de la cavidad uterina; el sitio más común es la trompa de Falopio (figura 54-8). Es difícil obtener estimaciones actualizadas de la incidencia de embarazo ectópico, porque en la actualidad muchas mujeres se tratan en consulta externa, de modo que los datos de los registros de altas hospitalarias ya no reflejan el alcance del problema. Aunque el embarazo ectópico es la causa principal de mortalidad materna en el primer trimestre, la mortalidad ha declinado de manera constante como resultado de mejores métodos diagnósticos.

La causa del embarazo ectópico es la demora del transporte del óvulo, que puede deberse al decremento de la motilidad o distorsión de la anatomía tubáricas (estrechamiento del lumen). Los factores de riesgo más relacionados con el embarazo ectópico son cirugía tubaria previa, ligadura o inversión tubarias, embarazo ectópico previo, y lesión o defecto tubarios[44]. El tabaquismo, empleo actual de DIU, antecedente de EIP o aborto terapéutico, y consumo de fármacos para inducir la ovulación también se han relacionado con mayor riesgo de embarazo ectópico.

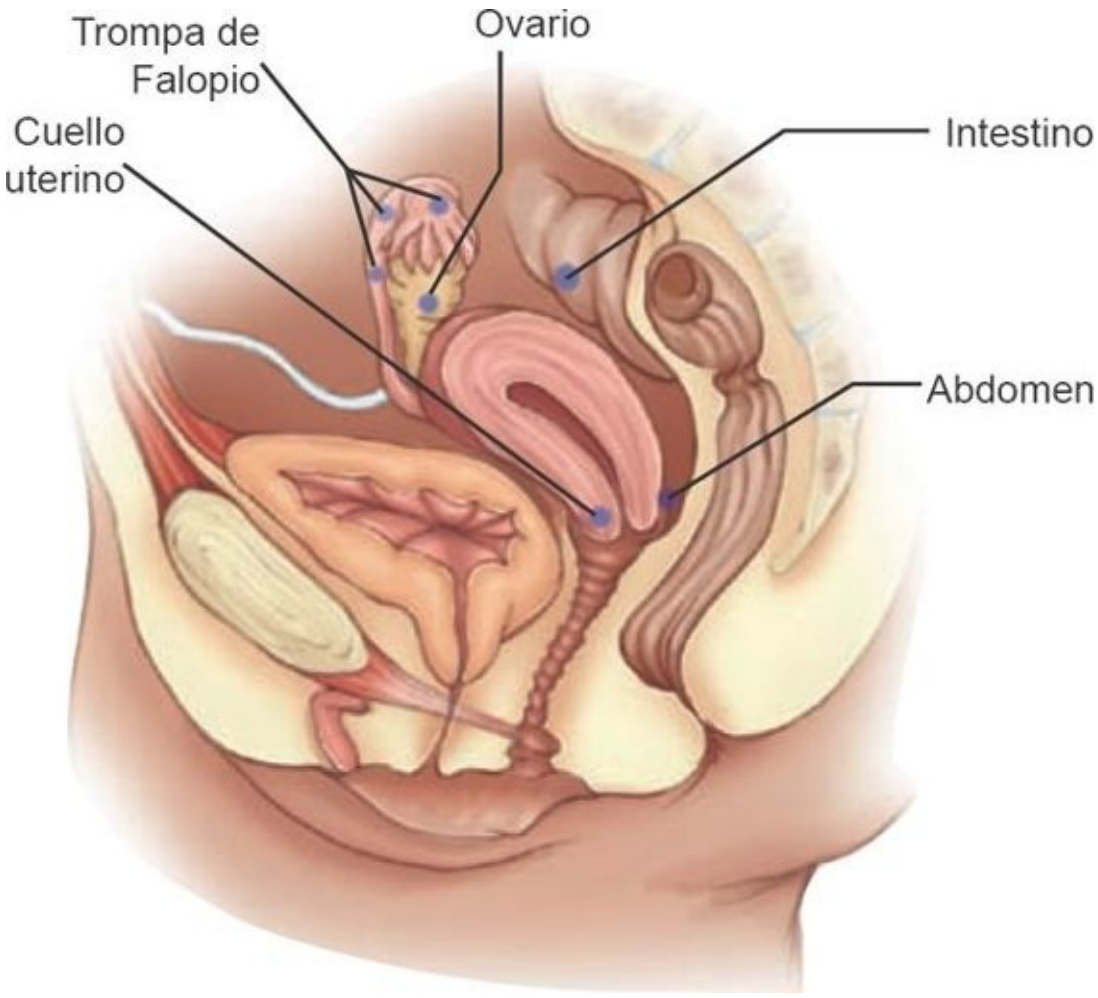


FIGURA 54-8 • Embarazo ectópico (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 806). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

El sitio de implantación en la trompa de Falopio (p. ej., istmo, ampolla) suele determinar el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico. Conforme el embarazo tubario avanza, el tejido circundante se estira. Con el tiempo, el embarazo excede su suministro sanguíneo, momento en el cual se interrumpe y la trompa se rompe porque ya no puede contener el producto de la concepción.

Entre los posibles síntomas están molestia abdominal inferior—difusa o localizada en un lado—que avanza a dolor intenso por la ruptura, manchado, síncope, dolor de hombro referido por sangrado en la cavidad abdominal y amenorrea. La exploración física suele revelar sensibilidad de anexos; sólo en alrededor de la mitad de los casos se descubre una masa en este sitio. Aunque se utilizan rara vez en la actualidad, la culdocentesis (aspiración con aguja

desde el fondo de saco) podría revelar sangre si ha ocurrido ruptura.

Diagnóstico y tratamiento

Entre las pruebas diagnósticas para embarazo ectópico están prueba urinaria de embarazo, ecografía y concentración de β-coriogonadotropina humana (hCG; una hormona producida por células placentarias). Las pruebas de hCG seriadas detectan un aumento de hCG menor del esperado. Los estudios de ecografía transvaginal después de la semana 5 de la gestación pueden demostrar una cavidad uterina vacía o la presencia del saco gestacional fuera del útero. En una comparición de diversos protocolos para diagnosticar embarazo ectópico, la ecografía seguida de mediciones seriadas de hCG produjo los mejores resultados[34 a 36]. Para el diagnóstico definitivo suele requerirse laparoscopia. El diagnóstico diferencial para este tipo de dolor pélvico incluye quiste ovárico roto, amenaza de aborto o aborto incompleto, EIP, apendicitis aguda y fibroma en degeneración.

El tratamiento se enfoca en resolver el problema con morbilidad mínima y protección de la fecundidad cuando sea posible. Los avances en las técnicas de detección ahora hacen posible dar tratamiento médico temprano a los embarazos ectópicos con metotrexate a fin de interrumpir la gestación y dar después dosis seriadas de hCG para asegurarse de que la totalidad del producto de la concepción se elimine de manera efectiva. Se requiere la extirpación quirúrgica del embarazo cuando es improbable que el manejo médico sea eficaz (p. ej., embarazo ectópico grande, presencia de un latido fetal, incumplimiento de la prescripción por la paciente), la ruptura inminente o ya ocurrida, o en caso de inestabilidad económica de la madre[9, 44]. El tratamiento laparoscópico del embarazo ectópico es bien tolerado y más eficaz en términos de costo que la laparotomía, debido a las menores convalescencia y necesidad de analgesia postoperatoria. La laparotomía, que implica una incisión abierta en la cavidad abdominopélvica, se hace necesaria cuando hay sangrado interno incontrolable, cuando el sitio ectópico no puede visualizarse a través del laparoscopio o cuando el cirujano no ha recibido capacitación en laparoscopia operativa.

El metotrexate (un antimetabolito usado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y cáncer) se ha usado con éxito para eliminar tejido residual de embarazo ectópico después de laparoscopia. En fechas más recientes, se le ha empleado como tratamiento primario en casos en que el embarazo se diagnostica en fase temprana y no ha ocurrido la ruptura tubaria o cuando el embarazo se encuentra en un sitio poco común, por

ejemplo los cuernos o el cuello del útero. Este antagonista del ácido fólico interfiere en la síntesis de ADN y ácido ribonucleico (ARN), con lo que inhibe la proliferación de células trofoblásticas en el sitio de implantación de la placenta. Entre los posibles efectos adversos están la depresión de la médula ósea, la elevación transitoria de enzimas hepáticas, la anemia y la estomatitis.

Cáncer de la trompa de Falopio

Aunque la trompa de Falopio es un sitio común de metástasis, el cáncer primario de esta estructura es raro, pues representa menos del 1% de todos los cánceres del aparato reproductor femenino. En todo el mundo se han informado menos de 3 000 casos. La mayoría de los cánceres tubarios primarios son adenocarcinomas papilares y estos tumores se presentan bilateralmente en el 30% de las mujeres con enfermedad avanzada. Los síntomas son raros, pero se han informado secreción vaginal serosanguinolenta intermitente, sangrado vaginal anómalo y cólicos de la parte baja del abdomen. Puede haber una masa en los anexos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico preoperatorio es leiomioma o tumor ovárico. El manejo es similar al del cáncer ovárico y suele incluir histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, y disección de ganglios linfáticos pélvicos.

Quistes y tumores ováricos

Los ovarios tienen una función doble: producen células germinales, u óvulos, y sintetizan las hormonas sexuales femeninas. Los trastornos de los ovarios con frecuencia causan problemas menstruales y de la fecundidad. Los trastornos benignos de los ovarios pueden presentarse como lesiones primarias de las estructuras ováricas o como afecciones secundarias relacionadas con disfunción hipotalámica, hipofisaria o suprarrenal.

Quistes ováricos

Los quistes son la forma más común de tumor ovárico. Muchos son benignos. Un quiste folicular resulta de la oclusión del conducto del folículo. Cada mes, varios folículos comienzan a desarrollarse y se malogran en diversas etapas del desarrollo. Estos folículos forman cavidades que se llenan de líquido, de lo que resulta un quiste. El folículo dominante normalmente se rompe para liberar el óvulo (ovulación), pero en ocasiones persiste y continúa creciendo.

De modo similar, un quiste de cuerpo amarillo es un quiste grande persistente de cuerpo amarillo que se forma después de la ovulación y no experimenta regresión en ausencia de embarazo. Los quistes funcionales son asintomáticos a menos que ocurra crecimiento sustancial o sangrado dentro de ellos. Esto puede causar considerable molestia o dolor sordo insidioso del lado afectado. Estos quistes suelen sufrir regresión de manera espontánea. En ocasiones, un quiste se tuerce o se rompe dentro de la cavidad abdominal (figura 54-9).

Poliquistosis ovárica

La poliquistosis ovárica (PQO) es un trastorno endocrino común que afecta del 5% al 10% de las mujeres de edad reproductora, y es una fuente frecuente de anovulación crónica. El diagnóstico de PQO se establece después de descartar otras enfermedades endocrinas cuando la paciente tiene algunos de los siguientes síntomas:

- Oligomenorrea (períodos irregulares infrecuentes).
- Signos de hiperandrogenismo (acné, exceso de vello corporal [hirsutismo]).
- Concentraciones elevadas de testosterona en pruebas sanguíneas.
- Ovarios de aspecto poliquístico, con numerosos quistes pequeños en la periferia[45 a 47].

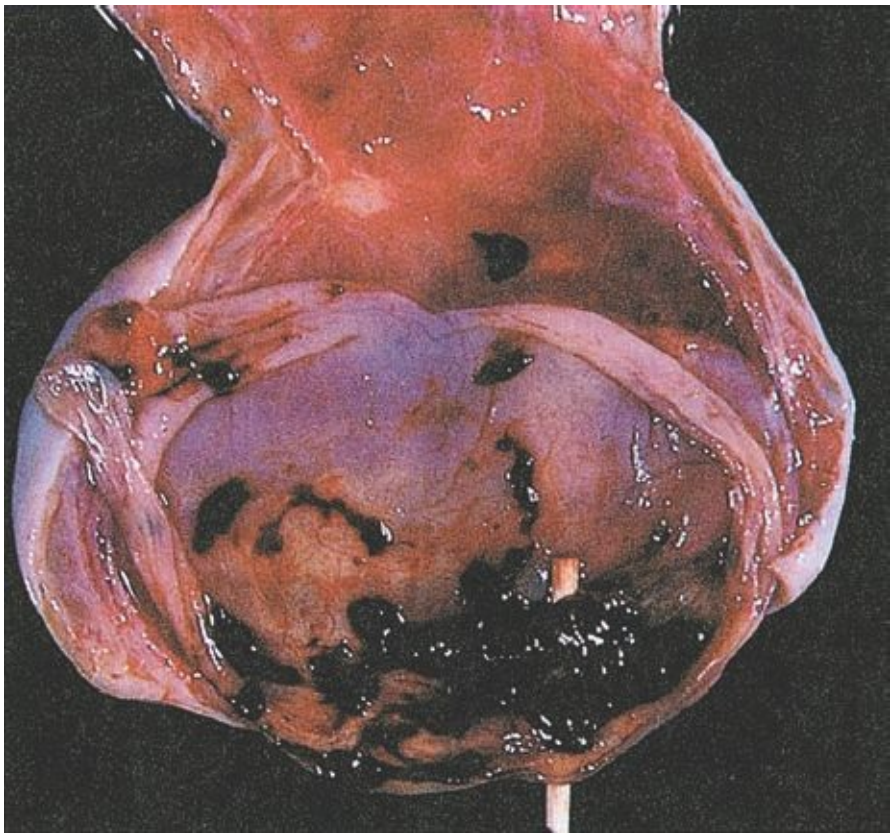


FIGURA 54-9 • Quiste folicular del ovario. La ruptura de este quiste folicular de pared delgada (*barra indicadora*) causó hemorragia intraabdominal (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 886). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis. Alrededor del 50% de las mujeres a las que se diagnostica PQO son obesas. Se piensa que hiperinsulinemia y resistencia a la insulina participan en la patogénesis del trastorno.

¿Recuerda a Eileen, a quien se le realizaron estudios en busca de PQO? Sus períodos han sido irregulares (oligomenorrea) desde los 11 años de edad. Presenta múltiples signos de hiperandrogenismo, como hirsutismo y acné, y tiene concentraciones sanguíneas elevadas de testosterona. Por último, la ecografía revela poliquistosis ovárica bilateral. Por lo tanto, Eileen cumple todos los criterios de PQO, una vez que se descartan trastornos relacionados. Además, tiene concentraciones sanguíneas altas tanto de insulina como de glucosa, lo cual indica que experimenta resistencia a la insulina, y tiene sobrepeso. Probablemente la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina de Eileen participaron en el desarrollo de su enfermedad.

Aún se discute la etiología precisa de la PQO, pero es probable que sea multifactorial. Se ha sugerido una posible base genética con modo de herencia autosómico dominante. Hay pruebas crecientes de que el trastorno puede comenzar antes de la adolescencia y de que muchas de las manifestaciones de PQO empiezan a aparecer en ese momento. Dado que muchos de los síntomas comunes de la PQO, como exceso de vello, acné y obesidad, pueden ser dañinos para la salud y la autoestima de la adolescente, son esenciales la detección y el tratamiento tempranos de la PQO en adolescentes[48].



Por desgracia, a Eileen acaba de diagnosticársele PQO a los 19 años de edad. Sus períodos irregulares desde la menarca (a los 11 años) sugieren que pudo haber sufrido el trastorno toda la adolescencia. Dado que la PQO es hereditaria, las hermanas y primas más jóvenes de Eileen deben ser evaluadas en busca de PQO para que, de ser positivas, puedan beneficiarse del tratamiento temprano y librarse de algunos de los problemas de salud general que Eileen experimenta.

Aunque este síndrome ha sido objeto de considerable investigación, los mecanismos subyacentes siguen siendo inciertos. Se piensa que la anovulación crónica es la causa subyacente de la amenorrea o la menstruación irregular y del gran tamaño de los ovarios «poliquísticos» de este trastorno. La mayoría de las mujeres con PQO tienen concentraciones elevadas de hormona luteinizante (HL), pero producción normal de estrógeno y hormona estimulante del folículo (HEF). No es raro que haya valores altos de testosterona total circulante, testosterona libre y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), y en ocasiones estas mujeres tienen hiperprolactinemia o hipotiroidismo. La anovulación persistente da por resultado un ambiente estrogénico que altera la liberación hipotalámica de HLGn, con aumento resultante de la secreción de HL y supresión de la liberación de HEF por la hipófisis. Esta relación HL/HEF alterada se utiliza a menudo como criterio diagnóstico del trastorno, pero no siempre se observa. Si bien la presencia de algo de HEF permite el desarrollo de nuevos folículos, no se alcanza la maduración completa y no ocurre la ovulación. Los valores elevados de HL dan por resultado aumento de la producción de andrógeno, que a su vez impide el desarrollo folicular normal y contribuye al círculo vicioso de la anovulación[45].

 Eileen no recuerda su último período menstrual y tiene hirsutismo y acné. Estos problemas son causados, al menos en parte, por la actividad excesiva de testosterona (hiperandrogenismo). El hiperandrogenismo de Eileen es resultado de la producción excesiva de HL.

La relación entre hiperandrogenismo e hiperinsulinemia no está bien estudiada[45 a 48]. Se ha demostrado que la causa de la hiperinsulinemia es la resistencia a la insulina. La frecuencia y el grado de la hiperinsulinemia en mujeres con PQO a menudo son amplificados por la presencia de obesidad. La insulina puede causar hiperandrogenismo de varias maneras, aunque aún no se define bien el mecanismo exacto. Se ha demostrado que el ovario posee receptores de insulina y hay indicios de que la insulina podría actuar de manera directa el ovario[47].

Además de sus manifestaciones clínicas, la PQO se ha vinculado con problemas de salud a largo plazo como enfermedad cardiovascular y diabetes. También existe preocupación por el hecho de que las mujeres con PQO que no ovulan no producen progesterona. Aunque se ha informado una relación con cáncer mama-rio, endometrial y ovárico, no hay pruebas concluyentes de que la PQO sea un factor independiente de riesgo para cualquiera de estas neoplasias malignas.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de PQO puede sospecharse a partir de la presentación clínica. Si bien no existe consenso acerca de cuáles pruebas deben emplearse, por lo común se realizan evaluaciones de laboratorio para excluir hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal de inicio tardío y tumores secretores de andrógeno de ovario y glandula suprarrenal. Aunque a menudo se realizan pruebas de glucosa sanguínea en ayuno, tolerancia a la glucosa oral de 2 h y concentración de insulina para evaluar en busca de hiperinsulinemia, no se requieren antes del tratamiento, ya que la resistencia a la insulina es casi universal en mujeres con PQO. Con frecuencia se confirma por ecografía de los ovarios, pero no es necesario[46].

El objetivo global del tratamiento debe ser el alivio sintomático, prevención de posibles secuelas endometriales malignas y la reducción del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. El tratamiento preferido y más eficaz para la PQO es la modificación del modo de vida. La pérdida de peso suele ser beneficiosa para restablecer la ovulación normal en presencia de obesidad. Aunque se dispone de muchos fármacos y protocolos, la elección depende de las manifestaciones que sean más perturbadoras para la mujer y la

etapa del ciclo reproductor en que se encuentra. Los anticonceptivos orales combinados aminoran las irregularidades menstruales y mejoran el hirsutismo y el acné.

La metformina, un fármaco sensibilizador a la insulina, con o sin inductores de la ovulación, se está convirtiendo en un componente importante del tratamiento de la PQO[49]. Además de las mejoras esperadas en sensibilidad a la insulina y metabolismo de la glucosa, se ha relacionado con reducciones en los valores de andrógeno y HL, y es muy eficaz para restablecer la regularidad menstrual y los ciclos ovulatorios.



Eileen es alentada a cambiar sus hábitos alimentarios, reducir su consumo de calorías totales y comer alimentos bajos en grasa. Asimismo, se le asigna un entrenador personal en un gimnasio afiliado a la clínica. Además de las modificaciones en el modo de vida, se prescribe a Eileen un anticonceptivo combinado y metformina.

Cuando se desea preservar la fecundidad, la PQO suele tratarse con el fármaco estimulante del eje hipotalámico-hipofisario citrato de clomifeno o con gonadotropinas inyectables para inducir la ovulación. Estos fármacos deben consumirse con cuidado porque pueden inducir crecimiento extremo de los ovarios.

Tumores ováricos benignos y funcionales/con actividad endocrina

Los tumores ováricos son en extremo comunes y la mayoría son benignos. Pueden originarse en cualquiera de los tipos de tejido ovárico: epitelio seroso, capas de células germinales o tejido del estroma gonadal[18] (figura 54-10).

Los cistadenomas seroso y mucinoso son las neoplasias ováricas benignas más comunes. Los endometriomas son los «quistes de chocolate» que se desarrollan de manera secundaria a la endometriosis ovárica. Los fibromas ováricos son tumores de tejido conectivo formados por fibrocitos y colágeno. Varían en tamaño de 6 cm a 20 cm. Los teratomas quísticos, o quistes dermoides, se derivan de células germinales primordiales y constan de diversas combinaciones de elementos ectodérmicos, mesodérmicos y endodérmicos bien diferenciados. No es raro que contengan material sebáceo, pelo o dientes.

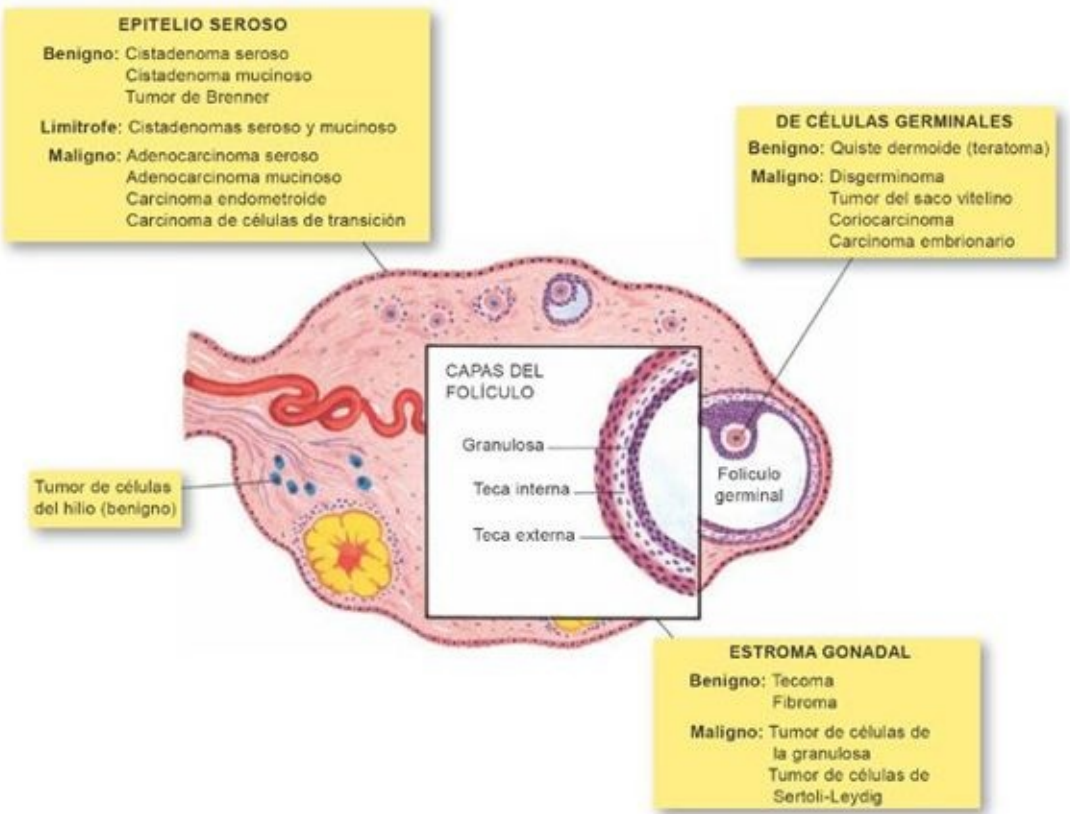


FIGURA 54-10 • Clasificación de las neoplasias ováricas con base en el tipo celular (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 888). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los tumores con actividad hormonal pueden afectar la totalidad del organismo con un exceso o déficit de excreción de hormona reproductora. Uno de ellos, el tumor de células de la granulosa, se relaciona con producción excesiva de estrógeno. Cuando se desarrolla durante el período reproductor, la producción persistente y descontrolada de estrógeno interfiere en el ciclo menstrual normal, lo que causa sangrado irregular y excesivo, hiperplasia endometrial, o amenorrea y problemas de fecundidad. Cuando se produce después de la menopausia, provoca sangrado posmenopáusico, estimulación de los tejidos glandulares de la mama y otros signos de producción renovada de estrógeno. Los tumores secretores de andrógeno (es decir, tumor de células de Sertoli-Leydig o androblastoma) inhiben la ovulación y la producción de estrógeno. Tienden a causar hirsutismo y el desarrollo de características masculinas, como calvicie, acné, secreción excesiva de grasa cutánea, atrofia mamaria y profundización de la voz.

El tratamiento de todos los tumores ováricos es la escisión quirúrgica. El tejido ovárico no afectado por el tumor puede dejarse intacto si el análisis de

cortes congelados no revela malignidad. Cuando los tumores ováricos son muy grandes, como ocurre con frecuencia en el caso de los cistadenomas serosos o mucinosos, debe extirparse la totalidad del ovario.

Cáncer ovárico

El cáncer ovárico es el segundo cáncer genitourinario femenino más común y el más mortal. Aunque su frecuencia ha disminuido, en 2007 aún había un estimado de 20 749 nuevos casos en Estados Unidos, con 14 621 muertes50. El cáncer ovárico es difícil de diagnosticar y hasta el 75% de las mujeres tienen enfermedad metastásica antes del momento del descubrimiento.

Factores de riesgo. El factor de riesgo más significativo para cáncer ovárico parece ser edad ovulatoria: el tiempo a lo largo de la vida de una mujer en que su ciclo ovárico no ha sido suprimido por embarazo, lactancia o consumo de anticonceptivos orales. La incidencia de cáncer ovárico es mucho menor en países en que las mujeres tienen numerosos hijos. El antecedente familiar también es un factor de riesgo significativo para cáncer ovárico. Las mujeres con 2 o más familiares de primero o segundo grado con *cáncer ovárico específico de sitio* tienen hasta un 50% de riesgo de sufrir la enfermedad. Existen otros 2 tipos de riesgo hereditario para cáncer ovárico: *síndrome de cáncer mamario-ovárico*, en el que ocurren cáncer de ambas mamas y ovario entre familiares en primero y segundo grados, y *síndrome de cáncer familiar* o síndrome de *Lynch II* (un subtipo de cáncer de colon no polipósico hereditario), en el que familiares varones o mujeres tienen el antecedente de cáncer colorrectal, endometrial, ovárico, pancreático o de otros tipos[18]. Los genes de susceptibilidad a cáncer de mama, *BRCA1 y BRCA2*, que son genes supresores tumorales, están implicados en alrededor del 8% al 10% de los cánceres ováricos hereditarios a pesar de que se les identifica como «genes de cáncer mamario»[18]. La susceptibilidad al cáncer ovárico se transmite como un rasgo autosómico dominante. Por tanto, un gen mutado de cada progenitor basta para causar el problema. La alimentación occidental alta en grasa y empleo de polvos que contienen talco en la zona genital son otros factores que se han vinculado con el desarrollo de cáncer ovárico.

Prevención. Entre las estrategias de quimioprevención que se han sugerido están el consumo prolongado de anticonceptivos orales, AINE, acetaminofén, o retinoides (análogos de la vitamina A)[18, 51, 52]. Cada uno de estos fármacos actúa de modo ligeramente distinto. Se piensa que los AINE ejercen sus efectos protectores inhibiendo el crecimiento e incrementando la apoptosis (muerte

celular programada) de líneas de células de cáncer ovárico. La estructura del acetaminofén guarda semejanza con las hormonas sexuales, lo cual sugiere una posible propiedad de antagonista de esteroides sexuales. El apoyo al consumo de retinoides proviene de experimentos en los que se demostró que el ácido retinoico induce la diferenciación de células de cáncer ovárico cultivadas. Se requieren más ensayos clínicos para apoyar la eficacia de estos fármacos de quimioprevención. Entre las estrategias quirúrgicas que han reducido el riesgo de cáncer ovárico están extirpación profiláctica de trompas de Falopio y ovarios.

Tipos de cáncer ovárico. El cáncer de ovario es una neoplasia compleja debido a la diversidad de tipos tisulares que se originan en ese órgano. Como resultado de esta diversidad, existen varios tipos de cáncer ovárico. Las neoplasias malignas del ovario pueden dividirse en 3 categorías: tumores epiteliales, tumores de células germinales y tumores del estroma gonadal (figura 54-10). Los tumores epiteliales representan alrededor del 90% de los casos[18].

Manifestaciones clínicas. Los diferentes tipos de cáncer ovárico exhiben diversos grados de virulencia, según el tipo de tumor y el grado de diferenciación implicado. Un cáncer de ovario bien diferenciado pudo haber producido síntomas por muchos meses antes y seguir siendo operable en el momento de la cirugía. Un tumor mal diferenciado pudo haber sido evidente en clínica por sólo unos pocos días pero descubrirse que es generalizado e inoperable. A menudo no existe correlación entre la duración de los síntomas y la magnitud de la enfermedad.

El cáncer ovárico con frecuencia se diagnostica en una etapa avanzada porque muchos síntomas son inespecíficos y, por tanto, difíciles de distinguir de otros problemas que se presentan a un médico de atención primaria. Entre los síntomas de los que se piensa que tienen fuerte correlación con cáncer ovárico están el dolor abdominal o pélvico, aumento del tamaño abdominal o timpanismo, y dificultad para comer o sensación de estar lleno poco después de comenzar a ingerir alimento. Dado que estas manifestaciones gastrointestinales pueden ocurrir por una variedad de razones, muchas mujeres se automedican con antiácidos y otros remedios por algún tiempo antes de buscar atención, y el personal de salud puede desestimar las molestias de la mujer por suponer que se deben a otros trastornos, lo cual demora aún más el diagnóstico y tratamiento. El inicio reciente (<12 meses) y la ocurrencia frecuente (>12 veces al mes) de estos síntomas deben hacer

aumentar el índice de sospecha de cáncer ovárico y sugerir la necesidad de evaluación adicional[18]. No se comprende del todo por qué los síntomas iniciales de cáncer ovárico se manifiestan como molestias gastrointestinales. Se piensa que determinados cambios bioquímicos en los líquidos peritoneales podrían irritar el intestino o que el dolor que se origina en el ovario puede referirse al abdomen e interpretarse como un trastorno gastrointestinal. La ascitis (presencia de líquido en la cavidad peritoneal) evidente en clínica se observa en alrededor de la cuarta parte de las mujeres con tumores ováricos malignos y se relaciona con un peor pronóstico.

Diagnóstico y tratamiento. No existen pruebas de detección adecuadas u otros métodos para el diagnóstico temprano de cáncer ovárico[18]. El marcador tumoral sérico CA-125 es un antígeno de superficie celular. Está elevado en el 80% al 90% de las mujeres con cánceres del epitelio ovárico no mucinosos de etapa II a IV. Sin embargo, el resultado es negativo hasta en el 50% de las mujeres con enfermedad en etapa i. En una mujer posmenopáusica con una masa pélvica, un valor elevado de CA-125 tiene valor predictivo positivo de más del 70% para cáncer. También puede emplearse para vigilar el tratamiento y las recurrencias cuando las concentraciones preoperatorias han sido elevadas. A pesar de su utilidad en evaluación diagnóstica y seguimiento, el CA-125 no es específico de cáncer o específico de tejido para cáncer ovárico. Los valores también están elevados en presencia de endometriosis, fibroma uterinos, embarazo, hepatopatía y otros trastornos benignos y el caso de cánceres de endometrio, cuello uterino, trompa de Falopio y páncreas. Dado que carece de sensibilidad y especificidad, el CA-125 tiene valor limitado como prueba de detección única.

Se ha usado la ETV para evaluar masas ováricas en busca de potencial maligno. Aunque la ETV ha demostrado altas sensibilidad y especificidad como instrumento de detección, su costo impide su empleo universal con este fin[18]. En estudios de biología molecular se han identificado genes supresores tumorales que podrían intervenir en el origen del cáncer ovárico. Se realiza más evaluación en este campo y con el tiempo podría ayudar a identificar técnicas de detección apropiadas para cáncer ovárico.

Cuando se sospecha cáncer ovárico, se requiere evaluación quirúrgica para diagnóstico, estadificación completa y precisa, y maniobras de citorreducción para reducir el tamaño del tumor. La cirugía más común implica la extirpación de útero, trompas de Falopio, ovarios y epiplón. Se examinan hígado, diafragma, ganglios linfáticos retroperitoneales y aórticos, y superficie peritoneal, y se realizan biopsias según se requiera. Se efectúan

lavados citológicos para examen en busca de células cancerosas en el líquido peritoneal. Las mujeres con cáncer muy temprano que podrían desear embarazarse a veces se someten a extirpación de sólo el ovario afectado. Las recomendaciones del tratamiento más allá de cirugía y pronóstico dependen de la etapa de la enfermedad[18]. La falta de instrumentos de detección precisos y la naturaleza resistente de los cánceres ováricos afectan en grado significativo el éxito del tratamiento y la supervivencia.

EN RESUMEN

La EIP es una inflamación de las vías reproductoras superiores que afecta útero (endometritis), trompas de Falopio (salpingitis) u ovarios (ooforitis). Más a menudo es causada por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Diagnóstico exacto y un tratamiento antibiótico apropiado se dirigen a prevenir complicaciones como adhesiones pélvicas, esterilidad, embarazo ectópico, dolor abdominal crónico y abscesos tuboováricos.

Ocurre embarazo ectópico cuando un óvulo fecundado se implanta fuera de la cavidad uterina; el sitio más común es la trompa de Falopio. Las causas de embarazo ectópico son la demora del

transporte del óvulo por complicaciones de EIP, aborto terapéutico, ligadura o inversión tubaria, embarazo ectópico previo u otros trastornos como consumo de fármacos para la fecundidad a fin de inducir la ovulación. Representa una verdadera urgencia ginecológica, que a menudo hace necesaria la intervención quirúrgica. El cáncer de la trompa de Falopio es raro; el diagnóstico es difícil y el problema suele estar muy avanzado cuando se diagnostica.

Entre los trastornos de los ovarios se incluyen quistes benignos, tumores ováricos funcionales y cáncer de ovario; suelen ser asintomáticos a menos que haya crecimiento o sangrado sustanciales del quiste, o torsión o ruptura de éste. La PQO se caracteriza por anovulación con grados variables de irregularidad menstrual y esterilidad; hiperandrogenismo con hirsutismo, acne, patrón de calvicie masculina y obesidad; poliquistosis ovárica; e hiperinsulinemia

con resistencia a la insulina. Los tumores ováricos benignos consisten en endometriomas (quistes de chocolate secundarios a endometriosis ovárica), fibromas ováricos (tumores de tejido conectivo formadas por fibrocitos y colágeno) y teratomas quísticos o quistes dermoides (tumores de células germinales formados por diversas combinaciones de elementos ectodérmicos, mesodérmicos y endodérmicos). Los tumores ováricos funcionales pueden ser benignos o malignos y son de 3 tipos: secretores de estrógeno, secretores de andrógeno y secretores de estrógeno-andrógeno mixtos. El cáncer de ovario es el segundo cáncer genitourinario femenino más común y el más mortal. Puede dividirse en 3 categorías: tumores epiteliales, tumores de células germinales y tumores del estroma gonadal. No existen métodos de detección eficaces para el cáncer ovárico, y a menudo la

enfermedad está muy avanzada en el momento del diagnóstico.

PUNTOS CLAVE

CÁNCERES GINECOLÓGICOS

- Los cánceres de vulva, cuello uterino, endometrio y ovarios representan un espectro de malignidades.
- El cáncer ovárico es el segundo cáncer más común en mujeres y el más mortal. Los principales factores de riesgo para cáncer ovárico son el tiempo en que los ciclos ováricos de la mujer no son suprimidos por embarazo, lactancia o consumo de anticonceptivos orales, y antecedente familiar.



TRASTORNOS DEL SOPORTE PÉLVICO Y LA POSICIÓN DEL ÚTERO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la función de los ligamentos de soporte y los músculos del piso pélvico en el mantenimiento de la posición de los órganos pélvicos, incluidos útero, vejiga y recto.
- Describir la causa de cistocele, rectocele, enterocele y prolapso uterino.

Trastornos del soporte pélvico

El útero y las estructuras pélvicas son mantenidos en la posición correcta por los ligamentos uterosacros, redondos, anchos y cardinales. Los 2 ligamentos cardinales mantienen el cuello uterino en su posición normal. Los ligamentos uterosacros mantienen el útero en posición anterior y los ligamentos anchos suspenden útero, trompas de Falopio y ovarios en la pelvis. La vagina está empacada en la estructura semirrígida de la fuerte aponeurosis de soporte

(figura 54-11 A). El piso muscular de la pelvis es una fuerte estructura parecida a una férula que soporta útero, vagina, vejiga urinaria y recto (figura 54-12). En la anatomía femenina, la naturaleza se enfrenta con los problemas de soportar las vísceras pélvicas contra la fuerza de gravedad e incrementos en la presión intraabdominal por tos, estornudos, defecación y risa al tiempo que permite micción, defecación y funcionamiento normal del aparato reproductor, en especial el parto. El diafragma pélvico abdominal cuenta con 3 estructuras de soporte. La pelvis ósea da sostén y protección a partes del tubo digestivo y estructuras genitourinarias, y el peritoneo mantiene las vísceras pélvicas en su lugar. Sin embargo, el principal soporte para las vísceras es el diafragma pélvico, constituido por músculos y tejido conectivo que se extiende entre los huesos del estrecho pélvico. Las aberturas que deben existir para uretra, recto y vagina causan una debilidad inherente en el diafragma pélvico. La debilidad congénita o adquirida de esta estructura provoca ensanchamiento de estas aberturas, en particular la vagina, con posible hernia de las vísceras pélvicas a través del piso de la pelvis (es decir, prolapso).

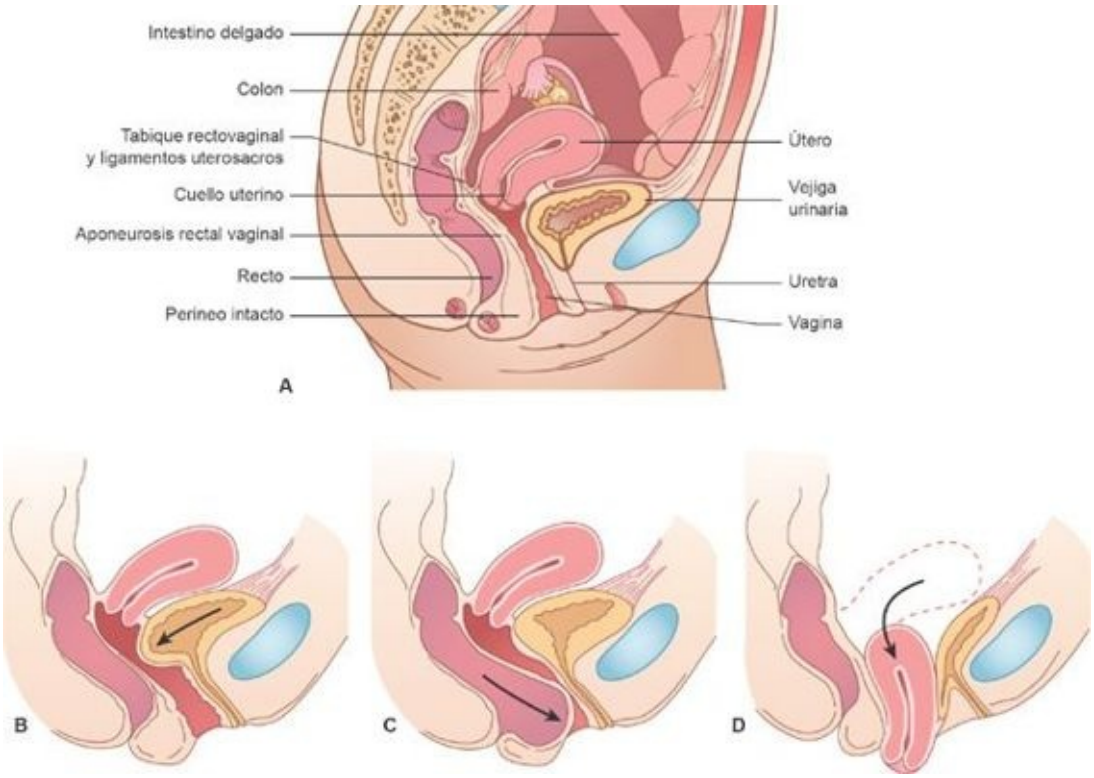


FIGURA 54-11 • (**A**) Soporte normal de útero y vagina, (**B**) cistocele, (**C**) rectocele y (**D**) prolapso uterino.

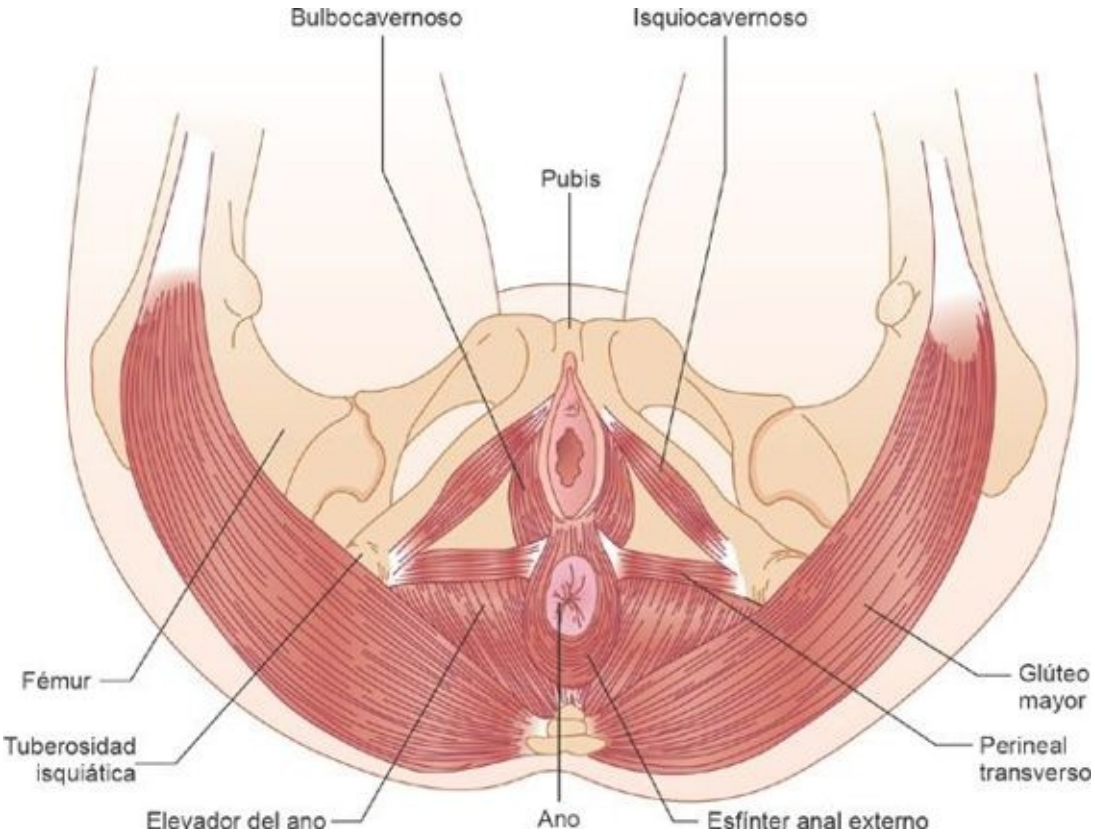


FIGURA 54-12 • Músculos del piso pélvico (perineo femenino).

La relajación del estrecho pélvico suele ocurrir por estiramiento excesivo de los tejidos de soporte perineal durante embarazo y parto. Aunque los tejidos sólo se estiran durante estas ocasiones, no suelen presentarse dificultades sino hasta más adelante en la vida, por ejemplo en la quinta o sexta décadas, cuando ocurre pérdida ulterior de elasticidad y tono muscular. Aun en mujeres que no han tenido hijos, la combinación de envejecimiento y cambios posmenopáusicos puede causar problemas relacionados con relajación de las estructuras de soporte pélvico. Los 3 trastornos más comunes relacionados con esta relajación son cistocele, rectocele y prolapso uterino. Pueden ocurrir por separado o al mismo tiempo.

Cistocele

El cistocele es una hernia de la vejiga en la vagina. Ocurre cuando el soporte muscular normal de la vejiga se debilita y la vejiga se curva bajo el útero. Esto hace que la pared anterior de la vagina se estire y combe hacia abajo, lo que permite que la vejiga se hernie dentro de la vagina debido a la fuerza de gravedad y las presiones generadas al toser, levantar objetos o esforzarse al defecar (figura 54-11B). Entre los síntomas de cistocele están una molesta

sensación de que algo cede, dificultad para vaciar la vejiga, polaquiuria y micción urgente, y cistitis. Puede ocurrir incontinencia de esfuerzo en ocasiones de aumento en la presión abdominal, por ejemplo, al ponerse en cuclillas, pujar, toser, estornudar, reír o levantar objetos.

Rectocele y enterocele

El rectocele es la hernia del recto en la vagina. Ocurre cuando la pared vaginal posterior y el recto subyacente se proyectan hacia el frente para protruir a través del introito cuando el piso pélvico y los músculos perineales se debilitan. Entre los síntomas están molestia por la protrusión del recto y difficultad para defecar (figura 54-11C). Para defecar, tal vez se requiera ejercer presión digital (es decir, ferulización) de la pared vaginal posterior que protruye. La zona entre los ligamentos uterosacros apenas posterior al cuello uterino puede debilitarse y formar un saco herniario dentro del cual protruye el intestino delgado cuando la mujer se pone de pie. Este defecto, llamado *enterocele*, puede extenderse hasta el interior del tabique rectovaginal. Puede ser congénito o adquirido por traumatismo en el parto. El enterocele puede ser asintomático o causar dolor sordo molesto y, en ocasiones, dorsalgia baja.

Prolapso uterino

El prolapso uterino es la protrusión del útero en la vagina que ocurre cuando los ligamentos de soporte primarios (es decir, los ligamentos cardinales) se estiran (figura 54-11D). El prolapso se clasifica como de primero, segundo o tercer grado, según la distancia que el útero protruya a través del introito. El prolapso de primer grado presenta algo de descenso, pero el cuello uterino no ha llegado al introito. En el prolapso de segundo grado, el cuello uterino o parte del útero han pasado a través del introito. La totalidad del útero protruye a través de la abertura vaginal en el prolapso de tercer grado (es decir, procidencia).

Los síntomas relacionados con el prolapso uterino resultan de la irritación de las membranas mucosas expuestas de cuello uterino y vagina, y la molestia de la masa que protruye[52]. A veces, la mujer tiene incontinencia además de molestia por el prolapso del piso pélvico. Los datos sugieren que puede haber relación con decremento del metabolismo del colágeno causado por defectos en colágeno tipo I o tipo III[53]. El prolapso a menudo se acompaña de relajación perineal, cistocele o rectocele. Así como el cistocele, el rectocele y el enterocele, ocurre más a menudo en mujeres multíparas porque el parto

causa lesiones de estructuras pélvicas y ligamentos uterinos. También puede deberse a tumores pélvicos y trastornos neurológicos, como espina bífida y neuropatía diabética, que interrumpen la inervación de los músculos pélvicos. Por lo general, es un trastorno benigno, pero pueden presentarse problemas en caso de infección, obstrucción e irritación cutánea, que a veces causan degeneración de la piel[54].

Puede colocarse un pesario para mantener el útero en su lugar y evitar la cirugía en mujeres que desean procrear o en mujeres mayores para quienes la intervención podría representar un riesgo de salud importante. Un abordaje conservador más reciente implica el empleo de un dispositivo de ocupación de espacio (esfera Colpexin®) para elevar el prolapso mientras se realizan contracciones del piso pélvico[55].

Tratamiento de trastornos del soporte pélvico

Los ejercicios de Kegel, que fortalecen el músculo pubococcígeo, son útiles en casos de cistocele o rectocele leves (o después de reparación quirúrgica para ayudar a mantener o mejorar el funcionamiento). Sin embargo, la mayoría de los trastornos de la relajación pélvica con el tiempo requerirán corrección quirúrgica. Más a menudo, la cirugía es programada (electiva) y se pospone hasta después de los años reproductores, de modo que sólo se requerirá una reparación. Además, los síntomas relacionados con los trastornos con frecuencia no son lo suficientemente graves para ameritar la corrección quirúrgica, por lo cual es necesario considerar de manera cuidadosa la relación riesgo/beneficio. En otros casos, el estrés de la cirugía está contraindicado debido a trastornos físicos adicionales. Esto es particularmente cierto en mujeres mayores, en quienes ocurren muchos de tales trastornos y otras intervenciones no quirúrgicas pueden ser exitosas.

Hay varias cirugías para las afecciones que resultan de relajación de las estructuras de soporte pélvico. A menudo se realiza la extirpación del útero a través de la vagina (histerectomía vaginal) con reparación apropiada de la pared vaginal (colporrafia) cuando el prolapso uterino se acompaña de cistocele o rectocele. Puedo realizarse una suspensión vesicouretral para aliviar los síntomas de incontinencia por estrés. La reparación puede implicar histerectomía abdominal junto con reparación anteroposterior.

Variaciones en la posición del útero

Son comunes las variaciones en la posición del útero. Algunas sin innocuas.

Otras, que pueden deberse a debilidad y relajación del perineo, dan origen a diversos problemas que afectan la integridad estructural del piso pélvico, en particular después de parir.

El útero suele estar flexionado unos 45° en sentido anterior, con el cuello uterino posterior e inferior en anteversión. Cuando la mujer está de pie, el ángulo del útero es tal que yace prácticamente horizontal, ligeramente apoyado en la vejiga.

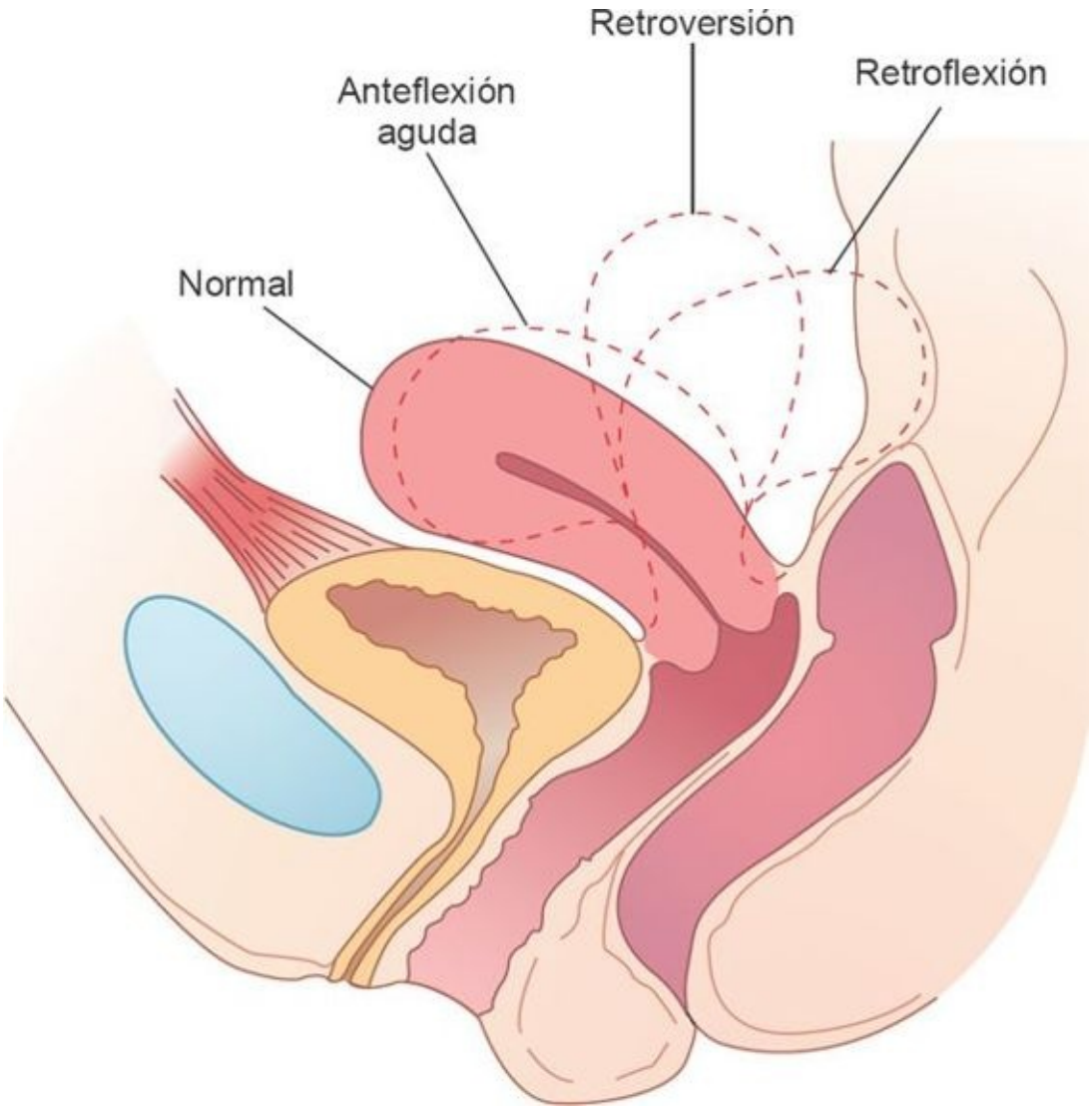


FIGURA 54-13 • Variaciones de la posición del útero.

Entre las variaciones normales asintomáticas en el eje del útero en relación con el cuello uterino y los desplazamientos fisiológicos que ocurren después del embarazo o en caso de patología del fondo de saco están la anteflexión, la retroflexión y la retroversión (figura 54-13). Un útero en

anteflexión se pliega al frente sobre sí mismo. La retroflexión es el plegamiento hacia atrás en el istmo. La retroversión describe el trastorno en el cual el útero se inclina en sentido posterior mientras el cuello uterino permanece inclinado al frente. La retroversión simple del útero es el desplazamiento más común, presente en el 30% de las mujeres normales. Suele ser congénito y se debe a que la pared vaginal anterior es corta y relajación de los ligamentos uterosacros; juntas, estas características fuerzan el útero a caer al fondo de saco. La retroversión también puede ocurrir después de determinadas enfermedades, como endometriosis y EIP, que producen adhesión de tejidos fibrosos con retracción del fondo en sentido posterior. Los leiomiomas grandes también pueden hacer que el útero se mueva a una posición posterior. La dispareunia o dorsalgia baja con las menstruaciones también pueden relacionarse con retroversión.

EN RESUMEN

Las alteraciones en el soporte pélvico a menudo se deben a debilidad y relajación de piso pélvico y perineo. El cistocele y el rectocele implican hernia de vejiga y recto en la vagina. El prolapso uterino ocurre cuando el útero protruye en la vagina. Los trastornos de la relajación pélvica suelen resultar de estiramiento excesivo de los músculos de soporte perineal durante el embarazo y el parto. La pérdida de elasticidad en estas estructuras, que es normal con el envejecimiento, contribuye

a estos problemas. Entre las variaciones en la posición uterina están la anteflexión, la retroflexión y la retroversión. Estos trastornos, que a menudo son inocuos, pueden deberse a cortedad congénita de la pared vaginal, desarrollo de adhesiones fibrosas secundarias a endometriosis o EIP, o desplazamiento causado por leiomiomas uterinos grandes.

TRASTORNOS MENSTRUALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos amenorrea, hipomenorrea, oligomenorrea, menorragia, metrorragia y menometrorragia.
- Relacionar la alteración en las concentraciones de estrógeno y progesterona con los ciclos menstruales disfuncionales.
- Diferenciar entre dismenorrea primaria y secundaria.

Ciclos menstruales disfuncionales

Aunque es posible el sangrado uterino inexplicable por muchas razones, como embarazo, aborto, trastornos hemorrágicos y neoplasias, la causa más frecuente en la mujer no embarazada es lo que suele llamarse *ciclos menstruales disfuncionales* o *sangrado disfuncional*. Los ciclos disfuncionales pueden asumir la forma de *amenorrea* (ausencia de menstruación), *hipomenorrea* (menstruación escasa), *oligomenorrea* (menstruación infrecuente, períodos con más de 35 días de separación), *polimenorrea*

(menstruación frecuente, períodos con menos de 21 días de separación), *menorragia* (menstruación excesiva), o *metrorragia* (sangrado entre períodos). La *menometrorragia* es el sangrado intenso durante los períodos menstruales y entre ellos.

Etiología y patogénesis

Los ciclos menstruales disfuncionales se relacionan con alteraciones en las hormonas que inducen los cambios endometriales cíclicos normales. La privación de estrógeno causa regresión del endometrio formado y sangrado. A menudo este último es irregular en cantidad y duración, y el flujo varía con el momento y grado de estimulación por estrógeno y con el grado de supresión de estrógeno. La falta de progesterona puede causar sangrado menstrual anómalo. En su ausencia, el estrógeno induce el desarrollo de una capa endometrial mucho más gruesa con un suministro sanguíneo más rico. La ausencia de progesterona se debe a que ninguno de los folículos ováricos en desarrollo madura hasta la ovulación para formar el cuerpo amarillo y producir y secretar progesterona.

Los episodios de sangrado periódicos que alternan con amenorrea son causados por variaciones en el número de folículos ováricos funcionales presentes. Si hay suficientes folículos activos y si otros nuevos adquieren capacidad funcional, se producen altas concentraciones de estrógeno, lo cual hace que el endometrio prolifere por semanas y incluso meses. Llegado el momento, ocurren supresión de estrógeno y sangrado. Esto puede ocurrir por 2 razones: es posible una insuficiencia absoluta de estrógeno cuando varios folículos degeneran al mismo tiempo, o puede producirse insuficiencia relativa cuando las necesidades de la masa de tejido endometrial crecida exceden las capacidades de los folículos existentes, aunque la concentración de estrógeno permanezca constante. Las insuficiencias de estrógeno y progesterona se relacionan con la ausencia de ovulación, de ahí el término *sangrado anovulatorio*. Dado que la vasoconstricción y las contracciones del miometrio que normalmente acompañan la menstruación son causadas por progesterona, el sangrado anovulatorio rara vez se acompaña de cólicos, y con frecuencia el flujo es abundante. Los ciclos anovulatorios son comunes entre adolescentes durante los primeros años después de la menarca, cuando se establece el funcionamiento ovárico, en mujeres perimenopáusicas, cuyo funcionamiento ovárico está comenzando a declinar y, a menudo, en mujeres obesas con PQO.

Los ciclos menstruales disfuncionales pueden originarse como un trastorno primario de los ovarios o como un defecto secundario del

funcionamiento ovárico relacionado con estimulación hipotalámica-hipofisaria. Esta última puede ser iniciada por estrés emocional, notable variación de peso (es decir, aumento o pérdida súbita), o alteraciones endocrinas o metabólicas inespecíficas. Entre las causas no hormonales de sangrado menstrual irregular están pólipos endometriales, mioma submucoso (es decir, fibroma), trastorno hemorrágico (p. ej., enfermedad de von Willebrand, disfunción plaquetaria), infección, cáncer endometrial y embarazo.

Tratamiento

El tratamiento del sangrado disfuncional depende de la causa probable identificada. La evaluación mínima debe incluir una anamnesis detallada con énfasis en patrón de sangrado y exploración física. Tal vez se requieran para el diagnóstico estudios endocrinos (p. ej., cociente HEF/HL, prolactina, testosterona, concentraciones de DHEAS), β-hCG, prueba de embarazo, ecografía del endometrio, biopsia endometrial, DyR con o sin histeroscopia, y pruebas de supresión de progesterona. Las causas no hormonales por lo general requieren intervención quirúrgica. La dilatación y el raspado pueden ser terapéuticos además de diagnósticos. La ablación endometrial (adelgazamiento o eliminación de la capa basal del endometrio a partir de la cual se genera la acumulación mensual) se ha convertido en una estrategia de tratamiento primaria para el sangrado intenso. Puede lograrse con calor, frío, microondas, fármacos químicos o fuentes de energía de radiofrecuencia[56]. Si se han excluido problemas no hormonales y la causa principal son alteraciones en las concentraciones de hormonas, el tratamiento puede incluir el consumo de anticonceptivos orales, tratamiento cíclico con progesterona, o progesterona de efecto prolongado vía inyección o un DIU.

Amenorrea

Hay 2 tipos de amenorrea: primaria y secundaria. La primaria es la incapacidad de menstruar hacia los 15 años de edad, o hacia los 13 años de edad si se acompaña de la ausencia de características sexuales secundarias. La amenorrea secundaria es el cese de la menstruación por un mínimo de 6 meses en una mujer que tiene ciclos menstruales establecidos.

Etiología

La amenorrea primaria suele ser causada por disgenesia gonadal, agenesia

mülleriana congénita, feminización testicular o un trastorno del eje hipotálamo–hipofiso–ovárico. Entre las causas de amenorrea secundaria se incluyen embarazo; disfunción ovárica, hipofisaria o hipotalámica; adhesiones intrauterinas; infecciones (p. ej., tuberculosis, sífilis); tumor hipofisario; anorexia nerviosa; o actividad física extenuante, que puede alterar el cociente crítico de grasa corporal y músculo necesario para que ocurra la menstruación[57].

Diagnóstico y tratamiento

La evaluación diagnóstica es similar a la del sangrado uterino disfuncional, con la posible adición de una tomografía computarizada para excluir un tumor hipofisario. El tratamiento se basa en corregir la causa subyacente e inducir la menstruación con progesterona cíclica o regímenes combinados de estrógeno-progesterona.

PUNTOS CLAVE

CICLOS MENSTRUALES DISFUNCIONALES

- El patrón de sangrado menstrual tiende a ser muy consistente en la mayoría de las mujeres sanas con respecto a frecuencia, duración y cantidad de flujo.
- El sangrado disfuncional en mujeres pospúberes puede asumir la forma de períodos ausentes o ligeros, períodos infrecuentes, períodos excesivos e irregulares, sangrado excesivo durante los períodos y sangrado entre períodos.

Dismenorrea

La *dismenorrea* es dolor o molestia con la menstruación. Aunque no suele ser un problema médico grave, causa algún grado de discapacidad mensual en una cantidad significativa de mujeres. Hay 2 formas de dismenorrea: primaria y secundaria. La primaria es dolor menstrual que no se relaciona con anomalía física o proceso patológico[58]. Por lo común, ocurre con la menstruación ovulatoria a partir de 6 meses a 2 años después de la menarca. Los síntomas suelen comenzar 1 o 2 días antes de la menstruación, son máximos en el

primer día del sangrado y ceden en horas a días. La dismenorrea intensa puede relacionarse con síntomas sistémicos como cefalea, náuseas, vómito, diarrea, fatiga, irritabilidad, mareo y síncope. El dolor en la parte baja del abdomen suele describirse como sordo o insidioso, espasmódico o cólicos, que a menudo se radia a parte inferior de la espalda, labios mayores o parte superior de las piernas[59].

La dismenorrea secundaria es dolor menstrual causado por trastornos orgánicos específicos, como endometriosis, fibromas uterinos, adenomiosis, adhesiones pélvicas, DIU o EIP. A menudo se requiere laparoscopia para el diagnóstico de dismenorrea secundaria si la medicación para dismenorrea primaria es ineficaz.

El tratamiento de la dismenorrea primaria se dirige al control sintomático. Aunque analgésicos como salicilatos y acetaminofén alivian los calambres uterinos o la dorsalgia baja, los inhibidores de la prostaglandina sintetasa (p. ej., ibuprofén, naproxén, ácido mefenámico, indometacina) son más específicos para dismenorrea y constituyen el tratamiento de elección si no se desea la anticoncepción. Pueden instituirse la supresión de la ovulación y el alivio sintomático de la dismenorrea de manera simultánea con el consumo de anticonceptivos orales. El alivio de la dismenorrea secundaria depende de que se identifique la causa del problema. Suele requerirse intervención médica o quirúrgica para eliminar el problema.

Síndromes premenstruales

Según los sondeos, el 80% de las mujeres experimentan algún tipo de cambios emocionales o físicos premenstruales. Además, el 20% de la población femenina adulta indica que estos síntomas mensuales leves a moderados causan alguna dificultad, a veces suficiente para solicitar tratamiento médico[60]. No se sabe exactamente cuántas de estas mujeres tienen síntomas lo suficientemente graves para ameritar tratamiento debido a los múltiples síntomas relacionados con SPM[61].

Existe un espectro de síndromes premenstruales, que van de leves a graves. Entre estos trastornos están:

- *Molestias premenstruales* (leves).
- *Síndrome premenstrual* (SPM), que se caracteriza por síntomas físicos y psicológicos leves a moderados limitados a los 3 a 14 días previos a la menstruación y que se alivian con el inicio de ésta.

- *Trastorno disfórico premenstrual* (TDPM), que es la forma más grave de malestar premenstrual y por lo general se relaciona con trastornos del estado de ánimo.

Al parecer la incidencia de SPM aumenta con la edad. Es menos común en mujeres de 10 a 30 años. La mayoría de las mujeres que buscan ayuda por el problema tienen alrededor de 35 años. El trastorno no hace distinción cultural: afecta a occidentales y no occidentales. Existe alguna controversia acerca de si el SPM ocurre con mayor frecuencia en mujeres que han tenido hijos o en las que no los han tenido.

Etiología

Aunque no están bien documentadas las causas de SPM, tal vez sean multifactoriales. Como la dismenorrea, el SPM apenas hace poco se reconoció como un trastorno *bona fide* mas que una simple afección psicosomática. Ha habido una tendencia a vincular el trastorno con desequilibrios endocrinos como hiperprolactinemia, exceso de estrógeno y alteración del cociente estrógeno–progesterona. La concentración de prolactina afecta la retención de sodio y agua, es mayor en la fase de cuerpo amarillo que en la folicular y puede aumentar con estrógenos, estrés, hipoglucemia, embarazo y anticonceptivos orales. Los estrógenos estimulan ansiedad y tensión nerviosa, y el aumento de los valores de progesterona puede causar depresión. El cometido de los factores hormonales en la etiología del SPM es apoyado por dos fenómenos bien establecidos. Primero, las mujeres que se han sometido a histerectomía pero no a ooforectomía pueden tener síntomas cíclicos similares a los del SPM. En segundo lugar, los síntomas de SPM son raros en posmenopáusicas. Sin embargo, la investigación no ha podido confirmar estas teorías.

Otras hipótesis sugieren que el aumento de la aldosterona puede contribuir a los síntomas relacionados con la retención de líquidos (p. ej., cefalea, meteorismo, sensibilidad mamaria, aumento de peso); que la insuficiencia de piridoxina (vitamina B_6) podría ocasionar exceso de estrógeno o decremento de la producción de los neurotransmisores dopamina y serotonina, lo cual puede contribuir a los síntomas de SPM; o que las menores concentraciones de prostaglandina E_1 pueden ocasionar sensibilidad anómala a la prolactina, con el resultado de retención de líquido, irritabilidad y depresión. Además, aumento del apetito, comilonas, fatiga y depresión se han vinculado con alteraciones en la actividad de endorfinas e hipoglucemia subclínica. También es posible que las creencias aprendidas acerca de la

menstruación contribuyan al SPM o al menos afecten la respuesta de la mujer a los síntomas.

La teoría más reciente sugiere una relación entre fluctuaciones gonadales normales y actividad de neurotransmisores centrales, en particular serotonina. Existe confusión acerca de si las concentraciones de serotonina están disminuidas durante la fase de cuerpo amarillo y si sólo las mujeres susceptibles reaccionan con grados variables de síntomas premenstruales o si las mujeres con TDPM tienen un defecto de los neurotransmisores[60 a 63].

Manifestaciones clínicas

Entre los síntomas físicos del SPM están dolor y tumefacción de mamas, meteorismo, dolor abdominal, cefalea y dorsalgia. En el aspecto psicológico puede haber depresión, ansiedad, irritabilidad y cambios conductuales. En algunos casos, ocurren cambios desconcertantes en el funcionamiento motor, como torpeza y alteración de la escritura. Las mujeres con SPM informan uno o varios síntomas, que varían de una paciente a otra y de un mes a otro en la misma mujer[61, 62]. Los signos y síntomas de este trastorno se resumen en la tabla 54-1. El SPM puede afectar en grado significativo la capacidad de la mujer de funcionar en niveles normales.

Diagnóstico

Se requieren anamnesis y exploración física completos para excluir otras causas físicas de los síntomas. Con base en el patrón de los síntomas, pueden realizarse estudios de sangre (incluidos hormonas tiroideas, glucosa y ensayos de prolactina). La evaluación psicosocial es útil para excluir enfermedad emocional que simplemente se exacerba antes de la menstruación. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publicó directrices de manejo clínico para el SPM que incluyen criterios diagnósticos similares a los de la American Pyschiatric Association para TDPM en el DSM-IV[64]. El diagnóstico se concentra en identificación de síntomas por medio de un calendario en el cual la mujer registra a diario sus síntomas por 2 a 3 meses consecutivos. Aunque se dispone de instrumentos validados para registrar los síntomas, cualquier calendario usado para este fin debe incluir información acerca de síntomas específicos, intensidad, momento en relación con el ciclo menstrual, y nivel de referencia de los síntomas en la fase folicular[64]. El TDPM es un diagnóstico psiquiátrico creado para distinguir a aquellas mujeres cuyos síntomas son lo suficientemente graves para interferir en grado significativo en las actividades de la vida diaria. Requieres presentación

prospectiva de los síntomas y un mínimo de 5 de los 11 grupos de síntomas, como se describe en la 4ª edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (*DSM-IV*) para establecer un diagnóstico de TDPM. La presencia de un solo síntoma es suficiente para el diagnóstico de SPM[64].

TABLA 54-1 SÍNTOMAS DE SÍNDROME PREMENSTRUAL POR APARATOS Y SISTEMAS

APARATO O SISTEMA	SÍNTOMAS
Cerebro	Irritabilidad, ansiedad, nerviosismo, fatiga, agotamiento, aumento de actividad física y mental, labilidad, crisis de llanto, depresión, incapacidad de concentrarse
Aparato digestivo	Avidez por dulces o sal, dolor en la parte baja del abdomen, meteorismo, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento
Vascular	Cefalea, edema, debilidad, desmayo
Reproductor	Tumefacción y sensibilidad de las mamas, congestión pélvica, dolor ovárico, alteración de la libido
Neuromuscular	Temblor de extremidades, cambios en la coordinación, torpeza, dorsalgia, dolor de piernas
General	Aumento de peso, insomnio, mareo, acné

Tratamiento

El manejo del SPM/TDPM ha sido en gran medida sintomático e incluye educación y apoyo dirigidos a realizar cambios en el modo de vida en mujeres con síntomas leves. El tratamiento incluye diuréticos para reducir la retención de líquidos, analgésicos para el dolor y ansiolíticos para tratar los cambios del estado de ánimo. A menudo es útil un programa integrado de valoración personal mediante un diario, ejercicio con regularidad, evitar la cafeína y dieta baja en azúcares simples y alta en proteínas magras. Otros regímenes de tratamiento que se han usado son complementos de vitaminas o minerales (en particular piridoxina, vitamina E y magnesio), aceite de onagra (que contiene ácido linoleico, un precursor de la prostaglandina E_1), complementos naturales de progesterona, anticonceptivos orales monofásicos en dosis bajas, agonistas de HLGn, bromocriptina para supresión de prolactina, danazol (un andrógeno sintético), y espironolactona (un antagonista de la aldosterona e inhibidor de la síntesis de andrógenos suprarrenales)[65]. Aunque se ha desarrollado un cuerpo de conocimiento que ofrece una variedad de opciones de tratamiento, pocos tratamientos se han evaluado de manera adecuada en ensayos clínicos controlados aleatorios. Sin embargo, los antidepresivos ISRS son significativamente mejores contra los síntomas generales que el placebo, ya sea que se usen de manera continua o sólo en la fase de cuerpo amarillo, y

la ACOG los recomienda como tratamiento de primera línea en SPM o TDPM graves[64, 65].

EN RESUMEN

Los trastornos menstruales son ciclos menstruales disfuncionales, dismenorrea y SPM. Los ciclos menstruales disfuncionales, que implican amenorrea, oligomenorrea, metrorragia o menorragia, ocurren cuando el aporte hormonal del endometrio se altera. La privación de estrógeno causa regresión del endometrio formado y sangrado. La falta de progesterona puede causar sangrado menstrual anómalo; en su ausencia, el estrógeno induce el desarrollo de una capa endometrial mucho más gruesa con un aporte sanguíneo más abundante. La ausencia de progesterona se debe a que ninguno de los folículos ováricos en desarrollo madura hasta la ovulación, con formación del cuerpo amarillo y producción de progesterona.

La dismenorrea se caracteriza por dolor o molestia durante la menstruación. Puede ocurrir como un trastorno primario o secundario. La dismenorrea primaria no se relaciona con otros trastornos y comienza poco después de la menarca. La dismenorrea secundaria es causada por una enfermedad orgánica específica, como endometriosis o adhesiones pélvicas. Ocurre en mujeres con menstruación antes indolora.

Los síndromes premenstruales representan un espectro que va desde molestias premenstruales, presentes en algún grado en la mayoría de las mujeres ovulatorias, hasta SPM y TDPM. El SPM representa un grupo de síntomas físicos y psicológicos que preceden la menstruación en 1 a 2 semanas. El TDPM es la forma más intensa y discapacitante de SPM. Sólo apenas en fecha reciente se han reconocido las verdaderas incidencia y naturaleza del SPM, y sus causas y métodos de

tratamiento aún están en estudio.

TRASTORNOS DE LAS MAMAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los cambios en el funcionamiento de las mamas que presentan galactorrea, mastitis y éctasis ductal.
- Describir los métodos usados para el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.

La mayoría de las enfermedades mamarias puede describirse como benignas o cancerosas. El tejido mamario nunca está estático; la mama reacciona de manera constante a cambios en estímulos hormonales, nutricionales, psicológicos y ambientales que a su vez causan cambios celulares continuos. Los trastornos mamarios benignos son no progresivos. Sin embargo, algunas formas de enfermedad benigna elevan el riesgo de enfermedad maligna. Debido a esto, el apego estricto a la dicotomía de enfermedad benigna contra maligna no siempre es apropiado. Pese a ello, es útil con fines de sencillez y claridad.

Galactorrea

La *galactorrea* es la secreción de leche por una mama no lactante. Puede deberse a estimulación vigorosa del pezón, hormonas exógenas, desequilibrio hormonal interno o infección o traumatismo torácicos locales. Un tumor hipofisario, como un prolactinoma, puede producir grandes cantidades de prolactina y causar galactorrea. Ésta se presenta en varones y mujeres, y suele ser benigna. La observación puede continuar por varios meses antes de que se realicen pruebas hormonales diagnósticas. La secreción espontánea desde la mama (que ocurre sin ningún tipo de estimulación) es patológica y amerita una investigación completa[66].

Mastitis

La mastitis es la inflamación de la mama. Más a menudo ocurre durante la lactancia pero también puede resultar de otros trastornos. En la mujer en lactancia, la inflamación resulta de una infección ascendente que viaja desde el pezón hasta los conductillos. El microorganismo que se aísla más a menudo es *Staphylococcus*[67]. Los patógenos provienen de la nasofaringe del lactante o de las manos de la madre. Durante las primeras semanas de la lactancia, la mama es particularmente vulnerable a la invasión bacteriana a causa de pequeñas grietas y fisuras debidas a la succión vigorosa. Infección e inflamación obstruyen el sistema de conductillos. La zona de la mama se torna dura, inflamada y sensible si no se trata pronto. Sin tratamiento, la zona queda cercada y puede sufrir la formación de un absceso, que requiere incisión y drenaje. Es recomendable que la madre continúe dando el pecho durante el tratamiento antibiótico para prevenirlo.

La mastitis no se limita al período posparto; puede ocurrir como resultado de fluctuaciones hormonales, tumores, traumatismo o infección cutánea. La inflamación cíclica de la mama ocurre con mayor frecuencia en adolescentes, quienes por lo común tienen concentraciones hormonales fluctuantes. Los tumores pueden causar mastitis secundaria a afección cutánea u obstrucción linfática. Un traumatismo local e infección pueden convertirse en mastitis debido a bloqueo ductal por sangre atrapada, detritos celulares o propagación de inflamación superficial. El tratamiento de los síntomas de mastitis incluye aplicación de calor o frío, escisión, aspiración, analgésicos ligeros, antibióticos y un sostén de soporte o faja para las mamas.

Trastornos de los conductos

La éctasis ductal se manifiesta en mujeres mayores como una secreción verde grisácea espontánea, intermitente y, por lo general, unilateral por el pezón, la cual aumenta al palpar la mama. La éctasis ocurre durante o después de la menopausia y se relaciona con síntomas como ardor, prurito, dolor y sensación de tracción del pezón y la aréola. La enfermedad causa inflamación de los conductos y después engrosamiento. El tratamiento implica extirpación de la masa ductal afectada.

Los papilomas intraductales son tumores benignos del tejido epitelial con tamaño entre 2 mm y 5 cm. Los papilomas suelen manifestarse con secreción sanguinolenta del pezón. El tumor puede palparse en la zona de la areola. La *galactografía*, una radiografía tomada después de inyectar medio de contraste en el conducto afectado, se utiliza con fines de diagnóstico[68]. El papiloma se

sondea a través del pezón y el conducto implicado se extirpa.

Fibroadenoma y cambios fibroquísticos

Los fibroadenomas se observan en mujeres premenopáusicas, más a menudo en la tercera y cuarta décadas. Un dato clínico es una masa redonda, ahulada y firme claramente definida. En la palpación, la masa se «desliza» entre los dedos y se mueve con facilidad. Las masas suelen ser únicas; sólo el 15% es múltiple o bilateral. Los fibroadenomas son asintomáticos y suelen detectarse por accidente. No se piensa que sean precancerosos. El tratamiento implica escisión simple.

Los *cambios fibroquísticos* son la lesión más frecuente de la mama. Son más comunes en mujeres de 20 a 50 años de edad y son raros en mujeres posmenopáusicas que no reciben reposición hormonal[1, 69]. Los cambios fibroquísticos suelen presentarse como masas mamarias nodulares (es decir, parecidas a perdigones) granulares más prominentes y dolorosas durante la parte dominante de cuerpo amarillo o de progesterona del ciclo menstrual. La molestia va de pesantez a gran hipersensibilidad, según el grado de tumefacción vascular y distensión quística. Los cambios fibroquísticos comprenden una amplia variedad de lesiones y cambios mamarios. En el microscopio, los cambios fibroquísticos son una constelación de cambios morfológicos que se manifiestan por (1) quistes microscópicos, (2) metaplasia apocrina, (3) leve hiperplasia epitelial y (4) aumento del estroma fibroso[1]. Aunque se ha pensado que los cambios fibroquísticos incrementan el riesgo de cáncer mamario, sólo determinadas variantes en las que se demuestra proliferación de los componentes epiteliales representan un verdadero riesgo. La presencia de quistes grandes y lesiones epiteliales proliferativas con atipia es más común en mujeres que están en mayor riesgo de cáncer mamario invasor. La forma no proliferativa de los cambios fibroquísticos, que no conlleva un mayor riesgo de cáncer, es más común.

El diagnóstico de cambios fibroquísticos se establece por exploración física, mamografía, ecografía y biopsia (es decir, aspiración o muestra de tejido). Sigue siendo tema de controversia el empleo rutinario de la mamografía para el diagnóstico en grupos de mujeres de alto riesgo menores de 35 años de edad. La mamografía puede ser útil para establecer el diagnóstico, pero el aumento en la densidad del tejido mamario en mujeres con cambios fibroquísticos puede hacer difícil de discernir una masa anómala o cancerosa entre las otras estructuras, y requiere IRM. La ecografía es útil

para diferenciar una masa quística de una sólida. Dado que una masa causada por cambios fibroquísticos puede ser indistinguible de un carcinoma con base en los datos clínicos, las lesiones sospechosas deben someterse a biopsia. Puede emplearse aspiración con aguja fina, pero si una masa sospechosa que resultó ser no maligna en el examen citológico no se resuelve en algunos meses, debe extirparse por cirugía. Cualquier masa o protuberancia bien definida en la mama debe considerarse un posible carcinoma y debe excluirse cáncer antes de instituir las medidas conservadoras que se utilizan para tratar los cambios fibroquísticos.

El tratamiento de los cambios fibroquísticos suele ser sintomático. Pueden consumirse analgésicos ligeros (p. ej., salicilatos, acetaminofén o AINE) y aplicación local de calor o frío para el alivio del dolor. Los quistes prominentes o persistentes pueden aspirarse y cualquier líquido que se obtenga se envía al laboratorio para análisis citológico.

Cáncer mamario

El cáncer de mama es el cáncer femenino más común. En Estados Unidos, 1 de cada 8 mujeres sufrirá cáncer mamario durante su vida. En 2011, el cáncer mamario invasor afectó a un estimado de 230 480 mujeres de ese país y privó de la vida a unas 39 520[70]. Aunque la mortalidad por cáncer mamario ha disminuido un poco, esta enfermedad sólo es superada por el cáncer pulmonar como causa de muerte relacionada con cáncer en mujeres[70]. Otras 57 650 mujeres estadounidenses recibieron el diagnóstico de cáncer *in situ* o precáncer[70]. La incidencia de carcinoma *in situ* ha aumentado en grado impresionante desde mediados de la década de los 70 debido a las recomendaciones acerca de la detección por mamografía. La mortalidad ha disminuido, en particular en mujeres de menos de 50 años[70]. La disminución de la mortalidad por cáncer mamario desde 1989 se debe a un diagnóstico más temprano gracias a los programas de detección y a una mayor conciencia, así como a las mejoras en los tratamientos para el cáncer[70].

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo para cáncer mamario se incluyen sexo, edad creciente, antecedente personal o familiar de cáncer mamario (es decir, están en mayor riesgo quienes tienen múltiples familiares de primer grado), antecedente de enfermedad mamaria benigna (es decir, hiperplasia «atípica» primaria) e influencias hormonales que promueven la maduración mamaria y

pueden incrementar la probabilidad de mutación celular (es decir, menarca temprana, menopausia tardía, ausencia de embarazos a término o primer hijo después de los 30 años de edad, y ausencia de lactación). Entre los factores de riesgo modificable se incluyen obesidad (en particular después de la menopausia), inactividad física y consumo de alcohol de más de una bebida al día[70]. Sin embargo, la mayoría de las mujeres con cáncer mamario no tienen factores de riesgo identificables.

Alrededor del 5% al 10% de todos los cánceres mamarios son hereditarios y las mutaciones genéticas causan hasta el 80% de éstos en mujeres menores de 50 años de edad[71]. Dos genes de susceptibilidad a cáncer —*BRCA1 e*n el cromosoma 17 y *BRCA2* en el cromosoma 13—podrían explicar la mayoría de las formas hereditarias de cáncer mamario. Se sabe que el *BRCA1* participa en la supresión tumoral. Una mujer con mutaciones conocidas en *BRCA1* tiene riesgo de por vida del 60% al 85% de cáncer mama-rio y un mayor riesgo de cáncer ovárico. El *BRCA2* es otro gen de susceptibilidad que conlleva un elevado riesgo de cáncer similar al del gen *BRCA1*[18, 71]. Se han establecido directrices acerca de cuándo deben ofrecerse orientación y pruebas genéticas[18]. Las opciones para reducción del riesgo de cáncer mamario disponibles para los portadores conocidos de mutaciones en *BRCA1 y BRCA2* comprenden vigilancia, quimioprevención y cirugía. En general, se prefiere la evaluación mamaria por IRM sobre la mamografía estándar para esas mujeres, debido a su mayor sensibilidad y a la nula exposición a radiación, lo cual suele ser más seguro para ellas. Se ha demostrado que la cirugía profiláctica, en la forma de mastectomía bilateral, oforectomía bilateral o ambas, reduce el riesgo de cáncer. Estas controvertidas cirugías pueden tener efectos secundarios físicos o psicológicos que ameritan consideración cuidadosa antes de proceder. El consumo de inhibidores de aromatasa para la prevención de cáncer mamario en mujeres con mutación del gen BRCA1, el 2 o ambos depende del tipo de cáncer mamario.

Detección

El cáncer mamario puede manifestarse en clínica como una masa, fruncido, retracción del pezón o secreción peculiar. Muchos cánceres son detectados por la mujer misma, a veces cuando sólo se nota un engrosamiento o cambio sutil en el contorno de la mama. La variedad de síntomas y el potencial de descubrimiento por la propia mujer ponen de relieve la necesidad de que todas las mujeres tengan conciencia de cuáles son el aspecto y la textura normales de sus mamas. La American Cancer Society ha eliminado su recomendación de

que todas las mujeres se realicen el autoexamen de mamas de manera sistemática y regular. La investigación indica que la mayoría de las mujeres que descubren por sí mismas su cáncer lo hacen fuera de un autoexamen mamario (AEM) programado. Las directrices de detección de la American Cancer Society ahora dan prioridad para el diagnóstico de cáncer mamario a la mamografía y el examen de mamas clínico, y a la motivación de las mujeres en el área de la conciencia sobre el problema[70]. Las mujeres premenopáusicas que se realizan el AEM deben hacerlo inmediatamente después de la menstruación. Éste es el momento más apropiado en relación con los cambios mamarios cíclicos que ocurren en respuesta a las fluctuaciones en las concentraciones hormonales. Las mujeres posmenopáusicas y las que se sometieron a histerectomía pueden realizarlo cualquier día del mes. El examen puede efectuarse en la ducha, el baño en tina o a la hora de acostarse. El aspecto mas importante del AEM es diseñar un método sistemático, conveniente y consistente para el examen. Las mujeres deben someterse a un examen clínico a cargo de un profesional de la salud capacitado al menos cada 3 años entre los 20 y 40 años de edad, y cada año después de los 40.

La mamografía es la única técnica de detección eficaz para la detección temprana de lesiones no detectables en clínica. Al ser una forma de cáncer que en general crece con lentitud, el cáncer mamario puede haber estado presente por 2 a 9 años antes de medir 1 cm, que es el tamaño más pequeño que normalmente se detecta por palpación. La mamografía puede revelar lesiones de apenas 1 mm y el agrupamiento de las calcificaciones que puede ameritar biopsia para excluir cáncer. La mamografía tiene sensibilidad del 80% al 90% para la detección de cáncer mamario aun cuando se realiza en las instituciones mejor preparadas. Por tanto, incluso si la mamografía es negativa, una masa palpable requiere ulterior evaluación. Alrededor del 40% de los cánceres mamarios pueden detectarse con palpación sola y otro 40% por mamografía sola[18]. El método de detección más completo es una combinación de conciencia individual, evaluación clínica de las mamas por un profesional de la salud y mamografía.

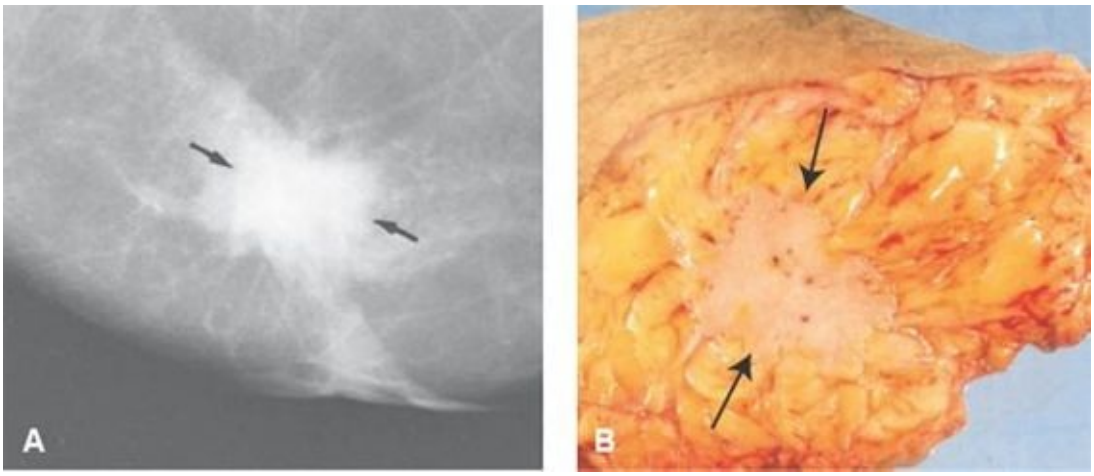


FIGURA 54-14 • Carcinoma mama-rio. (**A**) Mamografía. Se observa una masa densa irregular (*flechas*) en esta mama por lo demás constituida por grasa. (**B**) Muestra de mastectomía. La masa firme irregular blanca señalada por las 2 flechas en el centro está rodeada por tejido adiposo (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 939). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y clasificación

Las intervenciones usadas en el diagnóstico de cáncer mamario son exploración física, mamografía, ecografía, aspiración percutánea con aguja, biopsia estereotáctica con aguja (es decir, biopsia en sacabocado) y biopsia por escisión. En la figura 54-14 se ilustra el aspecto del cáncer mamario en la mamografía. Este cáncer a menudo se manifiesta como una lesión fija firme indolora solitaria con bordes mal definidos. Puede encontrarse en cualquier sitio de la mama pero es más común en el cuadrante superior externo. Debido a la variabilidad en la presentación, cualquier cambio sospechoso en el tejido mamario amerita mayor investigación. El empleo del diagnóstico de la mamografía permite definición adicional de la zona en que hay sospecha clínica (p. ej., aspecto, carácter, calcificación). La colocación de un marcador de alambre bajo guía radiográfica puede asegurar la biopsia quirúrgica precisa de zonas sospechosas no palpables. La ecografía es útil como coadyuvante diagnóstico para diferenciar tejido quístico y sólido en mujeres con engrosamiento inespecífico.

La aspiración con aguja fina es un procedimiento sencillo de consultorio que puede realizarse de manera repetida en múltiples sitios y con molestia mínima. Se efectúa estabilizando una masa palpable entre los dedos o junto con sonografía manual para Definir masas quísticas o cambios fibroquísticos y para obtener muestras que se someterán a examen citológico. La aspiración con aguja fina identifica la presencia de células malignas, pero no permite

diferenciar cánceres *in situ* de infiltrantes. La biopsia con aguja estereotáctica es una intervención de consulta externa que se realiza bajo la guía de una máquina de mamografía. Después de que la lesión se localiza por radiología, se empuja de manera mecánica y con rapidez una aguja de gran calibre en la zona, y se extrae un núcleo de tejido. La molestia es similar a la causada por un pinchazo de alfiler e incluso cuando se toman múltiples muestras, la cicatrización es muy rápida. Se dispone de células para evaluación histológica con un 96% de exactitud en la detección de cáncer. Esta intervención es menos costosa que la biopsia por escisión. Sin embargo, la biopsia por escisión para eliminar la totalidad de la masa es el único medio para establecer el diagnóstico definitivo de cáncer mamario y a menudo es terapéutica sin más cirugía. La IRM, tomografía por emisión de positrones (TEP) y mamografía computarizada o digital son otras modalidades diagnósticas para cáncer mamario, y pueden recomendarse para complementar la mamografía ordinaria en mujeres con mamas radiodensas o un fuerte antecedente familiar de cáncer o que son portadoras conocidas de *BRCA1* o *BRCA2*[72].

Los tumores se clasifican histológicamente conforme a las características del tejido y se estadifican en clínica con base en tamaño, afección de ganglios y presencia de metástasis. Se recomienda realizar el análisis en busca de receptores de estrógeno y progesterona en las muestras quirúrgicas. La información sobre presencia o ausencia de dichos receptores puede utilizarse para predecir la reactividad del tumor a la manipulación hormonal. Las altas concentraciones de ambos receptores mejoran el pronóstico e incrementan la probabilidad de remisión.

Tratamiento

Entre los métodos de tratamiento para el cáncer mamario están cirugía, quimioterapia, radioterapia y manipulación hormonal. La mastectomía radical (es decir, la extirpación de mama completa, músculos subyacentes y todos los ganglios axilares) rara vez se utiliza en la actualidad como tratamiento quirúrgico primario a menos que el cáncer mamario esté avanzado en el momento del diagnóstico. Las técnicas quirúrgicas modificadas (es decir, mastectomía más disección axilar o lumpectomía para conservación de la mama) acompañadas de quimioterapia o radioterapia han alcanzado resultados comparables con los que se obtienen por métodos quirúrgicos radicales y constituyen las opciones de tratamiento preferidas.

El pronóstico se relaciona más con la magnitud de la afección ganglionar que con el grado de afección mamaria. Una mayor afección de ganglios requiere tratamiento posquirúrgico más enérgico y muchos oncólogos

consideran que un diagnóstico de cáncer mamario no es completo sino hasta que se han realizado disección y exámenes de los ganglios linfáticos axilares. Una técnica más nueva para evaluar afección ganglionar es la biopsia de ganglio linfático centinela (GLC). Se inyecta una sustancia radiactiva (marca) en la región del tumor. En teoría, la marca es llevada al primer ganglio (centinela) que recibe linfa del tumor[18]. Por lo tanto, éste sería el ganglio con mayor probabilidad de contener células cancerosas si el cáncer se ha propagado. Si la biopsia de ganglio centinela es positiva, se extirpan más ganglios. Si es negativa, no suele requerirse ulterior evaluación de ganglios linfáticos.

El tratamiento sistémico es la administración de quimioterapia, tratamiento biológico o tratamiento hormonal. Se administra tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía para encoger el tumor y hacer más eficaz la extirpación quirúrgica. Se da tratamiento coadyuvante después de la cirugía a mujeres con y sin enfermedad metastásica detectable. El objetivo de este tratamiento depende de afección ganglionar, estado menopáusico y estado de receptores hormonales. El tratamiento coadyuvante sistémico se ha estudiado ampliamente y tiene beneficios probados para reducir las tasas de recurrencia y muerte por cáncer mamario[70]. El tratamiento biológico con el fármaco trastuzumab se utiliza para detener el crecimiento de tumores mamarios que expresan el receptor HER2/neu en su superficie celular. El receptor HER2/neu se une a un factor de crecimiento epidérmico que contribuye al crecimiento de las células cancerosas. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal derivado de ADN recombinante que se une al receptor HER2/neu.

Se utiliza tratamiento hormonal para bloquear los efectos del estrógeno en el crecimiento de las células de cáncer mama-rio. El tamoxifén es un antiestrógeno no esteroideo que se une a receptores de estrógeno y bloquea los efectos de los estrógenos en el crecimiento de las células malignas en la mama. Se han observado decremento en recurrencia de cáncer y en mortalidad, y aumento de las tasas de supervivencia a 5 años en mujeres con muestras de tejido positivas para receptor de estrógeno tratadas con tamoxifén. Los inhibidores de aromatasa bloquean la enzima que convierte androstenodiona y testosterona en estrógeno en los tejidos periféricos. Esto reduce las concentraciones circulantes de estrógeno en mujeres posmenopáusicas y se está convirtiendo en el tratamiento coadyuvante más eficaz para mujeres con cáncer mamario en etapa temprana[10]. El trasplante de médula ósea autóloga y el de células madre periféricas son tratamientos experimentales que pueden emplearse para enfermedad avanzada o en mujeres

en alto riesgo de recurrencia.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget representa el 1% de todos los cánceres mamarios. Se presenta como una lesión eccematoide de pezón y aréola (figura 54-15) y suele relacionarse con un carcinoma intraductal infiltrante. Cuando la lesión se limita al pezón, la tasa de metástasis axilar es de alrededor del 5%. Se requiere examen completo, que incluye mamografía y biopsia. El tratamiento depende del grado de propagación.



FIGURA 54-15 • Enfermedad de Paget del pezón (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 937). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

EN

RESUMEN

Las mamas son susceptibles a enfermedades benignas y malignas. La mastitis es la inflamación de la mama y ocurre con mayor frecuencia durante la lactancia. La galactorrea es la secreción anómala de leche que suele presentarse como un síntoma de aumento en la secreción de prolactina. La éctasis ductal y el carcinoma intraductal causan la secreción anómala por el pezón. El fibroadenoma y los cambios fibroquísticos se caracterizan por masas mamarias benignas. Por mucho, la enfermedad más importante de la mama es el cáncer mamario, que es una causa importante de muerte en mujeres. El examen clínico mamario y la mamografía dan a la mujer la mejor protección contra el cáncer mamario. Proporcionan los medios para la detección temprana de cáncer mamario y, en muchos casos, permiten el tratamiento temprano y la curación.

ESTERILIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Dar una definición de esterilidad.
- Enumerar factores masculinos y femeninos que contribuyen a la esterilidad.

La esterilidad es la incapacidad de concebir después de un año de relaciones sexuales sin protección. El término esterilidad primaria se refiere a situaciones en las cuales no ha habido concepción previa. La esterilidad secundaria es la que ocurre después de uno o más embarazos. La esterilidad absoluta es la incapacidad de procrear o de embarazarse a causa de anomalías congénitas, enfermedad o intervención quirúrgica. Alrededor del 15% de las parejas en Estados Unidos sufren esterilidad y del 1% al 2% esterilidad absoluta.

La mayoría de las parejas dan por hecho el complejo proceso del embarazo. Para algunas, el embarazo es muy fácil, mientras que para otras, ninguna cantidad de dinero, trabajo duro, amor, paciencia o recursos médicos parece ser capaz de inducir este sorprendente y anhelado suceso. Aunque una exposición completa del diagnóstico y tratamiento de la esterilidad escapa al alcance de este libro, se presenta un panorama general de las áreas en que pueden ocurrir problemas.

Las causas de la esterilidad se dividen en partes casi iguales en factores masculinos (del 30% al 40%), factores femeninos (del 30% al 40%) y factores combinados (del 30% al 40%). En alrededor del 10% al 25% de las parejas estériles, la causa permanece desconocida aun después de una investigación completa.

Factores masculinos

Para que ocurra el embarazo, el varón debe ser capaz de producir espermatozoides en cantidad suficiente y situarlos en el extremo superior de la vagina, y deben tener motilidad adecuada para recorrer el conducto reproductor femenino. La contribución del varón a este proceso se valora por medio de un análisis de semen, que determina volumen de semen (normalmente 2 ml a 5 ml), densidad espermática (20 millones/ml), motilidad (50% con progresión adecuada), viabilidad (50%), morfología (60%

normales) y viscosidad (licuefacción completa en 20 min). La mejor manera de recoger la muestra es por masturbación en un recipiente estéril luego de 3 días de abstinencia. Debido a la variabilidad de las muestras, los resultados anómalos deben motivar una nueva prueba antes de que se presuponga la necesidad de tratamiento. La *azoospermia* es la ausencia de espermatozoides, *oligospermia* se refiere a una baja cantidad de espermatozoides y *astenospermia* es la movilidad baja de los espermatozoides.

Las causas de la esterilidad masculina son varicocele, disfunción eyaculatoria, hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrópico, infección, problemas inmunitarios (es decir, anticuerpos antiespermatozoides), obstrucción y anomalías congénitas. Existen algunos factores de riesgo masculinos para problemas espermáticos como antecedente de orquitis por paperas, criptorquidia (es decir, falta de descenso testicular), torsión testicular, hipospadias, cirugía urológica previa y antecedente de ITS. El tratamiento depende de la causa y puede consistir en cirugía, medicación o empleo de inseminación artificial para aplicar una muestra más concentrada directamente en el conducto cervicouterino o el fondo del útero.

Factores femeninos

La contribución femenina al embarazo es más compleja y requiere la producción y liberación de un óvulo maduro capaz de ser fecundado, la producción de moco cervicouterino para ayudar al transporte de los espermatozoides y el mantenimiento de la viabilidad de éstos en el conducto reproductor femenino, la permeabilidad de las trompas de Falopio con movilidad para captar y trasladar el óvulo a la cavidad uterina, el desarrollo de un endometrio adecuado para la implantación y nutrición del óvulo fecundado, y una cavidad uterina que permita el crecimiento y desarrollo del feto. Cada uno de estos factores se considera de manera breve, junto con las generalidades de las pruebas diagnósticas y el tratamiento.

Disfunción ovulatoria

En una mujer con menstruaciones normales, los ciclos ovulatorios comienzan varios meses a un año después de la menarca. La liberación de HEF por la hipófisis causa el desarrollo de varios folículos primordiales en el ovario. En algún punto, un folículo dominante se selecciona y los folículos restantes sufren atresia. Cuando el folículo dominante ha crecido lo suficiente para contener un óvulo maduro (16 mm a 20 mm de diámetro) se produce

suficiente estradiol para asegurar la proliferación adecuada del endometrio, la producción de HL aumenta (la oleada de HL), y la mayor concentración de HL induce la liberación del óvulo desde el folículo (es decir, la ovulación).

Después de la ovulación, bajo la influencia de la HL, el folículo se luteiniza y comienza a producir progesterona además de estradiol. La progesterona estimula el desarrollo del endometrio secretor, que tiene la capacidad de nutrir un óvulo fecundado si se implanta.

La presencia de progesterona después de la ovulación causa un aumento en la temperatura corporal basal (TCB) de la mujer. Esta propiedad termógena de la progesterona constituye la base de la prueba inicial más simple y económica de actividad ovulatoria: la medición de la TCB. Las mujeres deben ser capaces de detectar al menos un aumento de 0,22 °C en su TCB (en reposo) después de la ovulación, que debe mantenerse durante toda la fase de cuerpo amarillo. Este patrón de temperatura bifásico demuestra que ha ocurrido la ovulación, en qué parte del ciclo ocurrió, y la duración de la fase de cuerpo amarillo. La TCB puede ser influida por muchos otros factores, como sueño no reparador, consumo de alcohol, consumo de drogas, fiebre por enfermedad y cambio en la hora habitual de levantarse.

Otra prueba para la ovulación es el estuche predictor a base de HL que puede comprarse en la farmacia. Esta prueba detecta HL, que aparece en la orina después de la oleada de HL indicando ovulación[73]. También es posible medir la progesterona sérica después de la ovulación esperada para confirmar si ocurrió la ovulación. Por último, la biopsia endometrial también puede dar información sobre la fase actual del ciclo de una mujer. Sin embargo, dado el carácter traumático de la intervención, no suele realizarse.

La disfunción ovulatoria, incluidas la anovulación (ausencia de ovulación) y la oligoovulación (ovulación irregular), puede deberse a problemas primarios del ovario o problemas secundarios relacionados con disfunción endocrina. Cuando se confirman alteraciones de la ovulación, es razonable descartar otros problemas del sistema endocrino antes de iniciar algún tratamiento. Si los resultados de pruebas para hormonas hipofisarias (p. ej., HEF, HL, prolactina), estudios tiroideos y pruebas del funcionamiento suprarrenal (p. ej., DHEAS, androstenodiona) son normales, la disfunción ovulatoria es primaria y debe reaccionar al tratamiento. Las anomalías en cualesquiera otras áreas endocrinas deben evaluarse más a fondo según se requiera y tratarse de manera apropiada. La hiperprolactinemia requiere investigación en busca de lesiones hipofisarias o endocrinopatías relacionadas (como disfunción tiroidea), y si continúa, puede tratarse con bromocriptina o cabergolina. El hipotiroidismo requiere reemplazo de hormonas tiroideas y el

hipertiroidismo, tratamiento superior y, a veces, intervención quirúrgica con reemplazo posterior de hormonas tiroideas. Puede instituirse la supresión suprarrenal con dexametasona, un análogo de glucocorticoide. El funcionamiento ovulatorio normal puede reanudarse sin ulterior intervención. En caso contrario, puede darse tratamiento al tiempo que se atienden otros problemas endocrinos.

Problemas del moco cervicouterino

Los altos valores preovulatorios de estradiol estimulan la producción de grandes cantidades de moco cervicouterino elástico transparente que ayuda al transporte de espermatozoides en la cavidad uterina y contribuye a mantener un ambiente que preserva su viabilidad hasta por 72 h. Producción insuficiente de estrógeno (inherente o secundaria al tratamiento con citrato de clomifeno, un antiestrógeno), anomalías cervicouterinas por enfermedad o intervenciones traumáticas (p. ej., exposición a DES, estenosis, conización), e infección cervicouterina (p. ej., por clamidios, micoplasma, gonorrea) pueden afectar la producción de moco cervicouterino sano.

Una prueba poscoital (de Sims-Huhner) implica la evaluación del moco cervicouterino 1 h a 8 h después del coito dentro de las 48 h previas a la ovulación. Se obtiene una muestra de moco cervicouterino con una jeringa especial y se evalúa de manera macroscópica en cuanto a cantidad, claridad y flexibilidad (fibrosos), y microscópica en cuanto a celularidad, número y calidad de espermatozoides móviles, y presencia de arborización después de que la muestra se ha secado al aire en el portaobjetos. Para obtener moco de buena calidad es esencial recoger la muestra dentro de las 48 h previas a la ovulación. Es posible que las pruebas tengan que repetirse en el mismo ciclo o en ciclos ulteriores para asegurar el momento apropiado. Esto puede ser fuente de estrés y frustración, así como de costos adicionales para la pareja. La inseminación intrauterina (IIU) con espermatozoides del marido evita el moco cervicouterino y a menudo se ofrece de manera empírica como una alternativa a la prueba poscoital.

Si la calidad del moco es adecuada pero los espermatozoides son inadecuados en número o motilidad, suele requerirse mayor evaluación del varón. El varón y la mujer pueden evaluarse en busca de anticuerpos antiespermatozoides cuando pruebas poscoitales repetidas revelan que todos los espermatozoides están muertos o aglutinados. Sin embargo, la IIU es el único tratamiento eficaz en caso de anticuerpos antiespermáticos y se ofrece a menudo sin necesidad de más pruebas.

Se realizan cultivos cervicouterinos para gonorrea, clamidia y

micoplasma, y se instituye el tratamiento según se requiera. Puede darse tratamiento profiláctico con antibióticos antes de IIU u otras intervenciones que evitan el conducto cervicouterino, como una alternativa más eficaz en términos de costo a la realización de cultivos cervicouterinos.

Defectos de la cavidad uterina

Las alteraciones en la cavidad uterina pueden deberse a exposición a DES, fibromas submucosos, pólipos cervicouterinos, bandas de tejido cicatrizal o defectos congénitos (p. ej., útero bicorne, tabique uterino, cuerno único). Estos defectos a veces se sospechan a partir de los antecedentes de la paciente o la exploración pélvica, pero requieren histerosalpingografía (estudio radiográfico en el que se sitúa colorante a través del cuello uterino para delinear la cavidad uterina y demostrar permeabilidad tubaria) o histeroscopia (estudio en el que se coloca un endoscopio fibróptico con luz a través del cuello uterino bajo anestesia general para la visualización directa de la cavidad uterina) para confirmación. El tratamiento es quirúrgico cuando resulta factible.

Factores tubarios

Se requiere la permeabilidad tubaria para la fecundación y puede verse interrumpida por EIP, embarazo ectópico, miomas grandes, endometriosis, adhesiones pélvicas y ligadura tubaria previa. La histerosalpingografía a veces revela el sitio y tipo de cualquier bloqueo, por ejemplo, de fimbrias o cuernos, o hidrosalpinge. A veces es posible la reparación microquirúrgica.

Aun cuando se demuestre la permeabilidad de las tubas uterinas, una enfermedad tubaria puede imposibilitar la captación del óvulo. Contra lo que suele creerse, el óvulo no se excluye directamente hacia la trompa de Falopio. Ésta debe tener libertad de moverse para envolver el óvulo después de la liberación. Las adhesiones pélvicas por infección previa, cirugía o endometriosis pueden interferir en la movilidad de la trompa. Para el diagnóstico se requiere evaluación laparoscópica. Pueden emplearse ablación láser o cauterio para lisar adhesiones y extirpar endometriosis a través del laparoscopio o, en casos graves, por medio de laparotomía.

Tecnologías de reproducción asistida

El número de ciclos de tecnología de reproducción asistida (TRA) realizados al año en Estados Unidos ha aumentado de manera exponencial de 64 681

ciclos en 1996 a 146 244 ciclos en informes de clínicas de fecundidad en 2009[74]. La investigación futura se concentrará en mejorar el proceso de implantación, en un esfuerzo por reducir el riesgo de nacimientos múltiples al tiempo que se procuran oportunidades óptimas para el embarazo.

La fecundación *in vitro* (FIV) se desarrolló en 1978 para mujeres con daño significativo o ausencia de trompas de Falopio, con objeto de darles la oportunidad de embarazarse cuando normalmente no la había. Los ovarios se hiperestimulan para producir múltiples folículos utilizando gonadotropinas menopáusicas humanas (p. ej., Repronex®, Menopur®) que contienen HEF y HL, HEF pura (p. ej., Gonal F®, Follistim®, Bravelle®), o una combinación de estos fármacos. La maduración folicular se vigila por ecografía y se determinan las concentraciones séricas de estradiol. Cuando se satisfacen los criterios preovulatorios, se administra una inyección de hCG para estimular una oleada de HL; 35 h más tarde, los folículos se aspiran de manera transvaginal mediante guía de ecografía. El líquido folicular se evalúa al microscopio en busca de la presencia de óvulos. Cuando se les encuentra, se extraen y se sitúan en medios de cultivo en una incubadora.

Los óvulos se inseminan con espermatozoides del marido que se han preparado con una técnica de lavado que elimina el semen, comienza el proceso de capacitación y permite utilizar los espermatozoides más fuertes para la fecundación. Cuando se dispone de cantidades muy bajas de espermatozoides móviles normales, se utiliza la *inyección intracitoplásmica de espermatozoide* (IICE), en la que se inyecta un solo espermatozoide directamente en el citoplasma del óvulo.

Entre 12 h y 24 h después de la inseminación, se evalúan los óvulos en busca de signos de fecundación. A los que fueron fecundados con éxito se les permite continuar dividiéndose por 3 o 5 a 6 días, con base en el aspecto de las células del embrión. Dado que muchos embriones no avanzarán hasta la etapa de blastocisto de 5 a 6 días *in vitro*, este tratamiento suele limitarse a aquellas mujeres que han producido una cantidad significativa de embriones. Los embriones con las mejores calificaciones se eligen para la transferencia de embriones y los otros se conservan como candidatos para la criopreservación. Los embriones se sitúan en el útero de la paciente por medio de una sonda transcervical.

La complementación hormonal de la fase de cuerpo amarillo suele emplearse para incrementar la posibilidad de implantación. Las indicaciones para la FIV se han ampliado para incluir factores masculinos (es decir, oligospermia o astenospermia graves), disfunción ovulatoria, factores uterinos, endometriosis y esterilidad idiopática (es decir, esterilidad de causa

desconocida). El sustancial riesgo de nacimientos múltiples con intervenciones de FIV se ha reducido gracias a la disponibilidad de criopreservación, que permite congelar el exceso de embriones y limita el número de embriones recientes transferidos.

Una ramificación de la tecnología de FIV es la transferencia intrafalopiana de gametos (TIFG), en la cual se utilizan similares protocolos de estimulación y procedimientos de recuperación de óvulos, pero se utiliza la laparoscopia para situar el óvulo y los espermatozoides directamente en la trompa de Falopio. Como alternativa, la transferencia intrafalopiana de cigoto (TIFC) procede como un ciclo de FIV a través de recuperación de óvulos y fecundación en el laboratorio, pero el embrión resultante (cigoto) se sitúa de manera directa en la trompa de Falopio durante laparoscopia. Ya casi no se realizan TIFG y TIFC.

El empleo de gametos donados (óvulos, espermatozoides, embriones) es una alternativa para la consecución del embarazo en aquellas parejas incapaces de utilizar sus propios gametos y que están cómodas con criar un hijo que no guarda relación genética con ellos. Los óvulos de donador tienen mucha mayor probabilidad de éxito en el caso de mujeres de más de 40 años de edad, cuando disminuye tanto el número como la calidad de los óvulos.

EN RESUMEN

La esterilidad es la incapacidad de concebir después de un año de relaciones sexuales sin protección. Los factores masculinos se relacionan con el número y la motilidad de los espermatozoides y su capacidad de penetrar el moco cervicouterino y el óvulo. Entre las causas de esterilidad masculina están varicocele, disfunción

eyaculatoria, hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrópico, infección, problemas inmunitarios (es decir, anticuerpos antispermáticos), obstrucción y anomalías congénitas. Entre los factores de riesgo para trastornos espermáticos se incluyen antecedente de orquitis por paperas, criptorquidia, torsión testicular, hipospadias, cirugía urológica previa, infección y exposición a gonadotoxinas conocidas.

La contribución femenina al embarazo es más compleja; requiere la producción y liberación de un óvulo maduro capaz de ser fecundado, la producción de moco cervicouterino que ayude al trasporte de espermatozoides y mantenga su viabilidad en el conducto reproductor femenino, trompas de Falopio permeables con el potencial de movilidad para captar y traladar el óvulo a la cavidad uterina, el desarrollo de un endometrio apropiado para la implantación y nutrición

de un óvulo fecundado, y una cavidad uterina que permita el crecimiento y desarrollo de un feto.

La evaluación y el tratamiento de la esterilidad pueden ser tardados y muy estresantes para la pareja. Las opciones del tratamiento siguen aumentando, pero las más recientes modalidades de TRA son costosas y los recursos económicos pueden verse menguados cuando las parejas tratan de hacer realidad su sueño, a veces esquivo, de tener un hijo.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 32 años recibe la noticia de que el informe de su prueba de Papanicolaou anual reveló la presencia de una leve displasia.
   A. ¿Qué preguntas debe hacer esta mujer para informarse sobre las implicaciones de esos resultados?
   B. Al pedir más información sobre los resultados de su prueba de Papanicolaou, la mujer es informada sobre el hecho de que los cambios displásicos son consistentes con una clasificación NIC 1.
   (1) ¿Significa esto que la mujer tiene cáncer cervicouterino?
   (2) El cáncer cervicouterino a menudo se considera una infección de transmisión sexual. Explique.
   (3) ¿Cuál tipo de atención de seguimiento estaría indicada?
2. Una mujer de 30 años consulta a su ginecólogo a causa de amenorrea e incapacidad de embarazarse. La exploración física revela obesidad e hirsutismo. El médico informa a la mujer que

podría tener un trastorno llamado poliquistosis ovárica y que están indicadas más pruebas de laboratorio.

A. *Entre las pruebas que se ordenaron están glucosa sanguínea en ayuno, HL, HEF y concentración de deshidroepiandrosterona. ¿Qué información pueden proporcionar estas pruebas que ayude a establecer un diagnóstico de poliquistosis ovárica?*
B. *¿Cuál es la causa probable de la amenorrea, el hirsutismo y la incapacidad de embarazarse de esta mujer?*
C. *¿Qué tipo de tratamiento podría utilizarse para ayudar a esta mujer a embarazarse?*

3. Una mujer de 45 años hace una cita con su médico a causa de una masa indolora en su mama, que ella descubrió durante su AEM mensual de rutina.

A. *¿Cuáles pruebas deben realizarse para confirmar la presencia o ausencia de cáncer mamario?*
B. *Durante la extirpación de cáncer mamario, a menudo se realiza una biopsia de GLC para determinar si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos. Explique cómo se realiza esta intervención y su utilidad para determinar la propagación a ganglios linfáticos.*
C. *Después de la extirpación quirúrgica del cáncer mamario, puede emplearse un inhibidor de aromatasa como tratamiento sistémico coadyuvante para mujeres sin enfermedad metastásica detectable. La presencia o ausencia de receptores de estrógeno en el citoplasma de las células tumorales es importante a fin de determinar la selección de un fármaco para su consumo en el tratamiento coadyuvante. Explique.*

Referencias

1. Rubin R., Strayer D. (Eds.), (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.) Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Gorrol A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.) Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. O'Connell T. X., Nathan L. S., Satmary W. A., et al. (2008). Nonneoplastic epithelial disorders of the vulva. *American Family Physician* 77(3), 321–326.
4. Groysman V. (2010). Vulvodynia: New concepts and review of the literature. *Dermatologic Clinics* 28(4), 681–696.
5. International Society for the Study of Vulvovaginal Disorders. *Vulvovaginal disorders*. [Online]. Available: https://netforum.avectra.com/eWeb/DynamicPage.aspx?Site=ISSVD&WebCode=ArticleSearch&. Retrieved August 19, 2011.

6. Bachmann G. A., Rosen R., Pinn V. W., et al. Vulvodynai: A state of the art consensus on definitions, diagnosis, and management. *Journal of Reproductive Medicine* 51, 447–456.
7. Harlow B. L., Vazquez G., MacLehose R. F., et al. (2009). Self reported vulva pain characteristics and their association with clinically confirmed vestibulodynia. *Journal of Women's Health* 18(4), 1333–1340.
8. Andrews J. C. (2010). Vulvodynia: An evidence based approach to medical management. *Journal of Clinical Outcomes Management* 17(5), 225–238.
9. Goodwin T. M., Montoro M. N., Muderspach L., et al. (Eds.), (2010). *Management of common problems in obstetrics and gynecology* (5th ed.) Chichester, UK: J. Wiley & Sons.
10. Woo T. M., Wynne A. L. (2011). *Pharmacotherapeutics for nurse practitioner prescribers* (3rd ed.). Philadelphia, PA: FA Davis.
11. National Cancer Institute. (2011). Surveillance, epidemiology, and end results cancer statistics review: Vulva cancer. [Online]. Available: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html. Retrieved August 18, 2011.
12. Venkatesan A. (2010). Pigmented lesions of the vulva. *Dermatology Clinics* 28(4), 795–805.
13. Zivanovil O., Khoury-Collado F., Abu-Rustum N. R., et al. (2009). Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncologist* 14(7), 695–705.
14. International Federation of Gynecology and Obstetrics. (2009). Vulvar cancer. [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2757555/. Retrieved August 19, 2011.
15. Dunphy L. M, Winland-Brown J., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: FA Davis.
16. Quan M. (2010). Vaginitis: Diagnosis and management. *Postgraduate Medicine* 122(6), 117–127.
17. Brunner A., Grimm C., Polterauer S., et al. (2011). Expression of the epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor in vaginal squamous cell cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 204(2), 171, e1–e6.
18. Yarbro C. H., Wujcik D., Gobel B. H. (2011). *Cancer nursing: Principles and practice* (7th ed.) Sudbury, MA: Jones & Bartlett.
19. U.S. Preventive Services Task Force. (2009). Screening for cervical cancer. [Online]. Available: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm. Retrieved December 31, 2011.
20. Casey P. M., Long M. E., Marnach M. L. (2011). Abnormal cervical appearance: What to do, when to worry? *The Mayo Clinic Proceedings* 86(2), 147–151.
21. American Cancer Society. (2011). Cervical cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/cervicalcancer-key-statistics. Retrieved August 19, 2011.
22. Katke H. A., Kinney W. K., Fetterman B. et al. (2011). Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papilloma virus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncology* 12(7), 663–672.
23. American Cancer Society. (2011). Cervical cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/cervicalcancer-key-statistics. Retrieved August 19, 2011.
24. Partridge E. E, Abu-Rustum N. R., Campos S. M., et al. (2010). Cervical cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 8(12), 1358–1386.
25. Stanley M. (2010). Prophylactic human papilloma virus vaccines: Will they do their job? *Journal of Internal Medicine* 267(3), 251–259.
26. National Cancer Institute. (2009). Human papilloma virus vaccine. [Online]. Available: http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/HPV-vaccine. Retrieved August 19, 2011.
27. Subramaninam A., Fauci J. M., Schneider K. E., et al. (2011). Invasive cervical cancer and screening: What are the rates of unscreened and underscreened women in the modern era? *Journal of Lower Genital Tract Disease* 15(2), 110–113.
28. Benard V. B., Saralya M. S., Soman A., et al. (2011). Cancer screening practices among physicians in

the national breast and cervical cancer early detection programs. *Journal of Women's Health* 20(10), 1479–1484.

29. Lei X., Qian C. V., Qing Y., et al. (2011). Californium-252 brachytherapy combined with external-beam radiotherapy for cervical cancer long term treatment results. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics* 81(5), 1264–1270.
30. Kunos C., Ferris G., Waggoner S. (2010). Implementing chemoradiation treatment for patients with cervical cancer in a comprehensive cancer center community oncology practice. *Community Oncology* 7(10), 446–450.
31. Mao A. J., Anastasi J. K. (2010). Diagnosis and management of endometriosis: The role of the advanced practice nurse in primary care. *Journal of American Academy of Nurse Practitioners* 22(2), 109–116.
32. Hudehst G., Ballard K., English J., et al. (2011). Transvaginal sonography versus clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 37(4), 480–487.
33. Holoch K. J., Lessey B. A. (2010). Endometriosis and infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 53(2), 429–438.
34. Benerjee J., Mallikarjunaiah M. H., Murphy J. M. (2010). Advanced management options for endometriosis. *Current Women's Health Review* 6(2), 123–129.
35. Jensen J. R., Coddington C. C. (2010). Evolving spectrum: The pathogenesis of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 53(2), 379–388.
36. Hsu A. L., Knachikyan I., Stratton P. (2010). Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 53(2), 413–419.
37. American Cancer Society. (2011). Endometrial cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/EndometrialCancer/DetailedGuide/endometrial-uterine-cancer-risk-factors. Retrieved August 19, 2011.
38. Meyer L. A., Broaddus R. R., Lu K. H. (2009). Endometrial cancer and lynch syndrome: Clinical and pathological considerations. *Cancer Control* 16(1), 14–22.
39. Steinbakk A., Skaland I., Gudlausgsson E., et al. (2009). The prognostic value of molecular biomarkers in tissue removed by curettage from FIGO stage 1 and 2 endometrioid type endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 200(1), 78.e1–78.e8.
40. American Cancer society. (2011). Endometrial cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/EndometrialCancer/OverviewGuide/endometrial–uterine–cancer-overview-survival-rates. Retrieved January 1, 2012.
41. van der Kooij S. M., Bepat S., Hehenkamp W. J., et al. (2011). Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: A systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 205(4), 317.e1–317.e18.
42. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). STI pelvic inflammatory disease. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/pid.htm. Retrieved January 1, 2012.
43. Abatangelo L., Okereko L., Parham-Foster C., et al. (2010). If pelvic inflammatory disease is suspected empirical treatment should be initiated. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 22(2), 117–122.
44. Barnhart K. T. (2009). Clinical practice: Ectopic pregnancy . *New England Journal of Medicine* 361(4), 379–387.
45. Ruby L. A. (2008). Polycystic ovarian syndrome: An evidence based approach to reducing metabolic consequences. *Journal for Nurse Practitioners* 4(9), 697–704.
46. Sheriff K. (2006). Polycystic ovary syndrome in primary care. *Female Patient* 31(2), 25–29.
47. Ehramann D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 352, 1223–1236.
48. Salmi D. J., Zisser H., Jovanovic L. (2004). Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers: A mini review. *Experimental Biology and Medicine* 229, 369–377.
49. Essah P. A., Apridonidze T. A., Iuorno M. J., et al. (2006). Effects of shortterm and long-term

metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 86, 230–232.

50. American Cancer Society. (2007). Ovarian cancer. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/cancer/ovarian/statistics/. Retrieved January 1, 2012.
51. Thigmpen J. T., Alberts D., Birrer M., et al. (2010). Current challenges and future directions in the management of ovarian cancer: Proceedings of the first global workshop on ovarian cancer. *Clinical Ovarian Cancer* 3(2), 81–97.
52. Lanceley A., Fitzgerald D., Jones V., et al. (2011). Ovarian cancer: Symptoms, treatment, and long-term patient management. *Primary Health Care* 21(7), 31–38.
53. Kati L. M., Feldner P. C., deCastro R. A., et al. (2010). Analyses of glycosaminoglycans in the parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Journal of Women's Health* 19(7), 1341–1344.
54. Partridge J., Wilson F. V. (2011). Uterine prolapse: A benign condition? *Clinical Geriatrics* 19(7), 61–63.
55. Davila W. G. (2006). Treating genital prolapse. *American Journal for Nurse Practitioners* 10(5), 49–55.
56. Stoval D. W. (2011). Alternatives to hysterectomy: Focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization and magnetic resonanceguided focused ultrasound. *Menopause* 18(4), 443–450.
57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility* 86(Suppl 4), S148–S155.
58. Woo P., McEneaney M. J. (2010). New strategies to treat primary dysmenorrhea. *Clinical Advisor for Nurse Practitioners* 13(11), 43–49.
59. Stoelting-Gettelfinger W. (2010). A case study and comprehensive differential diagnosis and care plan for the three Ds of women's health: Primary dysmenorrhea, secondary dysmenorrhea, and dyspareunia . *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 22(10), 513–522.
60. Potter J., Bouyer J., Trussell J., et al. (2009). PMS prevalence and fluctuation over time: Results from a French population-based survey. *Journal of Women's Health* 18, 31–39.
61. Biggs W. S., Demuth R. H. (2011). PMS and premenstrual dysphoric disorder. *American Family Physician* 84(8), 918–924.
62. Freeman E. W., Halberstadt S. M., Rickels K., et al. (2011). Core symptoms that discriminate PMS. *Journal of Women's Health* 20(1), 29–35.
63. Dickerson V. M. (2007). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Individualizing therapy. *Female Patient* 32(1), 38–46.
64. Association of Reproductive Health Professionals. (2008). Managing premenstrual symptoms. [Online]. Available: http://www.arhp.org/Publications-and-Resources/Quick-Reference-Guide-for-Clinicians/PMS/signs. Retrieved January 2, 2012.
65. Steiner M., Pearlstein T., Cohen L. S., et al. (2006). Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and co-morbidities: The role of SSRIs. *Journal of Women's Health* 15(1), 57–69.
66. Andreoli T. E., Benjamin I. J., Griggs R. C., et al. (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine* (8th ed.) Philadelphia, PA: Saunders.
67. Summers A. (2011). Managing mastitis in the emergency department. *Emergency Nurse* 19(6), 22–25.
68. Sickles E. A. (2000). Galactography and other imaging investigations of nipple discharge. *Lancet* 356(9242), 1622–1623.
69. Lee E. (2009). Evidence-based management of benign breast disease. *American Journal for Nurse Practitioners* 13(7–8), 22–26, 29–31.
70. American Cancer Society. (2011). Breast cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/breast-cancer-key-statistics. Retrieved January 3, 2012.
71. Jimenez-Johnson C. (2009). Understanding the genetics of breast cancer: A clinical overview. *Internet Journal of Advanced Nursing Practice* 10(1), 1–11.

72. Pisano E. D., Gatsonis C., Hendrick E., et al. (2005). Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *New England Journal of Medicine* 353, 1659–1672.
73. Arce J. -C., Smit J. (2011). Exogenous hCG activity, but not endogenous LH activity, is positively associated with live birth rates in anovulatory infertility. *Human Infertility* 14(3), 192–199.
74. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Reproductive health. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/reproductivehealth/data_stats/index.htm#ART. Retrieved January 3, 2012.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Infecciones de transmisión sexual

www.meddics.com

55

Lisa C. Grossman

INFECCIONES DE LOS GENITALES EXTERNOS
- Condilomas acuminados (verrugas genitales)
  - *Tipos de virus del papiloma humano*
  - *Patogénesis y manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico*
  - *Prevención y tratamiento*
- Herpes genital
  - *Patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico*
  - *Tratamiento*
- Molusco contagioso
- Chancroide
- Granuloma inguinal
- Linfogranuloma venéreo

INFECCIONES VAGINALES
- Candidiasis
  - *Etiología y manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
- Tricomoniasis

Manifestaciones clínicas y complicaciones
Diagnóstico y tratamiento
Vaginosis bacteriana
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
INFECCIONES VAGINALES, UROGENITALES Y SISTÉMICAS
Infecciones por clamidia
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
Gonorrea
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Sífilis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento

El término infecciones de transmisión sexual (ITS) comprende una amplia gama de enfermedades infecciosas que se propagan por contacto sexual. La incidencia de ITS aumenta a la par de la capacidad tecnológica de detectarlas[1]. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009) obligan a informar los casos de *Clamidia*, sífilis y gonorrea y, por tanto, rastrean de manera más específica dichas ITS[1]. Sin embargo, las cifras reales de ITS totales son quizá mucho mayores, debido a que muchas ITS no se notifican (tal vez porque la ley no lo exige).

Existen muchos factores que contribuyen a la mayor prevalencia y la continua propagación de las ITS. Un factor clave es que las ITS a menudo son asintomáticas, lo cual promueve la propagación de la enfermedad por personas que no saben que la portan[2]. Además, con frecuencia es difícil notificar y tratar a los compañeros sexuales de las personas infectadas. Un problema adicional es que en la actualidad no hay cura para las ITS virales (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus del herpes simple [VHS]). Aunque se dispone de fármacos que ayudan a tratar las infecciones, no controlan por completo la propagación[3]. Además, están surgiendo con rapidez microorganismos farmacorresistentes, lo cual hace más difícil el tratamiento

de muchas ITS.

Los causantes de las ITS son bacterias, *Chlamydia*, virus, hongos, protozoarios, parásitos y otros microorganismos no identificados[4]. Las principales vías de entrada son boca, genitales, meato urinario, recto y piel. La frecuencia de muchas ITS es máxima en adolescentes. Todas las ITS son más comunes en personas que tienen más de una pareja sexual. Además, no es raro que una persona tenga al mismo tiempo más de un tipo de ITS[4].

En este capítulo se analizan las manifestaciones de ITS en varones y mujeres en términos de infecciones de los genitales externos, infecciones vaginales e infecciones que tienen manifestaciones genitourinarias y sistémicas.

INFECCIONES DE LOS GENITALES EXTERNOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Nombrar los microorganismos causantes de condilomas acuminados, herpes genital, molusco contagioso, chancroide, granuloma inguinal y linfogranuloma venéreo.
- Explicar las implicaciones de estar infectado con cepas de alto riesgo del virus del papiloma humano.
- Explicar la patogénesis de las infecciones recurrentes de herpes genital.

Las ITS pueden infectar de manera selectiva los tejidos mucocutáneos de los genitales externos, causar vaginitis en mujeres, o producir tanto efectos genitourinarios como sistémicos. Algunas ITS pueden ser transmitidas por una madre infectada a un feto o neonato y causarle defectos congénitos o la muerte[5]. Esta sección del capítulo se centra en ITS que afectan los tejidos mucocutáneos de bucofaringe y genitales externos, y los tejidos anorrectales. Entre tales infecciones se encuentran condilomas acuminados, herpes genital, molusco contagioso, chancroide, granuloma inguinal y linfogranuloma venéreo.

Condilomas acuminados (verrugas genitales)

Los condilomas acuminados, o verrugas genitales, son causados por el virus

del papiloma humano (VPH) (figura 55-1). Aunque se les reconoce desde hace siglos, las verrugas genitales inducidas por VPH se han convertido en la ITS más común y hay más de 40 tipos diferentes de VPH. Los CDC estiman que 20 millones de estadounidenses portan el virus y hasta 6 millones de nuevos casos se diagnostican cada año[6]. Entre los factores de riesgo para adquirir VPH están corta edad (<25 años), edad temprana del primer coito (<16 años), alto número de parejas sexuales y tener un compañero sexual varón con múltiples parejas sexuales. La infección por VPH puede ocurrir en cualquier tipo de penetración vaginal o anal y es común en varones que tienen relaciones sexuales con varones y en mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres.

La mayoría de las infecciones por el VPH son asintomáticas y transitorias, y se resuelven de manera espontánea en el transcurso de 2 años sin tratamiento si la persona tiene el sistema inmune intacto[6]. Sin embargo, la infección por algunos tipos de VPH produce verrugas genitales, displasia cervicouterina y cáncer cervicouterino[6].

Tipos de virus del papiloma humano

Los virus del papiloma humano (VPH) son virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena sin envoltura que causan lesiones proliferativas del epitelio escamoso[4]. Se han identificado más de 100 subtipos distintos de VPH, algunos de los cuales afectan boca y garganta[6]. Estos subtipos se han dividido en 3 categorías con base en su probabilidad de inducir displasia y carcinoma. Los tipos de VPH 6 y 11 se consideran de bajo riesgo. Se les encuentra en la mayoría de las verrugas genitales externas pero suelen ser benignos, con bajo potencial de displasia. Los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58 se consideran de riesgo intermedio porque son causas comunes de neoplasia intraepitelial, pero causas menos comunes de carcinoma escamocelular. Los tipos de VPH 16 y 18 guardan estrecha relación con displasia cervicouterina y cánceres anogenitales, y se les considera de alto riesgo[4]. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de las mujeres infectadas por VPH avanzan hasta cáncer cervicouterino. Esto sugiere que incluso las cepas más virulentas de VPH pueden variar en su potencial oncógeno. Algunos cofactores que podrían elevar el riesgo de cáncer cervicouterino son tabaquismo, inmunosupresión y exposición a cambio hormonal (p. ej., embarazo, anticonceptivos orales)[6].



FIGURA 55-1 • Condilomas del pene. Se observan lesiones circunscritas elevadas en el cuerpo peniano (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 825). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Patogénesis y manifestaciones clínicas

La infección por el VPH comienza con la inoculación viral de un epitelio escamoso estratificado, donde la infección estimula el epitelio escamoso a multiplicarse, lo cual produce las diversas lesiones proliferativas por VPH[4]. El período de incubación para las verrugas genitales por VPH va de 6 semanas a 8 meses, con media de 2 a 3 meses. Las verrugas genitales suelen presentarse como lesiones carnosas elevadas blandas en los genitales externos, incluidos pene (figura 55-2), vulva, escroto, perineo y piel perianal. Las verrugas externas pueden verse como pequeñas protuberancias o ser planas, rugosas o pedunculadas. Menos a menudo lucen como pápulas elevadas suaves rojizas o pardas o como lesiones en forma de domo en piel queratinizada. Las verrugas internas tienen forma de coliflor y afectan las membranas mucosas de vagina, uretra, ano o boca.

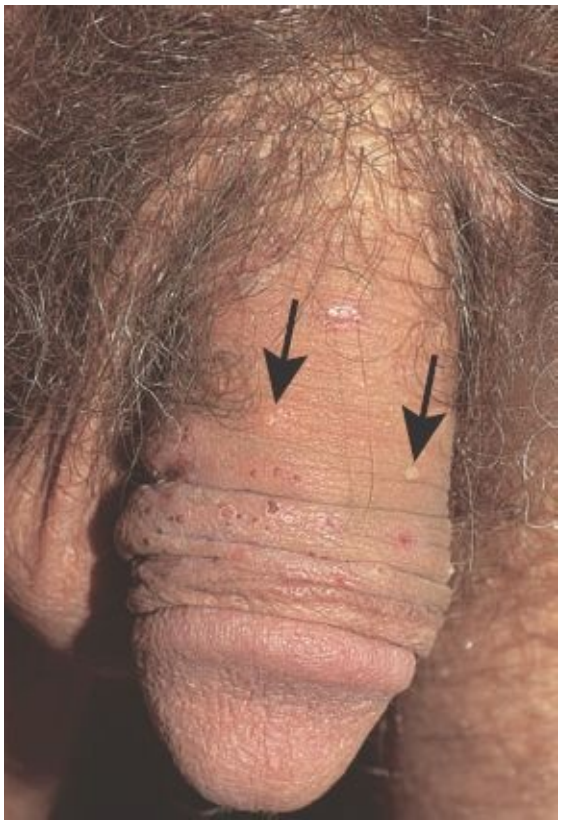


FIGURA 55-2 • Los virus del herpes simple tipos 1 y 2, VHS 1 (infección de labios, cara, mucosa bucal y garganta) y VHS 2 (genitales), son virus epidermotrópicos. La transmisión sólo ocurre por contacto directo con lesiones activas o líquido que contiene virus, como la saliva (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 763). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La infección subclínica es más frecuente que las verrugas genitales visibles. Son comunes tanto la resolución espontánea como la infección con nuevos tipos de VPH. Alrededor del 70% de las mujeres con VPH se hacen negativas para ADN de VPH en un año y hasta el 90% se hacen negativas en el transcurso de 2 años[6]. Muchas mujeres con infecciones transitorias por VPH desarrollan células escamosas atípicas de implicaciones desconocidas (CEA-ID) o lesiones intraepiteliales escamosas de grado bajo (LIEB) del cuello uterino que se detectan el frotis de Papanicolaou, colposcopia o biopsia. En varones, la infección transitoria por VPH puede relacionarse con neoplasia intraepitelial de pene y ano. El desarrollo de una inmunorrespuesta eficaz ayuda a eliminar la infección, pero el virus puede permanecer latente por años y reactivarse más tarde.

Diagnóstico

La relación con cambios premalignos y malignos ha incrementado la preocupación por el diagnóstico y tratamiento de esta infección viral. La

omisión de exámenes regulares en busca de cáncer cervicouterino (prueba de Papanicolaou) es el prinicipal factor de riesgo para cáncer cervicouterino invasor[6, 7]. No existen pruebas serológicas aprobadas para VPH ni métodos de rutina para cultivar el virus. La única prueba aprobada en la actualidad por la U.S. Food y Drug Administration (FDA) es un método de hibridación en solución para detectar ADN de VPH de alto riesgo[6]. La prueba de ADN de VPH detecta si están presentes uno o más de los tipos de alto riesgo de VPH. No identifica el tipo de VPH individual. La prueba de ADN de VPH es necesaria cuando los resultados de la prueba de Papanicolaou son dudosos (CEA-ID), y en la actualidad se recomienda para determinar cuáles mujeres de más de 30 años de edad necesitan inspección anual con frotis de Papanicolaou.

Debe considerarse la posibilidad de condilomas genitales en cualquier mujer que se presente con la queja principal de prurito vulvar o que ha tenido un resultado anómalo en el frotis de Papanicolaou. Se emplean examen al microscopio de una preparación en húmedo y cultivos para excluir vaginitis relacionada. La inspección cuidadosa de la vulva, con amplificación según se requiera, por lo general revela las lesiones características y pueden tomarse muestras para biopsia de zonas dudosas. A veces se recomienda el examen colposcópico de cuello uterino y vagina como medida de seguimiento en caso de resultado anómalo del frotis de Papanicolaou o cuando se identifican lesiones por VPH en la vulva.

Prevención y tratamiento

En la actualidad se dispone de 2 vacunas (Gardasil® y Cervarix®)[8, 9] para proteger contra cepas específicas de VPH. Ambas confieren protección contra los tipos 16 y 18, que causan el 70% de los cánceres cervicouterinos[8] y Gardasil® protege además contra los tipos 6 y 11, que se sabe provocan verrugas genitales. Sin embargo, en la actualidad no existe un tratamiento para erradicar el virus una vez que una persona se ha infectado. No se ha demostrado de manera adecuada que el empleo del preservativo prevenga contra la transmisión del VPH, pero sí que la circuncisión reduce la adquisición de algunas ITS, incluido el VPH[10]. Los objetivos del tratamiento son eliminar las verrugas sintomáticas, vigilar en busca de cambios malignos y premalignos, y dar educación y orientación a fin de reducir el malestar psicosocial.

La elección del tratamiento se basa en número, tamaño, sitio y morfología de las lesiones, así como en la preferencia de la persona. Las verrugas genitales pueden resolverse de manera espontánea, de modo que el

manejo expectante es aceptable si la persona se siente cómoda. Deben sugerirse la evaluación y el tratamiento de los compañeros sexuales, aunque puede ser difícil considerando que con frecuencia las verrugas no se hacen evidentes en clínica durante varios años después de la exposición.

Los CDC identifican varios tratamientos farmacológicos para la eliminación sintomática de las verrugas genitales visibles, incluidos tratamientos aplicados por el paciente (imiquimod) y administradas por personal de salud (ácido tricloroacético)[3]. La crema de imiquimod estimula el sistema inmunitario para que produzca interferón α y otras citocinas). Es un fármaco de categoría B y por tanto potencialmente seguro para su consumo en el embarazo. La aplicación tópica de una solución de ácido tricloroacético es el tratamiento más común.

Las verrugas genitales también pueden eliminarse con crioterapia (congelación), escisión quirúrgica, vaporización con láser o electrocauterio. En virtud de que penetra más profundamente que otras formas de tratamiento, la crioterapia a menudo es el tratamiento de elección para las lesiones del cuello uterino por VPH. La cirugía láser puede utilizarse para eliminar lesiones grandes o generalizadas de cuello uterino, vagina o vulva, o lesiones que no han reaccionado a otros métodos terapéuticos de primera línea.

Herpes genital

El herpes genital es una de las causas más comunes de úlceras genitales en Estados Unidos. Dado que no en todos los estados de este país es obligatorio informar la infección por el virus del herpes, no existen datos confiables de sus verdaderas incidencia (número estimado de casos nuevos cada año) y prevalencia (número estimado de personas infectadas en la actualidad). Estimaciones recientes para dicho país indican una prevalencia de herpes genital del 16,2%[11]. Las mujeres tienen mayor área super-ficial mucosa expuesta en la zona genital y por tanto están en mayor riesgo de adquirir la infección[11].

Los virus del herpes son grandes, encapsulados y con su genoma en una doble cadena[11]. Hay 9 tipos de virus del herpes, que pertenecen a 3 grupos causantes de infecciones en seres humanos:

1. Virus neurotrópicos del grupo α, incluido el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1; por lo común relacionado con fuego labial aunque en la actualidad se documenta una cantidad creciente de infecciones herpéticas

anogenitales causadas por VHS 1[3]) y VHS-2 (más relacionado con herpes genital).
2. Virus de varicela-zóster (que causa varicela y zóster).
3. Virus linfotrópicos del grupo β, incluidos citomegalovirus (que causa citomegalia), virus de Epstein-Barr (que causa mononucleosis infecciosa y linfoma de Burkitt) y virus del herpes humano tipo 8 (la causa aparente del sarcoma de Kaposi)[3].

Patogénesis

VHS-1 y VHS-2 son genéticamente similares. Ambos producen un conjunto parecido de infecciones primarias y recurrentes, y ambos pueden provocar lesiones genitales[3]. Estos virus se multiplican en la piel y las membranas mucosas en el sitio de infección (bucofaringe o genitales), donde producen lesiones vesiculares de la epidermis e infectan las neuronas que inervan la zona[4]. VHS-1 y VHS-2 son virus *neurotrópicos*, lo cual significa que proliferan en las neuronas y comparten la propiedad biológica de la latencia. Esta última es la capacidad de conservar el potencial patológico en ausencia de signos y síntomas clínicos. En el herpes genital, el virus asciende por los nervios periféricos hasta los ganglios de la raíz dorsal sacra (figura 55-3). El virus puede permanecer inactivo en los ganglios de la raíz dorsal y reactivarse, en cuyo caso las partículas virales son transportadas de vuelta por la raíz nerviosa a la piel, donde se multiplican y causan una lesión. Durante el período latente el virus se multiplica de un modo distinto y el sistema inmunitario o los tratamientos disponibles no tienen efecto en él. No se sabe qué es lo que reactiva el virus. Tal vez sea que se alteran los mecanismos de defensa del organismo. Numerosos estudios han mostrado que las respuestas del hospedero a la infección influyen en el avance inicial de la enfermedad, la gravedad de la infección, el desarrollo y mantenimiento de la latencia, y la frecuencia de las recurrencias del VHS.

El VHS se transmite por contacto con lesiones infecciosas o secreciones. El VHS-1 se transmite por secreciones orales y las infecciones son frecuentes en la niñez. El VHS-1 puede propagarse a la zona genital por autoinoculación después de lavado de manos deficiente o por contacto bucogenital. Se estima que entre adultos sexualmente activos, las nuevas infecciones genitales por VHS-1 son casi tan comunes como las nuevas infecciones por VHS-2[3]. El VHS-2 suele transmitirse por contacto sexual pero puede pasar a un lactante durante el parto si el virus se libera activamente desde el conducto genital. La mayoría de los casos de infección por VHS-2 son subclínicos y se manifiestan

como lesiones sintomáticas o asintomáticas verdaderas pero no reconocidas. Estas infecciones subclínicas pueden ocurrir en personas que nunca han tenido un brote sintomático o presentarse entre recurrencias clínicas reconocidas. El herpes genital se propaga por liberación asintomática del virus por personas que no saben que tienen la infección. Esta transmisión «inadvertida» del virus a parejas sexuales explica por qué esta infección ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo. El período de incubación para el VHS es de 2 a 10 días.

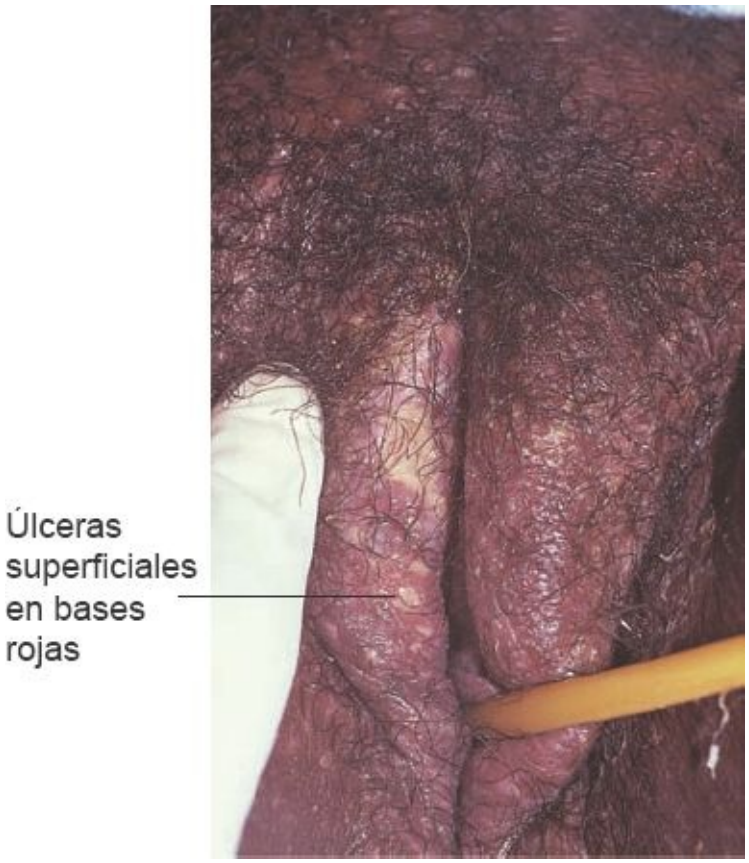


FIGURA 55-3 • Herpes simple tipo 2: Obsérvense las vesículas en la vulva (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 801). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

La infección genital por VHS puede manifestarse como un primer episodio o como infección recurrente[11]. Por lo común el primer episodio es el más doloroso y presenta una lesión evidente. Sin embargo, algunas personas son positivas para VHS y no han tenido síntomas. El término infecciones recurrentes se refiere al segundo brote o uno ulterior debido al mismo tipo de

virus. Las infecciones del primer episodio tienen vesículas más numerosas y dispersas y más manifestaciones sistémicas. La liberación de virus dura más en el primer episodio (10 a 15 días) y continúan formándose nuevas lesiones por unos 10 días después de la infección inicial. Muchos supuestos casos primarios «graves» son en realidad recurrencias reconocidas por primera vez en personas con infección antigua.

Los síntomas iniciales de infecciones primarias de herpes genital son hormigueo, prurito y dolor en la zona genital, seguidos de erupción de pequeñas pústulas y vesículas. Estas lesiones se rompen hacia alrededor del quinto día para formar úlceras húmedas con dolor insufrible al tacto y tal vez relacionadas con disuria, dispareunia y retención urinaria. Este período es seguido por un intervalo de 10 a 12 días durante el cual las lesiones se encostran y cicatrizan de manera gradual[11]. Es común la afección de cuello uterino, vagina, uretra y ganglios linfáticos inguinales en mujeres con infecciones primarias. En varones, la infección puede causar uretritis y lesiones de pene y escroto. Son posibles infecciones rectales y perianales en caso de contacto anal. Entre los síntomas sistémicos relacionados con infecciones primarias están fiebre, cefalea, malestar general, mialgia y linfadenopatía.

Los episodios de VHS recurrentes suelen ser más leves que el episodio inicial. Por lo común, hay menos lesiones, y la liberación viral ocurre a menor concentración y por menos tiempo (unos 3 días)[11]. Sin embargo, los síntomas prodrómicos de prurito, ardor y hormigueo en el sitio de la lesión son similares. Excepto por la mayor tendencia del VHS-2 a recurrir, las manifestaciones clínicas de infección por VHS-2 e infección genital por VHS-1 son similares. La frecuencia y gravedad de la recurrencia varían de una persona a otra. Numerosos factores, incluidos estrés emocional, falta de sueño, esfuerzo excesivo, otras infecciones, coito vigoroso o prolongado y molestias premenstruales o menstruales, se han identificado como mecanismos inductores.

Diagnóstico

El diagnóstico de herpes genital se basa en síntomas, aspecto de las lesiones e identificación del virus en cultivo celular de exudado de las lesiones. La probabilidad de obtener un cultivo positivo disminuye con cada día trascurrido después del inicio de una lesión. Es baja en el caso de una lesión encostrada y las personas en que se sospecha herpes genital deben ser instruidas para que se hagan un cultivo tan pronto como sea posible después del desarrollo de nuevas

lesiones. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el ADN del VHS es más sensible que el cultivo. Y aunque la RCP es más costosa, incluso pequeñas cantidades del virus dará una prueba positiva, se obtienen resultados con mayor rapidez y el método permite distinguir entre VHS-1 y VHS-2. En muchas clínicas, la prueba de la RCP se ha convertido en la preferida para determinar la presencia de lesiones activas.

Se dispone de pruebas serológicas específicas de tipo (VHS-1 y VHS-2) para determinar infección pasada. Dado que casi todas las infecciones por VHS-2 se adquieren por contacto sexual, la presencia de anticuerpos anti-VHS-2 específicos de tipo suele indicar infección anogenital, mientras que la presencia de anticuerpos contra VHS-1 no distingue entre infecciones anogenitales y bucolabiales. El VHS-1 suele ser una infección bucal y el VHS-2 tiende a ser una infección anal-genital; sin embargo, una persona puede tener VHS-1 en la región anal-genital y VHS-2 en la zona bucal.

Tratamiento

No hay cura conocida para el herpes genital y los métodos de tratamiento son en gran medida sintomáticos. El fármaco antiviral valaciclovir se ha convertido en la piedra angular para el manejo del herpes genital. Al interferir en la multiplicación del ADN viral, este medicamento antiviral reduce la frecuencia de recurrencias, acorta la duración de las lesiones activas, reduce el número de nuevas lesiones formadas y disminuye la liberación viral en infecciones primarias. El valaciclovir, componente activo del aciclovir, tiene biodisponibilidad adecuada, lo que permite mejores horarios de dosificación e incrementa el apego. La intervención episódica reduce el tiempo que se libera el virus y el tiempo de curación de lesiones recurrentes. A veces se recomienda el tratamiento supresor antiviral continuo cuando ocurren más de 6 brotes en un año[3]. El valaciclovir es bien tolerado, con pocos efectos adversos. Este tratamiento supresor a largo plazo no limita la latencia y es frecuente la reactivación de la enfermedad después de que se suspende el fármaco.

Es esencial la higiene apropiada durante los brotes de VHS para prevenir infecciones secundarias. A veces se obtiene alivio sintomático con compresas frías, baños de asiento, anestésicos tópicos y analgésicos orales. Son de utilidad ropa holgada y prendas interiores de algodón. Para prevenir que la infección se propague, debe evitarse el contacto íntimo hasta que las lesiones se curen por completo.

Las mujeres embarazadas con antecedente de herpes genital comienzan la supresión con valaciclovir a las 36 semanas de gestación. Si una mujer tiene un brote de herpes cuando ocurre el trabajo de parto, se recomienda una

operación cesárea. La infección neonatal diseminada conlleva altas mortalidad y morbilidad.

Molusco contagioso

El molusco contagioso es un poxvirus común que produce múltiples pápulas umbilicadas. La infección es levemente contagiosa. Se transmite por contacto piel a piel, fómites, y autoinoculación. Las lesiones tienen forma de domo y aspecto de hoyuelos. Puede exprimirse un material con aspecto de cuajada del centro de la lesión. Son posibles necrosis e infección secundaria. El diagnóstico se basa en el aspecto de la lesión y la identificación al microscopio de cuerpos moluscos intracitoplásmicos. El molusco es una enfermedad benigna y autolimitada.

En este trastorno es común la regresión espontánea de las lesiones maduras seguida del surgimiento continuo de nuevas lesiones. En ausencia de tratamiento este ciclo puede persistir por 6 meses a algunos años[4]. Cuando está indicado, el tratamiento consiste en eliminar la punta de la pápula con aguja o escalpelo estériles, exprimir el contenido de cada lesión y aplicar alcohol o nitrato de plata en la base. Electrodesecación, criocirugía, ablación láser y biopsia quirúrgica son tratamientos alternos pero rara vez se necesitan a menos que las lesiones sean grandes o abarquen un área extensa. Otro método terapéutico consiste en aplicar crema de imiquimod al 1% a las lesiones[12]. Este tratamiento autoaplicado es el primero en mostrar eficacia en personas con enfermedades inmunosupresoras, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Chancroide

El chancroide (es decir, chancro blando) es una enfermedad de los genitales externos y ganglios linfáticos. El microorganismo causal es la bacteria gramnegativa *Haemophilus ducreyi*, que produce lesiones ulcerosas agudas con secreción abundante[13]. Esta enfermedad se ha hecho rara en Estados Unidos; la mayoría de los brotes ocurren en África y el Caribe[13]. En aquel país suele ocurrir en brotes discretos más que como una enfermedad endémica. El chancroide es muy infeccioso y suele transmitirse por contacto sexual o a través de abrasiones en piel y mucosas. La autoinoculación puede producir múltiples chancros.

Las lesiones comienzan como máculas, avanzan a pústulas, y luego se

rompen. Esta úlcera dolorosa tiene base necrótica y bordes serrados. En contraste, el chancro sifilítico es indurado y no sensible. La secreción que aparece después puede causar una infección de la propia persona a otros. A la exploración física pueden descubrirse lesiones y linfadenopatía regional. La infección secundaria puede causar destrucción tisular significativa. El diagnóstico suele hacerse en clínica, pero puede confirmarse por cultivo. En la actualidad rara vez se emplea la tinción de Gram porque es insensible e inespecífica.

Granuloma inguinal

El granuloma inguinal (es decir, donovanosis, granuloma venéreo) es causado por un bacilo gramnegativo, *Klebsiella granulomatis* (antes llamado *Calymmatobacterium* [*Donovania*] *granulomatis*), que es un diminuto parásito intracelular encapsulado. Esta enfermedad es casi inexistente en Estados Unidos y se encuentra con más frecuencia en regiones tropicales como India, Brasil, las Antillas y partes de China, Australia y África[13].

El granuloma inguinal causa ulceración de los genitales y comienza con una pápula innocua. La pápula avanza por las etapas nodular o vesicular hasta que comienza a degradarse como un tejido granulomatoso color rosado. En esta etapa final, el tejido se torna delgado y friable, y sangra con facilidad. El paciente informa tumefacción, dolor y prurito. La extensa cicatrización inflamatoria puede causar secuelas tardías, como obstrucción linfática con crecimiento y aspecto elefantoide de los genitales externos. Pueden verse afectados los tejidos de vejiga, hueso, articulaciones, pulmones e intestino. Entre las complicaciones genitales están abscesos tuboováricos, fístula, estenosis vaginal y oclusión de los orificios vaginal o anal. Las lesiones pueden hacerse neoplásicas.

El diagnóstico se establece a través de la identificación de cuerpos de Donovan (es decir, grandes células mononucleares llenas con bacilos gramnegativos intracitoplasmáticos) en frotis de tejido, muestras de biopsia o cultivo[13]. Para tratar el trastorno se emplea un período de tratamiento mínimo de 3 semanas con doxiciclina, azitromicina, ciprofloxacino o eritromicina[13].

Linfogranuloma venéreo

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una enfermedad venérea aguda y crónica causada por *Chlamydia trachomatis* tipos L1, L2 y L3[13]. Aunque se encuentra

en todo el mundo, tiene baja incidencia fuera de los trópicos. La mayoría de los casos informados en Estados Unidos corresponden a varones.

Las lesiones del LGV pueden incubarse por unos pocos días a varias semanas y después causar pequeñas pápulas o vesículas indoloras que pueden pasar inadvertidas. Una característica importante de la infección es el desarrollo temprano (1 a 4 semanas después) de grandes ganglios linfáticos inguinales sensibles y a veces fluctuantes llamados *bubones*[13]. Puede haber síntomas gripales con dolor articular, exantema, pérdida de peso, neumonitis, taquicardia, esplenomegalia y proctitis[13]. En etapas tardías de la enfermedad, un pequeño porcentaje de las personas afectadas desarrollan elefantiasis de los genitales externos, causada por obstrucción de linfáticos o estenosis fibrosas de recto o uretra por inflamación y cicatrización. La afección uretral puede causar piuria y disuria. La uterocervicitis es una manifestación común del LGV primario y podría extenderse a perimetritis o salpingitis, que se sabe ocurren en otras infecciones por clamidias[14]. Las estructuras anorrectales pueden verse afectadas hasta el punto de la incontinencia. Las complicaciones del LGV pueden ser menores o extensas, y afectar aparatos y sistemas enteros o avanzar a cáncer.

El diagnóstico suele establecerse mediante una prueba de fijación de complemento para anticuerpos contra *Chlamydia* específicos de LGV. Títulos altos de este anticuerpo distinguen este grupo de otros subgrupos de clamidias[13]. El tratamiento consiste en 3 semanas de doxiciclina o eritromicina[13]. Tal vez se requiera cirugía para corregir secuelas como estenosis o fístulas o para drenar ganglios linfáticos fluctuantes.

EN RESUMEN

Entre las ITS que afectan principalmente los genitales externos están verrugas genitales inducidas por VPH, herpes genital, molusco contagioso, chancroide, granuloma inguinal y LGV.

Las lesiones de estas infecciones ocurren en los genitales externos de varones y mujeres sexualmente activos. Es preocupante la relación entre VPH y neoplasias genitales. El herpes genital es causado por un VHS neurotrópico (VHS-2 y, a veces, VHS-1) que asciende por los nervios periféricos para residir en los ganglios de la raíz dorsal sacra. El virus del herpes puede reactivarse y producir lesiones recurrentes en estructuras genitales que son inervadas por los nervios periféricos de los ganglios afectados. No existe cura permanente para las infecciones por herpes. El molusco contagioso es una infección benigna y autolimitada que es contagiosa. El chancroide, granuloma inguinal y LGV producen lesiones de los genitales externos con diversos grados de afección de ganglios linfáticos inguinales. Estas 3 últimas enfermedades son raras en Estados Unidos.

PUNTOS CLAVE

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

- En general, las ITS por patógenos bacterianos pueden tratarse con éxito y el patógeno eliminarse con tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, muchos de estos patógenos están adquiriendo resistencia a los antibióticos.
- Las ITS debidas a patógenos virales, como las infecciones genitales por virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2) no son eliminadas por las modalidades terapéuticas actuales y persisten, con riesgo de recurrencia (infecciones por el VHS).

INFECCIONES VAGINALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enunciar la diferencia entre los métodos de preparación húmeda y de cultivo para el diagnóstico de ITS.
- Comparar los signos y síntomas de infecciones causadas por *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* y vaginosis bacteriana.

Candidosis, tricomoniasis y vaginosis bacteriana son infecciones vaginales que suelen relacionarse con actividad sexual. La tricomoniasis es la única forma de vaginitis de transmisión sexual conocida y requiere tratamiento de la pareja. El varón compañero sexual suele ser asintomático.

Candidosis

La candidosis, también llamada *moniliasis*, es la segunda causa principal de vulvovaginitis en Estados Unidos. Alrededor del 75% de las mujeres en edad reproductiva en Estados Unidos experimentan un episodio en su vida: del 40% al 45% experimentan 2 o más infecciones[15].

Candida albicans es el microorganismo que más a menudo se identifica en infecciones vaginales por levaduras. Sin embargo, otras especies de

Candida, como *Candida glabrata* y *Candida tropicalis*, también pueden estar presentes y causar candidiasis complicada[15]. Aunque la candidiasis vulvovaginal no suele transmitirse sexualmente, se incluye en las directrices de tratamiento de las ITS de los CDC porque se diagnostica a menudo en mujeres que se evalúan en busca de ITS[3]. La posibilidad de transmisión sexual se ha reconocido por muchos años. Sin embargo, la candidiasis requiere un ambiente favorable para proliferar en el organismo. El tubo digestivo también puede ser un reservorio de este microorganismo y la candidiasis puede ocurrir por autoinoculación en mujeres que no son sexualmente activas. Aunque en estudios se ha documentado la presencia de *Candida* en el pene de compañeros sexuales de mujeres con candidiasis vulvovaginal (figura 55-4), pocos varones desarrollan balanopostitis que requiera tratamiento[15].

Etiología y manifestaciones clínicas

Entre los factores de riesgo informados para proliferación excesiva de *C. albicans* están antibioticoterapia reciente, que suprime la flora bacteriana protectora normal; altas concentraciones hormonales por embarazo o consumo de anticonceptivos orales, que incrementan las reservas vaginales de glucógeno; y diabetes mellitus o infección por VIH no controladas, porque ambas afectan el sistema inmunitario[4]. Las mujeres con candidiasis vulvovaginal suelen informar prurito vulvovaginal acompañado de irritación, eritema, tumefacción, disuria y dispareunia. La secreción característica, cuando está presente, suele ser espesa, blanca e inodora. En personas obesas, *Candida* puede proliferar en pliegues cutáneos abajo de mamas y abdomen, y en las ingles.



FIGURA 55-4 • Candidiasis: las mujeres tendrán prurito vaginal y por lo común secreción blanca densa parecida a cuajada, aunque la secreción puede ser delgada (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 799). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico preciso se hace por identificación de filamentos de levadura en gemación (es decir, hifas) o esporas en una preparación húmeda con hidróxido de potasio al 20%. El pH de la secreción, que se mide con papel tornasol, suele ser menor de 4,5. Cuando la técnica de preparación húmeda es negativa pero las manifestaciones clínicas sugieren candidiasis, por lo general se requiere cultivo.

Para tratar la candidiasis son eficaces antimicóticos como clotrimazol, miconazol, butoconazol y terconazol en diversas formas. Estos fármacos, con la excepción del terconazol, son de venta libre para su empleo por mujeres con diagnóstico confirmado de candidiasis. Se ha demostrado que el fluconazol oral es tan seguro y eficaz como los regímenes intravaginales estándares[3]. La candidiasis vulvovaginal crónica, definida como 4 o más episodios confirmados por estudio micológico en un año, afecta a alrededor del 5% de las mujeres y es difícil de tratar[15]. A menudo se requiere profilaxis subsecuente (tratamiento de mantenimiento) para el manejo a largo plazo de este problema[15].

Tricomoniasis

La tricomoniasis recibe el crédito de ser una ITS mucho más prevalente que la gonorrea y casi tan común como la clamidiosis[15 a 17]. Se ha estimado que en Estados Unidos cada año aparecen 7,4 millones de nuevos casos de tricomoniasis[16]. Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones por *Trichomonas vaginalis* se relacionan a menudo con otras ITS y por tanto son un marcador de comportamiento sexual de alto riesgo. *T. vaginalis*, un protozoario anaeróbico que puede transmitirse por contacto sexual, tiene la forma de un nabo y 3 o 4 flagelos anteriores (figura 55-5). Puede residir en las glándulas parauretrales de ambos sexos.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

Los varones albergan el microorganismo en uretra y próstata y son asintomáticos. Aunque del 10% al 25% de las mujeres también lo son, la tricomoniasis es una causa común de vaginitis cuando algún desequilibrio permite al protozoario proliferar[17]. Este parásito extracelular se alimenta en la

mucosa vaginal e ingiere bacterias y leucocitos. La infección causa una secreción verde o amarilla maloliente, espumosa y abundante. Con frecuencia hay eritema y edema de la mucosa afectada, con prurito e irritación ocasionales. A veces, en el cuello uterino aparecen pequeñas zonas hemorrágicas, por lo cual se le da el nombre de *cuello uterino en fresa*.

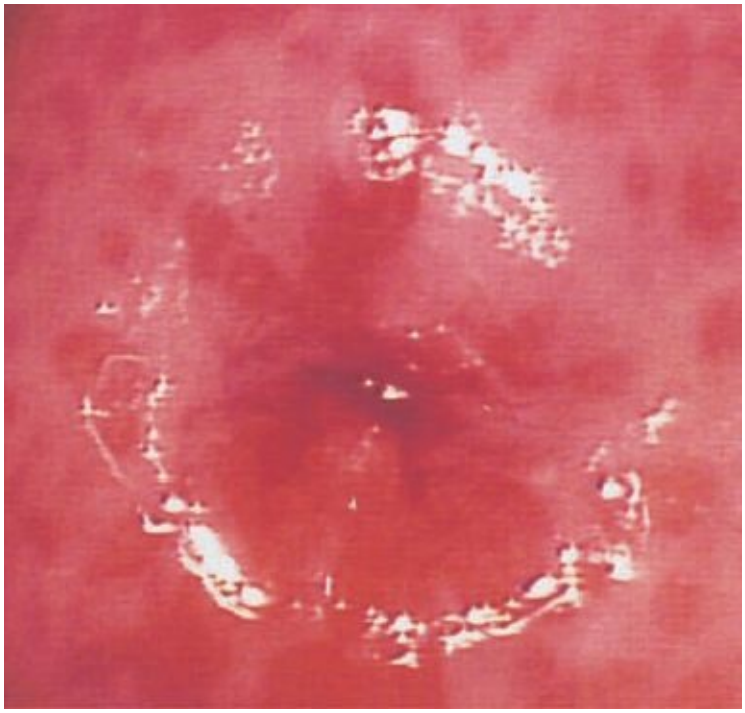


FIGURA 55-5 • Tricomoniasis: las mujeres tendrán prurito vaginal, secreciones delgadas o densas, olor vaginal desagradable y posiblemente disuria (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 800, Tabla 26.5). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La tricomoniasis puede causar varias complicaciones[15]. Es un factor de riesgo para la transmisión y la infectividad del VIH en varones y mujeres. En éstas, eleva el riesgo de infecundidad tubaria y enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) atípica, y se relaciona con resultados adversos como parto prematuro[15]. Las tricomonas se fijan con facilidad a las mucosas. Pueden actuar como vectores para la propagación de otros microorganismos y llevar a las trompas de Falopio patógenos unidos a su superficie. En varones es una causa común de uretritis no gonocócica y es un factor de riesgo para esterilidad[16].

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se realiza al microscopio por identificación del protozoario móvil en una preparación húmeda. El pH de la secreción suele ser mayor de

6,0. Dado que el microorganismo reside en otras estructuras urogenitales además de la vagina, se recomienda el tratamiento sistémico. El tratamiento de elección es metronidazol o tinidazol orales, que son eficaces contra protozoarios anaeróbicos[15]. Ambos fármacos guardan semejanza química con el disulfiram, un fármaco utilizado para tratar el alcoholismo y que causa náuseas, vómito, enrojecimiento cutáneo, cefalea, palpitaciones e hipotensión arterial cuando se ingiere alcohol. Molestias gastrointestinales y sabor metálico en la boca son posibles efectos adversos de esos fármacos. Aunque el metronidazol se considera seguro durante el embarazo, son limitados los datos sobre el empleo del tinidazol en este período[15]. Los compañeros sexuales deben tratarse para evitar la reinfección y se recomienda la abstinencia hasta completar el tratamiento.

Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana es la forma más prevalente de infección vaginal observada por profesionales de la salud[18], con unos 21,2 millones de personas afectadas al año en el grupo de edad de 14 a 49 años[18]. El trastorno se vincula con tenencia de múltiples compañeros sexuales, adquisición de un nuevo compañero sexual, aplicación de duchas y falta de lactobacilos vaginales. No es clara su relación con la actividad sexual; se piensa que ésta es un catalizador más que un modo de transmisión primario y factores endógenos podrían intervenir en el desarrollo de los síntomas.

Patogénesis

La patogénesis de la vaginosis bacteriana se comprende poco. Es un trastorno polimicrobiano complejo caracterizado por un cambio en la flora vaginal de una dominada por lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno a otro con cifras muy reducidas de especies de *Lactobacillus* y proliferación excesiva de otros microorganismos, como *Gardnerella vaginalis,* especie *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis* y numerosos anaeróbicos[18, 19]. La masiva proliferación de anaeróbicos vaginales se relaciona con mayor conversión de péptidos vaginales en una variedad de aminas que, con pH elevado, se tornan volátiles y malolientes. Las aminas tienen que ver con aumento de la trasudación vaginal y exfoliación de células del epitelio escamoso, que constituyen la secreción típica del trastorno[19]. En condiciones de pH elevado, *G. vaginalis* se adhiere de manera más eficiente a las células epiteliales en exfoliación, creando células clave de la vaginosis (células de epitelio escamoso cubiertas con masas de

cocobacilos, a menudo con grandes cúmulos de microorganismos que flotan separados de la célula). Las aminas constituyen además un sustrato adecuado para la proliferación de *M. hominis*[19].

Manifestaciones clínicas

El síntoma predominante de la vaginosis bacteriana es una secreción blanca grisácea delgada con olor desagradable a pescado. No suele haber ardor, prurito ni eritema, porque las bacterias tienen potencial inflamatorio mínimo. Debido a la ausencia de inflamación, se utiliza el término *vaginosis* en vez del de *vaginitis* para describir el trastorno. Los microorganismos relacionados con la vaginosis bacteriana pueden ser portados de manera asintomática por varones y mujeres. Además de causar síntomas molestos, la vaginosis bacteriana se relaciona con aumento del riesgo de EIP, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y endometritis posparto a causa de los microorganismos responsables de la vaginosis bacteriana. Se ha demostrado que infecciones postoperatorias como EIP postaborto, celulitis del manguito posthisterectomia y endometritis poscesárea se vinculan con vaginosis bacteriana asintomática.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de vaginosis bacteriana se establece cuando están presentes al menos 3 de las siguientes características:

- Secreción blanca delgada homogénea.
- Producción de un olor a pescado (aminas) cuando se vierte una solución salina en las secreciones.
- pH vaginal mayor de 4,5 (por lo común 5,0 a 6,0).
- «Células clave» características en el examen microscópico de preparaciones en húmedo.

Cuando está indicado, el tratamiento se dirige a aliviar los signos y síntomas vaginales de infección y reducir el riesgo de complicaciones infecciosas después de aborto o histerectomía. Todas las mujeres con enfermedad sintomática deben tratarse. Otro posible beneficio es la reducción del riesgo de otras ITS. Los CDC recomiendan el tratamiento con metronidazol oral, gel vaginal de metronidazol o crema vaginal de clindamicina[18]. Los mismos regímenes terapéuticos utilizados en mujeres no embarazadas pueden aplicarse en el embarazo. No se recomienda la realización sistemática de pruebas de detección de vaginosis bacteriana, pero

todas las embarazadas con este trastorno deben tratarse. Además, las mujeres en alto riesgo de trabajo de parto prematuro deben investigarse durante el primer trimestre[18].

EN RESUMEN

Candidiasis, tricomoniasis y vaginosis bacteriana son infecciones vaginales comunes que se hacen sintomáticas debido a cambios en el ecosistema vaginal. Sólo la tricomoniasis se propaga por contacto sexual. La candidiasis, también llamada *moniliasis*, es una causa frecuente de vulvovaginitis. *Candida* puede estar presente sin producir síntomas; por lo común algún factor del hospedador, como alteración del estado inmunitario, contribuye al desarrollo de vulvovaginitis. Puede tratarse con fármacos de venta libre. La infección, que es causada por el protozoario anaeróbico *T. vaginalis*, induce la producción de una secreción amarilla o verde maloliente, espumosa y abundante. Es un factor de

riesgo para la transmisión e infectividad del VIH en varones y mujeres. En éstas, eleva el riesgo de infecundidad tubaria y EIP atípica, y se relaciona con resultados adversos como parto prematuro. La vaginosis bacteriana es la causa más común de secreción vaginal. Es un trastorno polimicrobiano complejo caracterizado por un cambio en la flora vaginal de una dominada por lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno a otra con cantidades muy reducidas de lactobacilos y proliferación excesiva de otros microorganismos, como *G. vaginalis, especie Mobiluncus*, *M. hominis* y numerosos anaeróbicos. El síntoma predominante de vaginosis bacteriana es una secreción blanca grisácea delgada con olor desagradable a pescado. Debido a que no produce inflamación, se le llama *vaginosis* en vez de *vaginitis*.



Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enunciar las complicaciones genitales y no genitales que pueden ocurrir en caso de infecciones por clamidias, gonorrea y sífilis.
- Describir las 3 etapas de la sífilis.

Algunas ITS afectan estructuras genitales y extragenitales masculinas y femeninas. Entre las infecciones de este tipo están clamidiosis, gonorrea y sífilis. Muchas de estas infecciones también representan un riesgo para los lactantes de madres infectadas. Algunas infecciones, como la sífilis, pueden propagarse al producto mientras está *in utero*, mientras que otras, como clamidiosis y gonorrea, a veces se transmiten al lactante durante el parto.

Infecciones por clamidios

La clamidiosis es la ITS de mayor prevalencia en Estados Unidos, con incidencia estimada en más del doble de la propia gonorrea. En 2010, las infecciones por clamidias se informaban por ley en los 50 estados y el Distrito de Columbia. Según las estimaciones de los CDC, las infecciones por clamidias informadas en cada uno de los 50 estados y el Distrito de Columbia ascendían a unos 1,3 millones de nuevos casos en 2010, de manera predominante en personas de menos de 25 años de edad[20]. Ha habido un aumento del 5,1% de los casos desde 2009[20]. Los CDC estiman que alrededor del doble de las personas que se informan están infectadas con clamidias[4]. Las tasas de infecciones por clamidias han aumentado en grado significativo en los últimos 15 años debido a mejora de los programas de detección, de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas y de los sistemas de vigilancia e informe.

Chlamydia trachomatis es un patógeno bacteriano intracelular obligado que tiende a ser mucho más pequeño que la mayoría de las bacterias[4]. Recuerda a un virus en que requiere cultivo en tejidos para su aislamiento, pero como las bacterias, tiene ácido ribonucleico (ARN) y ADN y es susceptible a algunos antibióticos. *C. trachomatis* causa una amplia variedad de infecciones genitourinarias, como uretritis no gonocócica en varones y EIP en mujeres. Los microorganismos estrechamente relacionados *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* causan neumonía leve y grave, respectivamente. *C. trachomatis* es la causa de la ITS más común en

Norteamérica[4]. Desde el punto de vista serológico, puede subdividirse en los tipos A, B y C, que se relacionan con tracoma y queratoconjuntivitis crónica; tipos D a K, que se vinculan con infecciones genitales y sus complicaciones; y tipos L1, L2 y L3, que provocan LGV. *C. trachomatis* puede causar enfermedad ocular significativa en neonatos. Es una causa importante de ceguera en países subdesarrollados, donde el microorganismo se propaga principalmente por medio de moscas, fómites y contacto personal no sexual. En países industrializados, se propaga casi de manera exclusiva por contacto sexual y por tanto afecta en mayor medida las estructuras genitourinarias.

Las clamidias existen en 2 formas: cuerpos elementales y cuerpos reticulados[4]. El ciclo vital, de 48 h, comienza con la fijación del cuerpo elemental a la célula hospedadora susceptible, tras lo cual es ingerido por un proceso que recuerda la fagocitosis. Una vez dentro de la célula, el cuerpo elemental se organiza en el cuerpo reticulado, la forma metabólicamente activa del microorganismo que es capaz de reproducirse. El cuerpo reticulado no es infeccioso y no puede sobrevivir fuera del hospedador. Los cuerpos reticulados se dividen el la célula hasta por 36 h y luego se condensan para formar nuevos cuerpos elementales, que se liberan cuando la célula infectada estalla.

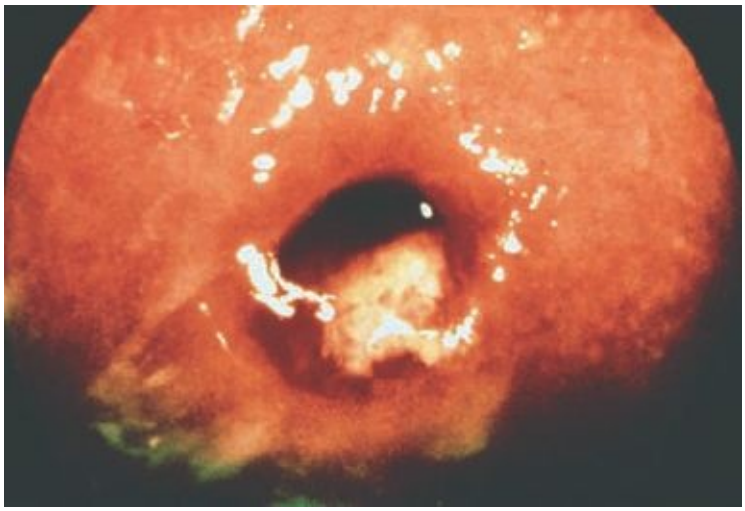


FIGURA 55-6 • Clamidiosis: es posible que las mujeres no presenten síntomas o manifestaciones. A veces las secreciones son claras o blancas (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 799). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la clamidiosis recuerdan los propios de la gonorrea. La diferencia más significativa entre la salpingitis clamidial y la gonocócica es

que las infecciones por clamidias pueden ser asintomáticas o clínicamente inespecíficas. Si una mujer presenta síntomas, el más común es una secreción cervicouterina mucopurulenta (figura 55-6). El cuello uterino mismo con frecuencia se hipertrofia y se torna eritematoso, edematoso, y extremadamente friable. Esto puede ocasionar mayor daño de la trompa de Falopio y aumento del reservorio para futuras infecciones por infecciones por clamidias.

En varones, cuando las infecciones por clamidias producen síntomas, éstos consisten en uretritis, incluidos eritema meatal y sensibilidad, secreción peniana purulenta, y prurito uretral[4] (figura 55-7). Son posibles prostatitis y epididimitis con ulterior esterilidad.

La complicación más grave de clamidiosis no tratada es el síndrome de Reiter. Esta tríada de síntomas incluye uretritis, conjuntivitis y artritis de articulaciones que soportan peso, como rodillas y articulaciones sacroilíacas y vertebrales[4]. Las mujeres también pueden experimentar artritis reactiva, pero la proporción varones-mujeres de esta complicación es 5:1. La artritis comienza 1 a 3 semanas después del inicio de la clamidiosis. La afección articular es asimétrica, con múltiples articulaciones afectadas y predilección por las extremidades inferiores. También ocurren lesiones mucocutáneas y son erupciones papuloescamosas que tienden a localizarse en palmas de las manos y plantas de los pies en ambos sexos. La U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ha sugerido realizar pruebas de detección anuales en mujeres adolescentes y adultas jóvenes sexualmente activas en un esfuerzo por minimizar la infección[21].



FIGURA 55-7 • Clamidiosis: *Chlamydomonas trachomatis* es una bacteria con período de incubación variable, por lo común de una semana tras la exposición. En varones hay una secreción mucopurulenta (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 799). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de infecciones por clamidias asume varias formas. La identificación de leucocitos polimorfonucleares en la tinción de Gram de la secreción peniana en el varón o cervicouterina en la mujer es una prueba de presunción. La prueba de anticuerpos fluorescentes directa y el ensayo de inmunosorbente ligado a enzima que emplea anticuerpos contra un antígeno de la célula de *Chlamydia* son pruebas rápidas altamente sensibles y específicas. El valor predictivo positivo de estas pruebas es excelente en grupos de alto riesgo, pero en grupos de bajo riesgo ocurren más a menudo resultados falsos positivos. Los desafíos metodológicos del cultivo de este microorganismo han llevado al desarrollo de pruebas no basadas e cultivo que amplifican y detectan secuencias de ADN y ARN específicas de *C. trachomatis*[22]. Uno de los más nuevos conjuntos de técnicas sin cultivo, las pruebas de amplificación de ácido nucleico (PAAN), no requiere microorganismos viables para la detección y puede producir una señal positiva con apenas una sola copia del ADN o ARN objetivo[23]. Los procedimientos de amplificación ahora disponibles en el comercio para la detección de clamidias son RCP, amplificación mediada por transcripción (AMT) de ARN y amplificación por desplazamiento de cadena (ADC). Estos métodos de amplificación son altamente sensibles y, si se vigilan de manera apropiada, muy específicos. Las PAAN pueden realizarse en orina o muestras colectadas por la propia paciente de la parte distal de la vagina, así como las tradicionales muestras del conducto cervicouterino y uretral. La mayoría de las PAAN en empleo actualmente detectan tanto *C. trachomatis* como *Neisseria gonorrhoeae* en una sola prueba.

Los CDC recomiendan el empleo de azitromicina o doxiciclina en el tratamiento de la infección por clamidias. La penicilina es ineficaz. La azitromicina es la opción preferida en el embarazo[3]. Se aconseja en tratamiento antibiótico simultáneo de ambos miembros de la pareja. Se alienta la abstinencia de la actividad sexual para facilitar la curación.

Gonorrea

La gonorrea, causada por la bacteria *N. gonorrhoeae*, es una ITS que se informa por ley. En 2010 hubo 309 341 casos informados de gonorrea en

Estados Unidos[24]. Como la clamidiosis, la gonorrea se subdiagnostica a menudo. Los CDC estiman que hay 600 000 nuevos casos cada año[24]. La mejora en las técnicas de detección así como el mayor empleo de métodos de prueba sin cultivo más sensibles pueden haber contribuido a esta tendencia. El gonococo es un diplococo gramnegativo piógeno (es decir, formador de pus)[4]. El ser humano es el único hospedador natural de *N. gonorrhoeae*. El microorganismo prolifera mejor en epitelios tibios secretores de mucosa. El portal de entrada pueden ser conducto genitourinario, ojos, bucofaringe, anorrecto o piel.

La transmisión suele ocurrir por contacto sexual, excepto por la transmisión perinatal[4]. Es posible la autoinoculación del microorganismo a la conjuntiva. Los neonatos de madres infectadas pueden adquirir la infección durante el paso por el canal del parto y están en peligro de sufrir conjuntivitis gonorreica, con el resultado de ceguera a menos que se traten de manera expedita. Un síndrome de infección amniótica caracterizado por ruptura prematura de membranas, parto prematuro y mayor riesgo de morbilidad y mortalidad del lactante se ha identificado como una complicación adicional de las infecciones gonocócicas en el embarazo. La gonorrea genital en niños pequeños debe despertar la sospecha de abuso sexual.

La infección suele manifestarse 2 a 7 días después de la exposición. Típicamente comienza en parte anterior de la uretra, glándulas uretrales accesorias, glándulas de Bartolino o de Skene, y cuello uterino. Si no se trata, la gonorrea asciende desde sus sitios iniciales por el conducto genital. En el varón, se propaga a próstata y epidídimo. En mujeres, suele producir endometritis, salpingitis y EIP[4]. Puede ocurrir faringitis después de contacto bucal-genital. El microorganismo también invade a veces el torrente sanguíneo (infección gonocócica diseminada), causando secuelas graves como afección bacterémica de espacios articulares, válvulas cardíacas, meninges y otros órganos y tejidos[4].

Manifestaciones clínicas

Las personas con gonorrea pueden ser asintomáticas y transmitir de manera inadvertida la enfermedad a sus compañeros sexuales. En varones, los síntomas iniciales son dolor uretral y secreción cremosa amarilla, a veces sanguinolenta (figura 55-8). El trastorno puede hacerse crónico y afectar próstata, epidídimo y glándulas periuretrales[4]. Son comunes las infecciones rectales en varones homosexuales. En mujeres, algunos síntomas reconocibles son secreción genital o urinaria inusual, disuria, dispareunia, dolor o

sensibilidad pélvico, sangrado vaginal inusual (incluso después del coito), fiebre y proctitis (figura 55-9)[4]. Pueden ocurrir síntomas o aumentar durante la menstruación o inmediatamente después, porque la bacteria es un diplococo intracelular que prospera en la sangre menstrual pero no sobrevive mucho tiempo fuera del cuerpo humano. Pueden ocurrir infecciones del útero e infección aguda o crónica de las trompas de Falopio (es decir, salpingitis), con cicatrización y esterilidad finales (figura 55-10).



FIGURA 55-8 • Secreción peniana purulenta por gonorrea (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 799). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

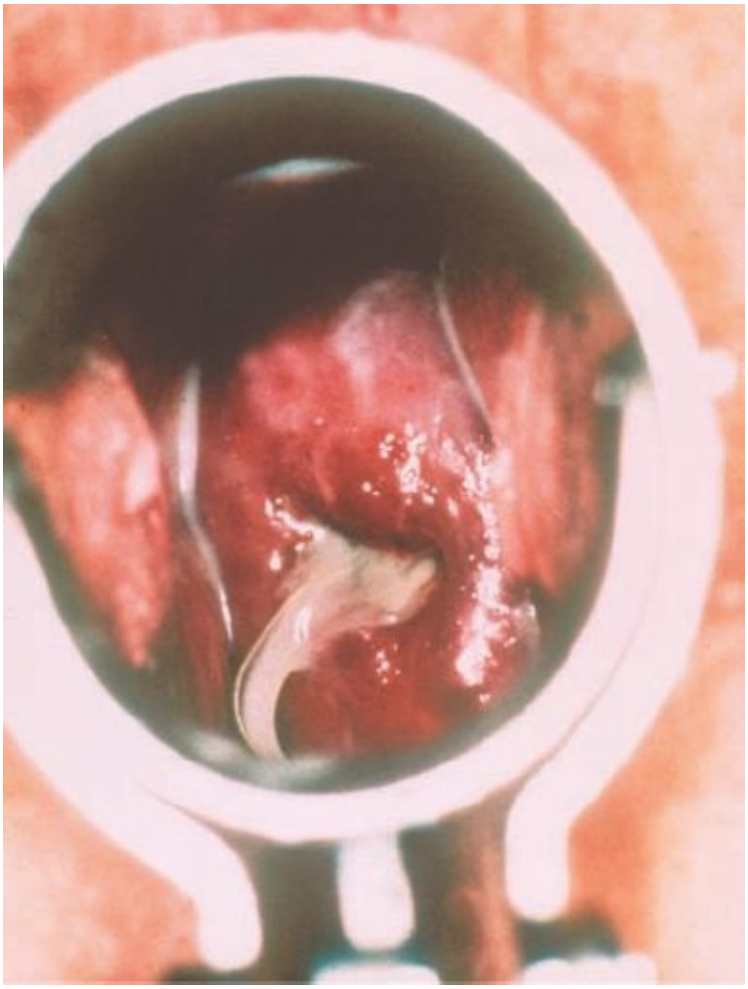


FIGURA 55-9 • Gonorrea: las secreciones son amarillentas y las mujeres informan dispareunia y disuria (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 799). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).



FIGURA 55-10 • Gonorrea de la trompa de Falopio. Este corte transversal de un «tubo de pus» revela engrosamiento de la pared y tumefacción del lumen con pus (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (46ª ed., p. 356). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el antecedente de exposición y síntomas sexuales. Se confirma por la identificación del microorganismo en tinción de Gram o cultivo. Una tinción de Gram suele ser un medio de diagnóstico eficaz en varones sintomáticos (es decir, los que presentan secreción). En mujeres y varones asintomáticos, suele preferirse el cultivo porque a menudo la tinción de Gram no es confiable. El cultivo ha sido el método de referencia, en particular cuando la tinción de Gram es negativa. Debe obtenerse una muestra del sitio apropiado (es decir, conducto cervicouterino, uretra, conducto anal o bucofaringe), ubicarse en un medio de cultivo adecuado, e incubarse en las condiciones apropiadas. *N. gonorrhoeae* es un microorganismo trofoespecífico (difícil de cultivar) con necesidades precisas de nutrimentos y ambientales. Por lo general, la detección se realiza por PAAN (RCP). La

sensibilidad de estas pruebas es similar a la del cultivo. Con frecuencia los varones están más dispuestos a proporcionar una muestra de orina que a someterse a un frotis de uretra, y puede ofrecerse la PAAN a mujeres con infección en sitios en que la exploración pélvica no es posible.

Las recomendaciones actualizadas de la USPSTF sugieren que los médicos investiguen en busca de gonorrea a todas las mujeres sexualmente activas que están en mayor riesgo de infección (menores de 25 años, con nuevo compañero sexual o múltiples compañeros sexuales, empleo inconsistente de preservativo, sexoservidoras o consumidores de drogas)[25]. Se sugiere realizar pruebas para otras ITS, en particular sífilis y clamidiosis, en el momento del examen. Las embarazadas se investigan de manera sistemática en su primera visita prenatal. Las poblaciones de alto riesgo deben someterse a cultivos repetidos durante el tercer trimestre. Los neonatos se tratan de manera sistemática con diversos antibacterianos aplicados a las conjuntivas en la hora que sigue al nacimiento para protegerlos contra gonorrea y otras enfermedades no diagnosticadas.

Tratamiento

Las cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a penicilina tienen alta prevalencia en todo el mundo y continúan apareciendo y propagándose cepas con otros tipos de resistencia a antibióticos. La recomendación terapéutica actual para combatir cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a tetraciclina y penicilina es ceftriaxona en una sola inyección o cefixima, ciprofloxacino, ofloxacina o levofloxacina en una sola dosis oral[3]. Todas son igualmente eficaces y deben ir seguidas de azitromicina para clamidias. Las cepas resistentes a quinolona ahora son comunes en Asia, las islas del Pacífico (incluido Hawái) y California, de modo que los CDC recomiendan evitar el empleo de fluoroquinolonas en esas regiones para infecciones en varones que tienen relaciones sexuales con varones o para personas con antecedente reciente de viaje al extranjero. Todos los compañeros sexuales de los 60 días previos al descubrimiento de la infección deben localizarse, someterse a pruebas y tratarse. No es necesario hacer pruebas para demostrar la curación en el caso del tratamiento de dosis única.

Sífilis

La sífilis es una ITS sistémica que debe informarse por ley causada por una espiroqueta, *Treponema pallidum*. En 2009 hubo 13 604 casos latentes

tempranos y 18 079 casos tardíos y latentes tardíos informados en Estados Unidos[26]. Un total de 45 834 casos de sífilis se informaron a los CDC en Estados Unidos[26]. De los casos de sífilis en etapa primaria y secundaria, el 63% eran varones que tenían relaciones sexuales con varones, mujeres o ambos.

T. pallidum se propaga por contacto directo con una lesión húmeda infecciosa, por lo común a través de contacto sexual. Las secreciones cargadas de bacterias pueden trasladar el microorganismo durante cualquier tipo de contacto íntimo. Las abrasiones en la piel son otro posible portal de entrada. Ocurre la rápida transmisión transplacentaria del microorganismo de la madre al feto después de las 16 semanas de gestación, de modo que la infección activa en la madre durante el embarazo puede causar sífilis congénita en el feto. La sífilis no tratada puede causar prematuridad, mortinato y defectos congénitos, e infección activa en el lactante. Debido a que las manifestaciones de la sífilis materna pueden ser sutiles, la prueba para sífilis es obligatoria en todos los embarazos. Una vez tratada contra la sífilis, una embarazada suele recibir seguimiento durante todo el embarazo mediante pruebas repetidas de títulos séricos.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad clínica se divide en 3 etapas: primaria, secundaria y terciaria. La sífilis primaria se caracteriza por la aparición de un chancro en el sitio de exposición, como pene, vulva, ano o boca[4]. Los chancros suelen aparecer dentro de un lapso promedio de 3 semanas luego de la exposición, pero pueden incubarse hasta por 3 meses[4]. El chancro primario comienza como una sola pápula indurada hasta de varios centímetros de diámetro que erosiona el contorno para crear una lesión ulcerada con una base limpia sobre una base elevada. Son solitarios y tienen bordes elevados discretos[4]. Estas lesiones suelen ser indoloras y se localizan en el sitio de contacto sexual. La sífilis primaria es claramente visible en el varón, en el que la lesión se encuentra en escroto o pene (figura 55-11). Aunque los chancros pueden desarrollarse en los genitales externos en mujeres, son más comunes en vagina o cuello uterino, y por tanto la sífilis primaria puede quedar sin tratarse dado que no son visibles sin un examen con espéculo. A menudo hay una linfadenopatía inguinal acompañante[4]. La infección se muy contagiosa en esta etapa, pero en virtud de que los síntomas son leves, con frecuencia pasa inadvertida. El chancro suele sanar en 3 a 12 semanas, con o sin tratamiento.



FIGURA 55-11 • Chancro sifilítico del cuerpo del pene (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 762). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).



FIGURA 55-12 • Sífilis secundaria. Exantema maculopapular de la palma (de Rubin E., Gorstein F., Rubin R., y cols. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 376). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tiempo de la segunda etapa de la sífilis varía incluso más que el de la primera, pues dura de una semana a 6 meses. Los síntomas de un exantema (en especial en palmas, mucosas, meninges, ganglios linfáticos, estómago, plantas e hígado)[4] (figura 55-12), fiebre, faringitis, estomatitis, náuseas, pérdida del apetito e inflamación ocular pueden ir y venir durante un año, pero por lo común duran 3 a 6 meses. Entre las manifestaciones secundarias están alguna pérdida de cabello y condilomas planos. Estas lesiones rojas parduscas elevadas pueden ulcerarse y producir una secreción maloliente. Tienen 2 cm a 3 cm de diámetro, contienen muchas espiroquetas y son muy infecciosas.

Después de la segunda etapa, es frecuente que la sífilis entre en una fase latente que puede durar el resto de la vida de la persona o avanzar a sífilis terciaria en algún momento. Las personas pueden generar infección durante

los primeros 1 a 2 años de latencia.

La sífilis terciaria es una respuesta tardía a la enfermedad no tratada. Puede ocurrir décadas después de la infección inicial[4]. Cuando la sífilis no avanza a la etapa terciaria sintomática, por lo común asume 1 de 3 formas: lesiones tipo granuloma destructivas localizadas llamadas *gomas*, lesiones cardiovasculares o lesiones del sistema nervioso central. Goma sifilítico es una lesión necrótica ahulada peculiar que se debe a necrosis no inflamatoria. Las gomas pueden ser únicos o múltiples y variar en tamaño de lesiones microscópicas a grandes masas tumorales. Más a menudo se encuentran en hígado, testículos y hueso. Las lesiones del sistema nervioso central pueden provocar demencia, ceguera o daño de la médula espinal, con ataxia y pérdida sensorial. Las manifestaciones cardiovasculares suelen deberse a cicatrización de la capa medial de la aorta torácica con formación de aneurisma. Estos aneurismas producen crecimiento del anillo de la válvula aórtica e insuficiencia de ésta[4].

Diagnóstico

T. pallidum es difícil de cultivar y requiere microscopia de campo oscuro especial para detectar de manera adecuada el microorganismo. Dado que evoca una inmunorrespuesta humoral que conduce a la producción de anticuerpos, pueden realizarse pruebas serológicas. Aunque se han desarrollado pruebas de RCP para sífilis, la serología sigue siendo la piedra angular para el diagnóstico[26]. Dado que el período de incubación de la enfermedad puede demorar la sensibilidad de la prueba, las pruebas serológicas suelen repetirse luego de 6 semanas si los resultados de la prueba inicial fueron negativos.

Las pruebas no treponémicas identifican la presencia de reagina, que es un autoanticuerpo dirigido contra antígenos anticardiolipina. Estos anticuerpos se detectan por pruebas de floculación como la prueba Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) o la prueba de reagina plasmática rápida (RPR)[26]. Dado que estas pruebas son inespecíficas, son posibles resultados positivos con enfermedades distintas de sífilis. Las pruebas son fáciles de realizar, rápidas y económicas, y con frecuencia se emplean como pruebas para detección de sífilis. Los resultados se hacen positivos 4 a 6 semanas después de la infección o 1 a 3 semanas después de que aparece la lesión primaria. Dado que estas pruebas son cuantitativas, pueden utilizarse para medir el grado de actividad de la enfermedad o la eficacia del tratamiento. El título de VDRL suele ser alto durante la etapa secundaria de la enfermedad y

disminuye en la etapa terciaria. Un título decreciente durante el tratamiento sugiere una reacción favorable. La prueba de absorción de anticuerpo antitreponémico fluorescente se utiliza para detectar anticuerpos específicos contra *T. pallidum*. Estas pruebas cualitativas se emplean para determinar si un resultado positivo de una prueba inespecífica como VDRL o RPR es atribuible a sífilis.

Tratamiento

El tratamiento de elección para la sífilis es penicilina[3]. Debido al largo tiempo de generación de las espiroquetas, deben mantenerse concentraciones tisulares eficaces de penicilina por varias semanas. Se emplean formas inyectables de penicilina de efecto prolongado. Se utilizan tetraciclina o doxiciclina para el tratamiento en personas sensibles a la penicilina. Las embarazadas deben desensibilizarse y tratarse con penicilina, porque la eritromicina no ataca la infección fetal. Los compañeros sexuales deben evaluarse y tratarse de manera profiláctica aunque no presenten signos de infección.

EN RESUMEN

Las ITS vaginales-urogenitales-sistémicas (infecciones por clamidias, gonorrea y sífilis) pueden afectar gravemente estructuras genitales y manifestarse como infecciones sistémicas. Gonorrea y clamidiosis a veces provocan una amplia variedad de complicaciones genitourinarias en varones y mujeres, y ambas pueden causar enfermedad ocular y ceguera en neonatos de

madres infectadas. La sífilis es causada por una espiroqueta, *T. pallidum*. Puede tener efectos sistémicos diseminados y trasladarse al feto de madres infectadas a través de la placenta.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Se informa a una mujer de 25 años que su prueba de Papanicolaou indica infección por VPH tipo 16.
   A. ¿Cuáles son las posibles implicaciones de la infección por el VPH 16?
   B. ¿Cómo pudo haber adquirido esta infección?
   C. ¿De cuáles tratamientos se dispone en la actualidad para el tratamiento de esta infección?
2. Una mujer de 35 años acude al médico con prurito vulvar, disuria, dispareunia y una secreción vaginal caseosa espesa inodora. Tiene diabetes mellitus y hace poco se recuperó de una infección de las vías respiratorias que requirió antibioticoterapia.
   A. Dado que estas manifestaciones son consistentes con una infección por Candida , *¿cuáles pruebas podrían utilizarse para confirmar el diagnóstico?*
   B. ¿Cuáles factores de riesgo tiene esta mujer que la predispongan a este tipo de vaginitis?
   C. ¿Cómo podría tratarse esta infección?

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Sexually transmitted disease surveillance. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/stats09/default.htm. Accessed August 28, 2011.
2. Fantasia H. C., Fontenot H. B., Sutherland M., et al. (2011). Sexually transmitted infections in women. *Nursing for Women's Health* 15(1), 46–58.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Sexually transmitted disease guidelines. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/. Accessed August 28, 2011.
4. Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.).

Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Williams, J. (2011). Midwifery basics. Blood tests for investigating maternal wellbeing. Testing for sexually transmitted infections in pregnancy. *Practising Midwife* 14(2), 36–41.
6. Center for Disease Control. (2011). Genital HPV infection fact sheet. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm. Accessed September 1, 2011.
7. Shih S. L., Graseck A. S., Secura G. M., et al. (2011). Screening for sexually transmitted infections at home or in the clinic? *Current Opinion in Infectious Diseases* 24(11), 78–84.
8. Twiggs L. B., Hopkins M. (2011). High risk HPV DNA testing and HPV-16/18 genotypes: What is the clinical application? *Journal of Lower Genital Tract Disease* 15(3), 224–230.
9. McKeagre K., Romanowski B. (2011). ASO4-adjuvenated HPV types 16 and 18 vaccine Cervarix. *Drugs* 71(4), 465–468.
10. Larke N. (2010). Male circumcision, HIV, and STIs: A review. *British Journal of Nursing* 19(10), 629–634.
11. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). CDC analysis of herpes prevalence. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/herpes/herpes-NHANES-2010.htm. Accessed September 2, 2011.
12. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). An overview of molluscum contagiosum. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/molluscum/overview.htm. Accessed September 4, 2011.
13. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Diseases characterized by genital, anal, or perianal ulcers. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-ulcers.htm#chancroid. Accessed September 4, 2011.
14. Witt R. (2006). Emerging epidemic of lymphogranuloma venereum. *Clinician Reviews* 16(5), 56–64.
15. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Diseases characterized by vaginal discharge. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm. Accessed September 4, 2011.
16. Editorial Board. (2010). Time to turn the tide against trichomoniasis. *Contraception Technology Update* 31(6), 67–68.
17. Mobley A. M. (2008). A trichomoniasis primer. *Journal of Nurse Practitioner* 4(6), 455–458.
18. Koumans E. H., Sternberg M., Bruce C., et al. (2007). The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sexually Transmitted Diseases* 34(11):864–869.
19. Donders G. (2010). Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: A review. *Obstetrical & Gynecological Survey* 65(7), 462–473.
20. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Chlamydia. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/stats10/chlamydia.htm. Accessed November 25, 2011.
21. U.S. Preventive Services Task Force. (2007). Screening for *Chlamydia*. [Online]. Available: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspschlm.htm. Accessed November 25, 2011.
22. Peipert J. F. (2003). Genital chlamydial infections. New England Journal of Medicine 349, 2424–2430.
23. Cook R. L., Hutchison S. L., Ostergaard L., et al. (2005). Systematic review: Noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Annals of Internal Medicine 142, 914–925.
24. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Gonorrhea. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/stats10/gonorrhea.htm. Accessed November 25, 2011.
25. U.S. Preventive Services Task Force. (2005). Screening for gonorrhea. [Online]. Available: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsgono.htm. Accessed November 25, 2011.
26. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Syphilis statistics. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/std/stats10/syphilis.htm. Accessed November 25, 2011.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 14

Alteraciones de la función musculoesquelética

La Sra. Tukey, de 68 años de edad, se presenta a una clínica ambulatoria con dolor en la región baja de la espalda con una duración de 2 semanas, que ha empeorado de modo estable. No ha recibido atención médica en 8 años. No recuerda alguna caída o traumatismo reciente, pero ha movido varias cajas grandes en el ático durante las últimas semanas. Ocho años antes, se sometió a fijación de cadera izquierda después de una fractura. Presenta cifosis leve, ha fumado 1,5 cajetillas de cigarros por día durante 40 años y no toma medicamento alguno. Comenta que «su madre tenía la enfermedad en los huesos que tienen todas las mujeres de edad avanzada». La dieta de la Sra. Tukey consiste principalmente en cereal y biscochos. No come carne y es raro que realice ejercicio aeróbico. Su evaluación neurológica es normal, pero presenta rango de movimiento disminuido en múltiples articulaciones y dolor e hipersensibilidad a la palpación de los músculos de la región baja de la espalda. Califica su dolor como 6/10. Los hallazgos clínicos incluyen lo siguiente: temperatura, 37,2 °C, frecuencia cardíaca irregular, 88 lpm; frecuencia respiratoria, 14/min; presión arterial, 110/64 mm Hg; e IMC, 23 (normal). Su densidad ósea se encontró reducida de manera significativa (puntuación T = -3,0) y la radiografía lumbar mostró una fractura de la quinta vértebra lumbar (L5). Su concentración sérica de calcio es elevada (12,8 mg/dl) y las cifras séricas de magnesio son bajas (1,0 mg/dl). El diagnóstico es una fractura patológica secundaria a osteoporosis. Se le remite a un nutriólogo y a Meals-on-Wheels para tratar sus problemas nutricionales, a la Visiting Nurses Association para cuidados de seguimiento y a la YMCA para una rutina de ejercicio vigilado que implica natación y ejercicio de resistencia leve. Además se le prescribió un medicamento bisfosfonato para inhibir la resorción ósea. Más sobre la Sra. Tukey en el capítulo 58.

Estructura y función del sistema musculoesquelético

56

Sheila Grossman

ESTRUCTURAS ÓSEAS DEL SISTEMA ESQUELÉTICO
- Estructuras óseas
  - *Tipos de hueso*
  - *Periostio y endostio*
  - *Médula ósea*
  - *Riego sanguíneo*
- Tejido óseo
  - *Laminar y reticular*
  - *Células óseas*
- Cartílago
- Control hormonal de la formación y metabolismo óseos
  - *Hormona paratiroidea*
  - *Calcitonina*
  - *Vitamina D*

ARTICULACIONES Y ACOPLAMIENTOS
- Tendones y ligamentos
- Tipos de articulaciones
  - *Sinartrosis*
  - *Articulaciones sinoviales (diartrosis)*

Riego sanguíneo e innervación
Bursas
Meniscos intraarticulares

Los huesos del sistema esquelético funcionan como un armazón para la inserción de músculos, tendones y ligamentos. El sistema esquelético protege y mantiene los tejidos blandos en su posición adecuada, proporciona estabilidad para el organismo y mantiene la forma del cuerpo. Los huesos actúan como reservorio de almacenamiento para el calcio y la cavidad central de algunos huesos contiene el tejido conectivo hematopoyético en el cual se forman los eritrocitos. El movimiento coordinado del esqueleto es posible gracias a los tendones y ligamentos que conectan los huesos en las articulaciones. Para los propósitos de este libro, el sistema esquelético se considera para incluir los huesos y cartílago del sistema esquelético, así como las estructuras de tejido conectivo (es decir, ligamentos y tendones) que conectan los huesos y que unen los músculos con el hueso.



ESTRUCTURAS ÓSEAS DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar las características del cartílago elástico, cartílago hialino y fibrocartílago e incluir por lo menos un sitio de cada uno.
- Nombrar y describir la función de los 4 tipos de células óseas.
- Enunciar la función de la hormona paratiroidea, calcitonina y vitamina D en términos de la formación y el metabolismo del hueso.

El sistema esquelético consiste en el esqueleto axial y el apendicular. El *esqueleto axial*, que está compuesto por los huesos del cráneo, tórax y columna vertebral, forma el eje del cuerpo. El *esqueleto apendicular* consiste en los huesos de las extremidades superiores e inferiores, incluidos los hombros y la cadera. El sistema esquelético contiene tanto tejido óseo como cartilaginoso. Los huesos proporcionan protección a los órganos internos y soporte rígido a las extremidades. El cartílago provee flexibilidad y amortiguación para las estructuras óseas y para el desarrollo esquelético tanto

en la vida prenatal como posnatal.

Estructuras óseas

Existen 2 tipos de hueso maduro: hueso compacto y esponjoso (figura 56-1). El hueso compacto (cortical), el cual forma el cascarón externo de un hueso, tiene una matriz intracelular calcificada empaquetado de manera densa[1]. El hueso esponjoso (trabeculado) se encuentra en el interior de los huesos y está compuesto por *trabéculas* o *espículas*, de hueso que forman un patrón parecido a un entramado[1]. Estas estructuras reticulares están alineadas con células osteogénicas y rellenas de médula ósea roja o amarilla. El hueso esponjoso es relativamente ligero, pero su estructura es tal que tiene una fuerza tensil y propiedades de soporte de peso considerables. Aunque los huesos contienen elementos esponjosos y compactos, sus proporciones varían en diferentes huesos a través del cuerpo y en distintas partes del mismo hueso, según las necesidades relativas de fuerza y ligereza. El hueso compacto es el componente principal de los huesos tubulares. También se encuentra a lo largo de las líneas de estrés de los huesos largos y forma el cascarón externo protector de otros huesos.

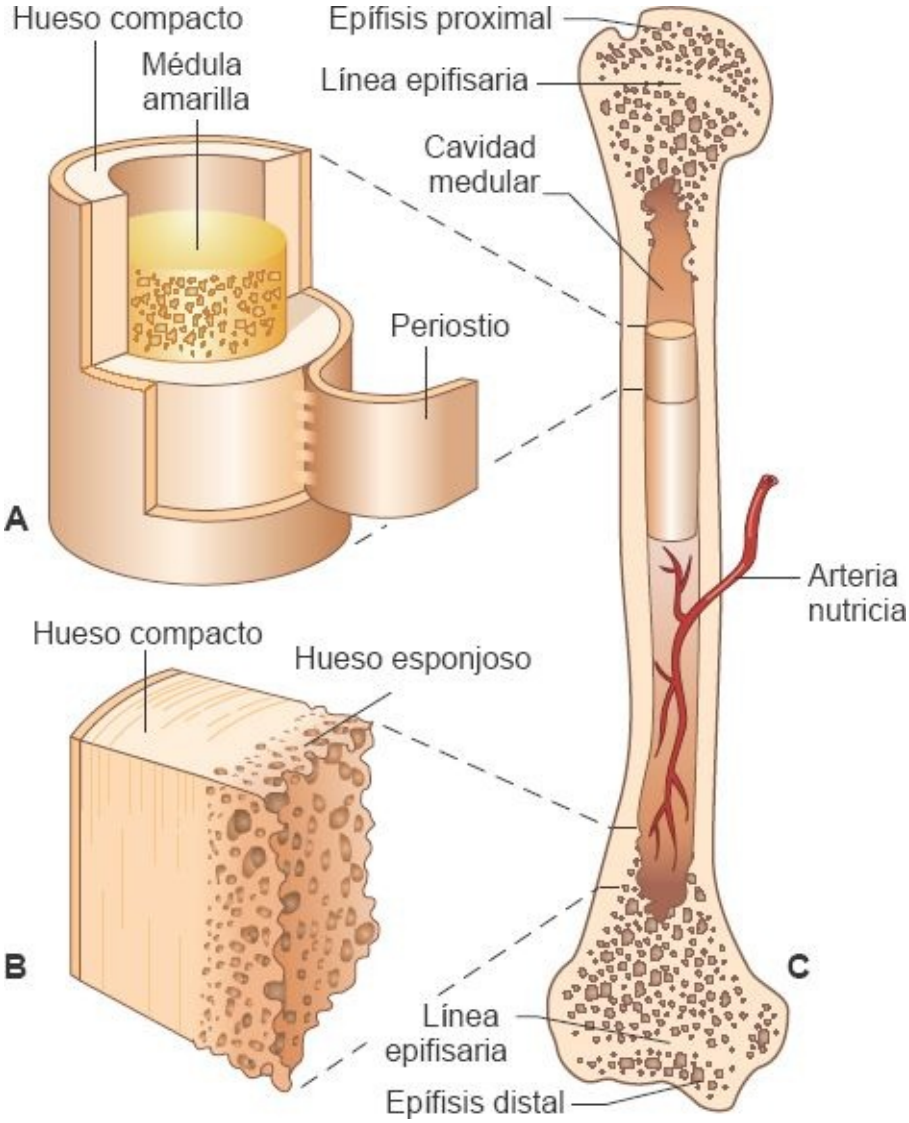


FIGURA 56-1 • Un hueso largo mostrado en sección longitudinal. (**A**) Periostio y médula ósea. (**B**) Hueso compacto y esponjoso. (**C**) Epífisis y fuente de riego sanguíneo de la epífisis y arterias nutricias.

PUNTOS CLAVE

SISTEMA ESQUELÉTICO

- Hay 2 tipos de tejido conectivo encontrados en el sistema esquelético: (1) cartílago, una estructura semirrígida y ligeramente flexible que tiene un papel esencial en el desarrollo prenatal e infantil del esqueleto y como superficie para los extremos de acoplamiento de las articulaciones esqueléticas, y (2) hueso, el cual proporciona la

estructura firme del esqueleto y funciona como un reservorio para el almacenamiento de calcio y fosfato.

- La matriz ósea se mantiene por 4 tipos de células: osteoblastos, que sintetizan y secretan los componentes del hueso; osteoclastos, que reabsorben el hueso excedente y son necesarios para la remodelación ósea; osteocitos, que conforman el tejido osteoide del hueso; y las células osteoprogenitoras, las cuales son el origen de todas las células óseas, excepto por los osteoclastos.

Tipos de hueso

Los huesos se clasifican por su forma como largos, cortos, planos e irregulares. Los *huesos largos* se encuentran en las extremidades superiores e inferiores. Los *huesos cortos* tienen forma irregular y se localizan en el tobillo y la muñeca. Excepto por su superficie, que es de hueso compacto, estos huesos son esponjosos. Los *huesos planos* están compuestos por una capa de hueso esponjoso entre 2 capas de hueso compacto[2]. Se encuentran en áreas como el cráneo y la caja torácica, donde es necesaria la protección extensa de las estructuras subyacentes, o como en la escápula, donde debe obtenerse una amplia superficie de adhesión muscular. Debido a su forma, los *huesos irregulares* no pueden clasificarse en cualquiera de los grupos mencionados. Este grupo incluye huesos como las vértebras y los huesos de la mandíbula[1].

Un hueso largo típico está compuesto por una barra, o *diáfisis*, y 2 extremos, llamados *epífisis* (figura 56-2). Por lo general, los huesos largos son estrechos en la porción media y anchos en los extremos, de tal modo que el peso que soportan pueda distribuirse sobre una superficie más amplia. La diáfisis del hueso largo está formada principalmente por hueso compacto, perforada para formar un conducto lleno de médula (canal medular)[2]. Los extremos de los huesos largos están cubiertos por cartílago articular[1].

En los huesos en crecimiento, la porción de la diáfisis que forma un embudo mientras se aproxima a la epífisis se conoce como *metáfisis*[2]. Está compuesta por hueso trabeculado que tiene núcleos de cartílago[2]. En los niños, la epífisis está separada de la metáfisis por la placa de crecimiento cartilaginosa. Después de la pubertad, la metáfisis y la epífisis se fusionan, y la placa de crecimiento se oblitera[2].

Periostio y endostio

El *periostio* cubre a los huesos, excepto en sus extremos articulares (figura 56-

1). El periostio tiene una capa fibrosa externa y una capa interna que contiene las células osteoprogenitoras necesarias para el crecimiento y desarrollo óseos[3]. El periostio contiene vasos sanguíneos y actúa como un punto de anclaje para los vasos mientras entran y salen del hueso.

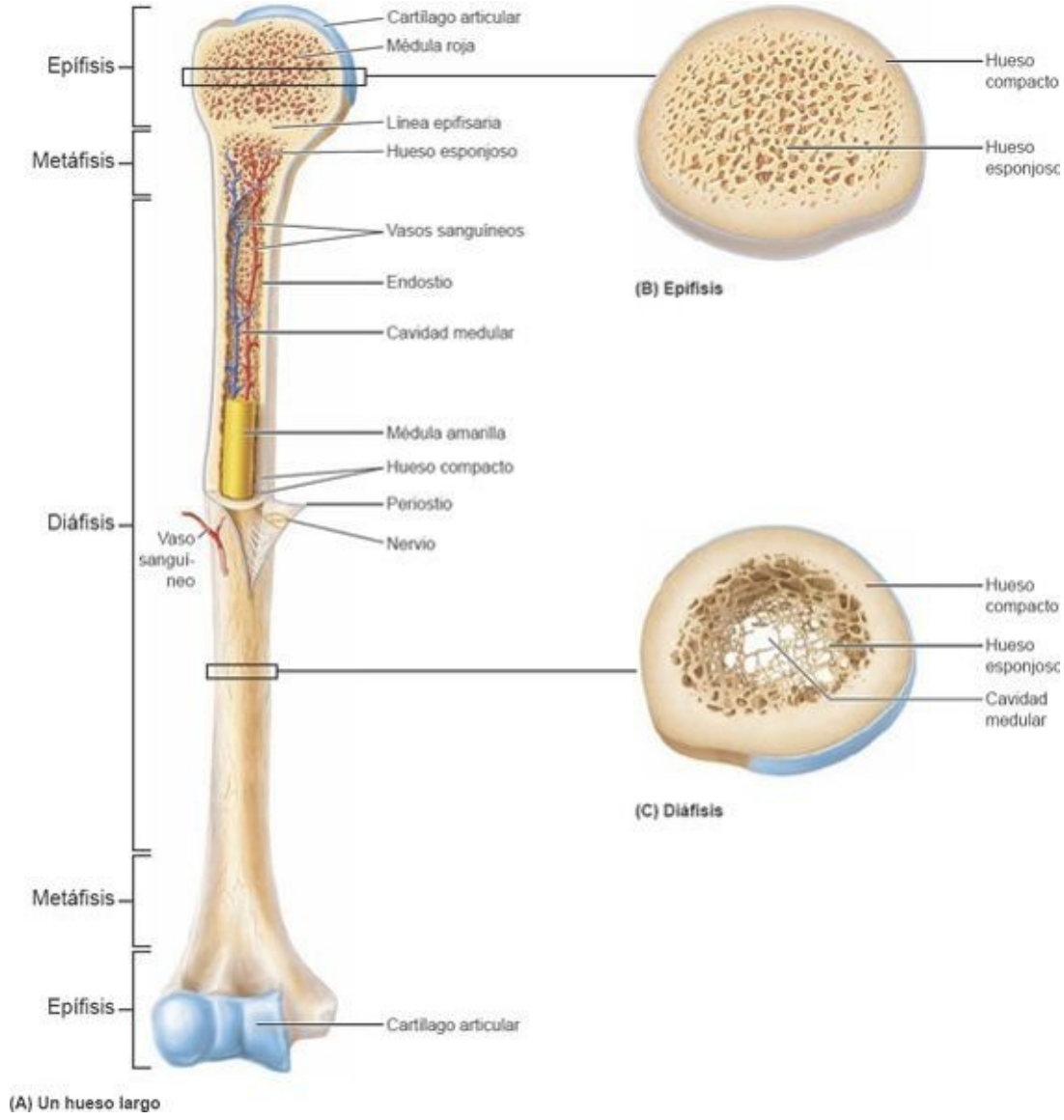


FIGURA 56-2 • Estructura de los huesos largos. (**A**) Descripción de un hueso largo. (**B**) La epífisis. (**C**) La diáfisis (de McConnell, T. H., Hull, K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 169, figura 6-3). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El endostio es la membrana que recubre los espacios de hueso esponjoso, las cavidades medulares y los canales haversianos (canales de Havers) de hueso compacto. Está compuesto principalmente por células osteoprogenitoras que contribuyen al crecimiento y remodelación del hueso y son necesarias

para la reparación ósea[1].

Médula ósea

La médula ósea ocupa las cavidades medulares de los huesos largos a través del esqueleto y las cavidades de hueso esponjoso en las vértebras, costillas, esternón y huesos planos de la pelvis. La composición celular de la médula ósea varía con la edad y la localización esquelética. La médula ósea roja contiene eritrocitos en desarrollo y es el sitio de la formación de las células rojas. La médula ósea amarilla está compuesta en su mayoría por células adiposas[1]. Al nacimiento, casi toda la médula es roja y tiene actividad hematopoyética. Conforme disminuye la necesidad de producir eritrocitos a lo largo de la vida posnatal, la médula roja se reemplaza de manera gradual por médula ósea amarilla en la mayoría de los huesos. En el adulto, la médula roja persiste en las vértebras, las costillas, el esternón y los iliacos.

Riego sanguíneo

El hueso compacto de los huesos largos tubulares recibe su riego sanguíneo de 2 fuentes: las arterias nutricias y las arterias perforantes. Las arterias nutricias entran al hueso a través de un foramen nutricio y riegan el espacio medular y la mitad interna de la corteza[1]. Las arterias perforantes son arterias pequeñas que se extienden hacia dentro desde las arterias periósticas en la super-ficie externa del periostio y forman anastomosis en la corteza con ramificaciones de las arterias nutricias que provienen de la médula ósea[1]. La distribución de la sangre en la corteza ocurre a través de los canales de Havers y Volkmann (figura 56-3). Los canales haversianos son espacios en el hueso de la corteza que se encuentran paralelos al eje longitudinal del hueso por una corta distancia y luego se ramifican para comunicarse con otros canales similares. Cada canal contiene 1 o 2 vasos sanguíneos, linfáticos y algunas fibras nerviosas[1]. Los canales de Volkmann, que también contienen vasos sanguíneos, son espacios en la corteza que se encuentran perpendiculares al eje longitudinal de la corteza para conectar canales de Havers adyacentes[1].

Por lo general, los vasos sanguíneos no penetran el hueso esponjoso. En su lugar, las células óseas del hueso esponjoso reciben nutrientes por difusión desde la superficie endóstica a través de canalículos, que interconectan sus lagunas circundantes llenas de líquido y se extienden hacia la superficie ósea.

Tejido óseo

El hueso es tejido conectivo en el cual la matriz intracelular se encuentra impregnada por sales de calcio inorgánico, de tal manera que tiene una gran fuerza tensil y de compresión, pero es lo suficiente ligera para moverse por contracciones musculares coordinadas. La matriz intracelular está compuesta por 2 tipos de sustancias: materia orgánica, la cual incluye células óseas, vasos sanguíneos y nervios, así como sales inorgánicas.

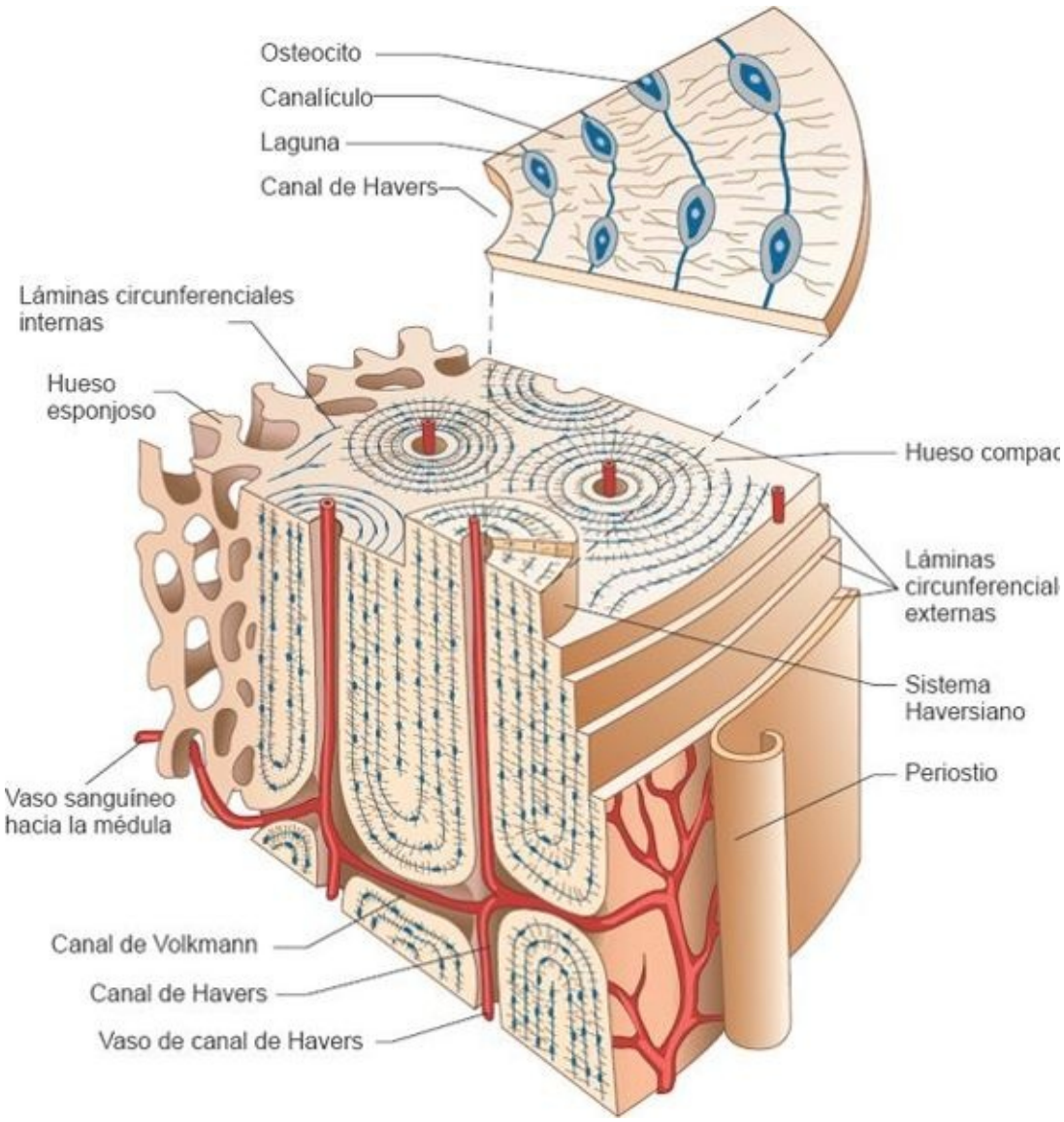


FIGURA 56-3 • Sistemas haversianos vistos en una cuña de tejido óseo compacto. El periostio se ha retirado para mostrar los vasos sanguíneos que entran un canal de Volkmann. (**Arriba**) Osteocitos dentro de las lagunas; los canalículos permiten la entrada de líquido intersticial a cada laguna.

La materia orgánica consiste en el 88% de colágeno tipo I, 10% de otras proteínas, y el 1% a el 2% de lípidos y glicosaminoglicanos[4]. La materia

inorgánica consiste en hidroxiapatita, una estructura macrocristalina insoluble de sales de fosfato de calcio [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] y pequeñas cantidades de carbonato de calcio y fluoruro de calcio[1]. El hueso también puede captar plomo y otros metales pesados, con lo cual estas sustancias tóxicas se eliminan de la circulación. Esto puede considerarse como un mecanismo protector. Un ejemplo de esto es la unión del antibiótico tetraciclina al calcio depositado en huesos y dientes de nueva formación. Cuando se administra tetraciclina durante el embarazo, puede depositarse en los dientes del feto, lo cual provoca cambios de coloración y deformidad. Pueden ocurrir cambios similares si el fármaco se administra durante largos períodos en niños menores de 6 años de edad.

Hueso laminar y reticular

Existen 2 tipos de tejido óseo: hueso laminar y hueso reticular. Ambas formas de hueso pueden mineralizarse o desmineralizarse, este último se conoce como *osteoide*[2]. El *hueso laminar* es una forma fuerte y madura de hueso que se construye con lentitud y está altamente organizado. Es el hueso maduro encontrado en el esqueleto adulto. Cualquier tipo óseo distinto del hueso laminar en el esqueleto adulto es anómalo[2]. El hueso laminar está compuesto en gran parte por unidades cilíndricas llamadas *osteonas* o *sistemas haversianos*.[2] Las osteonas consisten en láminas concéntricas de matriz ósea que rodean un canal central, denominado *canal haversiano,* que contiene los vasos sanguíneos y nervios para la osteona (figura 56-3)[2]. En el hueso compacto, el canal haversiano central se encuentra paralelo al eje largo del hueso. Entre las osteonas hay remanentes de láminas concéntricas previas, llamadas *láminas intersticiales*. Las láminas circunferenciales siguen la vaina interna y externa completa del hueso largo, y tienen un gran parecido con los anillos de crecimiento de un árbol. El hueso esponjoso también está compuesto por láminas, pero, como ya se ha mencionado, es común que sus trabéculas no estén penetradas por vasos sanguíneos.

El *hueso reticular*, con frecuencia denominado hueso fasciculado, se deposita con mayor rapidez que el hueso laminar. Tiene poca fuerza tensil, por lo que funciona como un andamio temporal de soporte. Se encuentra en el feto en desarrollo, en áreas que rodean tumores e infecciones y como parte del proceso de cura de las fracturas[2].

Células óseas

Son 4 tipos de células óseas las que participan en la formación y

mantenimiento del tejido óseo: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (tabla 56-1).

Células osteoprogenitoras. Las células osteoprogenitoras indiferenciadas se encuentran en el periostio, endostio y placa epifisaria del hueso en crecimiento[4]. Estas células se diferencian en osteoblastos y son activas durante el crecimiento normal. También pueden activarse en la vida adulta durante la cura de fracturas y otras lesiones. Las células osteoprogenitoras también participan en el reemplazo continuo de tejido óseo desgastado[4].

Osteoblastos. Los osteoblastos, o huesos constructores de hueso, son responsables de la formación de la matriz ósea. La formación de hueso ocurre en 2 etapas: osificación y calcificación. La osificación implica la formación de osteoide o prehueso. La calcificación del hueso implica el depósito de sales de calcio en el tejido osteoide. Los osteoblastos sintetizan colágeno y otras proteínas que constituyen el tejido osteoide. También participan en el proceso de calcificación del tejido osteoide; quizá al controlar la disponibilidad de calcio y fosfato. Además, los osteoblastos secretan numerosos factores de crecimiento y factor de necrosis tumoral, los cuales son necesarios para la regulación del crecimiento óseo[4].

Los osteoblastos secretan la enzima *fosfatasa alcalina*, de la cual se piensa que actúa localmente en el tejido óseo para incrementar las concentraciones de calcio y fosfato hasta un punto en que ocurre su precipitación. La actividad de los osteoblastos contribuye sin duda al aumento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina que sigue a las lesiones y fracturas óseas.

Osteocitos. Los osteocitos son células óseas maduras que están implicadas de manera activa en el mantenimiento de la matriz ósea. La muerte de los osteocitos provoca resorción de su matriz. Los osteocitos descansan en pequeños lagos llenos de líquido extracelular, llamados *lagunas*, y están rodeados de una matriz intercelular calcificada (figura 56-3)[2]. Los corredores llenos de líquido extracelular permean la matriz calcificada y se conectan con las lagunas de osteocitos adyacentes. Estos corredores se conocen como *canalículos*. Debido a que no ocurre difusión a través de la matriz calcificada del hueso, los canalículos funcionan como canales comunicantes para el intercambio de nutrientes y metabolitos entre los osteocitos y los vasos sanguíneos en la superficie de la capa ósea.

TABLA 56-1 FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ÓSEAS

TIPO DE CÉLULA ÓSEA	FUNCIÓN
Células osteoprogenitoras	Células indiferenciadas que se diferencian en osteoblastos. Se encuentran en el periostio, endostio y placa de crecimiento epifisaria de huesos en crecimiento
Osteoblastos	Células constructoras de hueso que sintetizan y secretan la matriz orgánica del hueso. Los osteoblastos también participan en la calcificación de la matriz orgánica
Osteocitos	Células óseas maduras que funcionan en el mantenimiento de la matriz ósea. Los osteocitos también tienen un papel activo en la liberación de calcio hacia la sangre
Osteoclastos	Células óseas responsables de la resorción de la matriz ósea y de la liberación de calcio y fosfato desde el hueso

Osteoclastos. Los osteoclastos son células que «comen hueso» implicados en la resorción del hueso, al retirar el contenido mineral y la matriz orgánica. Son células fagocíticas grandes de la línea celular de los monocitos/macrógafos. Aunque el mecanismo de formación y activación de los osteoclastos aún no se comprende bien, se sabe que la hormona paratiroidea (HPT) incrementa la cantidad y función de resorción de los osteoclastos. El estrógeno también disminuye la cantidad y función de los osteoclastos. Por lo tanto, la disminución de las concentraciones de estrógeno que ocurre durante la menopausia provoca resorción incrementada de hueso. El mecanismo por el cual los osteoclastos ejercen su efecto de resorción sobre el hueso aún no se ha dilucidado.



¿Recuerda a la Sra. Tukey del caso clínico al inicio de esta unidad de estudio? Con 68 años de edad y posmenopausia, es muy probable que la Sra. Tukey tenga poco o nada de estrógeno; y ha sido diagnosticada con osteoporosis. Presenta un incremento de la resorción ósea hasta tal punto que tiene una fractura de la quinta vértebra lumbar.

Estas células pueden secretar un ácido que retira calcio de la matriz ósea, y libera las fibras colágenos para digestión por los osteoclastos o células mononucleares. Debido a su linaje fagocítico, los osteoclastos también ingieren partículas diminutas de matriz ósea y cristales, y con el tiempo las disuelven y liberan hacia la sangre.

Cartílago

El cartílago es una parte esencial del sistema esquelético. Constituye el

cartílago de las articulaciones (cartílago articular). Se encuentra en las inserciones tendinosas y ligamentosas, meniscos, la sínfisis del pubis y las inserciones de las cápsulas articulares. También es esencial para el crecimiento antes y después del nacimiento. En el embrión, la mayoría del esqueleto axial y apendicular está formado primero por un modelo de cartílago, que luego se reemplaza por hueso. A lo largo de la vida posnatal, el cartílago continúa teniendo un papel fundamental para el crecimiento de los huesos largos y persiste como cartílago articular en el adulto.

Como tejido, el cartílago se parece y no al hueso. Ambos tipos de tejido conectivo consisten en células vivientes, fibras intercelulares sin vida y una sustancia fundamental amorfa. Las células tisulares son responsables de secretar y mantener las sustancias intercelulares en las que se albergan. Sin embargo, el cartílago consiste en más sustancia extracelular que el hueso y sus fibras están embebidas en un gel firme en lugar de estarlo en una sustancia calcificada parecida al cemento[2]. Por lo tanto, el cartílago tiene la flexibilidad de un material plástico firme en lugar de las características rígidas del hueso. De hecho, el cartílago articular tiene numerosas características ventajosas y se considera resistente. Por lo tanto, los cirujanos lo utilizan al llevar a cabo reemplazo cartilaginoso y para cirugías de preservación[5].

Existen 3 tipos de cartílago: cartílago elástico, cartílago hialino y fibrocartílago[4]. El *cartílago elástico* contiene cierta elastina en su sustancia intercelular. Se encuentra en áreas donde la flexibilidad es importante, como la oreja. El cartílago puro se denomina *cartílago hialino* (a partir de una palabra griega que significa «cristal») y tiene un color blanco perla. Es el tipo opaco de cartílago observado en los extremos articulares de los huesos en caldo encontrados en el supermercado. El *fibrocartílago* tiene características intermedias entre el tejido conectivo denso y el cartílago hialino. Se encuentra en los discos intervertebrales, en áreas donde los tendones están unidos al hueso y en la sínfisis del pubis[4].

El cartílago hialino es el tipo más abundante de cartílago. Forma gran parte del cartílago del esqueleto fetal. En el adulto, el cartílago hialino forma los cartílagos costales que unen las costillas al esternón y las vértebras, muchos de los cartílagos de las vías respiratorias, los cartílagos articulares y las placas epifisarias.

Las células cartilaginosas, denominadas *condrocitos*, se localizan en lagunas. Las lagunas están rodeadas por una matriz intercelular sin calcificar parecida al gel de fibras de colágeno y sustancia fundamental. El cartílago carece de vasos sanguíneos y nervios[2]. Las superficies libres de la mayoría del

cartílago hialino, con excepción del cartílago articular, están cubiertas por una capa de tejido conectivo fibroso llamada *pericondrio*.

Se ha estimado que cerca del 80% del peso húmedo del cartílago es agua mantenida en su estructura de gel. Debido a que el cartílago carece de vasos sanguíneos, este líquido tisular permite la difusión de gases, nutrientes y desechos entre los condrocitos y los vasos sanguíneos externos al cartílago[4]. La difusión no puede tener lugar si la matriz cartilaginosa se impregna de sales de calcio y el cartílago muere si se calcifica. El 20% restante del cartílago consiste en 2 tipos de macromoléculas: colágeno tipo II y proteoglicanos[4].

Control hormonal de la formación y metabolismo óseos

El proceso de formación ósea y metabolismo mineral es complejo. Implica la interacción entre la actividad de HPT, calcitonina y vitamina D. Otras hormonas, como el cortisol, la hormona de crecimiento, la hormona tiroidea y las hormonas sexuales, también influyen sobre la formación de hueso de manera directa o indirecta (tabla 56-2).

Hormona paratiroidea

HPT es uno de los reguladores importantes de la concentración de calcio y fosfato en la sangre[6]. Inclusive, se ha encontrado que HPT presenta la ventaja de incrementar la cura de las fracturas si se administra como suplemento a personas con fracturas[6]. HPT previene la disminución de las concentraciones séricas de calcio y el incremento de las concentraciones séricas de fosfato más allá de cifras fisiológicas normales[1]. La secreción de HPT está regulada por retroalimentación negativa; las concentraciones séricas incrementadas de calcio ionizado inhiben la liberación de HPT. HPT mantiene las concentraciones séricas de calcio mediante la iniciación de la liberación de calcio del hueso, mediante la conservación de calcio por los riñones, por absorción intestinal reforzada de calcio a través de la activación de vitamina D y por disminución de las concentraciones séricas de fosfato (figura 56-4)[2, 4]. HPT también aumenta el movimiento de calcio y fosfato desde el hueso hacia el líquido extracelular. El calcio se libera de inmediato desde los canalículos y las células óseas. Una liberación más prolongada de calcio y fosfato está mediada por actividad osteoclástica aumentada. En el riñón, HPT estimula la

reabsorción tubular de calcio mientras disminuye la reabsorción de fosfato. Este último efecto asegura que la liberación incrementada de fosfato desde el hueso durante la movilización de calcio no produzca una elevación de las concentraciones séricas de fosfato. Esto es importante debido a que un aumento de las cifras de calcio y fosfato podría provocar cristalización en los tejidos blandos. La HPT incrementa la absorción intestinal de calcio debido a su capacidad para estimular la activación de la vitamina D por el riñón.

TABLA 56-2 ACTIVIDAD DE HORMONA PARATIROIDEA, CALCITONINA Y VITAMINA D

ACTIVIDAD	HORMONA PARATIROIDEA	CALCITONINA	VITAMINA D
Absorción intestinal de calcio	Incremento indirecto mediante activación aumentada de vitamina D	Es probable que no se afecte	Se incrementa
Absorción intestinal de fosfato	Se incrementa	Es probable que no se afecte	Se incrementa
Excreción renal de calcio	Disminuye	Se incrementa	Es probable que se incremente, pero menos eficaz que HPT
Excreción renal de fosfato	Se incrementa	Se incrementa	Se incrementa
Resorción ósea	Se incrementa	Disminuye	$1,25\text{-}(OH)_2D_3$ se incrementa
Formación ósea	Disminuye	Incierto	$24,25\text{-}(OH)_2D_3$ se incrementa
Concentraciones séricas de calcio	Produce un incremento rápido	Disminuyen con dosis farmacológicas	Sin efecto
Concentraciones séricas de fosfato	Previene un incremento	Disminuyen con dosis farmacológicas	Sin efecto

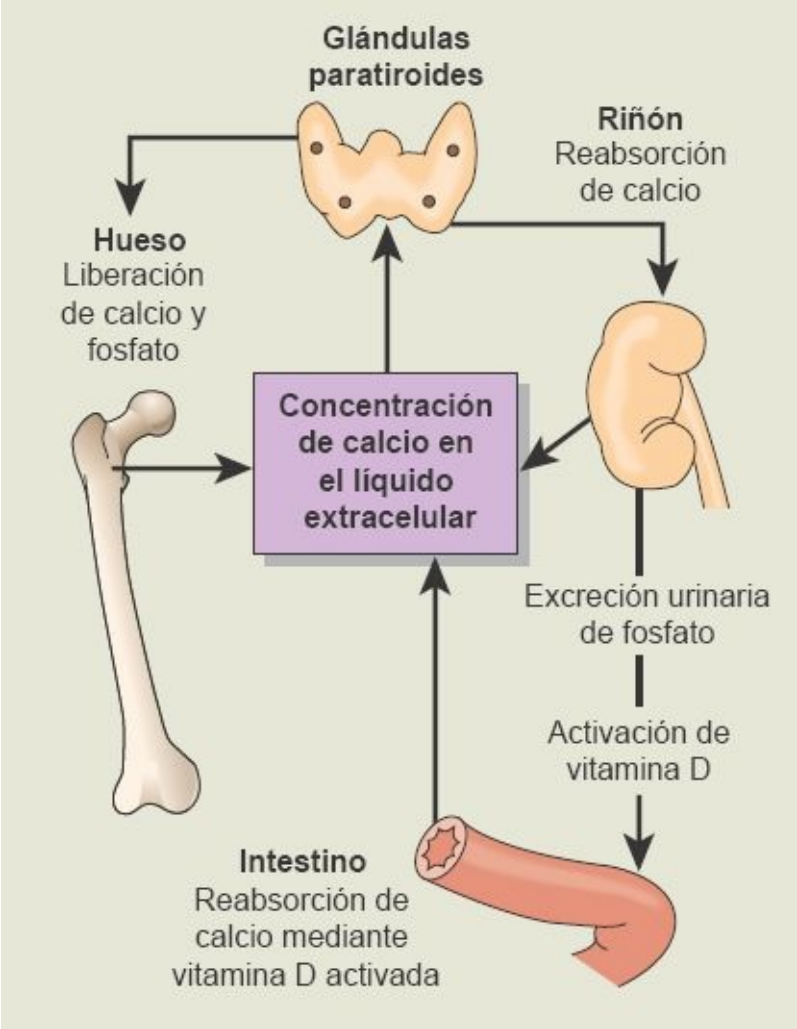


FIGURA 56-4 • Regulación y actividades de HPT. La HPT regula las concentraciones séricas de calcio al desencadenar la liberación de calcio desde el hueso, mientras conserva de manera adecuada el calcio por el riñón y al incrementar aún más la cantidad de calcio en el intestino al activar la vitamina D.

Calcitonina

Mientras que la HPT incrementa las concentraciones sanguíneas de calcio, la hormona calcitonina disminuye las cifras de calcio en sangre[1]. Calcitonina, en ocasiones llamada *tirocalcitonina*, se secreta de las células parafoliculares, o C, de la glándula tiroides. La calcitonina inhibe la liberación de calcio del hueso hacia el líquido extracelular. Se piensa que actúa al provocar el secuestro de calcio en las células óseas y al inhibir la actividad osteoclástica. La calcitonina también disminuye la reabsorción tubular renal de calcio y fosfato; la reducción de las concentraciones séricas de calcio que siguen a la administración de dosis farmacológicas de calcitonina puede relacionarse con esta actividad[2].

El estímulo principal para la síntesis y liberación de calcitonina es un incremento del calcio sérico[1]. El papel de calcitonina en la homeostasis mineral global es incierto. No hay síndromes claramente definibles por insuficiencia o exceso de calcitonina, lo cual sugiere que no altera el metabolismo del calcio de manera directa. Se ha sugerido que la actividad fisiológica de calcitonina se relaciona con el manejo y procesamiento posprandial del calcio en la dieta. Esta teoría propone que, después de los alimentos, calcitonina mantiene la secreción de HPT a tiempo cuando en situaciones normales disminuiría por el calcio que entra a la sangre desde el tracto digestivo. A pesar de que no se han observado estados de exceso o insuficiencia relacionados con alteraciones de las cifras fisiológicas de calcitonina, se ha demostrado que las dosis farmacológicas de la hormona disminuyen la actividad osteoclástica. Debido a esta actividad, la calcitonina ha probado ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Paget. La hormona también se ha utilizado para disminuir las concentraciones séricas de calcio durante las crisis hipercalcémicas.

Vitamina D

La vitamina D y sus metabolitos no son vitaminas verdaderas, si no hormonas esteroideas. Existen 2 formas de vitamina D: vitamina D_2 (ergocalciferol) y vitamina D_3 (colecalciferol)[1]. Ambas formas difieren por la presencia de un doble enlace, pero tienen actividad biológica idéntica. El término *vitamina D* se utiliza para indicar ambas formas. La vitamina D es una hormona muy valiosa implicada en la modulación del sistema inmune, la mineralización ósea e incluso la supresión de células malignas[7].

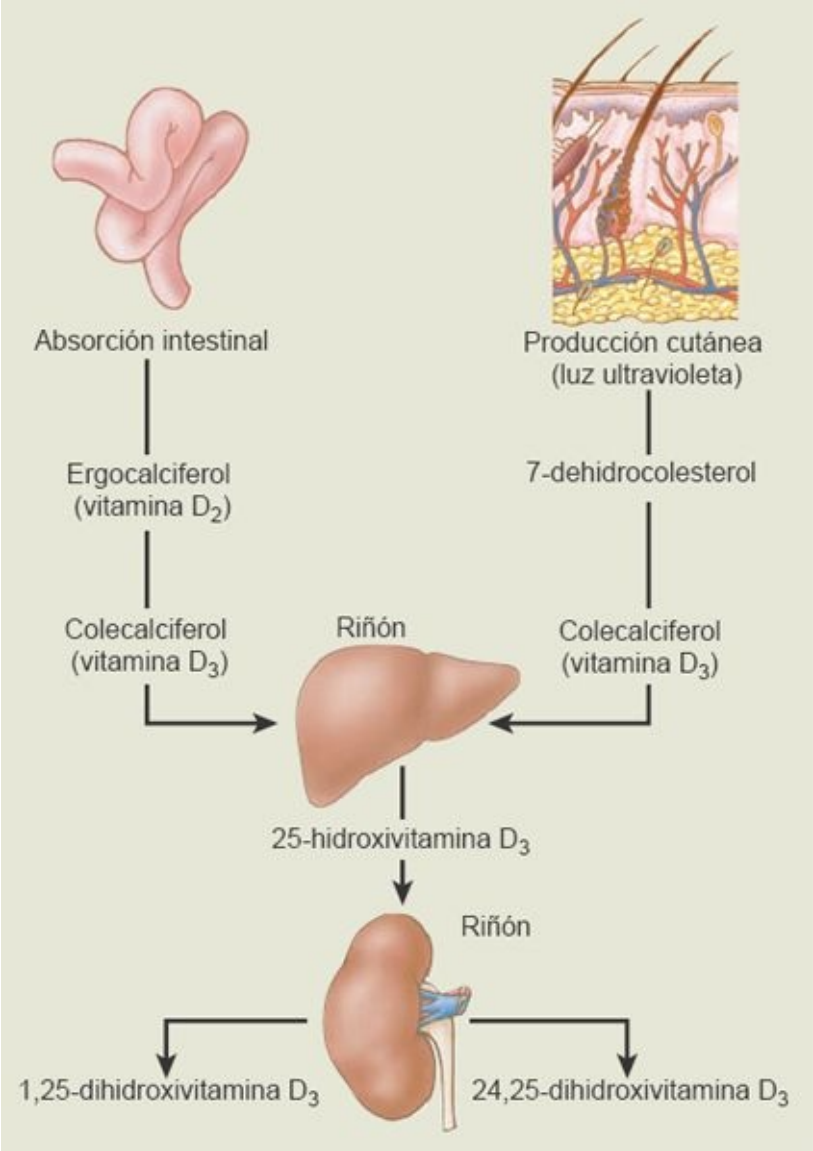


FIGURA 56-5 • Fuentes y vías de activación de la vitamina D. La fuente de la vitamina D proviene de la piel y el intestino. Luego, la vitamina D se hidroxila en 25-hidroxivitamina D_3 en el hígado para después pasar a los riñones, donde se convierte en 24,25-dihidroxivitamina D3.

La vitamina D tiene poca o ninguna actividad hasta que se ha convertido para tener actividad biológica y se metaboliza en compuestos que median su actividad. La figura 56-5 muestra las fuentes de vitamina D y las rutas para su activación. El primer paso del proceso de activación ocurre en el hígado, donde la vitamina D se hidroxila para formar el metabolito 25-hidroxivitamina D_3 [25-(OH) D_3][1]. Desde el hígado, 25-(OH) D3 se transporta a los riñones, donde se convierte en 1,25-dihidroxivitamina D3 [1,25-(OH)2D3] o 24,25-dihidroxivitamina D3 [24,25-(OH)2D3][1]. Se han

descubierto y aún siguen descubriéndose otros metabolitos de vitamina D.

Existen 2 fuentes de vitamina D: la absorción intestinal y la producción cutánea. La absorción intestinal ocurre principalmente en el yeyuno e incluye vitamina D2 y vitamina D3. Las fuentes de la dieta más importantes de vitamina D son pescado, hígado y leche. Debido a que la vitamina D es liposoluble, su absorción se encuentra mediada por las sales biliares y ocurre por medio de los vasos linfáticos[1]. En la piel, la radiación ultravioleta de la luz solar convierte de manera espontánea 7-dehidrocolesterol D3 en vitamina D3. Una proteína de unión a vitamina D circulante proporciona un mecanismo para retirar la vitamina D de la piel y hacerla disponible para el resto del organismo.

Con la exposición adecuada a la luz solar, la cantidad de vitamina D que puede producirse por la piel es suficiente por lo general para satisfacer los requerimientos fisiológicos. La importancia de la exposición a la luz solar está evidenciada por estudios de población que informan menores concentraciones de vitamina D en países que tienen menor luz solar que Estados Unidos, como Inglaterra. Los adultos de edad más avanzada que se encuentran internados o institucionalizados con frecuencia tienen cifras bajas de vitamina D. Es frecuente que la insuficiencia pase desapercibida hasta que haya problemas como seudofracturas o alteraciones electrolíticas. Es probable que las variaciones estacionales de las concentraciones de vitamina D reflejen cambios en la exposición a la luz solar.

El más potente de los metabolitos de la vitamina D es 1,25-(OH)2D3[1]. Dicho metabolito incrementa la absorción intestinal de calcio y promueve la actividad de la HPT sobre la resorción de calcio y fosfato del hueso[1]. La resorción de hueso por los osteoclastos se incrementa y la formación de hueso por los osteoblastos disminuye. También hay un aumento de la fosfatasa ácida y un decremento de la fosfatasa alcalina. La absorción intestinal y la resorción ósea incrementan la cantidad de calcio y fosfato disponibles para la superficie mineralizante del hueso. El papel de 24,25-(OH)2D3 es menos claro. Se cuenta con evidencia de que 24,25-(OH)2D3, en conjunción con 1,25-(OH)2D3, puede estar implicada en la mineralización ósea normal.

Varias hormonas influyen sobre la regulación de la actividad de la vitamina D. La HPT y la prolactina estimulan la producción de 1,25-(OH)2D3 por el riñón. Los estados de hiperparatiroidismo se relacionan con niveles aumentados de 1,25-(OH)2D3, y el hipoparatiroidismo provoca concentraciones disminuidas de este metabolito[1]. La prolactina puede tener un papel fundamental en la regulación del metabolismo de vitamina D durante el

embarazo y la lactancia. La calcitonina inhibe la producción de 1,25-(OH)2D3 por el riñón. Además de las influencias hormonales, los cambios en la concentración de iones como calcio, fosfato, hidrógeno y potasio ejercen un efecto sobre la producción de 1,25-(OH)2D3 y 24,25-(OH)2D3. Bajo condiciones de privación de fosfato y calcio, las concentraciones de 1,25-(OH)2D3 se incrementan, mientras que la hiperfosfatemia y la hipercalcemia disminuyen las cifras del metabolito.

EN RESUMEN

El tejido esquelético consiste en huesos y cartílago que forman el esqueleto axial y apendicular. Hay 2 tipos de hueso: hueso compacto, que forma el caparazón externo de un hueso, y hueso esponjoso o reticular que forma el interior. El endostio es la membrana que cubre por dentro los espacios del hueso esponjoso, las cavidades medulares y los canales harvesianos del hueso compacto. El periostio, la membrana que recubre los huesos, contiene vasos sanguíneos y actúa como un punto de anclaje para los vasos mientras entran y salen del hueso. El hueso maduro está compuesto en gran medida por unidades

cilíndricas llamadas *osteonas*, formadas por capas concéntricas de láminas de matriz ósea que rodean un canal harvesiano central. Los *canales harvesianos* contienen vasos sanguíneos y nervios para la osteona. Hay 4 tipos de células óseas: osteocitos, o células óseas maduras; osteoblastos, o células constructoras de hueso; osteoclastos, que funcionan en la resorción ósea; y células osteoprogenitoras, que se diferencian en osteoblastos.

El cartílago es un tipo flexible y firme de tejido esquelético que es esencial para el crecimiento antes y después del nacimiento. Hay 3 tipos de cartílago: hialino, elástico y fibrocartílago. El cartílago hialino, que es el tipo más abundante, forma los cartílagos costales que unen las costillas con el esternón y las vértebras, muchos de los cartílagos de las vías respiratorias y los cartílagos articulares.

El proceso de formación ósea y metabolismo mineral implica la interacción entre la actividad de la HPT,

calcitonina y vitamina D. La HPT actúa para mantener las concentraciones séricas de calcio ionizado; incrementa la liberación de calcio y fosfato desde el hueso, la conservación de calcio y la eliminación de fosfato por el riñón, y la reabsorción intestinal de calcio mediante la vitamina D. La calcitonina inhibe la liberación de calcio desde el hueso y aumenta la eliminación renal de calcio y fosfato, lo cual provoca la disminución de las cifras séricas de calcio. La vitamina D funciona como una hormona que regula el calcio en el organismo. Incrementa la absorción de calcio desde el intestino y promueve la actividad de la HPT en el hueso.



ARTICULACIONES Y ACOPLAMIENTOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el origen del riego sanguíneo de una articulación sinovial.
- Explicar por qué el dolor se experimenta con frecuencia en todas las articulaciones de una extremidad cuando un proceso patológico afecta una sola articulación.

Las articulaciones son áreas donde 2 o más huesos se unen. El término *artro* es el prefijo utilizado para designar una articulación; por ejemplo, *artrología* es el estudio de las articulaciones y *artoplastía* es la reparación de una articulación.

Tendones y ligamentos

En el sistema esquelético, los tendones y ligamentos son estructuras de tejido conectivo denso que conectan músculos y huesos. El tejido conectivo denso encontrado en los tendones y ligamentos tiene un suministro sanguíneo limitado y está compuesto en gran parte por haces intercelulares de fibras de colágeno organizadas en la misma dirección y plano (figura 56-6). El colágeno es una proteína fibrosa insoluble e inelástica[3]. Debido a su configuración molecular, el colágeno tiene una gran fuerza tensil; el punto de quiebre de las fibras de colágeno encontradas en tendones humanos se alcanza con una fuerza de varios cientos de kilogramos por centímetro cuadrado. El colágeno fresco es incoloro, y los tejidos que contienen grandes cantidades de fibras de colágeno por lo general se observan de un color blanquecino.

Los *tendones*, que adhieren los músculos al hueso, son relativamente inextensibles debido a su riqueza en fibras de colágeno. Los haces de colágeno de los tendones se agregan en manojos que están envueltos en tejido conectivo laxo, vasos sanguíneos y nervios. Los tendones que pueden rozar contra hueso u otras superficies que generan fricción están envueltos en vainas de capa doble. Un tubo de tejido conectivo externo está adherido a las estructuras que rodean al tendón y una vaina interna recubre al tendón y se adhiere a él[3]. El espacio entre la vaina interna y la externa está llena de un líquido parecido al líquido sinovial[3]. La actividad excesiva puede ocasionar *tendinitis* o inflamación del tendón.

Los ligamentos son engrosamientos fibrosos de la cápsula articular que une un hueso con su contraparte articular[3]. Varían en tamaño y forma dependiendo de su papel específico. Aunque la mayoría de los ligamentos se consideran inelásticos, son capaces de plegarse lo suficiente para permitir el movimiento en las articulaciones. Sin embargo, los ligamentos se desgarran en lugar de estirarse cuando se exponen a una tensión excesiva. Los ligamentos desgarrados producen dolor extremo que se acompaña de tumefacción local.

Tipos de articulaciones

Las articulaciones exhiben gran variedad de movimientos. Algunas articulaciones no tienen movimiento; otras permiten sólo movimiento ligero; y algunas se mueven con libertad, como la articulación del hombro. Existen 2 clases de articulaciones con base en su movimiento y la presencia o ausencia de una cavidad articular: las sinartrosis y las articulaciones sinoviales[3].

PUNTOS CLAVE

ARTICULACIONES ESQUELÉTICAS

- Las articulaciones son sitios donde 2 o más huesos se acoplan para mantener el esqueleto unido y brindar movilidad.
- Existen 2 tipos de articulaciones: las sinartrosis, que son articulaciones inmóviles, y las articulaciones sinoviales, que son articulaciones libremente movibles.

Sinartrosis

Las sinartrosis son articulaciones que carecen de una cavidad articular y se mueven poco o no se mueven en absoluto. Hay 3 tipos de sinartrosis: sinostosis, sincondrosis y sindesmosis. Las *sinostosis* son articulaciones inmóviles en las cuales las super-ficies de los huesos están unidas por tejido conectivo denso o hueso. Los huesos del cráneo están unidos por sinostosis. Están unidos por tejido conectivo denso en niños y adultos jóvenes, y por hueso en adultos de mayor edad. Las *sincondrosis* son articulaciones en las cuales los huesos están conectados por cartílago hialino y tienen movimiento limitado[3]. Las costillas están unidas al esternón por este tipo de articulación. Las *sindesmosis* permiten cierta cantidad de movimiento, están separadas por un disco fibroso y unidas por ligamentos interóseos[3]. La sínfisis del pubis de la pelvis y los cuerpos vertebrales unidos por discos intervertebrales son ejemplos de sindesmosis.

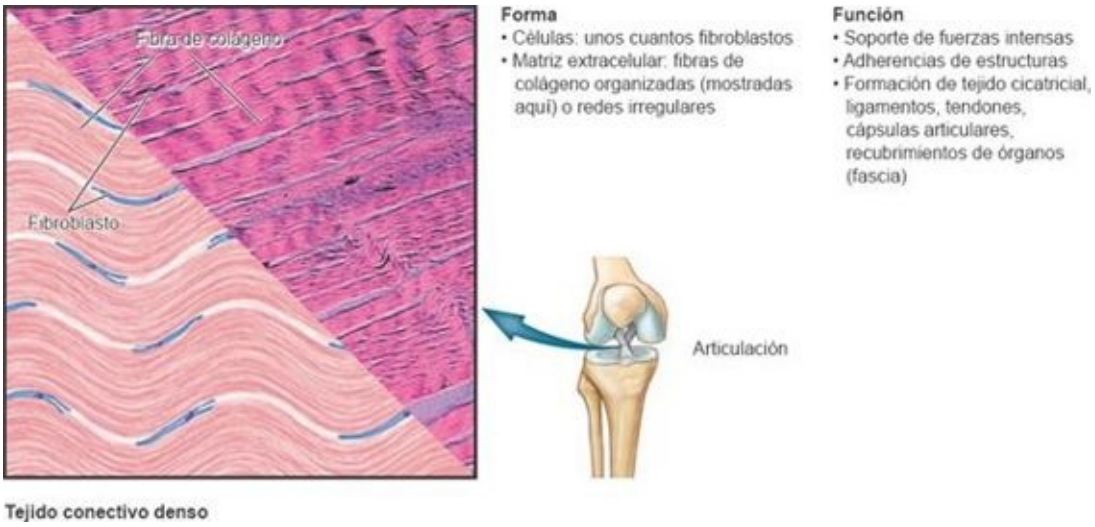


FIGURA 56-6 • Tejido conectivo denso en tendones y ligamentos. Este tejido conectivo denso muestra el tejido fibroso colágeno y los fibroblastos. Ambos tipos de células soportan fuerzas intensas y se encuentran en tendones y ligamentos (de McConnell T. H., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 104). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Articulaciones sinoviales (diartrodiales)

Las articulaciones sinoviales o diartrosis son articulaciones que se mueven con libertad[3]. La mayoría de las articulaciones en cuerpo son de este tipo. A pesar de que se clasifican como libremente movibles, su movimiento varía de casi nulo (p.ej., articulación sacroilíaca), a un movimiento en bisagra (p.ej., articulación interfalángica), a un movimiento en diversos planos (p.ej., articulación del hombro o de la cadera). Las superficies óseas de estas articulaciones están cubiertas con capas delgadas de cartílago articular, y las superficies cartilaginosas de estas articulaciones se deslizan entre sí durante el movimiento. Las articulaciones diartrodiales son las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia por padecimientos reumáticos.

En una articulación diartrodial, los extremos articulares de los huesos no están conectados de manera directa, sino conectados de modo indirecto por una cápsula fibrosa fuerte (es decir, cápsula articular), la cual rodea la articulación y continúa con periostio (figura 56-7). Esta cápsula brinda soporte a la articulación y ayuda a mantener los huesos en su sitio. Puede obtenerse soporte adicional por ligamentos que se extienden entre los huesos de la articulación.

La cápsula articular consiste en 2 capas: una capa fibrosa externa y una membrana interna, la sinovia[3]. La sinovia rodea los tendones que pasan a través de las articulaciones y los bordes libres de otras estructuras intraarticulares, como ligamentos meniscos. La sinovia forma pliegues que

rodean los bordes de las articulaciones, pero no cubre el cartílago articular que soporta peso. Estos pliegues permiten el estiramiento de la sinovia de tal modo que el movimiento pueda ocurrir sin dañar los tejidos.

La sinovia secreta un líquido resbaladizo con la consistencia de clara de huevo crudo denominado *líquido sinovial*[3]. Este líquido actúa como un lubricante y facilita el movimiento de las superficies articulares. El líquido sinovial normal es transparente o de un color amarillo claro, contiene menos de 100 células/mm y no coagula[3]. Las células predominantes son mononucleares derivadas de la sinovia. La composición del líquido sinovial se altera en diversas situaciones patológicas e inflamatorias articulares. La aspiración y evaluación del líquido sinovial tiene un papel importante en el diagnóstico de enfermedades articulares.

El cartílago articular es un ejemplo de cartílago hialino y es único, ya que su superficie libre no está cubierta por pericondrio[3]. Sólo tiene un borde periférico de pericondrio y la calcificación de la porción de cartílago que colinda con el hueso puede limitar o evitar a difusión desde los vasos sanguíneos que irrigan el hueso subcondral. Aparentemente, el cartílago articular está nutrido por difusión de sustancias contenidas en el líquido sinovial que baña al cartílago. La regeneración de la mayoría del cartílago es lenta. Se alcanza de modo primordial por el crecimiento que requiere la actividad de células de pericondrio. En el cartílago articular, que no cuenta con pericondrio, las lesiones superficiales sanan con lentitud.

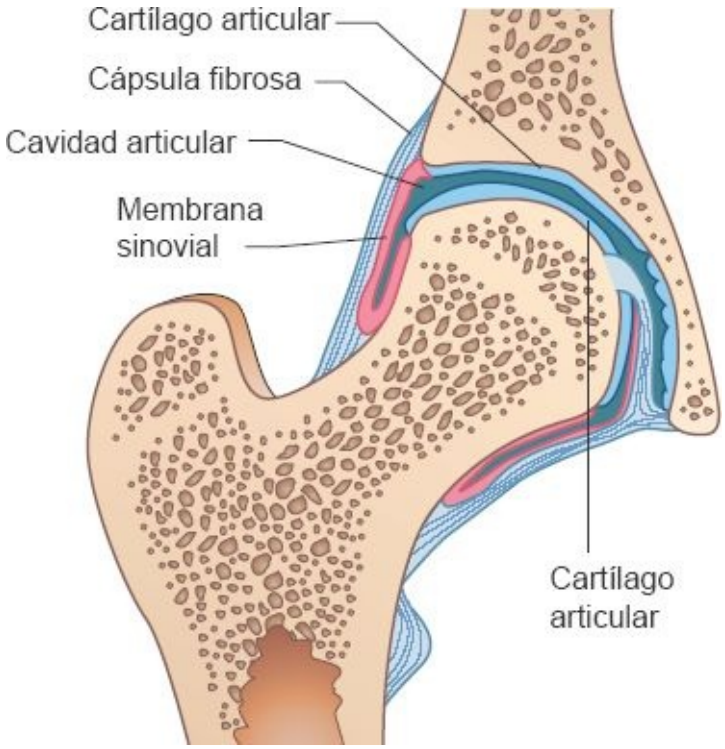


FIGURA 56-7 • Articulación sinovial (diartrodial), que muestra el cartílago articular, la cápsula articular fibrosa, la cavidad articular y la membrana sinovial.

Riego sanguíneo e innervación

Todos los tejidos de las articulaciones sinoviales, excepto por las superficies articulares del cartílago articular, reciben nutrientes de manera indirecta por el líquido sinovial que se distribuye sobre la superficie del cartílago articular. El riego sanguíneo de la articulación proviene de vasos sanguíneos que entran al hueso subcondral en o cerca de la unión de la cápsula articular y de un círculo arterial alrededor de la articulación. La membrana sinovial tiene un suministro sanguíneo abundante y el contenido del plasma difunde con rapidez entre estos vasos y la cavidad articular. Debido a que muchos de los capilares se encuentran cerca de la superficie de la sinovia, la sangre puede escapar hacia el líquido sinovial después de lesiones relativamente menores. La curación y reparación de la membrana sinovial por lo general es rápida y completa. Esto es importante dado que el tejido sinovial se lesiona en numerosos procedimientos quirúrgicos que implican la articulación.

La innervación de las articulaciones proviene de los mismos troncos nerviosos que inervan los músculos que mueven las articulaciones. Estos troncos nerviosos también inervan la piel sobre las articulaciones. Como regla, todos los nervios periféricos que cruzan la articulación inervan cada articulación de una extremidad. Esto explica la referencia del dolor de una

articulación a otra. Por ejemplo, el dolor por una lesión en la rodilla con frecuencia se experimenta como dolor en la cadera. La membrana sinovial está inervada sólo por fibras autonómicas que controlan el flujo sanguíneo. Se encuentra relativamente libre de fibras de dolor, evidenciado por el hecho de que los procedimientos quirúrgicos en la articulación se realizan con frecuencia bajo anestesia local. La cápsula articular y los ligamentos tienen receptores para dolor. Estos receptores se estimulan con mayor facilidad mediante el estiramiento y la torsión, en comparación con otras estructuras articulares. El dolor proveniente de la cápsula tiende a ser difuso y mal localizado.

Los tendones y ligamentos de la cápsula articular son sensibles a la posición y al movimiento, en particular al estiramiento y la torsión[3]. Estas estructuras están inervadas por las fibras nerviosas sensitivas grandes que forman terminaciones propioceptivas. Los propioceptores funcionan de manera refleja para ajustar la tensión de los músculos que dan soporte a la articulación y son importantes en particular para mantener el soporte muscular de la articulación. Por ejemplo, cuando se levanta cierto peso, se presenta una contracción y relajación reflejas mediadas por propioceptores de los grupos musculares apropiados para brindar soporte a la articulación y proteger la cápsula articular y otras estructuras articulares. La pérdida de la propiocepción y del control reflejo del soporte muscular provoca cambios destructivos en la articulación.

Bursas

En algunas articulaciones diartrodiales, la membrana sinovial forma sacos cerrados que no son parte de la articulación. Estas bolsas, llamadas *bursas*, contienen líquido sinovial[3]. Su propósito es evitar la fricción sobre el tendón. Las bursas se encuentran en áreas donde se ejerce presión debido a la aproximación cerrada de las estructuras articulares (figura 56-8). Dichas condiciones ocurren cuando los tendones se flexionan sobre el hueso o donde la piel debe moverse con libertad sobre tejido óseo. Las bursas pueden lesionarse o inflamarse, lo cual provoca malestar, tumefacción y limitación del movimiento del área implicada[3]. El juanete es una bursa inflamada de la articulación metatarsofalángica del primer ortejo.

Meniscos intraarticulares

Los meniscos intraarticulares son estructuras fibrocartilaginosas que se desarrollan de porciones del disco articular que ocupó el espacio entre las

superficies cartilaginosas articulares durante el desarrollo fetal[3]. Los meniscos pueden extenderse de manera parcial a través de la articulación y tienen un borde interno libre, como en las superficies articulares lateral y medial de la rodilla, o pueden extenderse a través de la articulación, con lo que la separan en 2 cavidades, como en la articulación esternoclavicular. Los meniscos de la articulación de la rodilla pueden desgarrarse como resultado de una lesión.

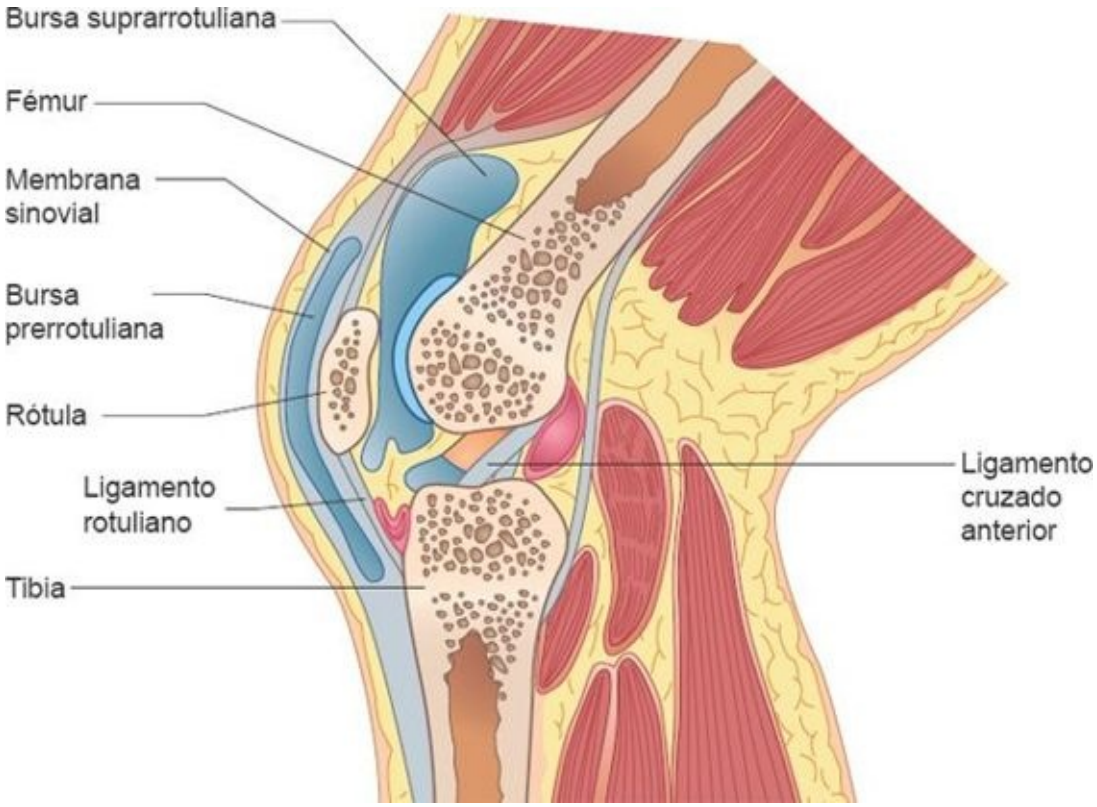


FIGURA 56-8 • Sección sagital de la articulación de la rodilla, que muestra las bursas prerrotuliana y suprarrotuliana.

EN RESUMEN

Las articulaciones son áreas donde 2 o más huesos se acoplan. Los tendones y ligamentos son estructuras de tejido

conectivo denso que conectan los músculos y los huesos. Los tendones conectan los músculos con los huesos y los ligamentos conectan los huesos móviles de las articulaciones.

Las sinartrosis son articulaciones en las cuales los huesos se unen entre sí por tejido fibroso, cartílago o hueso; carecen de cavidad articular y tienen poco o ningún movimiento. Las articulaciones sinoviales o diartrosis se mueven con libertad. Las superficies de los extremos articulares de los huesos en las articulaciones sinoviales están recubiertas por una capa delgada de cartílago articular y están envueltas por una cápsula articular fibrosa. La cápsula articular está compuesta de 2 capas: una capa externa fibrosa y una membrana interna, la sinovia. El líquido sinovial, que se secreta por la sinovia hacia la cápsula articular, actúa como un lubricante y facilita el movimiento de las superficies articulares. Las bursas (bolsas), que son sacos cerrados que

contienen líquido sinovial, evitan la fricción en áreas donde los tendones se flexionan sobre el hueso o donde la piel debe moverse con libertad sobre tejido óseo. Los meniscos son estructuras fibrocartilaginosas que se desarrollan de porciones del disco articular que ocuparon el espacio entre las superficies cartilaginosas articulares durante el desarrollo fetal. Los meniscos pueden tener un borde interno libre o extenderse a través de la articulación, situación en la cual la separan en 2 cavidades.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Es frecuente que el dolor de una lesión en la rodilla se experimente como dolor en la cadera.
   A. Explique por qué puede ocurrir esto.
2. Las personas con enfermedad renal en etapa terminal tienen una insuficiencia de vitamina D activada.
   A. Explique por qué ocurre esto y cuál es el efecto que podría tener sobre los huesos.
3. Estudios recientes han revelado que la insuficiencia de estrógeno, así como el envejecimiento normal, pueden producir una disminución de la actividad de los osteoclastos.
   A. Explique cómo esto puede contribuir al desarrollo de osteoporosis.

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
2. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Langworthy M. J. (2010). The basic science and rationale for the biologic treatment of cartilage defects. *Techniques in Orthopedics* 25(4), 168–175.
6. Della Rocca G. J., Crest B. D., Murtha Y. M. (2010). Parathyroid hormone: Is there a role in fracture healing? *Journal of Orthopaedic trauma* 24(Suppl. 1), 531–535.
7. King M. (2011). The expanding role of vitamin D. *Support Line* 33(1), 16–23.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Alteraciones de la función musculoesquelética: traumatismos, infecciones y neoplasias

57

Sheila Grossman

LESIONES Y TRAUMATISMOS DE LAS ESTRUCTURAS MUSCULOESQUELÉTICAS
Lesiones atléticas
Lesiones de tejidos blandos
Lesiones articulares (musculotendinosas)
Distensiones y esguinces
Luxaciones
Cuerpos sueltos
Lesiones del hombro y del manguito de los rotadores
Lesiones de rodilla
Lesiones de cadera
Fracturas
Clasificación
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Cicatrización ósea

Cicatrización alterada
Complicaciones de las fracturas y de otras lesiones musculoesqueléticas
Ampollas por fractura
Síndrome compartimental
Síndrome de dolor regional complejo
Tromboembolia
Síndrome de embolia grasa
INFECCIONES ÓSEAS
Osteomielitis
Osteomielitis hematógena
Penetración directa y diseminación contigua
Osteomielitis
Osteomielitis crónica
Osteomielitis con insuficiencia vascular
Tuberculosis de hueso o articulación
OSTEONECROSIS
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento
NEOPLASIAS
Características de los tumores óseos
Neoplasias benignas
Tumores óseos malignos
Osteosarcoma
Sarcoma de Ewing
Condrosarcoma
Enfermedad metastásica ósea
Manifestaciones clínicas y diagnóstico
Tratamiento

El sistema musculoesquelético incluye a los huesos, articulaciones y músculos del organismo junto con las estructuras relacionadas, como ligamentos y tendones. Un lactante humano nace con más de 300 huesos. Conforme los humanos envejecemos, algunos huesos se fusionan, de tal modo que un adulto cuenta con alrededor de 206 huesos[1]. El sistema musculoesquelético es objeto de numerosos padecimientos. Estas alteraciones afectan a las personas de cualquier grupo de edad y tipos de vida, ocasionando dolor y discapacidad. El enfoque de este capítulo está orientado a los efectos de los traumatismos,

infecciones, isquemia y neoplasias de las estructuras musculoesqueléticas del cuerpo.

Numerosas fuerzas físicas provocan una amplia gama de lesiones musculoesqueléticas, incluidos los traumatismos contusos de tejidos, la ruptura de tendones y ligamentos y las fracturas de estructuras óseas. Muchas de las fuerzas que ocasionan lesiones del sistema musculoesquelético son características de condiciones ambientales, actividades o grupos de edad particulares. Los traumatismos resultantes de accidentes por automóvil a gran velocidad se clasifican como la causa número 1 de muerte de adultos menores de 44 años de edad[2]. Los accidentes de motocicleta son en especial comunes, donde las fracturas de la diáfisis de la tibia, la región media del fémur y el radio ocurren con mayor frecuencia.



LESIONES Y TRAUMATISMOS DE LAS ESTRUCTURAS MUSCULOESQUELÉTICAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el proceso de cicatrización de las lesiones de tejidos blandos.
- Describir el proceso de cicatrización de fracturas.
- Diferenciar las complicaciones tempranas de las fracturas de las complicaciones tardías de la cicatrización de fracturas.

La caídas no intencionadas son la causa número 1 de lesiones no fatales en niños y adolescentes entre los 0 y 19 años de edad en Estados Unidos[1]. Las caídas infantiles provocan alrededor de 2,8 millones de visitas al departamento de urgencias cada año.[1] Más de la mitad de las 7 millones de lesiones deportivas se presentan en personas entre los 5 y 24 años de edad[3].

Las caídas son la causa más frecuente de lesiones en personas de 65 años de edad y mayores. Las estadísticas actuales indican que 1 de cada 3 personas en este grupo de edad presenta, por lo menos, una caída cada año[1]. Las alteraciones de la vista y el oído, el mareo y la inestabilidad de la marcha contribuyen a las caídas en los adultos de edad avanzada. En este grupo de edad, la mayoría de las fracturas es consecuencia de una caída[1]. Es frecuente que estas caídas estén agravadas por osteoporosis, o atrofia ósea, la cual hace más probable la ocurrencia de fracturas. Las fracturas de las vértebras, de la

cadera y de la región distal del radio son particularmente frecuentes en este grupo de edad.

Lesiones atléticas

Las lesiones atléticas son lesiones agudas o lesiones por desgaste excesivo. Las lesiones agudas son consecuencia de traumatismos súbitos e incluyen lesiones de los tejidos blandos (contusiones, distensiones y esguinces) y de los huesos (fracturas). Las lesiones por desgaste excesivo se han descrito como lesiones crónicas y son resultado de practicar deportes o entrenamiento sin permitir un tiempo de recuperación suficiente de una lesión inicial[4]. Se ha identificado que las lesiones por desgaste excesivo representan la mitad de todas las lesiones deportivas relacionadas con niños[5]. Es frecuente que ocurran en el codo y en los tejidos donde los tendones se unen al hueso, como el talón, la rodilla y el hombro. Los deportes de contacto son un riesgo mayor de lesión para el cuello, la columna vertebral y las placas de crecimiento en niños y adolescentes, quienes aún no han alcanzado la madurez[5]. Las lesiones pueden prevenirse mediante el entrenamiento adecuado, el empleo de equipo de seguridad y la limitación del nivel de competencia según las habilidades y el tamaño del niño o del adolescente, en lugar de por la edad cronológica. Para diagnosticar traumatismos musculoesqueléticos y lesiones por desgaste excesivo, la práctica actual recomienda la imagen por resonancia magnética (IRM) una vez que se han llevado a cabo todos los tratamientos clásicos, pero aún existe el problema[4, 6].

Lesiones de tejidos blandos

La mayoría de las lesiones esqueléticas se acompaña de lesiones de tejidos blandos (músculos, tendones o ligamentos). Estas lesiones incluyen contusiones, hematomas y laceraciones. Se discuten aquí debido a su relación con las lesiones musculoesqueléticas.

Una *contusión* es una lesión de los tejidos blandos resultante de un traumatismo directo y, por lo general, es consecuencia de golpear una parte del cuerpo contra un objeto duro. Con una contusión, la piel que recubre la herida se encuentra intacta. Al inicio, el área se torna equimótica (es decir, azulada o negruzca) debido a una hemorragia local; después la coloración cambia de manera gradual a marrón y luego a amarillenta conforme se reabsorbe la sangre. Las grandes áreas de hemorragia local se denominan

hematomas. Los hematomas provocan dolor debido a que la sangre se acumula y ejerce presión sobre las terminaciones nerviosas. El dolor aumenta con el movimiento o cuando se aplica presión sobre el área. El dolor y la tumefacción de un hematoma toman más tiempo en desaparecer que aquellos que acompañan a las contusiones. Un hematoma puede infectarse debido al crecimiento bacteriano. A diferencia de una contusión, que no drena, con el tiempo un hematoma puede darse paso a través de la piel y producir su drenaje debido a un incremento de la presión. El tratamiento de una contusión y de un hematoma consiste en elevar la parte afectada y aplicar frío durante 20 min cada 4 h para disminuir el sangrado en el área. El hematoma puede requerir aspiración.

Una *laceración* es una lesión en la cual la piel se rompe o pierde su continuidad. La gravedad de una laceración depende del tamaño y profundidad de la herida y de si hay contaminación por el objeto que causó la lesión. Las heridas punzantes por clavos o material oxidado proporcionan el ambiente para el crecimiento de bacterias anaeróbicas como las que causan tétanos y gangrena gaseosa.

Por lo general, las laceraciones se tratan mediante cierre de la herida, que se realiza después de limpiar a conciencia el área. La herida cerrada se cubre después con un vendaje estéril. Es importante minimizar la contaminación de la herida y controlar el sangrado. Las heridas contaminadas y las fracturas abiertas se irrigan de manera abundante y desbridan, y es usual que la piel se deje abierta para sanar y evitar el desarrollo de una infección anaerobica o la formación de una fístula. Los fármacos antimicrobianos se utilizan de manera selectiva con base en la presunta naturaleza de los contaminantes.

Lesiones articulares (musculotendinosas)

Las articulaciones son sitios donde 2 o más huesos se unen. Las articulaciones (es decir, las articulaciones diartrodiales) reciben soporte de haces fuertes de fibras de colágeno denominadas *ligamentos*, que se adhieren a la cápsula articular y conectan los extremos articulares de los huesos, y por *tendones* que adhieren los músculos al periostio de los huesos articulantes[7]. Las lesiones articulares implican sobrecarga mecánica o torsión y estiramiento forzados.

Distensiones y esguinces

Distensiones. Una *distensión/contractura* es una lesión por estiramiento de un músculo o de una unidad musculotendinosa ocasionada por sobrecarga

mecánica. Este tipo de lesión puede ser resultado de una contracción muscular inusual o de un estiramiento forzado y excesivo. A pesar de que es habitual que no haya evidencia externa de una lesión específica, sí hay dolor, rigidez y tumefacción. Los sitios más frecuentes de contractura muscular son la región baja de la espalda y la región cervical de la columna vertebral. El codo y el hombro también reciben soporte de unidades musculotendinosas, las cuales son objeto de distensiones. La dis tensión del pie se relaciona con las tensiones por soporte de peso del pie. Puede ser consecuencia de un inadecuado soporte muscular y ligamentoso, presentar sobrepeso o realizar ejercicio excesivo como mantenerse de pie, caminar o correr.

En las regiones lumbar y cervical de la columna vertebral, las distensiones son más frecuentes que los esguinces. El dolor mecánico de la región baja de la espalda se ha tornado más frecuente en el atleta adolescente. El desgaste excesivo, en especial la hiperextensión de la columna lumbar en ciertos deportes como el atletismo, lucha, gimnasia y clavados pueden desgarrar los músculos, fascias y ligamentos. Es necesario un diagnóstico cuidadoso debido a que el dolor crónico de la región baja de la espalda puede indicar una fractura por estrés[8]. Las fracturas cerca de la superficie superior o inferior de las vértebras pueden ocurrir cuando la columna lumbar en crecimiento se somete a tensión excesiva, lo cual provoca que los discos ejerzan presión sobre las raíces nerviosas. La detección y tratamiento tempranos son importantes para prevenir complicaciones y discapacidad. El tratamiento de las distensiones de espalda consiste en un corto período de reposo y analgésicos leves seguido del regreso gradual a las actividades. Deben utilizarse paquetes de hielo para disminuir el dolor y la tumefacción del área afectada. El ejercicio, una postura correcta y una buena mecánica corporal ayudan a disminuir el riesgo de nuevas lesiones.

Esguinces. Un *esguince*, que implica las estructuras ligamentosas (bandas fuertes de tejido conectivo) que rodean la articulación, es parecido a una distensión, pero el dolor y tumefacción desaparecen con mayor lentitud. Por lo general, es consecuencia de movimientos anómalos o excesivos de la articulación. En un esguince, los ligamentos se desgarran de manera incompleta o, como en el esguince grave, se desgarran por completo o se rompen (figura 57-1)[8]. En ocasiones se evidencia una esquirla de hueso cuando el ligamento completo, incluida una parte de su adherencia ósea, se ha roto o desgarrado del hueso. Los signos de un esguince son dolor, tumefacción rápida, calor, discapacidad, cambios de coloración y limitación de la función. Cualquier articulación puede esguinzarce, pero la articulación

del tobillo se afecta con mayor frecuencia, en especial en lesiones de movimiento rápido, en las cuales el tobillo o la rodilla pueden distensionarse de modo súbito[8]. La mayoría de los esguinces de tobillo ocurren en la región lateral del mismo cuando el pie se gira hacia dentro estando de pie, lo que fuerza al tobillo a la inversión más allá de los límites estrcturales[8]. Otros sitios comunes de esguince son la rodilla (el ligamento colateral y el ligamento cruzado anterior [LCA]) y el codo (la región cubital). Como con las distensiones, la lesión de tejidos blandos que ocurre con un esguince no es evidente en las radiografías. Los esguinces de la muñeca ocurren con mayor frecuencia durante una caída con la mano hiperextendida.

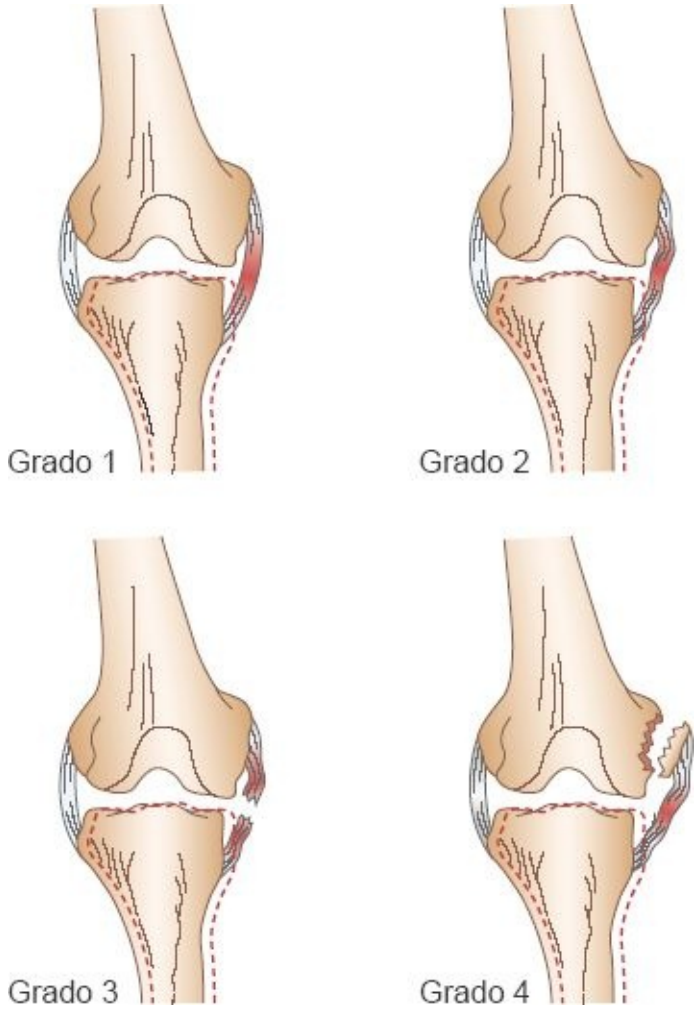


FIGURA 57-1 • Grados de esguince de la región medial de la rodilla derecha: grado 1, esguince leve del ligamento colateral medial; grado 2, esguince moderado con formación de hematoma; grado 3, esguince grave con ruptura total del ligamento; y grado 4, esguince grave con avulsión del cóndilo femoral medial en la inserción del ligamento colateral medial.

Recuperación. Si se tratan de manera adecuada, es común que las lesiones musculoesqueléticas sanen con la restauración de la fuerza tensil original. La reparación se logra gracias a los fibroblastos de la vaina interna del tendón o, si el tendón no cuenta con vaina, gracias al tejido conectivo laxo que rodea al tendón. Los capilares infiltran el área lesionada durante el proceso de recuperación inicial y riegan los fibroblastos con los materiales necesarios para producir grandes cantidades de colágeno. La formación de haces largos de colágeno ocurre durante las primeras 2 semanas y, a pesar de que la fuerza tensil aumenta de manera estable a partir de entonces, no es suficiente para permitir tirones fuertes del tendón en un lapso aproximado de 2 meses. Durante el proceso de recuperación, existe el riesgo de que la contracción muscular rompa los extremos lesionados, lo que provoca que el tendón sane en la posición alargada. También existe el riesgo de desarrollar adherencias en áreas donde los tendones pasan a través de canales fibrosos, como en la región palmar distal de las manos, lo que ocasiona la inutilidad del tendón.

Tratamiento. El tratamiento de las contracturas musculares y los esguinces ligamentosos es similar en varias maneras. Para la extremidad lesionada, puede ser suficiente la elevación de la parte seguida de aplicación local de frío. La compresión, obtenida mediante la utilización de vendajes adhesivos o una férula removible, ayuda a disminuir la inflamación y proporciona soporte. Para esguinces graves se aplica un yeso, en especial aquellos lo suficiente graves para justificar la reparación quirúrgica. La inmovilización para una contractura muscular se continúa hasta que el dolor y la inflamación han desaparecido. En un esguince, la articulación afectada se inmoviliza durante varias semanas. La inmovilización puede seguirse por ejercicios activos graduados. El diagnóstico, tratamiento y rehabilitación tempranos son esenciales para prevenir la inestabilidad ligamentosa crónica.

PUNTOS CLAVE

LESIONES ARTICULARES

- Las articulaciones son la parte más débil del sistema esquelético y los sitios frecuentes de lesiones debidas a sobrecarga mecánica, o estiramiento o torsión forzados.
- Las lesiones pueden incluir daño de los tendones, los cuales conectan los músculos con los huesos; los ligamentos, que mantienen unidos

los huesos; o el cartílago que recubre la superficie articular.

- La recuperación del tejido conectivo denso implicado en las lesiones articulares requiere tiempo para restaurar las estructuras, de tal manera que se tenga la fuerza suficiente para soportar las fuerzas impuestas a la articulación. Las lesiones ligamentosas pueden requerir intervención quirúrgica con aproximación de numerosos filamentos fibrosos para facilitar la cura.
- Las lesiones que afectan el cartílago articular pueden predisponer a enfermedades articulares ulteriores.

Luxaciones

Una luxación o dislocación, implica el desplazamiento o separación de los extremos óseos de una articulación con pérdida de la misma. Por lo general, es resultado de un traumatismo intenso que afecta los ligamentos de retención. Las luxaciones se observan, con mayor frecuencia, en las articulaciones acromioclavicular y del hombro. Las luxaciones más traumáticas del hombro son anteriores o son episodios recurrentes de una lesión previa: ya sea una luxación o una subluxación[9]. Una *subluxación* es una luxación parcial en la cual los extremos óseos en la articulación aún se encuentran en contacto parcial entre sí.

Las luxaciones pueden ser congénitas, traumáticas o patológicas. Las luxaciones congénitas ocurren en la cadera y la rodilla. Las luxaciones traumáticas ocurren después de caídas, golpes o lesiones rotacionales. Por ejemplo, es frecuente que los accidentes automovilísticos ocasionen luxaciones de cadera y fracturas acetabulares acompañantes debido a la dirección del impacto. Esto es verdad en personas que utilizan el cinturón de seguridad y aquellas que no lo llevan. En el hombro y la rótula, las luxaciones pueden tornarse recurrentes, en especial en atletas. Recurren con el mismo movimiento, pero requieren menor fuerza cada vez para provocar el daño.

La luxación patológica de la cadera es una complicación tardía de infecciones, artritis reumatoide, parálisis y enfermedades neuromusculares. Las luxaciones de las articulaciones falángicas no son graves y, por lo general, se reducen con la manipulación. Algunos sitios menos frecuentes de luxaciones, observados principalmente en adultos jóvenes, son la muñeca y la región tarsal media. Es común que sean consecuencia de una fuerza directa, como una caída sobre una mano hiperextendida. El diagnóstico de una luxación se basa en la historia clínica, la exploración física y los hallazgos

radiológicos. Los síndromes son dolor, deformidad y limitación al movimiento.

El tratamiento depende del sitio, el mecanismo de lesión y las lesiones relacionadas, como fracturas. Por lo general, las luxaciones que no se reducen de manera espontánea requieren manipulación o reparación quirúrgica. También pueden utilizarse diversos procedimientos quirúrgicos para prevenir la reluxación de las articulaciones acromioclavicular, de la rótula o el hombro. La inmovilización es necesaria durante varias semanas después de la reducción de la luxación para permitir la cura de las estructuras articulares. En las luxaciones que afectan la rodilla, las alternativas a la cirugía son los ejercicios isométricos de fortalecimiento del cuádriceps y una férula temporal[9].

Cuerpos sueltos

Los cuerpos sueltos son pequeños pedazos de hueso o cartílago dentro de un espacio articular. Estos pueden ser resultado de traumatismos en las articulaciones o pueden ocurrir cuando el cartílago se ha desgastado de la superficie articular, lo cual provoca que un trozo necrótico de hueso se separe y flote con libertad. Los síntomas son dolorosos y con frecuencia ocasionan la captura y trabado de la articulación. Con frecuencia los cuerpos sueltos se observan en la rodilla, el codo, la cadera y el tobillo. De manera repetida el cuerpo suelto queda atrapado en la fisura de una articulación, pinzando el cartílago saludable subyacente. A menos que se retire el cuerpo suelto, puede causar osteoartritis y restricción del movimiento. El tratamiento consiste en la remoción mediante artroscopia quirúrgica. Algunos estudios indican que las áreas más frecuentes de localización de los cuerpos sueltos en articulaciones incluyen quistes poplíteos, en las canaletas lateral y medial, y debajo de los meniscos[10]. En las caderas, es frecuente encontrar cuerpos sueltos en la posición interna del acetábulo[11].

Lesiones del hombro y del manguito de los rotadores

El hombro es una serie compleja de articulaciones que produce un rango de movimiento extraordinario. La movilidad extrema se logra a expensas de la inestabilidad relativa. Dicha inestabilidad, combinada con su posición relativamente expuesta, hace al hombro, en extremo, vulnerable a lesiones como esguinces y luxaciones, así como a procesos degenerativos como las alteraciones del manguito de los rotadores.

El hombro está compuesto por 3 huesos: la escápula, la clavícula y el húmero. La escápula se articula con el húmero a través de la cavidad glenoidea

y con la clavícula en la apófisis acromial, lo más cerca de la pared torácica. Las fracturas de la clavícula se encuentran entre las fracturas más frecuentes de la infancia. El mecanismo típico de esta fractura es una caída sobre el vértice del hombro.

La articulación del hombro está conformada por 3 articulaciones: la articulación acromioclavicular, que une la clavícula con el acromion de la escápula; la articulación esternoclavicular, que conecta el esternón con la clavícula; y la articulación glenohumeral, que acopla la cabeza del húmero con la cavidad glenoidea, relativamente superficial, en la escápula[7]. La estabilidad de estas articulaciones proviene de una serie de músculos y tendones. Los esguinces de la articulación acromioclavicular, por lo general, ocurren como resultado de un golpe en la región superior del hombro, pero se sabe que se presentan con una caída sobre la cara lateral o posterior del hombro[9]. El sitio más frecuente de luxación del hombro es la articulación glenohumeral[9]. La mayoría de las luxaciones agudas implica el desplazamiento anterior de la cabeza humeral respecto de la cavidad glenoidea, el resultado es la abducción, así como extensión y rotación forzadas del hombro. Otros mecanismos incluyen una caída sobre un brazo extendido o un golpe sobre la región posterior del hombro.

El movimiento del brazo implica el movimiento coordinado de los músculos del manguito de los rotadores (supraespinoso, redondo menor, infraespinoso y subescapular) y sus inserciones musculotendinosas[12]. Estos músculos están separados del arco coracoacromial suprayacente por 2 bursas, la subdeltoidea y la subcoracoidea. Estas 2 bursas, en ocasiones denominadas bursas subacromiales, con frecuencia se comunican y se afectan por lesiones del manguito de los rotadores.

El manguito de los rotadores se parece a otros grupos musculares del cuerpo, ya que su riesgo de lesión se incrementa cuando es necesario realizar una función que implica tensión intensa en un estado incondicional. Las lesiones del manguito de los rotadores y los padecimientos por pinzamiento pueden ocasionarse por diversas causas, incluido el desgaste excesivo, un golpe directo o una lesión por estiramiento, que por lo general implica lanzar o abanicar, como en los lanzadores de beisbol o los jugadores de tenis. Por lo general, los desgarros completos o rupturas del manguito de los rotadores se observan en personas después de un traumatismo grave (figura 57-2)[12].

El desgaste excesivo y las enfermedades degenerativas tienen un inicio más lento y se encuentran en adultos de mayor edad con traumatismo leve o sin traumatismo alguno. Los tendones del manguito de los rotadores se

fusionan entre sí cerca de sus inserciones hacia las tuberosidades del húmero para formar el manguito musculotendinoso. La degeneración de estos tendones puede ser consecuencia de numerosos factores, incluidos los microtraumatismos repetitivos, las alteraciones de la vascularidad como resultado del envejecimiento, o inestabilidad del hombro con sobrecarga secundaria del manguito[13]. La degeneración es más grave cerca de la inserción de los tendones y el supraespinoso se afecta con mayor freucencia. El engrosamiento de la unidad musculotendinosa disminuye la distancia entre el manguito y el arco coracoacromial suprayacente. El dolor y el pinzamiento pueden notarse cuando el movimiento del brazo exprime y pinza estos tejidos entre el húmero y el arco suprayacente. La tendinitis grave también puede causar un desgarro parcial o completo del manguito de los rotadores[12].

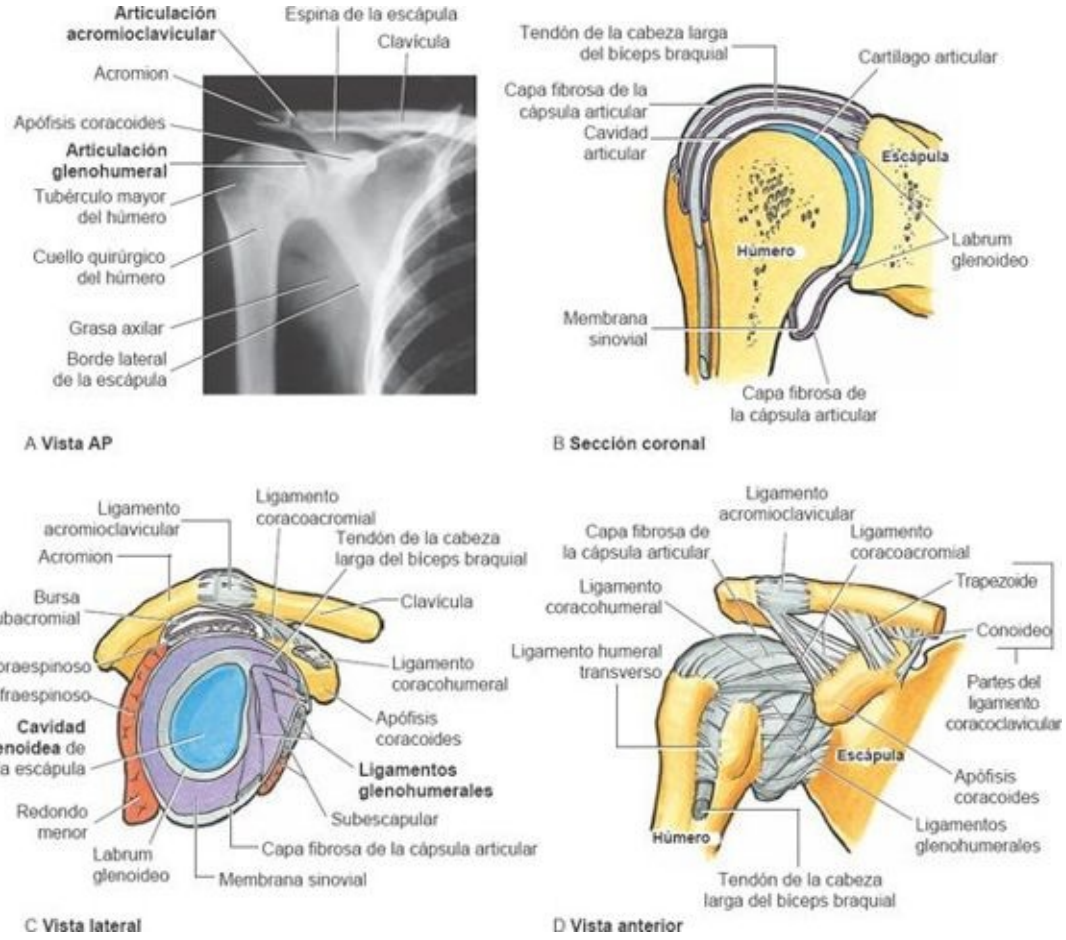


FIGURA 57-2 • Lesión del manguito de los rotadores. (**A**) Radiografía. (**B**) Sección coronal de la articulación acromioclavicular y de la articulación glenohumeral del hombro. (**C**) Vista lateral de la cavidad glenoidea. (**D**) Vista anterior de los ligamentos (de Moore K. L., Agur A. M., Dalley A. F. (2011). *Essential clinical anatomy* (4ª ed., p.478). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Se utilizan varias maniobras durante la exploración física para Definir procesos patológicos del hombro[13, 14]. La historia y el mecanismo de lesión son importantes. Además de las radiografías estándar, pueden utilizarse artrografías, tomografía computada (TC) o IRM. La exploración artroscópica bajo anestesia puede utilizarse para propósitos diagnósticos y la artroscopia quirúrgica puede realizarse para reparar los desgarros graves. Con frecuencia, se inicia por el tratamiento conservador con fármacos antiinflamatorios, inyecciones de corticosteroides y fisioterapia. Un período de reposo va seguido de un programa de ejercicios y rehabilitación individualizados para mejorar la fuerza, flexibilidad y resistencia. Después de la cirugía para desgarros del manguito de los rotadores, puede tardar entre 6 y 12 meses para que el sitio quirúrgico haya sanado[12, 13].

Lesiones de la rodilla

La rodilla es un sitio frecuente de lesión, en particular lesiones relacionadas con deportes en los cuales la rodilla es objeto de fuerzas de compresión y torsión anómalas. Estas fuerzas pueden provocar lesión de los meniscos, subluxación y luxación rotulianas y condromalacia. Las lesiones de la rodilla durante la edad adulta temprana y las lesiones de rodilla y cadera en personas de mediana edad incrementan de manera sustancial el riesgo de osteoartritis en la misma articulación en etapas ulteriores de la vida[12].

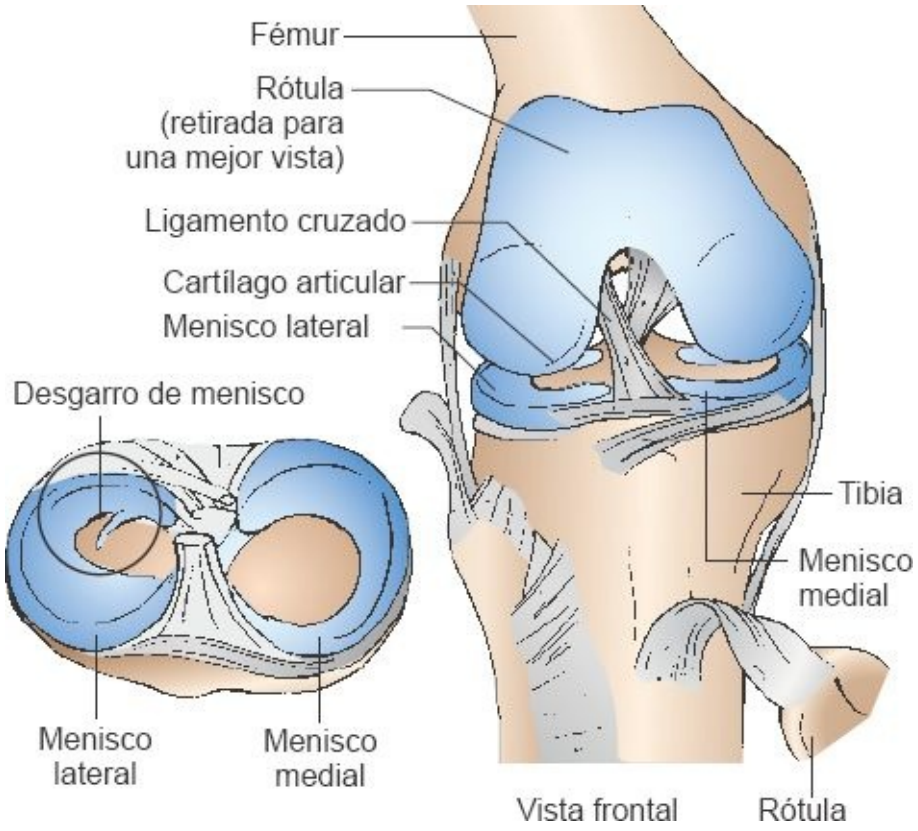


FIGURA 57-3 • La rodilla. Se muestran los meniscos lateral y medial (después de retirar la rótula para una mejor vista). El **recuadro** (abajo a la izquierda) muestra un desgarro de menisco.

Lesiones de meniscos. Los meniscos son placas en forma de C compuestas por fibrocartílago y que están superpuestas entre los cóndilos del fémur y la tibia. Cada rodilla tiene 2 meniscos, 1 lateral y 1 medial (figura 57-3). Los meniscos son más gruesos en su borde externo y se hacen más estrechos en los extremos libres en su borde interno. Están firmemente adheridos en sus extremos al área intercondílea de la tibia y reciben soporte de los ligamentos transversos y coronarios de la rodilla. Los meniscos tienen un papel importante en el soporte de peso y la absorción de *shocks*. También ayudan a estabilizar la rodilla mediante la profundización de la cuenca tibial y a mantener el fémur y la tibia en una posición adecuada. Además, el menisco asiste en la lubricación articular y funciona como una fuente de nutrición para cartílago articular en la rodilla.

Con frecuencia, la lesión de los meniscos ocurre como resultado de una lesión rotacional por un golpe directo a la rodilla o por un giro en pivote súbito o rápido, como en hockey, basquetbol o futbol. Es frecuente que se relacione con otras lesiones, como con la ruptura del ligamento cruzado anterior (LCA). El tipo y localización del desgarro del menisco se determinan

por la magnitud y dirección de la fuerza que actúa sobre la rodilla y la posición de la rodilla al momento de la lesión. Los desgarros de menisco pueden describirse por su apariencia (p. ej., en pico de perico, en asa de cubeta) o por su localización (p. ej., asta posterior y asta anterior)[9]. La rodilla lesionada se edematiza y se torna dolorosa, en especial con la hiperflexión y la hiperextensión. Un fragmento suelto puede provocar inestabilidad y trabado de la rodilla.

El diagnóstico se realiza mediante la exploración física y se confirma por IRM. Puede ser necesaria una radiografía regular para descartar osteoartritis[9]. El tratamiento inicial de las lesiones de meniscos puede ser conservador. La rodilla se coloca en un inmovilizador removible de rodilla. Pueden prescribirse ejercicios isométricos de cuádriceps. Por lo general, la actividad se restringe hasta que se recupere la movilidad completa. Puede realizarse una meniscectomía artroscópica cuando la rodilla se traba de manera recurrente o persistente, hay derrame recurrente o dolor discapacitante[9].

Se cuenta con evidencia de que la pérdida de la función de los meniscos se relaciona con deterioro progresivo de la función de la rodilla[9]. El cartílago articular dañado tiene una capacidad limitada para sanar debido a su naturaleza avascular y la movilización inadecuada de las células regeneradoras. Se han desarrollado procedimientos de reconstrucción de los meniscos para preservar dichas funciones antes de que se desarrollen cambios degenerativos importantes, lo cual evita el reemplazo articular total en etapas ulteriores de la vida.

Subluxación y luxaciones rotulianas. Las luxaciones y subluxaciones recurrentes de la rótula son lesiones frecuentes en adultos jóvenes[15]. Comprenden alrededor del 10% de todas las lesiones atléticas y son más frecuentes en mujeres. Los deportes como el ski o el tenis pueden provocar tensión sobre la rótula. Estos deportes implican la rotación externa del pie y la región inferior de la pierna con flexión de la rodilla, una posición que ejerce fuerzas rotatorias sobre la rodilla[15]. Las variaciones congénitas de la rodilla también son un factor predisponente.

Con frecuencia, hay una sensación de que la rótula «se sale» o protruye cuando ocurre la luxación[8]. Otras molestias incluyen que la rodilla no resiste, tumefacción, crepitación, rigidez y pérdida del rango de movimiento. El tratamiento puede ser difícil, pero los métodos no quirúrgicos se utilizan primero. Incluyen la inmovilización con la rodilla extendida, la colocación de férulas, la administración de fármacos antiinflamatorios y ejercicios

isométricos para fortalecimiento del cuádriceps. Con frecuencia, la intervención quirúrgica es necesaria y, por lo general, implica la reducción y fijación interna o la remoción[16].

Condromalacia. La condromalacia, o ablandamiento del cartílago articular, se observa con mayor frecuencia en la zona bajo la super-ficie de la rótula y es más frecuente en adultos jóvenes[18]. Puede ser consecuencia de la subluxación recurrente de la rótula o por el desgaste excesivo en actividades atléticas extenuantes. Es típico que las personas con este padecimiento se quejen de dolor, en particular al subir escaleras o sentarse con las rodillas flexionadas. En ocasiones, las personas presentan debilidad de la rodilla.

El diagnóstico de condromalacia rotuliana es difícil sin la utilización de IRM y artroplastia[17]. El tratamiento consiste en reposo, ejercicios isométricos y la aplicación de hielo después del ejercicio. Parte de la rótula puede retirarse mediante cirugía en los casos graves. En los casos más leves, la porción blanda se rasura con una sierra insertada a través de un artroscopio. El mantenimiento y reparación del cartílago articular es un proceso complejo. Los factores de crecimiento polipeptídicos que dirigen la división, diferenciación y migración celulares, así como la producción de matriz parecen tener un papel en la preservación y degradación de la matriz del cartílago articular.

Lesiones de cadera

La cadera es una articulación tipo esfera-cavidad en la cual la cabeza femoral se articula dentro del acetábulo[4]. La región proximal del fémur está compuesta por la cabeza, cuello y el trocánter mayor. La anatomía vascular de la cabeza femoral tiene importancia crítica en cualquier alteración de la cadera. Las fuentes principales del riego sanguíneo son los vasos intramedulares y las arterias retinaculares que emergen de las arterias femorales cicunflejas, ambas forman un trayecto desde la región intertrocantérica en dirección proximal para nutrir la cabeza femoral (figura 57-4). Las enfermedades o lesiones que comprometen la circulación pueden dañar la viabilidad de la cabeza femoral y provocar necrosis avascular u osteonecrosis. Los padecimientos de la cadera incluyen luxaciones y fracturas de la cadera.

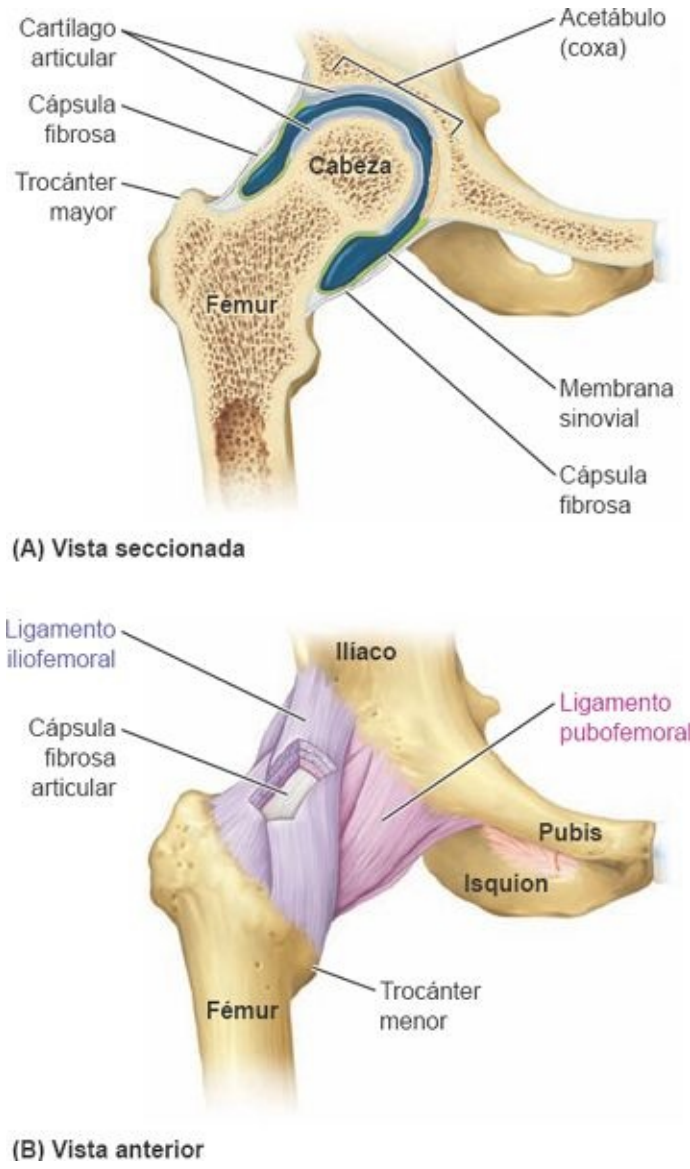


FIGURA 57.4 • Articulación de la cadera derecha. (**A**) Vista seccionada. (**B**) Vista anterior (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 218). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Luxaciones de cadera. Las luxaciones de la cadera son consecuencia de un traumatismo grave y, por lo general, tienen una dirección posterior[18]. Es frecuente que sean resultado de un golpe sobre la rodilla mientras la cadera y la rodilla se encuentran en posición flexionada[18]. Esta fuerza desplaza la cabeza femoral fuera del acetábulo en dirección posterior. Las luxaciones anteriores son menos frecuentes y es común que sean consecuencia de una fuerza sobre la rodilla con el muslo en abducción.

La luxación de cadera es una emergencia[8]. En la posición dislocada, se ejerce una gran tensión sobre el suministro sanguíneo de la cabeza femoral y

puede provocar necrosis avascular[19]. Para prevenir esta complicación, está indicada la reducción temprana[19]. Por lo general, el soporte de peso se encuentra limitado después de la reducción para evitar que vuelva a ocurrir una luxación y permitir que sane.

Fracturas de cadera. Las fracturas de cadera son un problema importante de salud pública en los países occidentales, en particular entre adultos de edad avanzada. Ocasiona hospitalización, discapacidad y pérdida de la independencia. La incidencia de las fracturas de cadera se incrementa con la edad. La incidencia también es mayor en mujeres caucásicas en comparación con las mujeres de otras etnias. Los factores de riesgo para las fracturas de cadera incluyen un índice de masa corporal (IMC) bajo, estructura corporal alta, consumo de benzodiacepinas, falta de ejercicio, lesiones previas de las extremidades inferiores, problemas visuales y confusión[7]. La osteoporosis y la osteopenia son un factor contribuyente importante.

La mayoría de las fracturas de cadera son consecuencia de caídas. En ocasiones, la persona puede fracturarse la cadera antes de caer y la fractura se ocasiona debido a una fuerza excesiva o de torsión sobre el fémur que se ha debilitado por osteoporosis o neoplasias. Las características de la caída (la dirección, el sitio de impacto y la respuesta de protección) y los factores ambientales son factores preponderantes que influyen sobre el riesgo de fractura de cadera por una caída.

Las fracturas de cadera se clasifican según la parte anatómica de la cadera donde ocurre la fractura. Por lo general, es una fractura de la región proximal del fémur. Las fracturas del cuello femoral se localizan en el área distal a la cabeza femoral pero proximal a los trocánteres mayor y menor, y se consideran intracapsulares debido a que se localizan dentro de la cápsula de la articulación de la cadera. Las fracturas intertrocantéricas ocurren en la región meta-fisaria entre los trocánteres mayor y menor. Las fracturas subtrocantéricas son aquellas que suceden justo debajo del trocánter menor. Las fractura del cuello femoral y las intertrocantéricas comprenden la mayoría de las fracturas de cadera y se presentan en proporciones semejantes[9].

La localización de la fractura de cadera es importante en términos de flujo sanguíneo en la cabeza femoral, la cual recibe su riego sanguíneo de vasos con un trayecto en dirección proximal ascendente hacia el cuello femoral (figura 57-4). Las fracturas subtrocantéricas e intertrocantéricas que suceden distales a estos vasos, por lo general, no afectan el riego sanguíneo de la cabeza femoral, mientras que las fracturas del cuello del fémur, en particular aquellas que implican un desplazamiento marcado, con frecuencia

interrumpen el suministro de sangre de la cabeza femoral y por ello se relacionan con una incidencia incrementada de complicaciones (necrosis avascular y falta de unión)[18].

La mayoría de las fracturas de cadera se diagnostica con base en los hallazgos clínicos y las radiografías estándar. Puede realizarse un rastreo óseo o IRM cuando la radiografía es negativa pero los hallazgos clínicos apoyan el diagnóstico de fractura de cadera. Con frecuencia ocurre necrosis avascular en los traumatismos de cadera, pero también puede presentarse sin traumatismos, por lo cual es necesario el diagnóstico con una IRM[9].

Las fracturas impactadas tienen un mejor pronóstico en términos de cura y con frecuencia se tratan con métodos no quirúrgicos o mediante fijación interna simple para proporcionar estabilidad. Las fracturas intracapsulares desplazadas en personas de edad avanzada, por lo general, se tratan mejor con reemplazo quirúrgico de cadera y movilización temprana. Las personas jóvenes y saludables se tratan mediante reducción de la fractura y fijación interna. Este método permite la preservación de la cabeza femoral, si es posible, de tal modo que no es necesaria una prótesis. Por lo general, las fracturas intertrocantéricas se tratan con reducción abierta y fijación interna. La falta de unión en este tipo de fractura es mucho menos frecuente que con las fracturas intracapsulares. Sin embargo, el soporte de peso se restringe durante 3 meses hasta que haya ocurrido la unión de la fractura.

Fracturas

Las fracturas, o discontinuidad del hueso, son el tipo más común de lesión ósea[18]. El hueso normal puede soportar fuerzas de compresión y cizallamiento considerables, y en menor grado, fuerzas de tensión. Las fracturas ocurren cuando se aplica mayor fuerza al hueso de la que es capaz de absorber. Clasificadas según su causa, las fracturas pueden dividirse en 3 categorías principales: fracturas causadas por lesión súbita, fracturas por fatiga o estrés y fracturas patológicas[18]. Las fracturas más frecuentes son aquellas consecuencias de una lesión súbita. La fuerza causante de la fractura puede ser directa, como una caída o un golpe, o indirecta, como una contracción muscular masiva o traumatismo transmitido a lo largo del hueso. Por ejemplo, la cabeza del radio o la clavícula pueden fracturarse por las fuerzas indirectas resultantes de una caída sobre la mano hiperextendida. Las fracturas por fatiga son resultado del desgaste repetido de un hueso. El dolor relacionado con las lesiones por desgaste excesivo de las extremidades inferiores, en especial el

dolor posteromedial tibial, es uno de los síntomas más frecuentes que presentan las personas con actividad física, como los corredores. Dichas fracturas en la tibia pueden confundirse con «dolor alrededor de la espinilla», un término inespecífico para el dolor en la pierna por desgaste excesivo al caminar y correr, debido a que es frecuente que no aparezcan en las radiografías simples hasta 2 semanas después del inicio de los síntomas.

Las fracturas patológicas ocurren en los huesos que ya se han debilitado por enfermedades o tumores. Las fracturas de este tipo pueden presentarse de manera espontánea con poco o ningún estrés. El estado patológico subyacente puede ser local, como en las infecciones, quistes o tumores, o generalizado, como en la osteoporosis, la enfermedad de Paget o las metástasis de cáncer[18].

Clasificación

Por lo general, las fracturas se clasifican según su localización, tipo y dirección o patrón de la línea de fractura (figura 57-5). Un hueso largo se divide en 3 partes: proximal, diáfisis y distal. Una fractura de hueso largo se describe en relación con su posición en el hueso. Se utilizan otras descripciones cuando la fractura afecta la cabeza o cuello del hueso, implica una articulación o se encuentra cerca de una prominencia, como un cóndilo o maléolo.

El tipo de fractura se determina por su comunicación con el ambiente externo, el grado de ruptura de la continuidad del hueso y las características de los fragmentos de la fractura. Una fractura puede clasificarse como abierta o cerrada. Cuando los fragmentos de hueso se rompen la piel, la fractura se denomina fractura *abierta* o *compuesta*[7]. Con frecuencia, las fracturas abiertas se complican con infecciones, osteomielitis, unión retardada o falta de unión. En una fractura cerrada, no hay comunicación fuera de la piel.

El grado de una fractura se describe en términos de una ruptura parcial o completa de la continuidad del hueso. Una *fractura en tallo verde*, la cual se observa en niños, es un ejemplo de una ruptura parcial de la continuidad del hueso y se parece a las vistas cuando se rompe una rama joven. Este tipo de ruptura ocurre debido a que los huesos de los niños, en especial hasta alrededor de los 10 años de edad, son más elásticos que los huesos de los adultos.

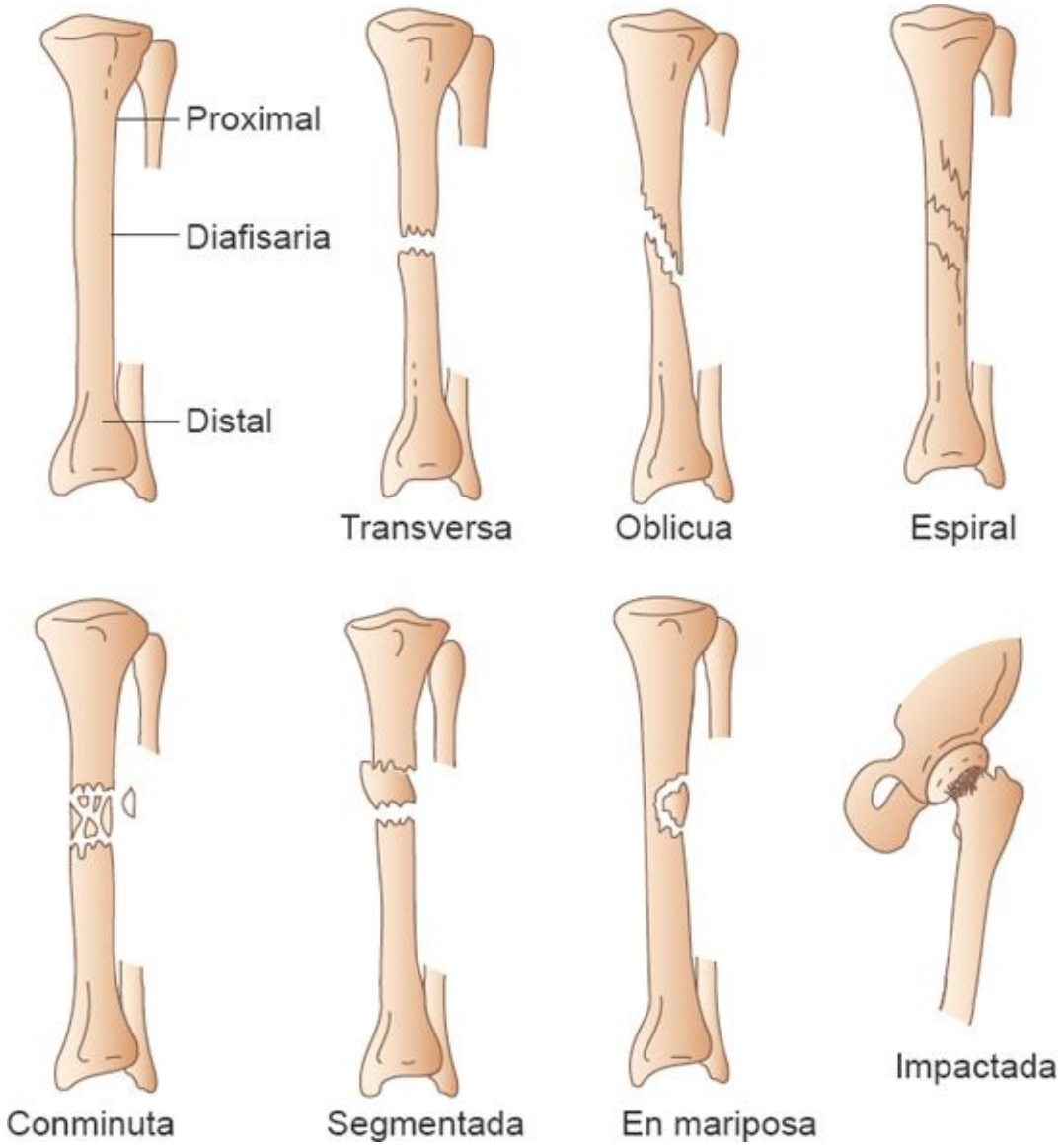


FIGURA 57-5 • clasificación de las fracturas. Las fracturas se clasifican según su localización (proximales, diafisaria/del cuerpo femoral o distales), la dirección de la línea de fractura (transversa, oblicua, espiral), y tipo (conminuta, segmentada, en mariposa, o impactada).

Las características o carácter de una fractura se determinan por sus fragmentos. Una *fractura conminuta* tiene más de 2 fragmentos. Una fractura por compresión, como ocurre en los cuerpos vertebrales, implica 2 huesos que se aplastan o estrujan juntos. Una fractura se denomina impactada cuando los fragmentos de la fractura se comprimen a presión entre sí. Es habitual que este tipo ocurra en el húmero, con frecuencia es menos grave y, en general, se trata sin cirugía.

La dirección del traumatismo o el mecanismo de lesión producen una cierta configuración o patrón de fractura. El patrón de una fractura indica la

naturaleza del traumatismo y proporciona información sobre el método más fácil para su reducción. La *reducción* es la restauración de un hueso fracturado a su posición anatómica normal. Las *fracturas transversas* se ocasionan por fuerzas angulares simples. El movimiento de torsión o momento (torque) provoca *fracturas espirales*. No es probable que las fracturas transversas se desplacen o pierdan su posición después de su reducción. Por otra parte, es frecuente que las fracturas espirales, oblicuas y conminutas sean inestables y puedan cambiar de posición después de la reducción.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de una fractura incluyen dolor, hipersensibilidad en el sitio de disrupción ósea, tumefacción, pérdida de la función, deformidad de la región afectada y movilidad anómala. La deformidad varía según el tipo de fuerza aplicada, el área de hueso afectada, el tipo de fractura producida y la fuerza y equilibrio de los músculos circundantes.

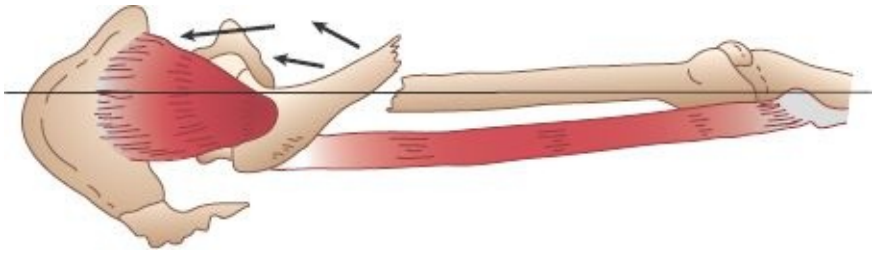


FIGURA 57.6 • Desplazamiento y cabalgamiento de los fragmentos de fractura de un hueso largo (fémur) provocados por espasmo muscular intenso.

En los huesos largos se observan 3 tipos de deformidad: angulación, acortamiento y rotación. Los fragmentos de una fractura demasiado angulada pueden sentirse en el sitio de fractura y, con frecuencia, empujan hacia la periferia contra los tejidos blandos y provocan un efecto de tienda de campaña en la piel. Las fuerzas de curvatura y la tensión desigual de los músculos ocasionan la angulación. El acortamiento de la extremidad ocurre debido a que los fragmentos óseos se deslizan y cabalgan entre sí debido a que los músculos tiran del eje largo de la extremidad (figura 57-6).

La deformidad rotacional ocurre cuando los fragmentos de fractura rotan fuera de su eje longitudinal normal; esto puede ser consecuencia de una tensión rotatoria producida por la fractura o por una tensión desigual por los músculos que están adheridos a los fragmentos de fractura. Puede sentirse una crepitación o un chirrido, ya que los fragmentos óseos se frotan entre sí. En caso de una fractura abierta, se observa sangrado a través de la herida donde el

hueso protruye. La pérdida de sangre por una fractura pélvica o múltiples fracturas de huesos largos puede provocar *shock* hipovolémico en una víctima traumatológica.

Poco después de ocurrida la fractura, la función nerviosa en el sitio de fractura puede perderse de manera temporal. El área puede tornarse entumecida y los músculos circundantes se vuelven flácidos. Esta situación se denomina *shock local*. Durante este período, el cual puede durar unos cuantos minutos o hasta media hora, los huesos fracturados pueden reducirse con poco o ningún dolor. Después de este breve período, el dolor regresa y con él ocurren espasmos y contracciones de los músculos circundantes.

Las complicaciones tempranas de las fracturas se relacionan con pérdida de la continuidad esquelética, lesión debida a los fragmentos óseos, presión por la tumefacción y hemorragia, afección de las fibras nerviosas o desarrollo de émbolos grasos. La extensión de las complicaciones tempranas depende de la gravedad de la fractura y del área afectada del cuerpo. Por ejemplo, los fragmentos óseos por una fractura de cráneo pueden ocasionar lesión del tejido cerebral o la fractura de múltiples costillas puede provocar tórax inestable e insuficiencia respiratoria. En el tórax inestable, la pared torácica del lado fracturado se vuelve inestable, ya que puede moverse en dirección opuesta mientras la persona respira (es decir, hacia dentro durante la inspiración y hacia fuera durante la espiración).

Diagnóstico

El diagnóstico es el primer paso en la atención de las fracturas y se basa en la historia y las manifestaciones clínicas. La evaluación radiológica se utiliza para confirmar el diagnóstico y para dirigir el tratamiento. La facilidad del diagnóstico varía según la localización y gravedad de la fractura. En el paciente traumatológico, la presencia de otras lesiones más graves pueden dificultar más el diagnóstico. Una historia detallada incluye el mecanismo, tiempo y lugar de la lesión; el primer reconocimiento de los síntomas y cualquier tratamiento iniciado. Una historia clínica completa es importante debido a que un retraso para buscar tratamiento o un período de soporte de peso sobre una fractura pueden provocar mayor daño o desplazamiento de la fractura.

La determinación de la gravedad de la lesión de tejidos blandos es un componente importante de la evaluación y del manejo de las fracturas cerradas. La respuesta de los tejidos blandos a una lesión contusa implica respuestas microvasculares e inflamatorias que producen hipoxia y acidosis de los tejidos localizados. Las incisiones realizadas a través de dicho tejido

afectado pueden provocar degradación de la herida e infecciones. Por lo tanto, el reconocimiento de los signos de lesión de tejidos blandos es la base para el manejo exitoso de las fracturas cerradas. La clasificación de Oestern y Tscherne puede utilizarse para clasificar la gravedad de las fracturas cerradas[20] (tabla 57-1). Este sistema continúa como el único sistema de clasificación publicado para la lesión de tejidos blandos relacionada con fracturas cerradas. Se asigna a las fracturas 1 de 4 grados, de 0 a 3. La presencia de abrasiones cutáneas profundas, contusión muscular, ampollas por fractura y tumefacción masiva de tejidos blandos sugiere la necesidad de métodos de fijación externa para limitar el daño ulterior de tejidos blandos y facilitar una recuperación rápida antes de la intervención quirúrgica.

TABLA 57-1 CLASIFICACIÓN DE OESTERN Y TSCHERNE PARA FRACTURAS CERRADAS

GRADO	LESIÓN DE TEJIDOS BLANDOS	LESIÓN ÓSEA
Grado 0	Daño mínimo de tejidos blandos Lesión indirecta de la extremidad	Patrón de fractura simple
Grado 1	Abrasión/contusión superficial	Patrón de fractura leve
Grado 2	Abrasión profunda con contusión de la piel o músculo Traumatismo directo de la extremidad	Patrón de fractura grave
Grado 3	Contusión o aplastamiento extenso de la piel Daño grave del músculo subyacente Avulsión subcutánea Puede encontrarse síndrome compartimental	Patrón de fractura grave

De Bucholz R. W., Heckman J. D. (2006). *Rockwood & Green's fractures in adults* (6ª ed., Vol. 1, p. 49). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Tratamiento

Son 3 los objetivos para el tratamiento de las fracturas: la reducción de la fractura, la inmovilización y la preservación y restauración de la función de la parte lesionada. Además, es importante prevenir complicaciones durante el manejo del tratamiento de la fractura. Los cuidados preventivos son los más importantes a seguir para evitar complicaciones por la fractura.

Reducción y fijación interna. Cuando los huesos se realinean para restaurar su estructura original se denomina reducción. Esto puede lograrse mediante manipulación cerrada o reducción quirúrgica (abierta). La manipulación cerrada utiliza métodos como la presión y tracción manuales. Las fracturas se mantienen en reducción gracias a dispositivos de fijación interna o externa.

Los beneficios de la fijación interna deben compararse contra sus riesgos relacionados. Las ventajas son la restauración precisa de la anatomía ósea y la movilización temprana con, por lo menos, soporte de peso parcial. Las principales desventajas son el riesgo incrementado de infección y el hecho de que la cura puede alterarse si no se utiliza una técnica de manera adecuada. La reducción quirúrgica implica la utilización de varios tipos de dispositivos para alcanzar la fijación interna de los fragmentos de fractura (figura 57-7).

Inmovilización y fijación externa. La inmovilización evita el movimiento de las partes lesionadas y es el único elemento más importante para obtener la unión de los fragmentos de fractura. La inmovilización puede lograrse con el empleo de dispositivos externos, como yesos, férulas, tracción o dispositivos de fijación externa; o a través de dispositivos de fijación interna insertados durante la reducción quirúrgica de la fractura.

Las *férulas* están hechas de diferentes materiales. Las férulas metálicas o aéreas pueden utilizarse durante el transporte al hospital como medida temporal hasta que la fractura se haya reducido y se haya instituido otra forma de inmovilización. Las férulas de yeso de París, que se moldean para ajustarse a la extremidad, funcionan bien. La ferulización debe realizarse si hay cualquier sospecha de fractura debido a que el movimiento del sitio fracturado puede provocar dolor, sangrado, mayor daño de tejidos blandos y compresión de los nervios o vasos sanguíneos. Si la fractura contiene fragmentos afilados, el movimiento puede ocasionar perforación de la piel y conversión de una fractura cerrada a una abierta. Cuando una férula se aplica a la extremidad, debe extenderse desde la articulación por encima del sitio de fractura hasta la articulación por debajo del mismo.

Los *yesos*, que están hechos de yeso o materiales sintéticos como fibra de vidrio, se utilizan con frecuencia para inmovilizar fracturas de las extremidades. Es común que se apliquen con una articulación en flexión parcial para prevenir la rotación de los fragmentos de fractura. Sin esta flexión, la extremidad, que es en esencia un cilindro, tiende a rotar dentro de la estructura cilíndrica del yeso. Puede utilizarse un cabestrillo después de retirar el yeso o en lugar de éste, como en las fracturas tibiales por estrés. La aplicación de un yeso conlleva el riesgo de alterar la circulación de la extremidad debido a compresión de los vasos sanguíneos. Un yeso aplicado después de una fractura puede no ser lo suficientemente grande para acomodar la tumefacción que ocurre de manera inevitable durante las horas siguientes. Después de aplicado el yeso, debe observarse la circulación periférica con cuidado hasta que haya pasado el peligro. Si la circulación se torna

inadecuada, las partes expuestas en el extremo distal del yeso (es decir, los ortejos con un yeso en la pierna y los dedos con un yeso en el brazo), por lo general, se vuelven cianóticos o pálidos y fríos. Al inicio puede aumentar el dolor y seguirse de parestesias (es decir, sensaciones anómalas o de hormigueo) o anestesia, ya que las neuronas que inervan el área se afectan. Hay una disminución de la amplitud o ausencia del pulso en las áreas donde pueden palparse las arterias. El tiempo de llenado capilar, el cual se valora al aplicar presión sobre el lecho ungueal y observar la velocidad de retorno sanguíneo, se prolonga a más de 3 s. Los signos de circulación alterada exigen medidas inmediatas, como la abertura del yeso, para restaurar la circulación y prevenir daño permanente de la extremidad. Una extremidad enyesada debe elevarse por arriba del nivel del corazón durante las primeras 24 h para minimizar la hinchazón.

La *tracción* es otro método para alcanzar la inmovilidad, mantener la alineación de los extremos óseos y mantener la reducción, en particular si la fractura es inestable o conminuta. La tracción es una fuerza de estiramiento aplicada a una extremidad o a una región del cuerpo mientras una contrafuerza, o contratracción, tira en la dirección opuesta. Los 5 objetivos del tratamiento de tracción son corregir y mantener la alineación esquelética de los huesos o articulaciones completos; reducir la presión sobre la superficie articular; corregir, disminuir o prevenir deformidades como contracturas y luxaciones; reducir el espasmo muscular; e inmovilizar el sitio de fractura para promover la cura. La tracción puede utilizarse como medida temporal antes de la cirugía o como método terapéutico primario. Hay 3 tipos de tracción: tracción manual, tracción cutánea y tracción esquelética. La *tracción manual* consiste en un estiramiento firme y estable ejercido con las manos. Es una medida temporal utilizada para manipular una fractura durante la reducción cerrada, para soporte de una lesión cervical durante el transporte cuando se sospecha una fractura de columna vertebral, o para reducción de una articulación luxada. La *tracción cutánea* es una fuerza de estiramiento aplicada en la piel y los tejidos blandos. Se logra mediante vendajes de espuma o apósitos adhesivos asegurados a la parte lesionada. La tracción esquelética es una fuerza de estiramiento aplicada directamente en el hueso. Se insertan clavos, alambres o tenazas a través de la piel y tejido subcutáneo hacia el hueso distal al sitio de fractura. La tracción esquelética proporciona un estiramiento excelente y puede utilizarse durante largos períodos con grandes cantidades de peso. Con frecuencia se utiliza para fracturas de fémur, húmero y columna cervical (p. ej., tenazas de Crutchfield aplicadas en el cráneo).

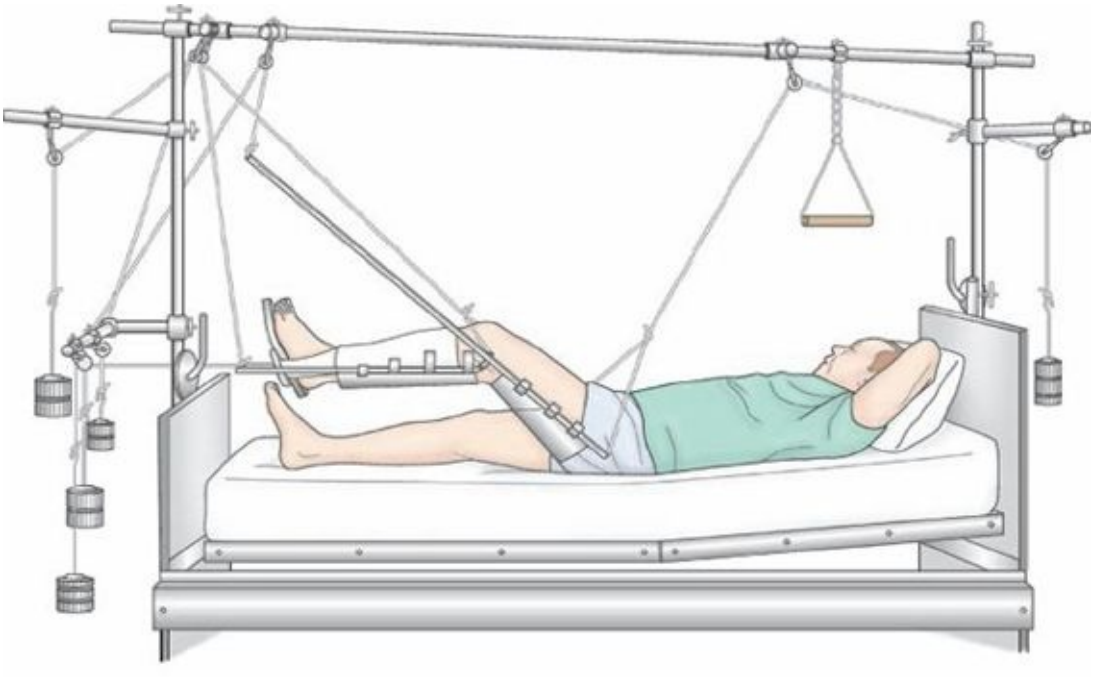


FIGURA 57-7 • Tracción esquelética con suspensión equilibrada mediante férula de Thomas para extremidad inferior. El paciente puede moverse en dirección vertical mientras se mantiene la línea resultante de tensión (de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols., (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 2033). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Con los *dispositivos de fijación externa*, se insertan clavos o tornillos directamente en el hueso por encima y por debajo del sitio de fractura. Se aseguran a un marco metálico y se ajustan para alinear la fractura. Este método terapéutico se utiliza, principalmente, en fracturas abiertas, infecciones como osteomielitis o artritis séptica, fracturas cerradas inestables y alargamiento de extremidades.

Sistemas de alargamiento (elongación) de extremidades. Los sistemas de alargamiento de extremidades, como el fijador externo de Ilizarov (figura 57-8), se utilizan para alargar o engrosar huesos, corregir defectos angulares o rotacionales, o inmovilizar fracturas[20]. El aparato se aplica con una técnica quirúrgica, la cual consiste en una osteotomía percutánea que preserva los tejidos periósticos y endósticos. Se acopla un aparato externo circular en el hueso mediante alambres de Kirschner tensados[21]. El estiramiento continuo activa la regeneración de hueso, tejidos blandos, nervios y vasos sanguíneos. El hueso formado llena los defectos postraumáticos y elimina la necesidad de injertos óseos. El aparato se deja hasta alcanzar la longitud deseada y la consolidación esté completa.

Preservación y restauración de la función. Durante el período de inmovilización requerida para la cicatrización de la fractura, los músculos tienden a atrofiarse debido a la falta de empleo. Las articulaciones se vuelven rígidas conforme los músculos y tendones se contraen y acortan. El grado de atrofia muscular y de rigidez articular depende de diversos factores. En adultos, el grado de atrofia y de rigidez muscular tiene una relación directa con la duración de la inmovilización, en que períodos más prolongados de inmovilidad provocan mayor rigidez. Los niños tienen una tendencia natural a moverse por sí mismos y este movimiento mantiene la función muscular y articular. Por lo general, tienen menos atrofia y se recuperan más rápido después de retirar el dispositivo de inmovilización. La lesión de tejidos blandos relacionada, las infecciones y las enfermedades articulares preexistentes incrementan el riesgo de rigidez. Aunque las extremidades se inmovilizan en una posición funcional, los yesos se retiran tan pronto como ha ocurrido la cicatrización de la fractura con objeto de evitar la rigidez articular.



FIGURA 57-8 • Dispositivo de fijación externa. Se insertan clavos dentro del hueso. La fractura se reduce y alinea para luego estabilizarse al sujetar los clavos a un marco portátil rígido. El dispositivo facilita el tratamiento del daño de los tejidos blandos en fracturas complejas (de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing*. (12ª ed., p. 2031). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los ejercicios diseñados para preservar la función, mantener la fuerza muscular y disminuir la rigidez articular de las extremidades afectadas y sanas deben iniciarse con prontitud. Se llevan a cabo ejercicios de rango de movimiento activo, en los cuales la persona mueve la extremidad, en las extremidades sanas y ejercicios isométricos o de tensión muscular en las extremidades afectadas. En algunos casos, se aplica un estimulador muscular eléctrico directamente sobre la piel para estimular la contracción isométrica de

los músculos como un medio para prevenir la atrofia por desuso.

Cicatrización ósea

La cicatrización ósea ocurre en una manera similar a la cicatrización de los tejidos blandos. Sin embargo, es un proceso complejo y toma más tiempo. Aunque el mecanismo exacto de la cicatrización ósea está abierto a controversia, se han identificado cuatro etapas del proceso de cicatrización:

1. Formación de un hematoma.
2. Fase inflamatoria.
3. Fase de reparación.
4. Fase de remodelación[18].

El grado de respuesta durante cada una de estas etapas se encuentra en proporción directa con la extensión del traumatismo.

La primera etapa, la formación del hematoma, ocurre durante el primer a segundo día después de la fractura. Se desarrolla por la ruptura de los vasos sanguíneos en el periostio y los músculos, y tejidos blandos adyacentes. La disrupción de los vasos sanguíneos también ocasiona la muerte de las células óseas en el sitio de fractura. En los siguientes 2 a 5 días, la hemorragia forma un coágulo sanguíneo grande. La segunda fase se denomina inflamatoria y se caracteriza por neovascularización, la cual comienza en la periferia del coágulo de sangre[18]. Al final de la primera semana, la mayor parte del coágulo se organiza gracias a la invasión de los vasos sanguíneos y a la fibrosis temprana. Como resultado de la formación del hematoma, los factores de coagulación permanecen en el área lesionada para iniciar la formación de una red de fibrina, la cual funciona como un armazón para el crecimiento interno de fibroblastos y nuevos brotes capilares. Las espículas óseas entretejidas comienzan a aparecer alrededor del coágulo y los ostetoblastos comienzan a sintetizar hueso[18]. Hay tejido de granulación en formación y esto se conoce como el inicio del callo[18]. La fase de reparación sigue a la fase inflamatoria y permite la formación continuada del callo de cartílago y de hueso reticular cerca del sitio de fractura[18]. La fase final es de remodelación, la cual brinda tiempo a la corteza para reestablecerse. Las funciones osteoclásticas y osteoblásticas continúan a una velocidad rápida hasta que el sitio de fractura sana y se reconstruye el hueso[18].

Tiempo de recuperación. El tiempo de recuperación depende del sitio de fractura, la condición de los fragmentos de la fractura, la formación del

hematoma y otros factores locales y del huésped. En general, las fracturas de huesos largos, las fracturas desplazadas y las fracturas con menor área de superficie sanan con mayor lentitud. Por lo general, la función regresa en un lapso de 6 meses después de que la unión se completa. Sin embargo, el retorno a la función completa puede tardar más. Es común que las fracturas por estrés requieran menos tiempo para sanar, por lo general, 2 a 4 semanas, tiempo durante el cual es necesario disminuir la actividad y proteger el área.

La unión de una fractura ha ocurrido cuando la fractura es lo suficientemente sólida para soportar las fuerzas normales y es seguro clínica y radiológicamente retirar la fijación externa. En niños, por lo general, las fracturas sanan con mayor rapidez que en adultos. La velocidad incrementada de recuperación entre niños en comparación con los adultos puede relacionarse con la mayor celularidad y vascularidad del periostio infantil.

Los factores que influyen sobre la cicatrización ósea son específicos de cada persona, el tipo de lesión experimentada y factores locales que afectan la recuperación. Los factores individuales que pueden retrasar la recuperación ósea son la edad del paciente; el consumo actual de medicamentos; enfermedades debilitantes, como diabetes y artritis reumatoide; el grado de inmunocompetencia, el estrés local alrededor del sitio de fractura; problemas circulatorios y alteraciones de la coagulación; y mala nutrición.

Cicatrización alterada

Diversos factores pueden contribuir a la alteración de la cicatrización ósea, incluida la naturaleza y extensión de la lesión, la salud de la persona con la fractura y su respuesta a la lesión, lo adecuado del tratamiento inicial y los factores farmacológicos. Para los defectos de huesos largos causados por traumatismos o tumores, la regeneración ósea puede requerir reforzamiento.

La *unión defectuosa* es la cicatrización con deformidad, angulación o rotación que es visible en las radiografías simples. El tratamiento temprano y agresivo, en especial de la mano, puede prevenir la unión defectuosa y producir una alineación y un regreso de la función más temprana. La unión defectuosa es consecuencia de la reducción o alineación inadecuadas de la fractura. La *unión retrasada* es el fallo de una fractura para unirse en un lapso de tiempo normal (p. ej., 20 semanas para una fractura en la tibia o fémur en un adulto)[21]. Las fracturas intraarticulares (es decir, aquellas que atraviesan una articulación) pueden sanar con mayor lentitud y con el tiempo pueden producir artritis. La *falta de unión* es el fallo para producir unión y cese de los procesos de reparación ósea[21]. Se observa con mayor frecuencia en la tibia, en

especial con fracturas abiertas o lesiones por aplastamiento. Se caracteriza por movilidad del sitio de fractura y dolor al cargar peso. Puede ocurrir atrofia muscular y pérdida del rango de movimiento. De manera usual, la falta de unión se establece 6 a 12 meses después del momento de la fractura. Las complicaciones de la cicatrización ósea se resumen en la tabla 57-2.

Los métodos de tratamiento para la cicatrización ósea alterada comprenden intervenciones quirúrgicas, incluidos injertos óseos, ferulización, fijación externa o estimulación eléctrica de los extremos óseos. El tratamiento para la unión retardada consiste en determinar y corregir la causa del retraso. Se piensa que la estimulación eléctrica estimula a los osteoblastos para que formen una red de hueso. Se dispone de 3 tipos de estimuladores de crecimiento óseo comerciales: un modelo no invasivo, el cual se coloca por fuera del yeso; un modelo semi no invasivo, en el cual se insertan clavos alrededor del sitio de fractura; y un tipo implantable por completo, en el cual se inserta una espiral catódica alrededor del hueso en el sitio de fractura y se opera mediante una batería implantada bajo la piel. El método de Ilizarov para fijación externa circular se utiliza para tratar la falta de unión, en especial aquella donde hay infección.

Complicaciones de las fracturas y de otras lesiones musculoesqueléticas

Las complicaciones de las fracturas y otras lesiones ortopédicas se relacionan con pérdida de la continuidad esquelética, lesiones por fragmentos óseos, presión por la tumefacción y la hemorragia (p. ej., ampollas por fractura y síndrome compartimental), afección de fibras nerviosas (p. ej., síndrome de dolor regional complejo [SDRC]), o desarrollo de tromboembolia venosa y síndrome por embolia grasa (SEG).

Ampollas por fractura

Las ampollas por fracturas son bulas y ampollas cutáneas que representan áreas de necrosis epidérmica con separación de la epidermis de la dermis subyacente debida a líquido de edema. Ocurren cuando la presión intracompartimental es demasiado elevada para aliviarse con medios normales. Se observan en lesiones por torsión más graves (p. ej., accidentes por automóvil y caídas de altura), pero también pueden ocurrir después de manipulación articular excesiva, posición en pendiente y aplicación de calor, o por enfermedad vascular periférica. Pueden ser solitarias, múltiples o masivas

dependiendo de la extensión de la lesión. La mayoría de las ampollas por fracturas suceden en el tobillo, el codo, el pie, la rodilla o áreas donde hay poco tejido blando entre el hueso y la piel. La prevención de las ampollas por fractura es importante debido a que son un riesgo adicional para infecciones. También constituyen un signo de advertencia de síndrome compartimental.

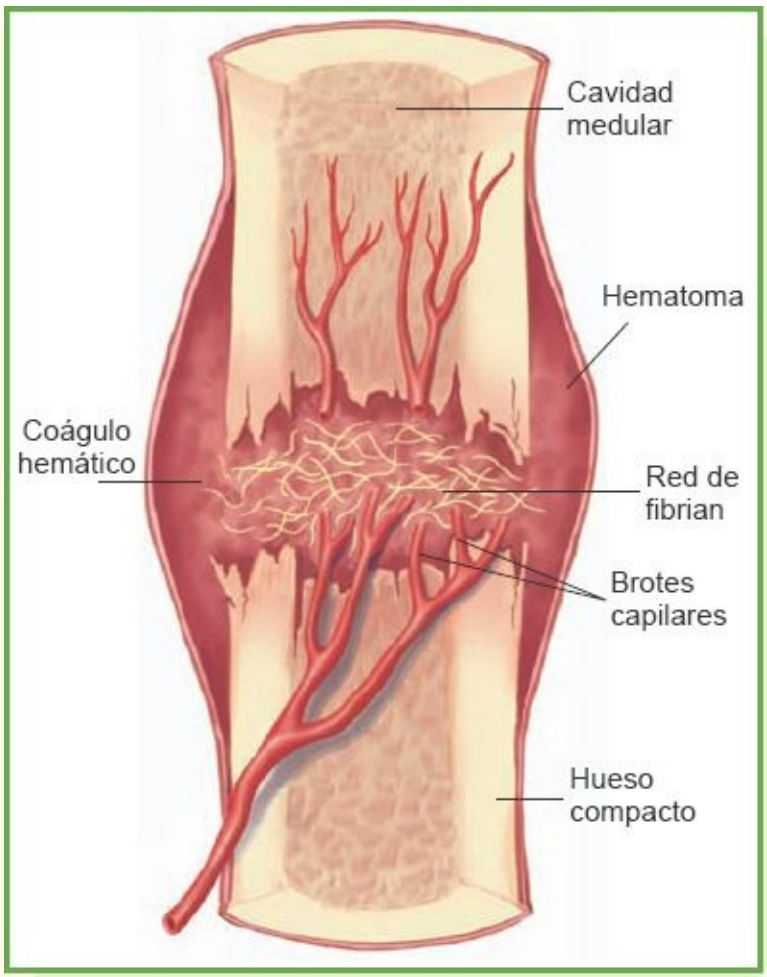
Comprensión

Cicatrización ósea

Una fractura, es decir, cualquier ruptura de hueso, presenta un proceso de recuperación para restablecer la continuidad del hueso y su fuerza. La reparación de las fracturas simples se divide de manera frecuente en cuatro fases: (1) formación de hematoma, (2) inflamación, (3) fase de reparación y (4) remodelación.

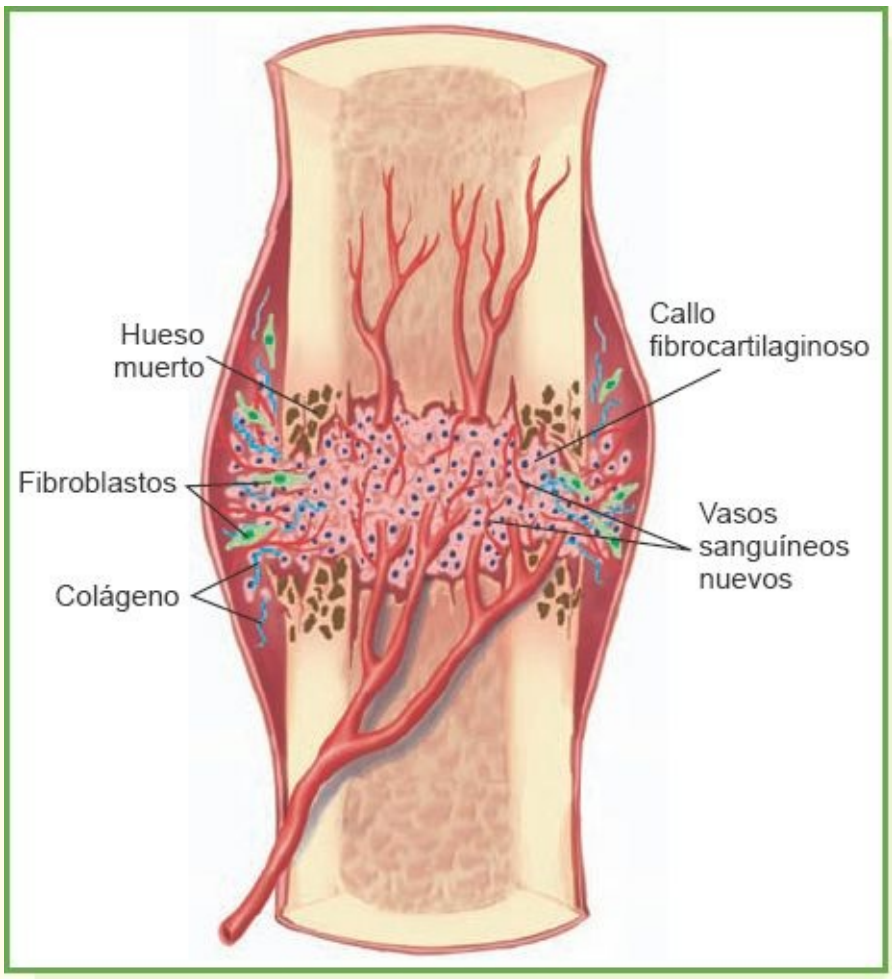
Formación de Hematoma

Cuando un hueso se rompe, los vasos sanguíneos dentro del mismo y en los tejidos circundantes se desgarran y sangran alrededor de los fragmentos del hueso fracturado, lo cual forma un coágulo sanguíneo o hematoma. El hematoma facilita la formación de la red de fibrina que sella el sitio de fractura y sirve como un armazón para el influjo de las células inflamatorias, el crecimiento interno de los fibroblastos y el desarrollo de nuevos brotes capilares (vasos). También es el origen de moléculas de señalización que inician los accidentes celulares críticos para el proceso de cicatrización.



Formación del callo fibrocartilaginoso

Conforme los nuevos capilares infiltran el hematoma en el sitio de fractura, éste se torna organizado en una forma de tejido de granulación, llamado procallo. Los fibroblastos provenientes del periostio, endostio y de la médula ósea roja proliferan e invaden el procallo. Los fibroblastos producen un puente de callo blando fibrocartilaginoso que conecta los fragmentos de hueso. Pese a que este tejido de reparación usualmente alcanza crecimiento máximo al final de la segunda o tercera semana, no tiene la fuerza suficiente para soportar peso.



Formación del callo óseo

La osificación representa la conversión del fibrocartílago en callo óseo. En áreas cercanas al tejido óseo bien vascularizado, las células osteogénicas se desarrollan en osteoblastos o células constructoras de hueso, las cuales producen trabéculas de hueso esponjoso. Los osteoblastos de nueva formación depositan hueso primero en la superficie externa del hueso a cierta distancia del sitio de fractura. La formación de hueso progresa hacia el sitio de fractura hasta que una nueva funda ósea cubre el callo fibrocartilaginoso. Con el tiempo, el fibrocartílago se convierte en hueso esponjoso y el callo se denomina ahora como callo óseo. De manera gradual, el callo óseo se calcifica y se reemplaza por hueso maduro. La formación del callo óseo comienza 3 a 4 semanas después de la lesión y continúa hasta que se forma una unión ósea firme meses después.



Remodelación

Durante la remodelación del callo óseo, las porciones muertas del hueso se eliminan de manera gradual por los osteoclastos. El hueso compacto reemplaza al hueso esponjoso alrededor de la periferia de la fractura y hay reorganización de hueso mineralizado a lo largo de las líneas de estrés mecánico. Durante este período, el material excesivo en el exterior de la diáfisis y dentro de la cavidad medular se elimina, y se acumula hueso compacto para reconstruir la diáfisis. La estructura final del área remodelada se parece al hueso original sin fractura; sin embargo, puede permanecer un área engrosada en la superficie del hueso como evidencia de una fractura curada

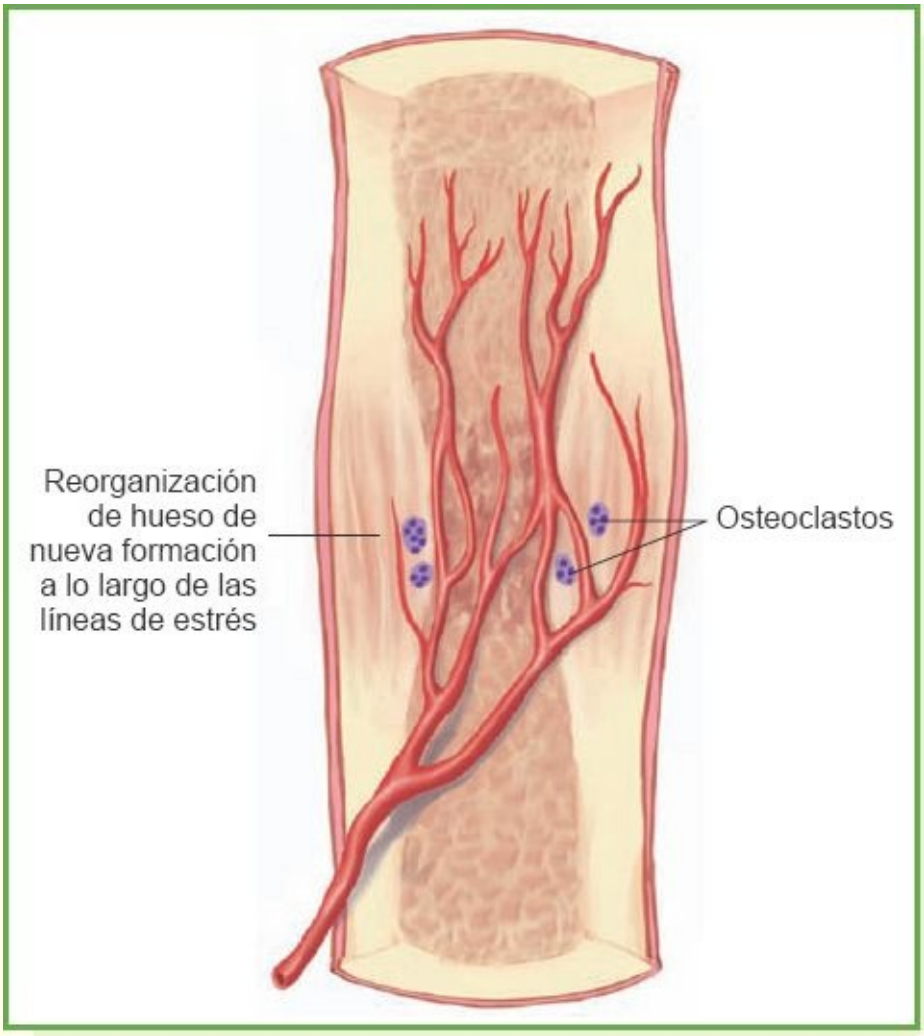

Reorganización de hueso de nueva formación a lo largo de las líneas de estrés
Osteoclastos

TABLA 57-2 COMPLICACIONES DE LA CICATRIZACIÓN DE LAS FRACTURAS

COMPLICATION	MANIFESTATIONS	CONTRIBUTING FACTORS
Unión retardada	Fallo de la fractura para sanar dentro de un lapso predicho determinado por radiografía	Fractura grande desplazada Inmovilización inadecuada Hematoma grande Infección en el sitio de fractura Pérdida excesiva de hueso Circulación inadecuada
Unión defectuosa	Deformidad del sitio de fractura	Reducción inadecuada
	Deformidad o angulación en la radiografía	Mal alineamiento de la fractura al momento de la inmovilización
Falta de unión	Fallo del hueso para sanar antes de que se detenga el proceso de reparación ósea	Reducción adecuada
	Evidencia radiográfica	Movilidad en el sitio de fractura
	Movimiento en el sitio de fractura	Trauma severo
	Dolor al soporte de peso	Fragmento de separación de hueso Tejido blando entre los fragmentos óseos Infección Extensa pérdida de hueso Circulación inadecuada Malignidad Necrosis ósea Incumplimento de restricciones

Síndrome compartimental

El síndrome compartimental se ha descrito como una situación de presión incrementada dentro de un espacio limitado (p. ej., compartimientos abdominal y de extremidades) que comprometen la circulación y la función de los tejidos en ese espacio. El síndrome compartimental abdominal altera la hemodinámica cardiovascular, la mecánica respiratoria y la función renal. El contenido de este capítulo se limita a los síndromes compartimentales de extremidades.

Etiología y patogenia. Los músculos y nervios de una extremidad se encuentran contenidos en una fascia inelástica resistente con frecuencia denominada *compartimento muscular* (figura 57-9). Si la presión en el compartimento es lo suficiente elevada, se compromete la circulación del tejido, lo que provoca la muerte de las células nerviosas y musculares. Puede ocurrir pérdida permanente de la función. La cantidad de presión requerida para producir un síndrome compartimental depende de numerosos factores, incluidos la duración de la presión incrementada, la tasa metabólica de los tejidos, el tono vascular y la presión arterial local. Se requiere menor presión

tisular para detener la circulación cuando además hay hipotensión o vasoconstricción. Las presiones intracompartimentales mayores de 30 mm Hg (la normal es de alrededor de 0 a 8 mm Hg) se consideran suficientes para alterar el flujo sanguíneo capilar[22].

El síndrome compartimental puede ser consecuencia de la disminución del tamaño compartimental, de un incremento del volumen de su contenido o una combinación de estos 2 factores. Entre las causas de disminución del tamaño del compartimento se encuentran los vendajes compresivos y los yesos, el cierre de defectos de la fascia y las quemaduras. En personas con quemaduras circunferenciales de tercer grado, las escaras inelásticas y constrictivas disminuyen el tamaño de los compartimentos subyacentes.

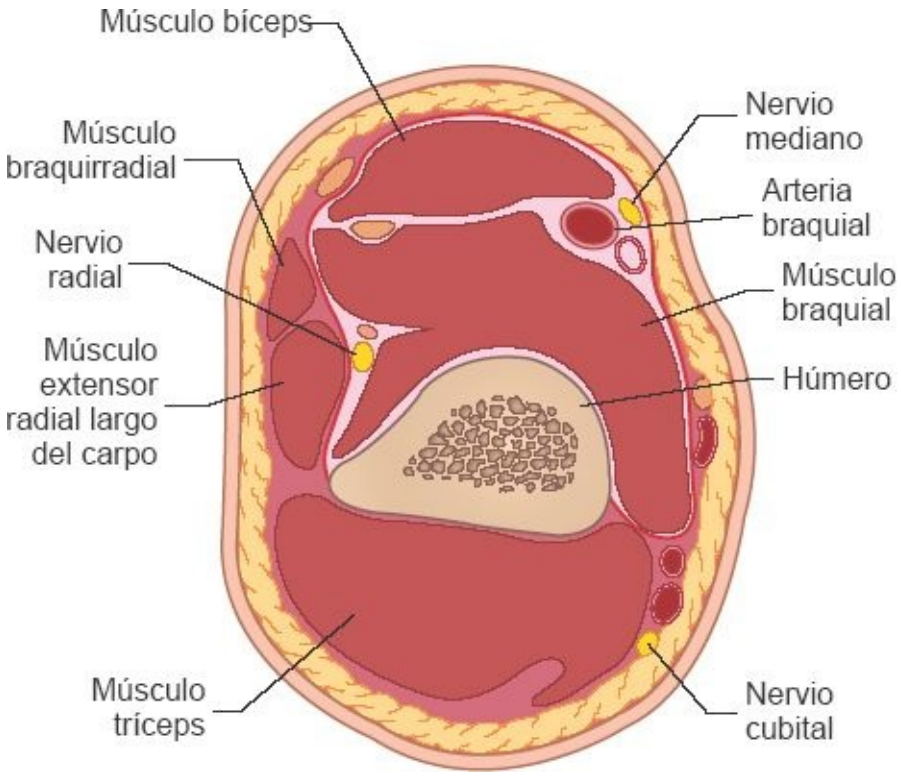


FIGURA 57-9 • El compartimento muscular proximal del brazo, que muestra la localización de la fascia, los músculos, nervios y vasos sanguíneos.

El incremento del volumen del compartimento puede ser consecuencia de traumatismos, tumefacción, lesión vascular y sangrado, y obstrucción venosa. Una de las causas más importantes de síndrome compartimental es el sangrado y el edema causados por fracturas y cirugía ósea. Las contusiones y las lesiones de tejidos blandos también son causas frecuentes de síndrome compartimental. El incremento del volumen compartimental también puede ser

resultado de sucesos isquémicos, como oclusión arterial, que tienen la duración suficiente para producir daño capilar, lo que se traduce en aumento de la permeabilidad capilar y edema. La infiltración de líquidos intravenosos o el sangrado por una punción arterial también pueden producir isquemia compartimental y edematización posisquémica. Durante un coma sin atención provocado por sobredosis de fármacos o intoxicación por monóxido de carbono, se originan presiones elevadas en el compartimiento cuando se comprime una extremidad por el peso de la cabeza o torso sobre ella.

El síndrome compartimental puede ser agudo o crónico. El síndrome compartimental agudo puede ocurrir después de una fractura o una lesión por aplastamiento, cuando la tumefacción excesiva alrededor del sitio de lesión provoca un incremento de la presión en un compartimento cerrado. Este aumento de la presión se debe a la fascia, la cual cubre y separa los músculos, y es inelástica e incapaz de elongarse y compensar la tumefacción extrema. El síndrome compartimental crónico puede desarrollarse por el ejercicio en corredores de largas distancias y otras situaciones implicadas con un cambio importante del nivel de actividad. El síndrome compartimental por actividad física es un incremento del tamaño del compartimento y de la presión intramuscular durante el ejercicio que provoca isquemia, dolor y, en raras ocasiones, síntomas y signos neurológicos.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. El síntoma característico de un síndrome compartimental agudo es el dolor intenso fuera de proporción con la lesión original o con los hallazgos físicos. La compresión nerviosa puede ocasionar cambios en la sensación (p. ej., parestesias como ardor, hormigueo o pérdida de la sensibilidad), reflejos disminuidos y, con el tiempo, pérdida de la función motora. Por lo general, estos síntomas comienzan con rapidez después de una lesión, pero también pueden ocurrir en unos cuantos días.

Debido a que la necrosis muscular puede suceder con rapidez, cualquier persona en riesgo de síndrome compartimental requiere vigilancia estrecha. La evaluación debe incluir una valoración de dolor, exploración de la función sensitiva (es decir, tacto superficial y discriminación entre 2 puntos) y de la función motora (es decir, movimiento y fuerza muscular), así como pruebas de estiramiento pasivo y palpación de los compartimentos musculares. Con frecuencia, los pulsos periféricos son normales en presencia de síndrome compartimental debido a que las arterias principales se localizan por fuera de los compartimentos musculares. Pese a que el edema puede dificultar la palpación del pulso, en raras ocasiones la presión incrementada del compartimento es suficiente para ocluir el flujo en una arteria principal. Por lo

general, los métodos Doppler confirman la existencia de un pulso. La medición directa de la presión del tejido puede obtenerse mediante una aguja o catéter de mecha insertado en el compartimento muscular[21]. Este método tiene utilidad particular en personas que no responden y en aquellos con déficits nerviosos.

Tratamiento El tratamiento consiste en la reducción de las presiones compartimentales. Esto consiste en la abertura del yeso o la remoción de vendajes restrictivos. Con frecuencia, estos procedimientos son suficientes para aliviar la mayoría de la presión subyacente y los síntomas. La elevación de la extremidad sobre almohadas puede ayudar a disminuir el edema. Sin embargo, la elevación excesiva debe evitarse debido a que los efectos de la gravedad pueden disminuir la presión arterial en la extremidad, lo que disminuye la perfusión del compartimento. En ocasiones, puede ser necesaria una fasciotomía para aliviar la presión en una situación aguda. Durante este procedimiento, se realiza una incisión longitudinal en la fascia y se separa de tal modo que el volumen del compartimento pueda expandirse y pueda restablecerse el flujo sanguíneo. Debido a los problemas potenciales con la infección y cierre de la herida, este procedimiento, por lo general, se realiza como último recurso.

Síndrome de dolor regional complejo

El SDRC, antes conocido como *distrofia simpática refleja* y *causalgia*, representa las complicaciones de las lesiones musculoesqueléticas sobre los tejidos blandos[23]. La molestia clásica es dolor que parece fuera de proporción respecto a la lesión, sudoración incrementada e inestabilidad vasomotora.

El dolor, que es el síntoma prominente del padecimiento, se describe como grave, sordo o quemante. Por lo general, su intensidad aumenta con el movimiento y con los estímulos nocivos. La causa fisiopatológica del dolor no se ha aclarado, pero se piensa que tiene un componente del sistema nervioso simpático. Pueden ocurrir desgaste muscular, adelgazamiento y brillo cutáneos y anomalías de las uñas y huesos. La disminución de la fuerza muscular y el descuido pueden provocar contracturas y osteoporosis. El tratamiento se enfoca en el manejo del dolor y en la prevención de discapacidad con posible analgesia continua por infusión epidural[23].

Tromboembolia

Debido a la inactividad y restricciones en el soporte de peso, la persona con una fractura en una extremidad inferior se encuentra en riesgo de desarrollar

alteraciones tromboembólicas venosas, las cuales incluyen embolia pulmonar y trombosis venosa profunda[24]. La embolia pulmonar fatal tiene una tasa de ocurrencia del 1% al 7% durante los 3 meses posteriores a una cirugía para fractura de cadera y es una causa principal de muerte[25]. La profilaxis anticoagulante con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular es efectiva y segura para personas con fracturas o traumatismos[24].

La mayoría de las tromboembolias venosas sintomáticas con admisión hospitalaria ocurren por lo menos 2 meses después del alta del hospital. La ultrasonografía venosa Doppler es una prueba aceptada para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda de extremidad inferior. Puede utilizarse un rastreo pulmonar en el diagnóstico de émbolos pulmonares, pero puede no diferenciar entre trombos y émbolos grasos, en especial en un individuo con una fractura de hueso largo.

Síndrome por embolia grasa

El SEG se refiere a múltiples manifestaciones que ponen en riesgo la vida resultantes de la presencia de gotas de grasa en vasos sanguíneos pequeños de los pulmones, riñones, cerebro y otros órganos después de una fractura de hueso largo o de pelvis[21]. Se piensa que los émbolos grasos se liberan de la médula ósea o del tejido adiposo en el sitio de fractura hacia el sistema venoso a través de las venas desgarradas.

Patogenia. El proceso fisiopatológico de SEG es poco claro. La formación de émbolos grasos implica la presencia de émbolos de grasa en la circulación, y SEG, un patrón clínico identificable de disfunción orgánica relacionado con émbolos grasos en la circulación. Una sugerencia es que, cuando se fractura un hueso, la disrupción de los sinusoides venosos y las células grasas permiten el acceso de glóbulos de grasa a la circulación venosa. Mientras más grandes sean las partículas se atascarán y bloquearán capilares pulmonares pequeños, mientras que las partículas más pequeñas pueden pasar a través de los capilares pulmonares y entrar a la circulación sistémica.

Manifestaciones clínicas. Las características clínicas principales de SEG son la insuficiencia respiratoria, la disfunción cerebral y las petequias cutáneas y de mucosas. Las manifestaciones cerebrales incluyen encefalopatía, crisis convulsivas y déficits neurológicos focales sin relación con lesiones cefálicas. Los síntomas iniciales de SEG incluyen un cambio sutil del comportamiento y signos de desorientación debidos a émbolos en la circulación cerebral combinados con depresión respiratoria. El paciente puede quejarse de dolor

torácico subesternal y disnea acompañados de taquicardia y fiebre de bajo grado. La diaforesis, la palidez y la cianosis se tornan evidentes conforme se deteriora la función respiratoria. Con frecuencia ocurre un exantema petequial que no blanquea con la presión 2 o 3 días después de la lesión. Es habitual que este exantema se encuentre en la región anterior del tórax, las axilas, el cuello y los hombros. También puede aparecer en el paladar blando y las conjuntivas. Se piensa que el exantema se relaciona con la embolización de los capilares cutáneos o con trombocitopenia.

Diagnóstico y tratamiento. Una parte importante del tratamiento de SEG es el diagnóstico temprano. Deben evaluarse los gases en sangre arterial de inmediato después de reconocer las manifestaciones clínicas. El tratamiento está dirigido a corregir la hipoxemia y mantener un equilibrio adecuado de líquidos. La ventilación mecánica puede ser necesaria. Se administran fármacos corticosteroides para disminuir la respuesta inflamatoria de los tejidos pulmonares, reducir el edema, estabilizar las membranas lipídicas para disminuir la lipólisis y combatir el broncoespasmos. Los corticosteroides también se administran de manera profiláctica en personas de alto riesgo. La única estrategia preventiva para SEG es la estabilización temprana de la fractura.

EN RESUMEN

Numerosos agentes físicos externos pueden provocar traumatismo del sistema musculoesquelético.
Factores particulares, como el ambiente, la actividad o la edad, pueden predisponer a una persona a un mayor riesgo de lesión. Algunas lesiones de tejidos blandos, como las contusiones, hematomas y laceraciones, son

relativamente menores y se tratan con facilidad. Las contracturas musculares y los esguinces ligamentosos son consecuencia de sobrecarga mecánica del tejido conectivo. Sanan con mayor lentitud que las lesiones menores de tejidos blandos y requieren cierto grado de inmovilización. La cicatrización del tejido blando comienza en un lapso de 4 a 5 días a partir de la lesión y es principalmente la función de los fibroblastos, los cuales producen colágeno. La luxación de una articulación se provoca por traumatismo de las estructuras de soporte. El traumatismo repetido de la articulación puede ocasionar ablandamiento articular (es decir, condromalacia) o la separación de pequeños fragmentos de hueso o cartílago, denominados *cuerpos sueltos*, en la articulación.

Las fracturas ocurren cuando se ejerce mayor fuerza sobre un hueso que la que el hueso puede absorber. La naturaleza de la fuerza determina el tipo de fractura y las

características de los fragmentos óseos resultantes. La cicatrización de las fracturas es un proceso complejo que tiene lugar en 4 etapas: formación de un hematoma, fase inflamatoria, proceso de reparación y etapa de remodelación[18]. Para que ocurra una cicatrización satisfactoria, el hueso afectado debe reducirse e inmovilizarse. La inmovilización se logra mediante el empleo de dispositivos externos, como férulas, yesos, tracción o un aparato de fijación externa, o mediante un dispositivo de fijación interna implantado con cirugía. Las complicaciones relacionadas con una fractura pueden presentarse temprano debido a daño de los tejidos blandos y de los nervios, o más tarde cuando el proceso de recuperación de la fractura se interrumpe. Las complicaciones tempranas de las fracturas y de otras lesiones ortopédicas se relacionan con tumefacción y hemorragia (ampollas por fractura y

síndrome compartimental), afección de las fibras nerviosas (distrofia simpática refleja y causalgia), y desarrollo de émbolos grasos. La cicatrización alterada de una fractura puede ocasionar unión defectuosa con deformidad, angulación o rotación; unión retardada, en la cual el proceso de cicatrización se prolonga; o falta de unión, en la cual la fractura fracasa para curarse.

INFECCIONES ÓSEAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar las implicaciones de las infecciones óseas.
- Diferenciar entre osteomielitis debida a diseminación desde una herida contaminada, osteomielitis hematógena y osteomielitis debida a insuficiencia vascular en términos de etiología, manifestaciones y tratamiento.
- Describir los sitios más frecuentes de tuberculosis ósea.

Las infecciones óseas, incluida la osteomielitis aguda y crónica, se conocen por su capacidad para causar dolor, discapacidad y deformidad. Pese al consumo frecuente de antibióticos, aún son difíciles de tratar y erradicar. El resurgimiento de las infecciones óseas tuberculosas en regiones industrializadas del mundo se ha atribuido en parte a la migración desde países en desarrollo y a mayores cantidades de personas inmunocomprometidas.

PUNTOS CLAVE

INFECCIONES ÓSEAS

- Las infecciones óseas pueden ser consecuencia de la introducción de una gran variedad de microorganismos durante las lesiones, procedimientos quirúrgicos o a través del torrente sanguíneo.
- Una vez localizados en el hueso, los microorganismos proliferan, producen muerte celular y se diseminan hacia la diáfisis, lo que incita una respuesta inflamatoria crónica con destrucción ulterior del hueso.
- Las infecciones óseas son difíciles de tratar y erradicar. Las medidas para prevenir la infección incluyen limpieza cuidadosa y desbridamiento de las lesiones esqueléticas y protocolos quirúrgicos estrictos.

Osteomielitis

La osteomielitis representa una infección aguda o crónica del hueso. *Osteo* se refiere al hueso y *mielo* se refiere a la cavidad medular; ambos están implicados en esta enfermedad. La infección puede ser resultado de:

- Penetración directa o contaminación de una fractura abierta o herida (origen exógeno).
- Siembra a través del torrente sanguíneo (diseminación hematógena).
- Extensión desde un sitio contiguo.
- Infecciones de la piel en personas con insuficiencia vascular.

La osteomielitis puede ocurrir como un padecimiento agudo, subagudo o crónico. Todos los tipos de microorganismos, incluidos virus, parásitos, hongos y bacterias, pueden producir osteomielitis, pero las infecciones provocadas por ciertas bacterias piógenas y micobacterias son los más frecuentes.

Los microorganismos específicos aislados en la osteomielitis bacteriana piógena se relacionan con frecuencia con la edad de la persona o con la condición incitante (es decir, traumatismo y cirugía). *Staphylococcus* aureus es la causa más frecuente, pero también se han observado microorganismos como *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y

algunas especies de *Salmonella*[18, 26].

Osteomielitis hematógena

La osteomielitis hematógena se origina con microorganismos infecciosos que alcanzan el hueso a través del torrente sanguíneo. La osteomielitis hematógena aguda ocurre de manera predominante en niños[26]. En adultos, se observa con mayor frecuencia en personas debilitadas y en aquellas con antecedentes de infecciones cutáneas crónicas, infecciones crónicas de vías urinarias y consumo de drogas intravenosas, así como en aquellas inmunosuprimidas. Los usuarios de drogas intravenosas se encuentran en riesgo de infecciones por *Streptococcus* y *Pseudomonas*[18].

Patogénesis. La patogénesis de la osteomielitis hematógena difiere en niños y en adultos. En niños, por lo general, la infección afecta los huesos largos del esqueleto apendicular. Comienza en la región metafisaria cerca de la placa de crecimiento, donde la terminación de los vasos sanguíneos nutricios y el flujo sanguíneo más lento favorecen la adherencia de bacterias transportadas por la sangre (figura 57-10). Con el avance de la infección, se acumula un exudado purulento en el tejido óseo cerrado con rigidez. Debido a que el hueso es una estructura rígida, hay poco espacio para la tumefacción y el exudado purulento se esparce debajo del periostio y desprende las arterias perforantes que irrigan la corteza con sangre, lo cual provoca necrosis del hueso cortical. Con el tiempo, el drenaje purulento puede penetrar el periostio y la piel para formar un seno que drena. En niños menores de un año de edad, es frecuente la afección de la articulación adyacente debido a que el periostio no se encuentra adherido con firmeza a la corteza[18]. A partir del año de edad y hasta la pubertad, los abscesos subperiósticos son más frecuentes[18]. Conforme el proceso continúa la formación periódica de hueso nuevo y la formación ósea reactiva en la médula tienden a formar una pared sobre la infección. *Involucro* se refiere a una lesión en la cual la formación ósea construye una vaina alrededor del secuestro necrótico. Se observa con mayor frecuencia en casos de osteomielitis crónica.

En adultos, la microvasculatura de los huesos largos no favorece la siembra y es raro que la infección hematógena afecte al esqueleto apendicular. En vez de esto, se afectan las vértebras, las articulaciones esternoclavicular y sacroilíaca, así como la sínfisis del pubis. Es típico que la infección afecte primero el hueso subcondral, para luego diseminarse al espacio articular[18]. En la osteomielitis vertebral, esto produce destrucción secuencial de la placa

terminal, el disco adyacente y el cuerpo vertebral contiguo. Con menor frecuencia, la infección comienza en la articulación y se disemina al hueso adyacente.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de osteomielitis hematógena aguda incluyen bacteremia acompañada de síntomas referentes al sitio de lesión ósea. La bacteremia se caracteriza por escalofríos, fiebre y malestar general. Con frecuencia hay dolor con el movimiento de la extremidad afectada, pérdida del movimiento e hipersensibilidad local seguida de enrojecimiento y tumefacción. Los estudios radiográficos parecen normales al inicio, pero muestran evidencia de elevación perióstica y actividad osteoclástica incrementada después de la formación de un absceso.

Tratamiento. El tratamiento de la osteomielitis hematógena comienza con la identificación del microorganismo causal mediante hemocultivos y cultivos de material obtenido por aspiración ósea[18, 26]. Los fármacos antimicrobianos se administran primero por vía parenteral y luego por vía oral. El lapso de tiempo que la extremidad afectada necesita reposo y medidas de control del dolor se basa en los síntomas de la persona. También pueden ser necesarios el desbridamiento y el drenaje quirúrgico.

Osteomielitis por penetración directa y diseminación contigua

La penetración directa o la extensión de las bacterias desde una fuente externa (exógena) ahora es la causa más frecuente de osteomielitis en Estados Unidos[18]. Las bacterias pueden introducirse directamente en el hueso a través de una herida penetrante, una fractura abierta o una cirugía. La irrigación o desbridamiento inadecuados, la introducción de material extraño en la herida y las lesiones extensas de tejidos incrementan la susceptibilidad del hueso a infecciones.

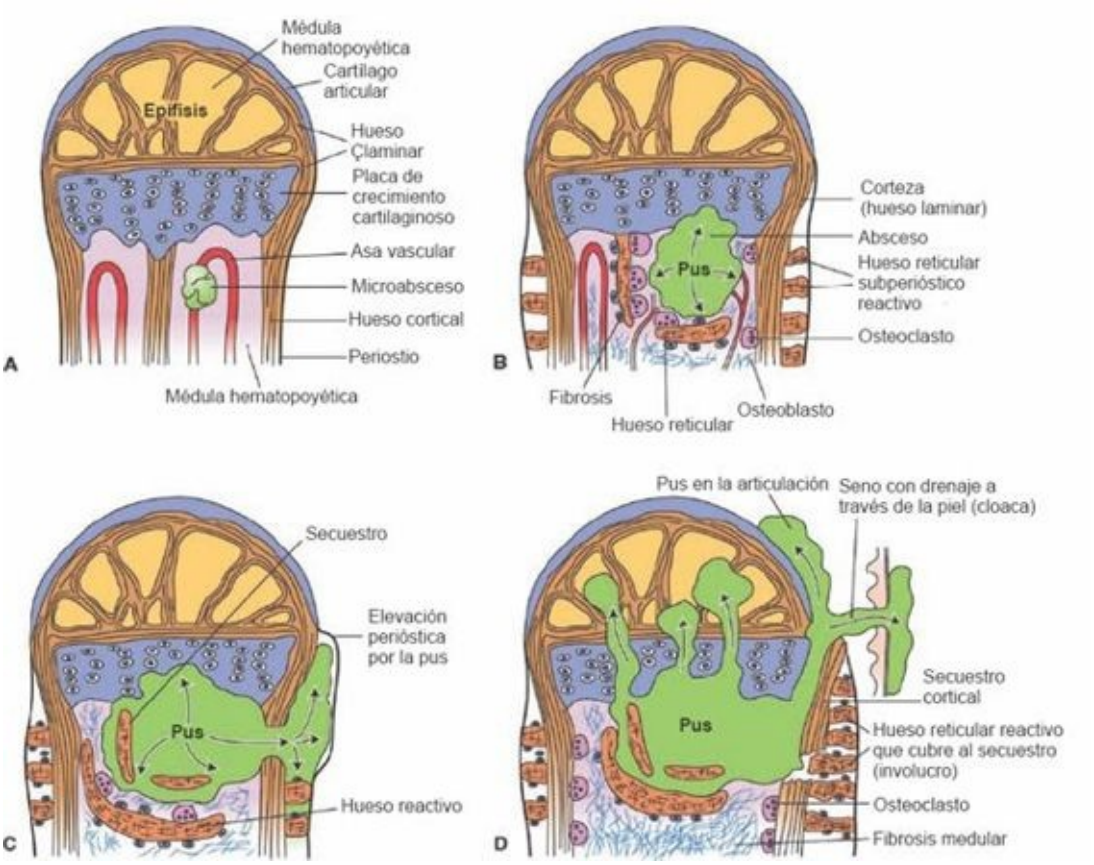


FIGURA 57-10 • Patogénesis de la osteomielitis hematógena. (**A**) Estas epífisis, metáfisis y placa de crecimiento son normales. Se observa un microabsceso séptico pequeño en desarollo en el asa capilar. (**B**) Expansión del foco séptico que estimula la resorción de las trabéculas óseas adyacentes. El hueso reticular comienza a rodear dicho foco. (**C**) El absceso se expande hacia el cartílago y estimula el tejido perióstico, y desprende las arterias perforantes que irrigan la corteza con sangre, lo cual provoca necrosis de la corteza. (**D**) La extensión de este proceso hacia el espacio articular, la epífisis, y la piel, produce un seno que presenta drenaje. Este hueso necrótico se conoce como secuestro. El hueso viable circundante al secuestro se denomina involucro (de *Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1221). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las infecciones óseas iatrogénicas son aquellas provocadas de manera inadvertida por cirugía u otros tratamientos. Estas complicaciones incluyen la infección del tracto de algún clavo en la tracción esquelética, articulaciones sépticas (infectadas) en la cirugía de reemplazo articular y las infecciones de heridas después de la cirugía.

Los estafilococos y estreptococos aún son microorganismos implicados con frecuencia, pero en el 25% de las infecciones posquirúrgicas, se detectan microorganismos gramnegativos[18]. Las medidas para prevenir estas infecciones incluyen la preparación de la piel para disminuir el crecimiento bacteriano antes de la cirugía o de la inserción de dispositivos de tracción o

alambres, protocolos estrictos de quirófano, el empleo profiláctico de antibióticos inmediatamente antes y durante las 24 h posteriores a la cirugía, la irrigación tópica de la herida, además del mantenimiento de una técnica estéril después de la cirugía al manipular tubos de drenaje y cambios de vendaje.

Patogénesis. La patogénesis de la osteomielitis por penetración directa o diseminación contigua difiere de la infección hematógena debido a que puede afectarse cualquier hueso virtualmente traumatizado. Pese a que el hueso sano es muy resistente a las infecciones, la lesión por traumatismos e inflamación locales puede desvitalizar el hueso y el tejido circundante, lo cual proporciona matriz inerte en la cual pueden introducirse los microorganismos durante el desarrollo de algún traumatismo.

Manifestaciones clínicas. La osteomielitis después de un traumatismo o cirugía ósea, por lo general, se relaciona con fiebre persistente o recurrente, dolor incrementado en el sitio quirúrgico o traumatizado, y recuperación inadecuada de la incisión, lo cual se acompaña con frecuencia de drenaje continuo a través de la herida y separación de los bordes de la misma. Con frecuencia, las infecciones articulares protésicas se presentan con dolor en la articulación, fiebre y drenaje cutáneo.

Diagnóstico y Tratamiento. El diagnóstico requiere la confirmación de la infección y la identificación del microorganismo implicado con cultivo y estudios de sensibilidad. El diagnóstico de infecciones esqueléticas comprende la utilización de varias estrategias de imagenología, incluidas la radiología convencional, estudios de imagen nuclear, rastreos por TC e IRM26. Puede utilizarse la biopsia ósea para identificar los microorganismos causales.

El tratamiento incluye el consumo de antibióticos y utilización selectiva de intervenciones quirúrgicas. Los fármacos antimicrobianos, por lo general, se emplean como profilaxis en personas que se someterán a cirugía ósea. Para personas con osteomielitis, el tratamiento antimicrobiano temprano, antes de que haya destrucción extensa de hueso, produce los mejores resultados. La elección del antimicrobiano y el método de administración dependen de los microorganismos causales de la infección. En la osteomielitis aguda que no responde al tratamiento antibiótico, se utiliza la descompresión quirúrgica para liberar la presión intramedular y retirar el material de drenaje del área perióstica. La remoción de la prótesis puede ser necesaria en casos de una articulación protésica infectada.

Osteomielitis crónica

Por lo general, la osteomielitis crónica ocurre en adultos. Es frecuente que estas infecciones sean secundarias a una herida abierta, con mayor frecuencia hacia el hueso o tejidos circundantes. Desde hace tiempo se ha reconocido a la osteomielitis crónica como una enfermedad. Sin embargo, su incidencia ha disminuido desde el siglo pasado debido a la mejora de las técnicas quirúrgicas y al advenimiento del tratamiento antibiótico de amplio espectro. La osteomielitis crónica incluye todos los procesos inflamatorios del hueso, excluidos aquellos de las enfermedades reumáticas que son causadas por microorganismos.

Puede ser resultado de un tratamiento retrasado o inadecuado de una osteomielitis hematógena aguda o de una osteomielitis producida por contaminación directa del hueso por microorganismos exógenos. La osteomielitis crónica puede persistir durante años; puede aparecer de manera espontánea, después de un traumatismo menor o cuando disminuye la resistencia.

El rasgo característico de la osteomielitis crónica es la presencia de hueso muerto infectado, un *secuestro,* que se ha separado del hueso vivo[18]. Una funda de hueso nuevo, denominada *involucro,* se forma alrededor del hueso muerto. Las técnicas radiológicas como las radiografías simples, los rastreos óseos y los sinogramas se utilizan para identificar el sitio infectado. La osteomielitis crónica o la infección alrededor de una prótesis articular total pueden ser difíciles de diagnosticar debido a que los signos clásicos de infección no son aparentes y la cuenta leucocitaria en sangre puede no estar elevada. Las infecciones subclínicas pueden estar presentes durante años. Los rastreos óseos se utilizan con la biopsia de hueso para un diagnóstico definitivo.

El tratamiento de las infecciones óseas crónicas comienza con cultivos de la herida para identificar los microorganismos implicados y su sensibilidad al tratamiento antibiótico. El objetivo de elegir el tratamiento antimicrobiano para osteomielitis es utilizar el fármaco con la mayor actividad bactericida y la toxicidad mínima, al menor costo. La terapia intravenosa, por lo general, es necesaria hasta por 6 semanas[27]. El tratamiento antibiótico inicial va seguida de cirugía para eliminar los cuerpos extraños (p.ej., placas metálicas y tornillos) o el secuestro, y luego por tratamiento antibiótico a largo plazo. Es común que la inmovilización de la región afectada sea necesaria, con restricción del soporte de peso en las extremidades inferiores. En ocasiones se utilizan dispositivos de fijación externa.

Osteomielitis con insuficiencia vascular

En personas con insuficiencia vascular, puede desarrollarse osteomielitis a partir de una lesión cutánea. Con mayor frecuencia, tiene una relación con úlceras crónicas o isquémicas en un pie en personas con diabetes de larga evolución. La neuropatía ocasiona pérdida de los reflejos protectores y la alteración de la circulación arterial y los traumatismos repetitivos son los factores contribuyentes principales a la formación de fisuras cutáneas y la creación de úlceras.

Las personas con osteomielitis por insuficiencia vascular con frecuencia se presentan con problemas que parecen no tener relación alguna, como en uñas enterradas en los pies, celulitis o una úlcera perforante en el pie, lo cual dificulta el diagnóstico. Inclusive, es frecuente que el dolor haya mutado debido a alguna neuropatía periférica. La osteomielitis se confirma cuando el hueso queda expuesto en el lecho de la úlcera o después del desbridamiento. La evidencia radiológica es un signo tardío.

El tratamiento depende de la tensión de oxígeno en los tejidos afectados. El desbridamiento y el tratamiento antibiótica pueden beneficiar a las personas con una buena tensión de oxígeno en el sitio infectado. El tratamiento con oxígeno hiperbárico puede utilizarse como tratamiento adyuvante.

Tuberculosis de hueso o de articulación

Ha ocurrido un resurgimiento de la osteomielitis tuberculosa en los países industrializados, el cual se atribuye al influjo de migrantes de países en desarrollo y al mayor número de personas inmunocomprometidas[28]. En los países en desarrollo, es común que las personas afectadas sean adolescentes o adultos jóvenes. Sin embargo, en la población no migrante de países desarrollados, las víctimas tienden a presentar una mayor edad, excepto por aquellos inmunocomprometidos.

La tuberculosis puede diseminarse de una parte a otra del organismo, como los pulmones o los ganglios linfáticos, hacia el sistema musculoesquelético. Cualquier hueso, articulación o bursa puede afectarse, pero la columna vertebral es el sitio más frecuencia, seguida de las rodillas y caderas[28]. La osteomielitis tuberculosa tiende a ser más destructiva y difícil de controlar que la osteomielitis piógena. La infección se disemina a través de grandes áreas de la cavidad medular y provoca necrosis extensa. En la tuberculosis de la columna vertebral, también conocida como e *nfermedad de Pott* o *espondilitis tuberculosa*, la infección se esparce a través de los discos intervertebrales para afectar múltiples vértebras y se extiende hacia el tejido

blando, y forma abscesos.

Los síntomas locales incluyen dolor, inmovilidad y atrofia muscular; también pueden ocurrir tumefacción articular, fiebre de bajo grado y leucocitosis. La complicación más temida de la tuberculosis vertebral es el compromiso neurológico debido a deformidad de la columna y la formación de abscesos epidurales. Debido a que no se observan hallazgos específicos en la osteomielitis tuberculosa, por lo general, el diagnóstico se realiza mediante biopsia de tejido o hallazgos en los cultivos. En la tuberculosis vertebral es frecuente la utilización de biopsia guiada por TC. El pilar del tratamiento para la osteomielitis tuberculosa es semejante a las directrices para la tuberculosis respiratoria.

EN RESUMEN

Las infecciones óseas ocurren debido a la invasión directa o indirecta del sistema musculoesquelético por microorganismos, con mayor frecuencia *S. aureus*. La osteomielitis, o infección del hueso y de la médula ósea, puede ser una enfermedad aguda o crónica. La osteomielitis aguda se observa con mayor frecuencia como resultado de la contaminación directa del hueso por un objeto extraño. La osteomielitis crónica representa una infección que continúa más allá de 6 a 8 semanas y puede persistir por años.

La incidencia de todos los tipos de infección ósea se ha reducido de manera dramática desde el advenimiento del tratamiento antibiótico. Las infecciones iatrogénicas son aquellas que se producen de manera inadvertida por cirugías u otros tratamientos. La tuberculosis del hueso, que se caracteriza por destrucción ósea y formación de abscesos, se ocasiona por diseminación de la infección desde los pulmones o ganglios linfáticos.

OSTEONECROSIS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar 4 causas importantes de osteonecrosis.
- Describir el riego sanguíneo del hueso y relacionarlo con características patológicas de la afección.

La osteonecrosis, o muerte de un segmento de hueso, es un padecimiento provocado por la interrupción del suministro sanguíneo a la médula ósea, al hueso medular o a la corteza en ausencia de infección[18] (figura 57-11). Es una enfermedad relativamente frecuente y puede ocurrir en la cavidad medular de la metáfisis y en la región subcondral de la epífisis, en especial en la región proximal o distal del fémur y en la región proximal del húmero. Es un padecimiento que complica con frecuencia la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, la epífisis femoral capital deslizada, la enfermedad de células

falciformes, el tratamiento con esteroides, el abuso de alcohol y los traumatismos, fracturas o cirugías de la cadera. Las personas tratadas con corticosteroides o bisfosfonatos son más vulnerables para desarrollar osteonecrosis[28].

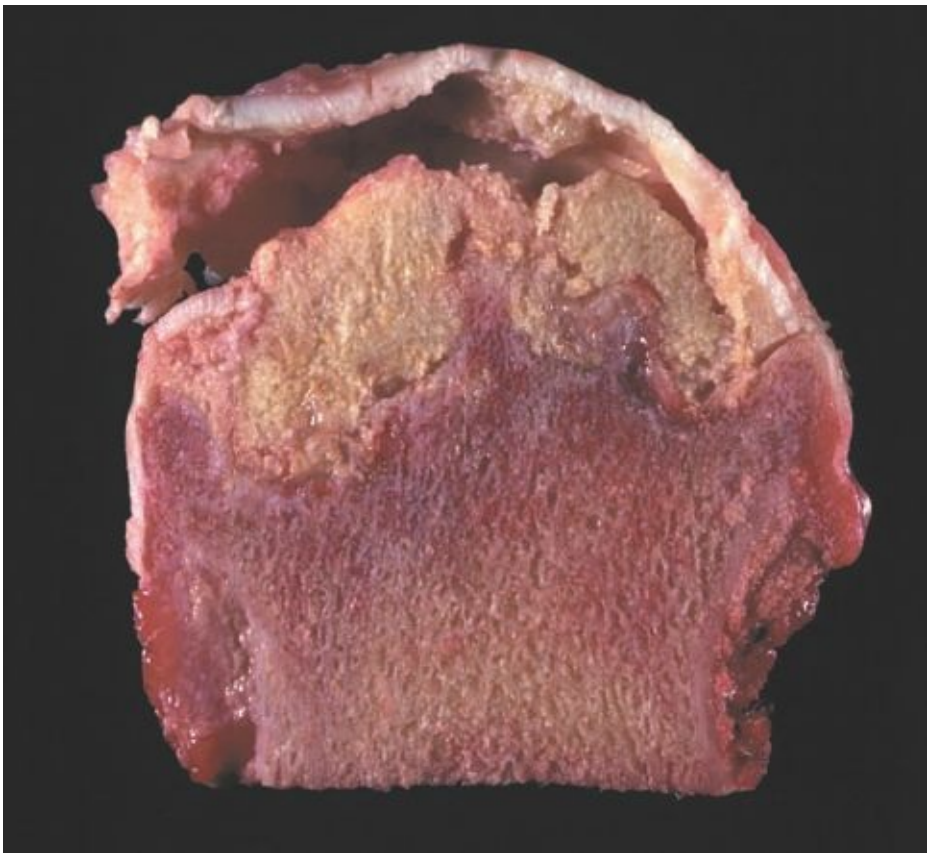


FIGURA 57-11 • Osteonecrosis de la cabeza del fémur. Esta sección coronal muestra un área circunscrita de infarto subcondral con desprendimiento parcial del cartílago articular suprayacente y de hueso subarticular (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1217). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y Patogénesis

Aunque la necrosis ósea es consecuencia de isquemia, los mecanismos que producen isquemia varían e incluyen la interrupción vascular, como ocurre en los traumatismos o fracturas; trombosis y embolias (p. ej., enfermedad de células falciformes, burbujas de nitrógeno producidas por descompresión inadecuada durante el buceo en aguas profundas); y lesión vascular (p. ej., vasculitis y radioterapia). En muchos de los casos, la causa de la necrosis es incierta. Después de las fracturas, las causas más frecuentes de necrosis ósea

son idiopáticas (es decir, de origen desconocido) y el tratamiento esteroideo previo. El recuadro 57-1 lista los padecimientos relacionados con osteonecrosis.

El hueso tiene un riego sanguíneo abundante que varía entre sitios[18]. El flujo de la porción medular del hueso se origina de los vasos nutricios de un plexo interconectado que irriga la médula, el hueso trabecular y la mitad endóstica de la corteza. La corteza externa recibe su riego sanguíneo de los vasos periósticos, musculares, metafisarios y epifisarios que rodean al hueso. Algunos de los sitios óseos, como la cabeza del fémur, tienen sólo circulación colateral limitada, de tal modo que la interrupción del flujo, como en una fractura de cadera, puede provocar necrosis de una porción sustancial de hueso medular y cortical, y daño irreversible.

Una de las causas más frecuentes de osteonecrosis es aquella relacionada con la administración de corticosteroides[18]. A pesar de numerosos estudios, el mecanismos de la osteonecrosis inducida por esteroides aún no es clara. Esta condición puede desarrollarse después de la administración de dosis muy elevadas a corto plazo; durante el tratamiento a largo plazo; o, incluso, por la inyección intraarticular. Pese a que el riesgo se incrementa con la dosis y duración del tratamiento, es difícil predecir quién se afectará. Es raro que el intervalo entre la administración del corticosteroide y el inicio de los síntomas sea menor a 6 meses y puede ser mayor de 3 años. No se cuenta con un método satisfactorio para prevenir la progresión de la enfermedad. Se ha informado osteonecrosis de la mandíbula después del empleo de bisfosfonatos a largo plazo[28].

RECUADRO 57-1 CAUSAS DE OSTEONECROSIS

Disrupción mecánica de los vasos sanguíneos
- Fracturas
- Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes
- Enfermedad de Blount

Trombosis y embolia
- Enfermedad de células falciformes

Burbujas de nitrógeno en enfermedad por descompresión

Lesión de los vasos
- Vasculitis

Enfermedades del tejido conectivo Lupus eritematoso sistémico Artritis

reumatoide
Radioterapia
Enfermedad de Gaucher
Tratamiento con corticosteroides

Las características patológicas de la necrosis ósea son los mismos, sin importar la causa. El sitio de la lesión se relaciona con los vasos afectados. Puede dividirse en necrosis de hueso esponjoso y de la médula ósea. Por lo general, la corteza no se afecta debido al flujo sanguíneo colateral. En los infartos subcondrales (es decir, la isquemia por debajo del cartílago), se observa necrosis en un segmento triangular o en forma de cuña de tejido que tiene la placa ósea subcondral como su base y el centro de la epífisis como su vértice. Cuando ocurren infartos medulares en la médula ósea grasa, la muerte de las células óseas provoca liberación de calcio y necrosis de las células grasas, con la formación de ácidos grasos libres. El calcio liberado forma un «jabón» insoluble con los ácidos grasos libres. Debido a que el hueso carece de mecanismos para resolver los infartos, las lesiones permanecen de por vida.

Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

Los síntomas relacionados con osteonecrosis son variados y dependen de la extensión del infarto. Es típico que los infartos subcondrales provoquen dolor crónico que al inicio se relaciona con la actividad, pero que se vuelve progresivo hasta que se presenta al reposo. Con frecuencia, los infartos subcondrales colapsan y predisponen a la persona a osteoartritis secundaria grave.

El diagnóstico de osteonecrosis se basa en la historia clínica, la exploración física, los hallazgos radiográficos y los resultados de estudios de imagen especializados, incluidos los rastreos por TC y los rastreos óseos con tecnecio-99m. El tratamiento de la osteonecrosis depende del proceso patológico subyacente. En algunos casos, sólo se utiliza la inmovilización a corto plazo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los ejercicios y la limitación del soporte de peso. La osteonecrosis de la cadera es en particular difícil de tratar. En personas con enfermedad temprana, la limitación del soporte de peso mediante la utilización de muletas puede permitir la estabilización del problema. Aunque se han utilizado diversas estrategias quirúrgicas, el tratamiento más definitivo de la osteonecrosis avanzada de la

rodilla o de la cadera es el reemplazo articular total.

EN RESUMEN

La osteonecrosis es un padecimiento frecuente que se ha reconocido desde hace tiempo, pero no se ha comprendido del todo. La muerte del hueso es consecuencia de la disrupción del riego sanguíneo por procesos intra o extravasculares. Los sitios con poca circulación colateral, como la cabeza femoral, son los más afectados. Los factores causales incluyen el tratamiento corticosteroide. Los síntomas incluyen dolor que varía en intensidad según la extensión del infarto. El reemplazo articular total es el tratamiento utilizado con mayor frecuencia para la osteonecrosis avanzada.

NEOPLASIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre las propiedades de los tumores óseos benignos y

malignos.

- Contrastar el sarcoma osteogénico, el sarcoma de Ewing y el condrosarcoma en términos de los grupos de edad más frecuentes y los sitios anatómicos que se afectan.
- Listar los sitios primarios de los tumores que producen metástasis con mayor frecuencia hacia el hueso.

Las neoplasias en el sistema esquelético se conocen como *tumores óseos*. Los tumores malignos primarios del hueso son infrecuentes, y constituyen menos del 0,2% de todos los cánceres[29]. American Cancer Society proyecta que habrá 3 010 casos nuevos de cáncer óseo (primario y secundario) en 2013 y alrededor de 1 440 muertes en 2013[29]. Sin embargo, la enfermedad metastásica del hueso es relativamente frecuente. Los tumores primarios de hueso pueden surgir de cualquier componente esquelético, incluido el tejido óseo del hueso, el cartílago y la médula ósea. Esta sección se enfoca en los tumores óseos benignos y malignos de origen óseo o cartilaginoso y en la enfermedad metastásica ósea.

Como otros tipos de neoplasias, los tumores pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos superan en número a los tumores malignos. Los tipos benignos, como los osteocondromas, tienden a crecer con lentitud y, por lo general, no destruyen el tejido circundante o de soporte ni se diseminan a otras partes del organismo. Los tumores malignos, como el osteosarcoma, crecen con rapidez y pueden diseminarse a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o los vasos linfáticos. Las 2 formas principales de cáncer óseo en niños y adultos jóvenes son el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing[29]. Los condrosarcomas tienden a presentarse en personas de mediana edad o de edad avanzada[29]. La clasificación de los tumores óseos benignos y malignos se describe en la tabla 57-3.

Características de los tumores óseos

Los tumores óseos se manifiestan de 3 maneras principales: dolor, presencia de una masa y alteración de la función. El dolor es una característica común en la mayoría de los tumores malignos, pero puede o no presentarse en los tumores benignos. Por ejemplo, un quiste óseo benigno, por lo general, es asintomático hasta que ocurre una fractura. El dolor que persiste durante la noche y no se alivia con el reposo sugiere una neoplasia maligna. Una masa o

bulto duro puede ser el primer signo de un tumor óseo. La presencia de un tumor maligno se sospecha cuando existe una masa dolorosa que aumenta de tamaño o erosiona la corteza del hueso. La facilidad para descubrir una masa depende de la localización del tumor; un bulto pequeño que emerge de la superficie de la tibia es fácil de detectar, mientras que un tumor que se encuentra profundo en la porción medial del muslo puede crecer hasta alcanzar un tamaño considerable antes de notarse. Los tumores benignos y malignos pueden provocar la erosión del hueso hasta un punto en el cual no puede soportar la tensión producida por el empleo ordinario. En dichos casos, incluso una pequeña cantidad de fuerza sobre el hueso o un traumatismo precipitan una fractura patológica. Un tumor puede producir presión sobre un nervio periférico, lo que causa disminución de la sensación, entumecimiento, cojera o limitación al movimiento.

TABLA 57-3 CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS ÓSEAS PRIMARIAS

TIPO DE TEJIDO	NEOPLASIA BENIGNA	NEOPLASIA MALIGNA
Hueso	Osteoma osteoide Osteoblastoma benigno	Osteosarcoma Sarcoma osteogénico paraóstico
Cartílago	Osteocondroma Condroma Condroblastoma Fibroma condromixoide	Condrosarcoma
Lípido	Lipoma	Liposarcoma
Tejido fibroso y fibro-óseas	Displasia fibrosa	Fibrosarcoma Histiocitoma fibroso maligno
Diversos	Tumor de células gigantes	Maligno de células gigantes Sarcoma de Ewing
Médula ósea		Multiple myeloma Mieloma múltiple Sarcoma de células del retículo

PUNTOS CLAVE

NEOPLASIAS ÓSEAS

- Las neoplasias del sistema esquelético pueden afectar el tejido óseo, el cartílago o la médula ósea.
- Los tumores benignos tienden a crecer con lentitud, no se diseminan a otras partes del cuerpo y ejercen sus efectos debido a la naturaleza de ocupar espacio del tumor y a su capacidad para debilitar las estructuras óseas.
- Los tumores óseos malignos son raros antes de los 10 años de edad, tienen una incidencia máxima durante la adolescencia, tienden a crecer con rapidez y presentan una tasa de mortalidad elevada.

Neoplasias benignas

Por lo general, los tumores óseos benignos se limitan a los confines del hueso, tienen bordes bien demarcados y están rodeados de un margen delgado de hueso esclerosado. Un *osteoma* es un tumor óseo pequeño encontrado en la superficie de un hueso largo, un hueso plano o el cráneo. Es común que esté compuesto por hueso duro, compacto (osteoma tipo marfil) o esponjoso (trabecular). Puede extirparse o darle seguimiento con observación.

Un *condroma* es un tumor compuesto por cartílago hialino. Puede emerger de la superficie del hueso (es decir, econdroma) o en la cavidad medular (es decir, endocondroma). Estos tumores pueden crecer y volverse grandes y son frecuentes en especial en las manos y los pies. Un condroma puede persistir por varios años y luego tomar características de un condrosarcoma maligno. Es habitual que el condroma no reciba tratamiento a menos que se vuelva incómodo o antiestético.

Un *osteocondroma* es la forma más común de tumor benigno en el sistema esquelético y representa el 50% de todos los tumores óseos benignos y alrededor del 15% de todas las lesiones esqueléticas primarias. Crece sólo durante períodos de crecimiento esquelético y se origina en la placa cartilaginosa epifisiaria, crece fuera del hueso como un hongo. El osteocondroma está compuesto por cartílago y hueso, y es habitual que ocurra como tumor único, pero puede afectar varios huesos en una afección

denominada exostosis múltiples. Los cambios malignos son raros y la escisión del tumor se realiza sólo cuando es necesario.

Los *tumores de células gigantes*, u *osteoclastoma*, son tumores agresivos de células multinucleadas que se comportan como tumores malignos con frecuencia, dan metástasis a través del torrente sanguíneo y presentan recurrencia local después de la escisión. Es frecuente que surjan en personas entre los 20 y 40 años de edad y se encuentran con mayor frecuencia en la rodilla, la muñeca o el hombro. El tumor comienza en la región metafisiaria, crecen hacia la epífisis y puede extenderse hacia la superficie articular. Las características patológicas son frecuentes debido a que el tumor destruye la sustancia ósea. Clínicamente, el dolor puede ocurrir en el sitio del tumor, con tumefacción que aumenta de manera gradual. Las radiografías simples muestran destrucción del hueso con expansión de la corteza.

El tratamiento de los tumores de células gigantes depende de su localización. Si el hueso afectado puede eliminarse sin pérdida de la función, como la clavícula o el peroné, el hueso completo o parte del mismo puede retirarse. Cuando el tumor se encuentra cerca de una articulación grande, como la rodilla o el hombro, se realiza una escisión local. Puede utilizarse radiación para prevenir la recurrencia del tumor.

Tumores óseos malignos

En contraste con los tumores benignos, los tumores malignos primarios tienden a ser mal definidos, carecen de bordes limitados y se extienden más allá de los confines del hueso. Los tumores óseos primarios se presentan en todos los grupos de edad y pueden surgir en cualquier parte del cuerpo. Sin embargo, ciertos tipos de tumores tienden a encontrarse en ciertos grupos de edad y sitios anatómicos (figura 57-12). Por ejemplo, la mayoría de los sarcomas osteogénicos se observan en adolescentes y son en particular frecuentes alrededor de la articulación de la rodilla. Además, las personas con ciertas afecciones como la enfermedad de Paget se encuentran en mayor riesgo de desarrollar cáncer óseo.

El diagnóstico de los tumores óseos incluye etapificación radiológica y biopsia[29]. Las radiografías brindan la mayor información diagnóstica general, como neoplasias malignas en comparación con las benignas y primarias frente a metastásicas. La radiografía demuestra la región de alteración ósea, la extensión de la destrucción y la cantidad formada de hueso reactivo. Los rastreos con radioisótopo se utilizan para estimar la extensión intramedular

local del tumor y detectar otras áreas esqueléticas afectadas.

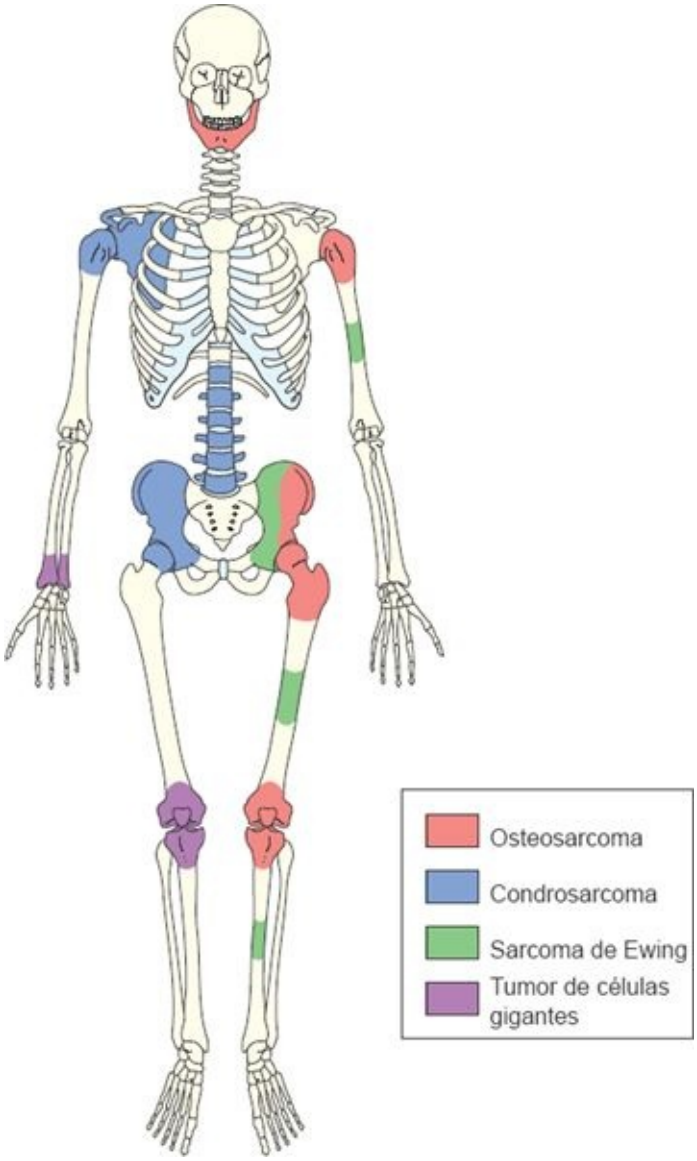


FIGURA 57-12 • Sitios frecuentes de tumores óseos malignos (condrosarcoma, osteosarcoma y de sarcoma Ewing) y tumor de células gigantes, un tumor benigno localmente agresivo.

Por TC son auxiliares adicionales en el diagnóstico y la localización anatómica y pueden identificar metástasis pulmonares pequeñas que no se observan mediante las radiografías convencionales. La IRM es el método más preciso para evaluar la extensión intramedular del tumor óseo y puede demarcar las estructuras blandas en relación con las estructuras neurovasculares sin utilizar medios de contraste. Se utiliza mejor en conjunción con un rastreo por TC. Los rastreos óseos con radionúclidos se utilizan para buscar metástasis. También se realiza una biopsia debido a que el

tratamiento definitivo de la mayoría de los tumores óseos se basa en la interpretación patológica de la muestra de biopsia.

Osteosarcoma

El osteosarcoma es un tumor óseo altamente maligno y agresivo. Es el tumor óseo maligno primario más frecuente, representa el 40% de todos los tumores óseos[29]. El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente en niños y afecta a los niños más que a las niñas[18]. Pese a que los osteosarcomas pueden desarrollarse en cualquier hueso, surgen con mayor frecuencia en la cercanía de la rodilla (p. ej., la región inferior del fémur o la superior de la tibia o del peroné)[18]. La región proximal del húmero es el segundo sitio más frecuente.

Etiología. La causa del osteosarcoma se desconoce. El tumor tiene mayor probabilidad de ocurrir en personas menores de 20 años de edad y en adultos de edad más avanzada. La correlación entre la edad y la localización de la mayoría de los tumores con el período de crecimiento máximo sugiere cierta relación con actividad osteoblástica incrementada. En personas más jóvenes, el tumor primario se localiza con mayor frecuencia en los sitios anatómicos relacionados con la velocidad máxima de crecimiento–la región distal del fémur, la proximal de la tibia y la proximal del húmero[18]. Los tumores óseos en adultos de edad más avanzada son más comunes en el húmero, la pelvis y la región proximal del fémur[18]. La enfermedad de Paget, que se vincula con osteosarcoma en adultos, también se relaciona con actividad osteoblástica incrementada. La radiación desde una fuente interna, como el tecnecio radiactivo farmacéutico utilizado en los rastreos óseos o una fuente externa, como las radiografías, también se ha relacionado con osteosarcoma. Se han relacionado ciertos factores genéticos con osteosarcoma. Se ha informado que las mutaciones en 2 genes incrementa la susceptibilidad para desarrollar osteosarcoma: el gen retinoblastoma (RB) y el gen supresor de tumores *TP53*[18].

Patogénesis. Los osteosarcomas son tumores agresivos que crecen con rapidez en una masa circular parecida a una pelota en el tejido óseo. Es frecuente que se encuentren en posición excéntrica en el hueso y se muevan desde la metáfisis ósea hacia la superficie perióstica, con diseminación subsecuente a los tejidos blandos adyacentes (figura 57-13). De modo infrecuente, el tumor de metástasis a los ganglios linfáticos debido a que las células son incapaces de crecer en el ganglio. Por lo general, las metástasis ganglionares ocurren sólo en la fase tardía de la enfermedad diseminada. Con

mayor frecuencia, las células tumorales salen del tumor primario a través del extremo venoso del capilar y las metástasis tempranas a los pulmones es común. Es común que las metástasis pulmonares, incluso si son masivas, sean relativamente asintomáticas. El pronóstico para una persona con osteosarcoma depende de la agresividad de la enfermedad, de la presencia o ausencia de fracturas patológicas, el tamaño del tumor y la rapidez del crecimiento tumoral.

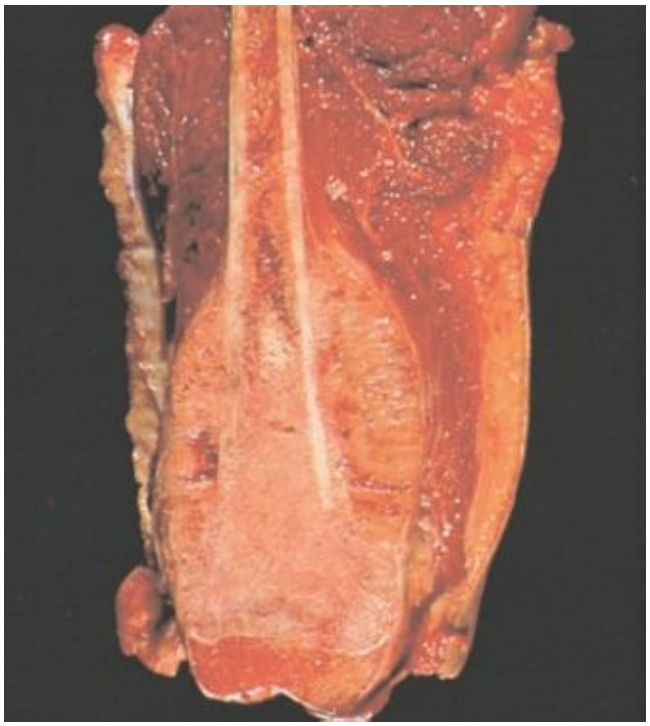


FIGURA 57-13 • Osteosarcoma. El fémur distal contiene un tumor maligno osteoblástico denso que se extiende a través del centro en el tejido blando y la epífisis (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1244). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Las características clínicas principales del osteosarcoma son el dolor profundo localizado que despierta al paciente por la noche y la tumefacción del hueso afectado, que tienden a ser súbitos. La piel suprayacente al tumor puede encontrarse caliente, brillante y estirada, con venas super-ficiales prominentes. El rango de movimiento de la articulación adyacente puede estar restringido.

Tanto la historia clínica como la exploración física y los estudios radiográficos son parte de la evaluación de una persona con osteosarcoma. Las radiografías simples del sitio primario y del tórax son las primeras en obtenerse. Los rastreos por IRM y TC, así como un rastreo de cuerpo

completo son necesarios para evaluar la extensión de la enfermedad local y para determinar la extensión de las metástasis, si las hay. Los rastreos óseos con radionúclido se realizan para valorar la presencia de metástasis óseas y pulmonares. Se requiere una biopsia abierta para confirmar el diagnóstico y para determinar las características histológicas y tipo celular del tumor.

Tratamiento. El osteosarcoma se trata mediante cirugía y quimioterapia. En el pasado, era habitual el tratamiento comprendía la amputación sobre el nivel del tumor[30]. Los procedimientos quirúrgicos para salvar la extremidad, mediante prótesis metálicas o aloinjerto cadavérico, ahora son una alternativa estándar. Los estudios han demostrado que la cirugía con salvamento de la extremidad no tiene efectos adversos sobre la supervivencia a largo plazo de las personas con osteosarcoma. El éxito del salvamento de la extremidad parece depender del empleo de un borde quirúrgico amplio, estudios de imagen radiológica mejorados, quimioterapia multifármaco, empleo de interferón α y receptores-β, y técnicas quirúrgicas reconstructivas más refinadas[31]. Las técnicas de imagen avanzadas, incluidos los rastreos con talio sérico y el empleo de angiografía asisten al cirujano para determinar el mejor tipo de tratamiento. Al momento se están realizando investigaciones respecto a las células progenitoras cancerosas y su relación con osteosarcoma y protocolos de tratamiento[32].

La amputación también es una opción. Implica la extirpación de huesos sacrificables como el peroné, costillas, ortejos o cúbito, o la eliminación completa del tumor y de la extremidad afectada. El objetivo primario del tratamiento global de los pacientes con osteosarcoma es la supervivencia a largo plazo libre de enfermedad o la cura. La preservación de la función de la extremidad es un objetivo secundario. En casos en los cuales no puede alcanzarse la cirugía de salvamento de la extremidad, puede ser necesaria la amputación de la extremidad.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing es un miembro de un grupo de tumores indiferenciados de células redondeadas pequeñas que se cree tiene su origen en la cresta neural[18]. La familia de tumores incluye al sarcoma de Ewing del hueso y los tejidos blandos, el sarcoma de Ewing extraóseo, el tumor de Askin y el tumor neuroectodérmico primitivo periférico (PPNET). De los tumores de esta familia, el sarcoma de Ewing comprende la mayoría de los casos. El sarcoma de Ewing y el osteosarcoma ocurren en los mismos grupos de edad y sexo, pero es habitual que puedan distinguirse mediante estudios radiológicos e

histológicos. Puede presentarse a cualquier edad, pero se observa con mayor frecuencia en personas entre los 10 y 20 años de edad[33]. El sexo masculino se afecta ligeramente con mayor frecuencia que el femenino.

Patogénesis. La localización más frecuente de sarcoma de Ewing es el fémur, por lo general, en la diáfisis. La pelvis representa el segundo sitio más común; otros sitios incluyen el pubis, el sacro, el húmero, las vértebras, costillas, el cráneo y otros huesos planos[18]. Los hallazgos patológicos característicos del sarcoma de Ewing incluyen células pequeñas de forma regular con núcleos redondeados u ovalados, empaquetadas de modo denso. Se encuentra una translocación recíproca específica de los cromosomas 11 y 22, o una variante, en la mayoría de los tumores de la familia de sarcomas de Ewing[18]. La detección de la translocación mediante análisis de reacción en cadena de polimerasa o citogenética rutinaria puede ser útil para confirmar el diagnóstico en tumores altamente indiferenciados[18].

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones del tumor de Ewing incluyen dolor óseo, limitación del movimiento e hipersensibilidad sobre el hueso o tejido blando implicados[33]. Con frecuencia se acompaña de manifestaciones sistémicas como fiebre o pérdida ponderal, lo cual puede confundir el diagnóstico. El diagnóstico puede retrasarse cuando el dolor y la tumefacción relacionados con el dolor se atribuyen a una lesión deportiva o cuando el tumor se localiza en la pelvis y el dolor no es localizado y la masa no es aparente. Las fracturas patológicas son frecuentes debido a destrucción ósea. Los sitios más comunes de metástasis son los pulmones, la médula ósea y otros huesos.

Diagnóstico y tratamiento. Debido a que el sarcoma de Ewing es un diagnóstico difícil de establecer, la biopsia diagnóstica es muy importante. Las evaluaciones clínicas incluyen rastreos por IRM y TC del tumor primario, radiografías torácica, TC torácica, rastreo óseo, aspiración bilateral de médula ósea y biopsia del sitio del tumor[18]. La extensión de la enfermedad al diagnóstico es el factor pronóstico más importante. La presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico es un factor de mal pronóstico sin importar el sitio de la lesión primaria.

Los métodos terapéuticos incorporan una combinación de quimioterapia multifarmacológica, cirugía y radioterapia. Por lo general, la quimioterapia se administra antes de iniciar las medidas de control local. El sarcoma de Ewing se considera un tumor radiosensible y el control local puede alcanzarse con

radioterapia o cirugía. Los pacientes con tumores pequeños de localización distal sin metástasis, por lo general, tienen el mejor pronóstico.

Condrosarcoma

El condrosarcoma, un tumor maligno de cartílago que puede desarrollarse en la cavidad medular o la periferia, es la segunda forma más frecuente de tumor óseo maligno[33]. Ocurre principalmente en personas de mediana edad o en etapas ulteriores de la vida y es un poco más frecuente en hombres. El tumor emerge de los puntos de inserción muscular en el hueso, en particular en la rodilla, el hombro, la cadera y la pelvis. Los condrosarcomas pueden surgir de lesiones benignas subyacentes. Hay 3 tipos de condrosarcoma, incluidos el periférico, el central y el yuxtacortical; todos afectan al cartílago[18].

Los condrosarcomas crecen con lentitud y dan metástasis tardías, y con frecuencia son indoloros. Pueden permanecer ocultos en un área como la pelvis durante largo tiempo. Este tipo de tumor, como otras tantas neoplasias malignas primarias, tiende a destruir el hueso y a extenderse a los tejidos blandos más allá de los confines del hueso de origen. Los condrosarcomas afectan principalmente los huesos del tronco, la pelvis o la región proximal del fémur y es raro que se desarrollen en la porción distal del hueso. Los anillos y motas irregulares de calcificación con frecuencia son hallazgos radiográficos prominentes.

El diagnóstico temprano es importante debido a que el condrosarcoma responde bien a la extirpación quirúrgica radical temprana. Por lo general, es resistente a radioterapia y a los fármacos quimioterapéuticos disponibles. Con frecuencia, estos tumores se transforman en tumores altamente malignos, es decir, en condrosarcomas mesenquimatosos, que requieren tratamiento agresivo, incluida la quimioterapia combinada.

Enfermedad metastásica ósea

Las metástasis esqueléticas son las neoplasias malignas más frecuentes del tejido óseo[34, 35]. Alrededor de la mitad de todas las personas con cáncer tiene metástasis óseas en algún momento de su enfermedad. Las lesiones metastásicas se observan con mayor frecuencia en la columna vertebral, el fémur, la pelvis, las costillas, el esternón, la región proximal del húmero y el cráneo, y con menor frecuencia en sitios anatómicos más distantes del tronco. Los tumores que presentan diseminación frecuente al sistema esquelético son aquellos de mama, pulmón, próstata, riñón y tiroides, aunque con el tiempo

cualquier cáncer puede afectar el esqueleto[35]. La mayoría de las metástasis óseas son consecuencia de lesiones primarias en mamas, pulmones o próstata[35]. La incidencia de enfermedad metastásica ósea es máxima en personas mayores de 40 años de edad.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El síntoma principal de las metástasis óseas es el dolor en un área ósea específica y esto se valida con evidencia de una fractura patológica inminente. Por lo general, se desarrolla de modo gradual, en un lapso de semanas y es más intenso durante la noche. El dolor es resultado del estiramiento del periostio del hueso afectado o del atrapamiento nervioso, como cuando las raíces nerviosas de la médula espinal se comprimen por el cuerpo vertebral. El hueso afectado por la fractura patológica parece haber sido comido en las imágenes radiográficas; en los casos graves, se desmorona con el impacto, como el pan tostado. Ocurren numerosas fracturas patológicas en el fémur, el húmero y las vértebras.

La evaluación radiográfica se utiliza junto con TC, TC-PET y rastreos óseos para detectar, diagnosticar y localizar lesiones óseas metastásicas[34]. Alrededor de una tercera parte de las personas con metástasis esqueléticas tiene rastreos óseos positivos sin hallazgos radiológicos.

La arteriografía con el empleo de medios de contraste radiopacos puede ser útil para delinear los bordes del tumor. Por lo general, se realiza una biopsia ósea cuando aún hay dudas respecto al diagnóstico o tratamiento. Una biopsia con aguja cerrada con localización por TC es en particular útil en las lesiones espinales. Con frecuencia, las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y calcio se encuentran elevadas en personas con enfermedad ósea metastásica.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento de la enfermedad ósea metastásica son prevenir las fracturas patológicas y promover la supervivencia con el máximo de funcionamiento, lo que permite a la persona mantener tanta movilidad y control del dolor como sea posible. Los métodos terapéuticos estándar incluyen quimioterapia, radiación y estabilización quirúrgica.

La radioterapia se utiliza principalmente como tratamiento paliativo para aliviar el dolor y prevenir fracturas patológicas. Después de ocurrida alguna fractura patológica, puede realizarse la ferulización, la colocación de clavos intramedulares en el fémur o la estabilización de la columna vertebral. Debido

a que es frecuente que la fijación adecuada sea difícil en el hueso enfermo, es común la utilización de cemento (es decir, metilmetacrilato) con dispositivos de fijación interna para estabilizar el hueso.

La investigación reciente se ha enfocado en el papel de la actividad osteoclástica y osteoblástica en la patogénesis de la enfermedad ósea metastásica y en el empleo de inhibidores de COX-2, el tratamiento con iones de carbono y los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato disódico y ácido zoledrónico) para su tratamiento[34]. El tejido óseo contiene un ambiente rico en factores de crecimiento y células de varios orígenes embrionarios, incluidos tipos celulares hematopoyéticos, estromales, endoteliales y otros. Los osteoclastos y osteoblastos, en particular, parecen tener un papel dominante en la patogenia de las metástasis óseas.

Los bisfosfonatos, que ahora son fármacos bien establecidos en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, han demostrado en fecha reciente disminuir los síntomas relacionados con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama y próstata. Estos fármacos se unen de manera preferencial al hueso en sitios de metabolismo óseo activo, se liberan desde la matriz ósea durante la resorción de hueso y, en potencia, pueden inhibir la actividad y supervivencia osteoclástica, lo cual disminuye la resorción ósea mediada por osteoclastos.

EN RESUMEN

Los tumores óseos, como cualquier otro tipo de neoplasia, pueden ser benignos o malignos. Los tumores óseos benignos crecen con lentitud y por lo general no destruyen los tejidos circundantes. Los tumores malignos pueden ser primarios o metastásicos. Los tumores óseos primarios son raros, crecen con rapidez, dan metástasis a los pulmones y

otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y tienen una tasa de mortalidad elevada. Por lo general, los tumores metastásicos son múltiples, se originan principalmente de cánceres de mama, pulmón y próstata. Es probable que la incidencia de la enfermedad ósea metastásica se encuentre en aumento debido a que los métodos terapéuticos mejorados permiten a las personas con cáncer vivir más tiempo. Los avances en la quimioterapia, radioterapia y procedimieintos quirúrgicos han aumentado de manera sustancial las tasas de supervivencia y cura para diversos tipos de cáncer óseo. Un objetivo primario en la enfermedad ósea metastásica es la prevención de las fracturas patológicas.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un hombre de 39 años de edad se encuentra en terapia intensiva después de un accidente en motocicleta en el cual se deslizó a lo largo del pavimento sobre su lado derecho. Tiene fracturas del fémur derecho, pelvis y varias costillas del mismo lado. Su pierna quedó aplastada debajo de la motocicleta. Ha comenzado a perder

movilidad de la pierna.

A. ¿Cuáles son las prioridades en el tratamiento de sus lesiones ortopédicas? ¿Cuáles son las opciones para estabilizar su pierna?

B. ¿Cuáles factores de riesgo para complicaciones de las fracturas se encuentran presentes?

C. ¿Cuáles son los síntomas de síndrome compartimental y cómo se trata?

2. Una mujer de 73 años de edad presentó una fractura conminuta en la región media de la diáfisis de su húmero izquierdo cuando su esposo la levantó de la cama. Tiene múltiples lesiones lúcidas esparcidas a través de la región proximal del húmero, en el radio y el cúbito. En fecha reciente fue hospitalizada por confusión y se encontró que tenía metástasis óseas difusas. La biopsia de médula ósea mostró adenocarcinoma. Tiene el antecedente de haber padecido cáncer de mama hace 30 años, pero su mastografía más reciente fue negativa.

A. ¿Cuál consideraría que es la causa más probable de la fractura?

B. ¿Cuáles son los sitios más frecuentes de metástasis ósea?

C. Explique los objetivos terapéuticos para personas con fracturas patológicas.

3. Un chico de 14 años de edad se ha quejado de dolor y tumefacción recientes de una rodilla, con cierta restricción del movimiento. Pese a que piensa que pudo haberse lastimado la rodilla al jugar futbol, su madre insiste en que lo atienda un especialista ortopédico, quien comenta la posibilidad de que el niño quizá tiene osteosarcoma.

A. Utilice la teoría de que el osteosarcoma se origina en sitios de máxima velocidad de crecimiento para explicar el sitio del posible tumor de este adolescente.

B. ¿Qué pruebas diagnósticas podrían utilizarse para establecer un diagnóstico de osteosarcoma?

C. El niño y su familia están preocupados de que requerirá cirugía radical con amputación de la pierna. ¿Cómo le explicaría al chico las posibles opciones terapéuticas?

Referencias

1. National Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Web-based injury statistics query and reporting system. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html. Retrieved September 11, 2011.
2. National Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Trauma. [Online]. Available:

http://www.cdc.gov/TraumaCare/. Retrieved September 11, 2011.
3. National Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Protect the ones you love: Child injuries are preventable. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/safechild/. Retrieved September 11, 2011.
4. O'Keeffe S. A., Hogan B. A., Eustace S. J., et al. (2009). Overuse injuries of the knee. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 17(4), 725–739.
5. McLeod T. C. V., Decoster L. C., Lond K. J., et al. (2011). National athletic trainer's association position statement: Prevention of pediatric overuse injuries. *Journal of Athletic Training* 46(2), 206–220.
6. Lisle D. A., Shepherd G. J., Cowderoy G. A., et al. (2009). Magnetic resonance imaging of traumatic and overuse injuries of the wrist and hand in athletes. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 17(4), 639–654.
7. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form—human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Gorroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Dunphy L. M., Windland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: FA Davis.
10. Froelich J. M., Hellard-Sembell D. (2009). Symptomatic loose bodies of the knee located in a popliteal cyst. *Orthopedics* 32(12), 3.
11. Randelli F., Randelli P., Banci L., et al. (2010). Intra-articular loose body removal during hip arthroscopy . *Orthopedics* 33(7), 476.
12. Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., et al. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Smith M. A., Smith W. T. (2010). Rotator cuff tears: An overview. *Orthopedic Nursing* 29(5), 319–324.
14. Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Fithian D. C., Powers C. M., Khan N. (2010). Rehabilitation of the knee after medial patellofemoral ligament reconstruction. *Clinics in Sports Medicine* 29(2), 283–290.
16. Slabough H. D. J., Baja S., Farr J., et al. (2010). Management of chondral injuries associated with patellar instability. *Operative Techniques in Sports Medicine* 18(2), 115–122.
17. Pihlajamaki H. K., Kulkka P. I., Leppanen W., et al. (2010). Reliability of clinical findings and magnetic resonance imaging for the diagnosis of chondromalacia patellae. *Journal of Bone Joint Surgery* 92(4), 927–934.
18. Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Obakponovwe O., Morhell D., Ahmad, M., et al. (2011). Traumatic hip dislocation. *Orthopedics & Trauma* 25(3), 214–222.
20. Rockwood C. A., Green D. P., Bucholz R. W. (Eds.) (2006). *Rockwood & Green's fractures in adults* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., et al. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
22. Hessman M. H., Ingelfinger P., Rommens P. M. (2007). Compartment syndrome of the lower extremity. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 33(6), 589–599.
23. van Eijs F., Stanton-Hicks M., Van Zundert J., et al. (2011). Complex regional pain syndrome. *Pain Practice* 11(1), 70–87.
24. Smith E. B., Parvizi J., Purtell J. J. (2011). Delayed surgery for patient with femur and hip fractures: Risk of DVT. *Journal of Trauma* 70(6), E113–E116.
25. Autar R. (2011). Evidence based venous thromboprophylaxis in patient undergoing total hip replacement, total knee replacement, and hip fracture surgery. *International Journal of Orthopedic & Traumatic Nursing* 15(3), 145–154.
26. Conrad D. A. (2010). Acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatrics in Review* 31(11), 464–471.

27. Lew D. P., Waldvogel F. A. (2004). Osteomyelitis. *Lancet* 364, 369–379.
28. Lee J. (2009). Complication related to bisphosphonate therapy: Osteonecrosis of the jaw. *Journal of Infusion Nursing* 32(6), 330–335.
29. American Cancer Society. (2013). Bone cancer. [Online]. Available: http://www.cancer.org/cancer/bonecancer/detailedguide/bone-cancer-key-statistics. Retrieved September 15, 2011.
30. Beckingsale T. B., Gerrand C. H. (2011). Osteosarcoma. *Orthopedics and Trauma* 24(5), 321–331.
31. Kubo T., Shemose S., Matsuo T., et al. (2011). Interferon alpha/beta receptor as a prognostic marker in osteosarcoma. *Journal of Bone & Joint Surgery, American Volume* 12(1), 89–97.
32. Gibbs C. P., Levings P. P., Ghivizzani S. C. (2011). Evidence for the osteosarcoma stem cell. *Current Orthopedic Practice* 22(4), 322–326.
33. Lahl M., Fisher V. L., Laschinger K. (2008). Ewing's sarcoma family of tumors: An overview from diagnosis to survivorship. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(1), 89–97.
34. Mottard S., Sumathi V. P., Jeys L. (2010). Chondrosarcoma. *Orthopedics & Trauma* 24(5), 332–341.
35. American Cancer Society. (2011). Bone metastasis. [Online]. Available: http://www.cancer.org/Cancer/BoneMetastasis/DetailedGuide/bonemetastasis-key-statistics. Retrieved September 15, 2011.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Alteraciones de la función musculoesquelética: padecimientos del desarrollo y del metabolismo

www.meddics.com

58

Sheila Grossman

ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO ESQUELÉTICO
Crecimiento y remodelación óseos
Desarrollo embrionario y fetal
Crecimiento óseo durante la infancia
Alteraciones durante períodos de crecimiento normal
Deformidades distensionales
Genu Varo y Genu Valgo
Enfermedad de Blount
Pie plano
Deformidades hereditarias y congénitas
Osteogénesis imperfecta
Displasia de la cadera en desarrollo
Pie zambo congénito
Osteocondrosis juvenil
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Enfermedad de Osgood-Schlatter
Epífisis femoral capital deslizada
Escoliosis
Escoliosis idiopática
Escoliosis congénita
Escoliosis neuromuscular
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS
Osteopenia
Osteoporosis
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Osteomalacia y raquitismo
Osteomalacia
Raquitismo
Enfermedad de Paget
Etiología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

El desarrollo de las estructuras esqueléticas comienza en el útero y continúa cambiando a lo largo de la vida. Durante la infancia, las estructuras esqueléticas aumentan en longitud y diámetro, y presentan un gran incremento de masa ósea. El término *modelación* se refiere a la formación del esqueleto macroscópico, la cual cesa en la madurez, por lo general, entre los 18 y 20 años de edad. Una vez que el crecimiento esquelético ha alcanzado su tamaño adulto el proceso de remodelación ósea es responsable del mantenimiento esquelético. Esto implica la resorción y formación de hueso y es responsable del mantenimiento óseo en sitios que requieren reemplazo o reparación. Con el envejecimiento la resorción y la formación óseas ya no se encuentran acopladas a la per fección, y se observa pérdida de hueso.

Las alteraciones esqueléticas pueden desarrollarse como resultado de procesos anómalos en el crecimiento y desarrollo debido a influencias

hereditarias o congénitas. Otros padecimientos esqueléticos pueden presentarse en etapas posteriores de la vida como consecuencia de insuficiencias nutricionales, enfermedades metabólicas, influencias hormonales o el proceso de enveje cimiento. Este capítulo se divide en 2 partes que incluyen el crecimiento y desarrollo óseos y las alteraciones metabólicas óseas.



ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO ESQUÉLETICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la función de la placa de crecimiento epifisaria en el crecimiento esquelético.
- Explicar las anomalías relacionadas con la displasia de la cadera en desarrollo y los métodos de diagnóstico y tratamiento.
- Diferenciar entre escoliosis congénita, idiopática y neuromuscular.

Crecimiento y remodelación óseos

Desarrollo embrionario y fetal

El sistema esquelético se genera a partir de células mesodérmicas y de la cresta neural del embrión en desarrollo[1]. El desarrollo de las vértebras del esqueleto axial en el embrión comienza alrededor de la cuarta semana. Durante la novena semana la osificación comienza con la aparición de centros de osificación en las vértebras torácicas inferiores y las lumbares superiores. Los brotes de las extremidades con forma de remo de las extremidades inferiores aparecen en los últimos días de la cuarta semana de desa rrollo; las yemas de las manos se desarrollan en los días 33 a 36; y los rayos digitales son evidentes los días 41 a 43[1].

Las anomalías que se originan en la etapa embrionaria del desarrollo son relativamente infrecuentes. Cuando ocurren, por lo general, se limitan a estructuras embrionarias definidas (p. ej., ausencia congénita de una falange; formación de huesos adicionales [dígitos supernumerarios], o fusión de dedos adyacentes [sindactilia]). En el útero, la posición durante el desarrollo fetal provoca los problemas más frecuentes. En el recién nacido, la impresión de la

posición dentro del útero puede ser evidente y confundirse con una anomalía. Los efectos de la posición dentro del útero, por lo general, tienen un origen fisiológico en lugar de uno anatómico.

Crecimiento óseo durante la infancia

Durante las primeras 2 décadas de vida el esqueleto presenta su crecimiento global general. Los huesos largos del esqueleto, que cre cen a una velocidad relativamente rápida, cuentan con una estructura especializada llamada *placa de crecimiento epifisario*[2] (figura 58-1). Los condrocitos están implicados en la síntesis del cartílago de la placa epifisaria[2]. Conforme los huesos largos ganan longitud, las capas más profundas de células cartilaginosas en la placa de crecimiento se multiplican y aumentan de tamaño para después calcificarse. Las células cartilaginosas embebidas mueren y atraen osteoblastos para que migren a esta zona. Los osteoblastos secretan osteoide, que ayuda en la formación de hueso maduro. Por lo tanto, en las placas epifisarias, la síntesis de cartílago, calcificación, erosión e invasión de osteoblastos son procesos continuos, de tal modo que siempre hay formación activa de hueso[2] (figura 58-2). Este proceso permite que el crecimiento óseo proceda sin cambiar la forma del hueso o provocar disrupción del cartílago articular. Las células en la placa de crecimiento detienen su división con la pubertad, momento en el cual la epífisis y la metáfisis se fusionan.

Varios factores pueden influir sobre el crecimiento de las células en la placa de crecimiento epifisaria. Puede ocurrir separación epifisaria en el niño como resultado de algún traumatismo. Por lo general, la separación se encuentra en la zona de las células cartilaginosas maduras aumentadas de tamaño, que es la región más débil de la placa de crecimiento. Los vasos sanguíneos que nutren la epífisis atraviesan la placa de crecimiento. Estos vasos se rompen cuando la placa de crecimiento se separa. Esto puede producir el cese del crecimiento y una extremidad acortada. La placa de crecimiento también es sensible a cambios nutricionales y metabólicos. El escorbuto (es decir, la insuficiencia de vitamina C) altera la formación de la matriz orgánica del hueso, y provoca una reducción de la velocidad de crecimiento en la placa epifisaria y crecimiento diafisario disminuido. En el raquitismo (es decir, la insuficiencia de vitamina D), se afecta la calcificación del hueso recién desarrollado en la región metafisaria de la placa de crecimiento. La hormona tiroidea, el factor de crecimiento parecido a insulina y la insulina son necesarios para el crecimiento normal. Las alteraciones de estas y otras hormonas también pueden afectar el crecimiento. Unos cuantos

años después de alcanzar la pubertad las placas epifisarias en los huesos largos responden en menor grado a las hormonas y luego ya no responden en su totalidad[2]. En general, las personas alcanzan el final del crecimiento óseo a la edad de 20 años, cuando la placa epifisaria se cierra. Sin embargo, algunos huesos aún responden a las hormonas y continúan creciendo. Ejemplos de estos son el cráneo, los dedos, los pies y la mandí bula[2].

El crecimiento del diámetro de los huesos ocurre mientras se agrega hueso nuevo a la superficie externa del hueso existente junto con resorción acompañante de hueso en la superficie endóstica o interna. Dicho crecimiento antagónico permite el ensanchamiento de la cavidad medular mientras evita que la corteza se vuelva demasiado gruesa y pesada. De esta manera se mantiene la forma del hueso. Conforme el hueso aumenta su diámetro se agregan anillos concéntricos a la superficie ósea, como se agregan anillos al tronco de un árbol. Estos anillos forman la estructura laminar del hueso maduro. Los osteocitos, que se desarrollan de los osteoblastos, quedan enterrados en los anillos. Los canales de Havers se forman mientras los vasos periósticos forman su trayecto a lo largo del eje largo y quedan rodeados de hueso[3].

Alteraciones durante períodos de crecimiento normal

Los lactantes y niños presentan cambios en el tono muscular y el movimiento articular durante el crecimiento y desarrollo. La desviación de los ortejos hacia dentro o afuera, las piernas combas y las rodillas que chocan entre sí ocurren con frecuencia durante la infancia[4]. Es usual que provoquen pocos problemas y se corrigen durante los procesos de crecimiento normal. Puede haber contracturas fisiológicas en la flexión de las caderas, las cuales tienden a presentar rotación externa y las rótulas están dirigidas hacia afuera mientras que los pies parecen señalar hacia delante debido a la fuerza de tiro interno de la tibia. Durante el primer año de vida las extremidades inferiores comienzan a enderezarse en preparación para caminar. Las rotaciones internas y externas se equilibran, y las caderas se extienden.

La evaluación musculoesquelética del recién nacido es importante para identificar anomalías que requieran intervención temprana, facilitar el tratamiento, establecer las bases para referencia futuras y educar y asesorar a los padres[5, 6]. Hay numerosas desviaciones clínicas que se corrigen con

facilidad en el recién nacido y otras que se corrigen de modo espontáneo conforme el niño crece.

PUNTOS CLAVE

ALTERACIONES DEL DESARROLLO ESQUELÉTICO

- La posición intrauterina provoca numerosas alteraciones de la infancia temprana que se resuelven mientras el niño crece.
- Los padecimientos nutricionales y metabólicos pueden alterar la formación de la matriz orgánica del hueso, y provocar una disminución de la velocidad del crecimiento en la placa epifisaria.

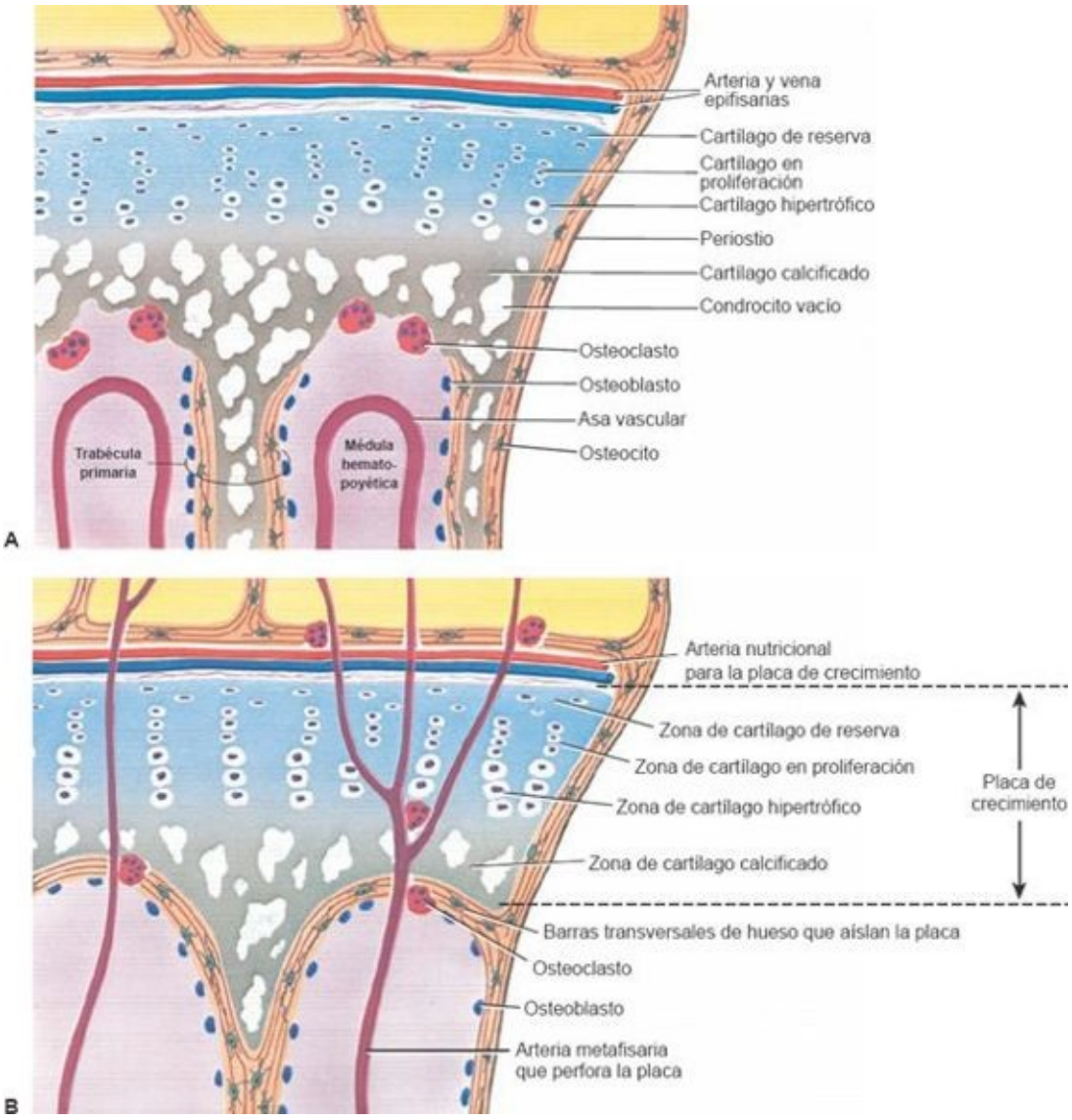


FIGURA 58-1 • Anatomía de la placa de crecimiento epifisario. (**A**) Placa epifisaria de crecimiento normal. La epífisis está separada de la placa por placas transversales de hueso que sellan la placa de tal modo que crezca sólo hacia la metáfisis. Se observan múltiples zonas de cartílago. (**B**) Cierre normal. El cartílago epifisario ha dejado de crecer. Hay vasos metafisarios que penetran la placa cartilaginosa. Las barras transversas de hueso separan la placa de la metáfisis (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1209). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Deformidades distensionales

Todos los lactantes y preescolares tienen ligamentos laxos que se vuelven más tensos con la edad y conforme el niño asume una postura para soportar peso. La hipermovilidad que acompaña a la laxitud articular, aunada a las fuerzas distensionales (es decir, rotatorias) ejercidas sobre las extremidades durante el crecimiento, es responsable de diversas variantes observadas en los niños

pequeños. Las fuerzas distensionales ocasionadas por la posición intrauterina o por patrones durante el sueño y al sentarse, hacen girar los huesos en crecimiento y pueden producir deformidades mientras el niño crece y se desarrolla.

En los lactantes, lo habitual es que el fémur rote a una posición de anteversión con la cabeza y el cuello femorales rotados hacia delante respecto a los cóndilos femorales. La anteversión femoral (es decir, la rotación medial) disminuye cerca de 40 grados al nacimiento hasta casi 15 grados en la madurez. Con frecuencia las anomalías distensionales demuestran una tendencia familiar[5, 6].

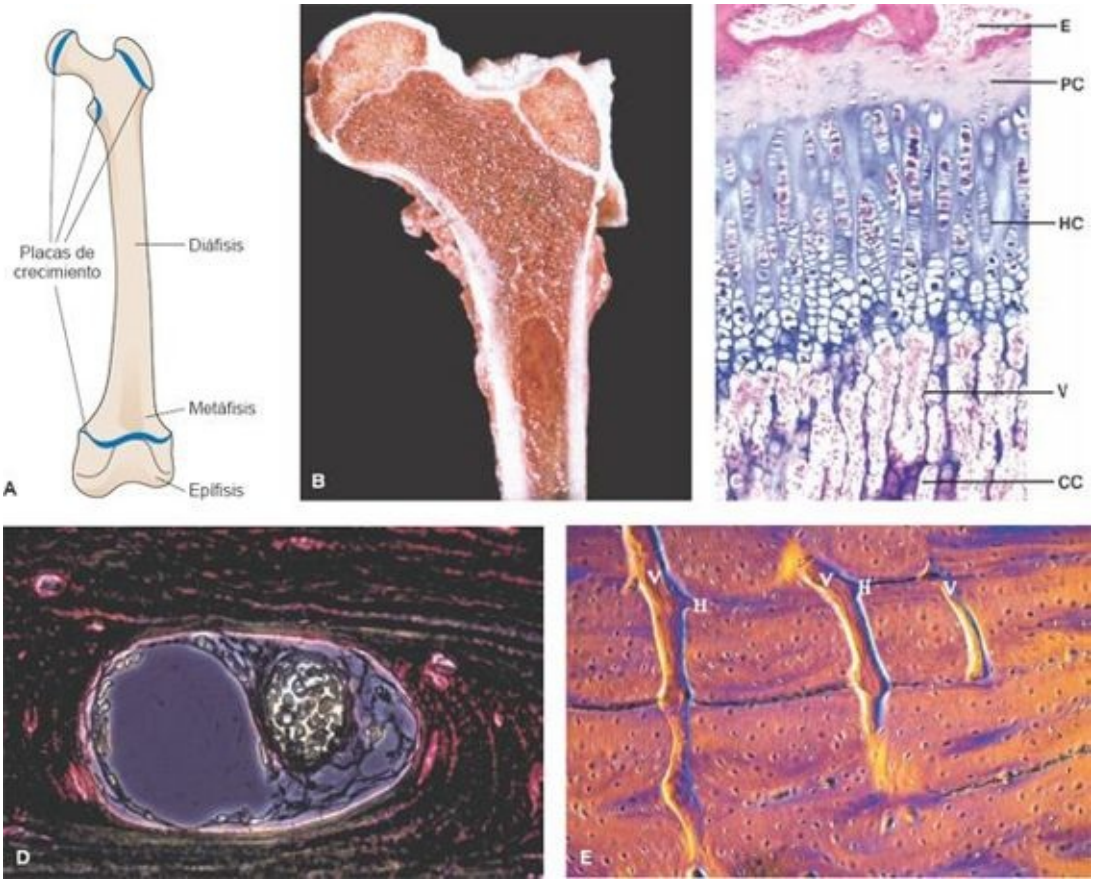


FIGURA 58-2 • Anatomía de un hueso largo. (**A**) Diagrama de un fémur que ilustra los diversos compartimentos. (**B**) Sección coronal de la región proximal del fémur que ilustra las diversas partes anatómicas de un hueso largo. La epífisis de la cabeza femoral y la apófisis del trocánter mayor están separadas de la metáfisis por sus respectivas placas de crecimiento. Se observan bien la corteza y la cavidad medular. La cavidad medular contiene hueso trabecular hasta que la metáfisis se estrecha con la diáfisis del hueso, punto en el cual la cavidad medular carece por completo de hueso y está llena de médula. (**C**) Una sección de la epífisis con una zona de células cartilaginosas en proliferación. Debajo de esta zona, las células cartilaginosas hipertróficas se encuentran acomodadas en columnas. En la región inferior, la matriz en calcificación está invadida por vasos sanguíneos. (**D**) El canal de Havers cuenta con una vénula (vaso más ancho con pared adelgazada a la izquierda) y una arteriola (vaso estrecho de pared

más gruesa a la derecha). (**E**) Canales de Volkmann. Se observan 3 canales de Volkmann paralelos entre sí y perpendiculares a la corteza. También son visibles las aberturas de 2 de los canales de Havers. (E, epífisis; PC, cartílago en proliferación; HC, cartílago hipertrófico; V, invasión vascular; CC, cartílago calcificado) (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1202). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La progresión del ángulo del pie describe el ángulo entre el eje del pie y la línea de progresión[4, 7]. Se determina mientras se observa caminar y correr al niño, aunque, por lo general, se nota menos cuando el niño corre o se encuentra descalzo. La figura 58-4 ilustra la posición del pie en la desviación interna y externa de los ortejos, y la línea de progresión, cuando el niño camina.

Desviación medial de ortejos. La desviación de los ortejos en dirección medial (es decir, metatarso aducido) es la deformidad congénita más frecuente de los pies, con una incidencia aproximada de 1 por cada 1 000 a 2 000 nacidos vivos[7]. En ocasiones se denomina pie de pichón. La región frontal del pie se encuentra en aducción y brinda al pie una apariencia en forma de riñón, mientras que la región posterior del pie es normal[6] (figura 58-5). Puede ser consecuencia de una distensión del pie, de la región inferior de la pierna o de la pierna completa. La desviación de los ortejos en dirección medial debida a aducción de la región anterior del pie (es de cir, metatarso aducido congénito), por lo general, es resultado de la posición fetal mantenida dentro del útero. Puede presentarse en uno o en ambos pies. Los métodos diagnósticos incluyen la evaluación de la zona plantar del pie, donde se nota la forma general del pie y la presencia o ausencia de un arco[6]. La presencia de un pliegue cutáneo indica una deformidad congénita (figura 58-5). El metatarso en aducción se gradúa con base en la flexibilidad del pie mientras se aplica presión a la región medial anterior del pie. El defecto se define como grado I, grado II o grado III. El grado I es una deformidad flexible que se puede manipular de modo pasivo hacia una posición recta y no requiere tratamiento alguno. Una deformidad grado II se corrige sólo a una posición recta lateralizada, y una deformidad grado III es más rígida y puede requerir tratamiento adicional[7]. Por lo general, las deformidades fijas (rígidas, es decir, una en la que la región anterior del pie no pueda manipularse de modo pasivo hacia la posición recta) requieren tratamiento que consiste en la ferulización seriada con yeso o férula larga de la pierna que empuja los metatarsos (no la región posterior del pie) hacia la abducción[6, 8].

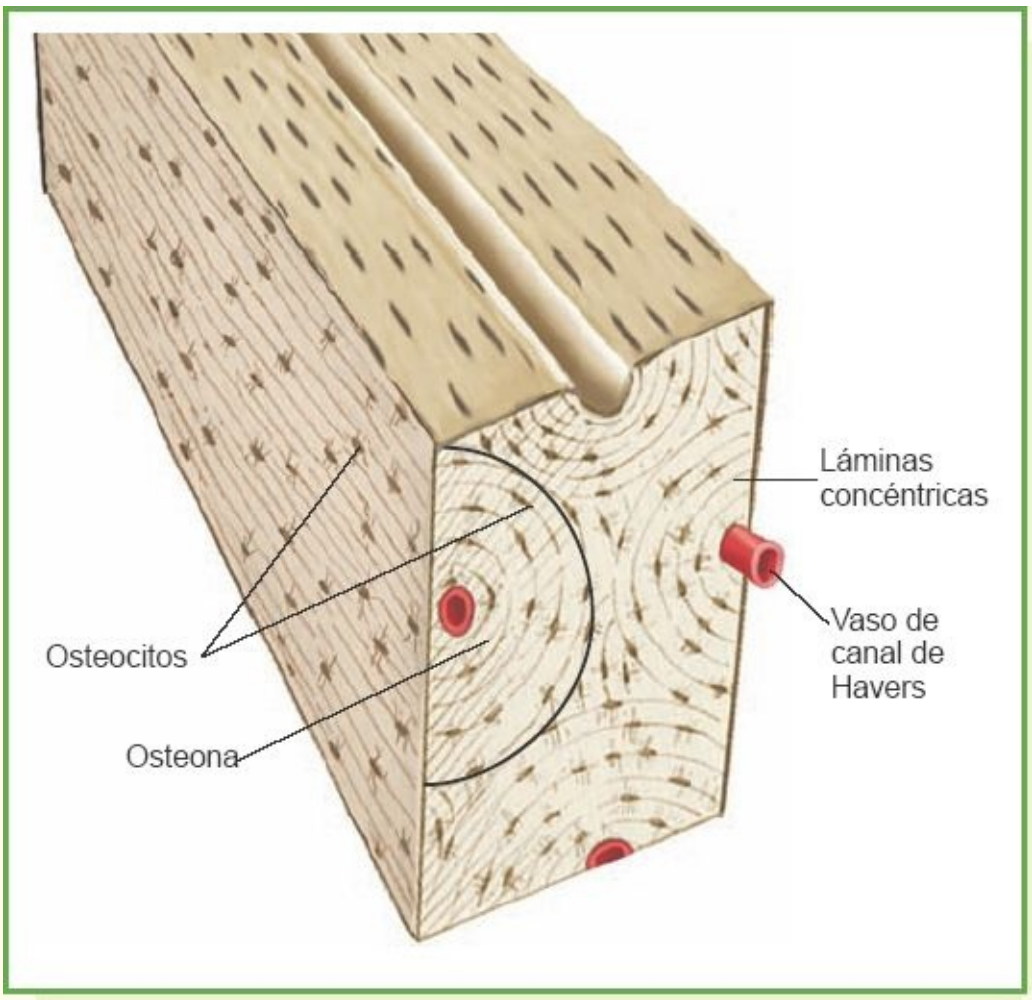
Comprensión

Remodelación ósea

La remodelación ósea constituye un proceso de mantenimiento esquelético una vez que el crecimiento esquelético se ha completado. Tiene lugar en (1) las osteonas del hueso maduro y consiste en un ciclo de (2) la resorción ósea por los osteoclastos, (3) seguida de la formación de hueso por los osteoblastos. La remodelación ósea (4) se controla por citocinas y factores de crecimiento que interactúan con un sistema paracrino que consiste en el ligando RAFN (RAFNK), el receptor de RAFN y OPG (por sus siglas en inglés).

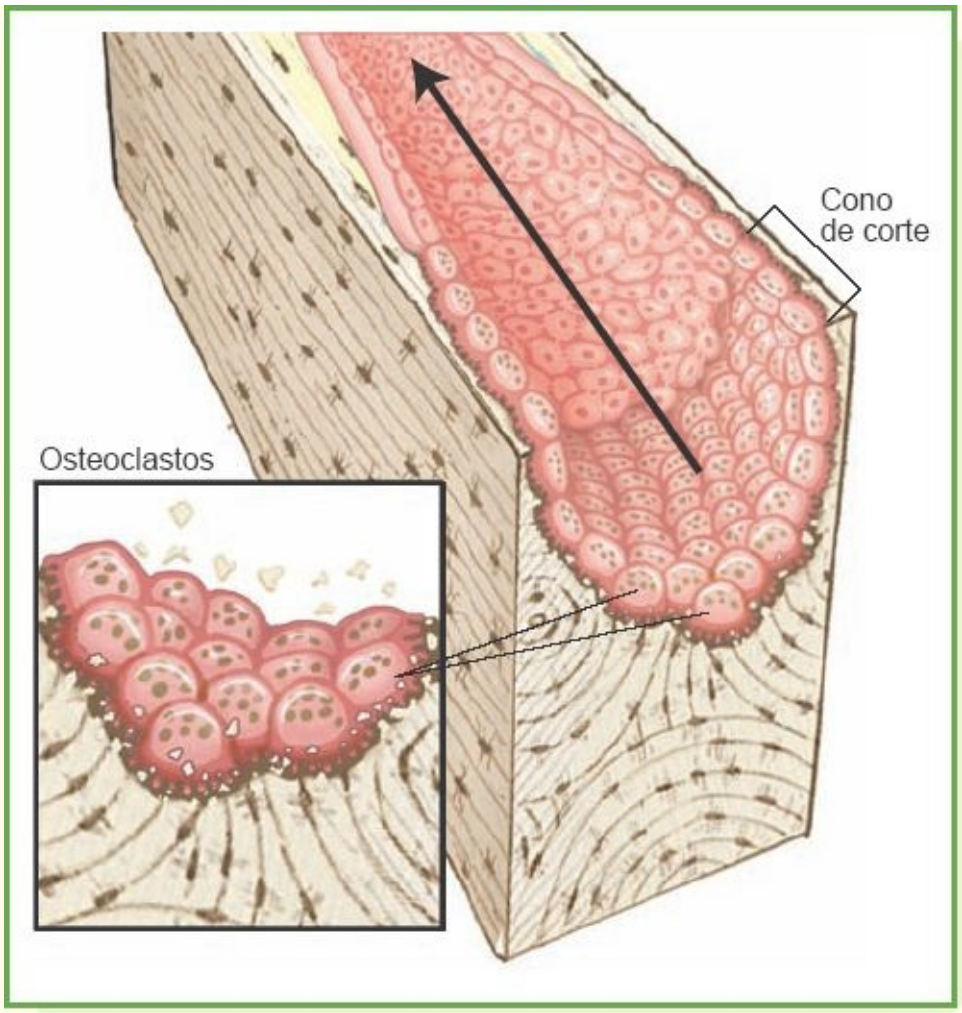
Ciclo de remodelación ósea

El hueso maduro está compuesto por osteonas o unidades de láminas concéntricas (capas de hueso) y los canales de Havers que lo rodean. La remodelación ósea consiste en una secuencia de resorción ósea dentro de una osteona por los osteoclastos, seguida de formación de hueso nuevo por los osteoblastos. En el adulto, la duración de una secuencia (es decir, resorción y formación óseas) es de alrededor de 4 meses. En circunstancias ideales, el hueso reemplazado debe ser igual al hueso reabsorbido. Si no lo es, hay pérdida neta de hueso. En las personas de edad avanzada, por ejemplo, la resorción y formación óseas ya no están acopladas a la perfección, y se pierde masa ósea.



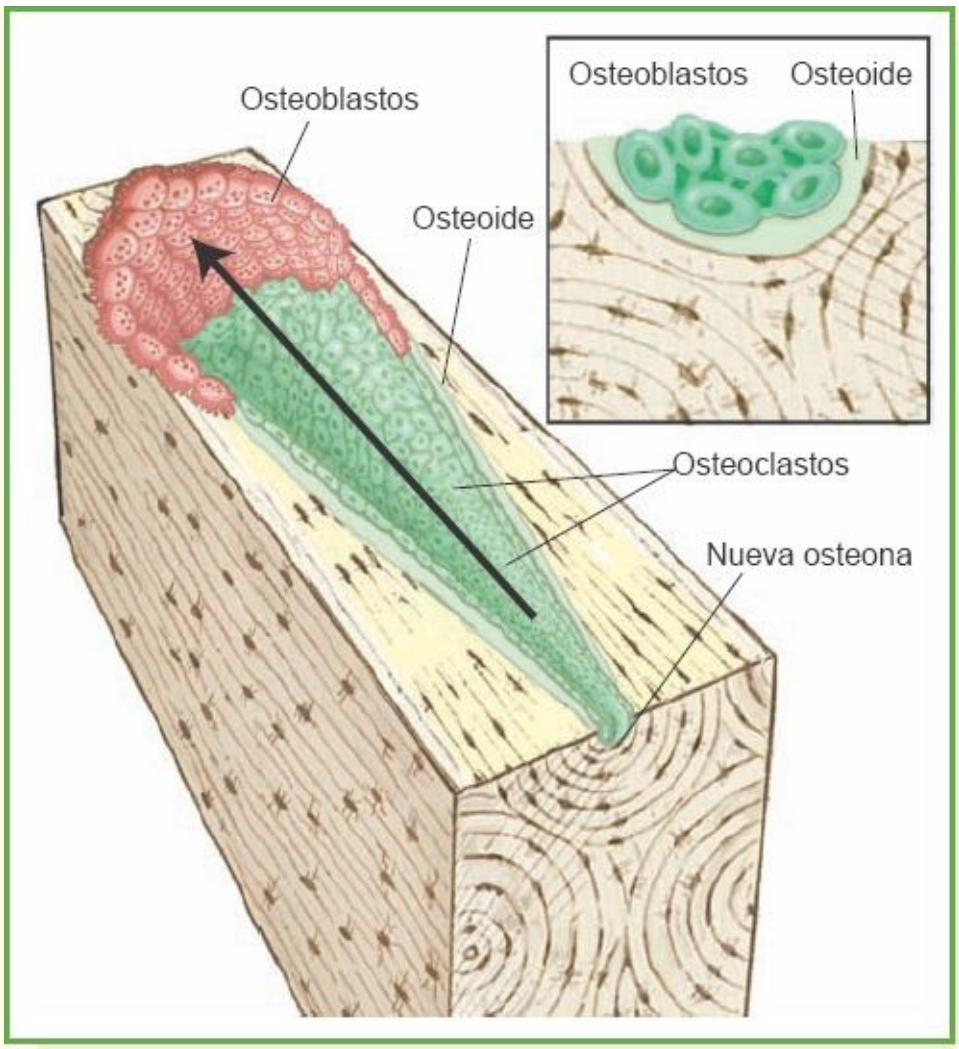
Resorción ósea

Los osteoclastos son células que reabsorben hueso y derivan de precursores de monocitos/macrófagos, y también están implicadas en la iniciación de la remodelación ósea. La secuencia de resorción y formación ósea se activa por diversos estímulos, incluidos la actividad de las hormonas paratiroidea y calcitonina. Comienza con la resorción osteoclástica del hueso existente, durante la cual los componentes orgánicos (matriz proteica) e inorgánicos (minerales) se retiran, lo que crea un espacio parecido a un túnel en la osteona. Los factores solubles liberados durante la resorción ayudan en el reclutamiento de los osteoblastos hacia el sitio, lo que vincula la resorción ósea con la formación de hueso.



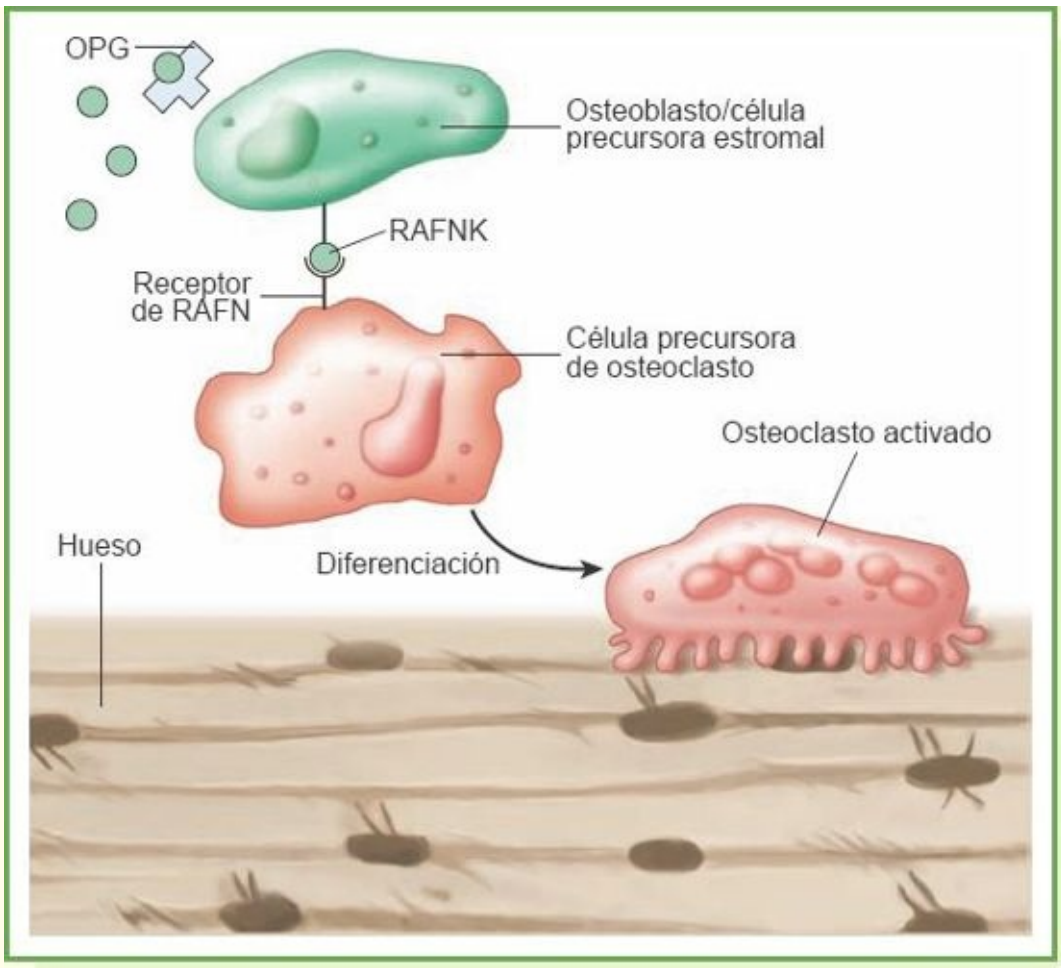
Formación ósea

Después de que la actividad osteoclástica ha cesado, los osteoblastos comienzan a depositar la matriz orgánica (osteoide) en la pared del canal de la osteona. Conforme se depositan láminas sucesivas de hueso, el canal alcanza las proporciones relativas de la osteona original. En la formación y mantenimiento del hueso los osteoblastos proporcionan gran parte del control local debido a que no sólo producen nueva matriz ósea, sino que tienen un papel esencial en la mediación de la actividad osteoclástica. Muchos de los estimulantes primarios de la resorción ósea, como la hormona paratiroidea, tienen efectos directos mínimos o nulos sobre los osteoclastos. Una vez que el osteoblasto, que tiene receptores para estas sustancias, recibe la señal apropiada, libera un mediador soluble denominado *RAFNK* que induce la actividad osteoclástica.



Control del metabolismo y remodelación óseas

La ruta fundamental que vincula la resorción ósea mediada por osteoclastos con la formación ósea mediada por osteoblastos consiste en un sistema paracrino que incluye RAFNK, su receptor RAFN, y una proteína soluble llamada *osteoprotegerina*. RAFNK, que se produce por los osteoblastos y sus precursores, se une a RAFN, lo cual promueve la diferenciación y proliferación de los osteoclastos. La molécula soluble OPG, producto de diversos tejidos, actúa como receptor señuelo para bloquear la actividad de RAFNK. Este sistema asegura el acoplamiento justo entre la formación y la resorción óseas, y proporciona un medio por el cual una amplia variedad de mediadores biológicos (p. ej., hormonas, citocinas, factores de crecimiento) influyen sobre la homeostasis ósea.


OPG
Osteoblasto/célula precursora estromal
RAFNK
Receptor de RAFN
Célula precursora de osteoclasto
Osteoclasto activado
Hueso
Diferenciación

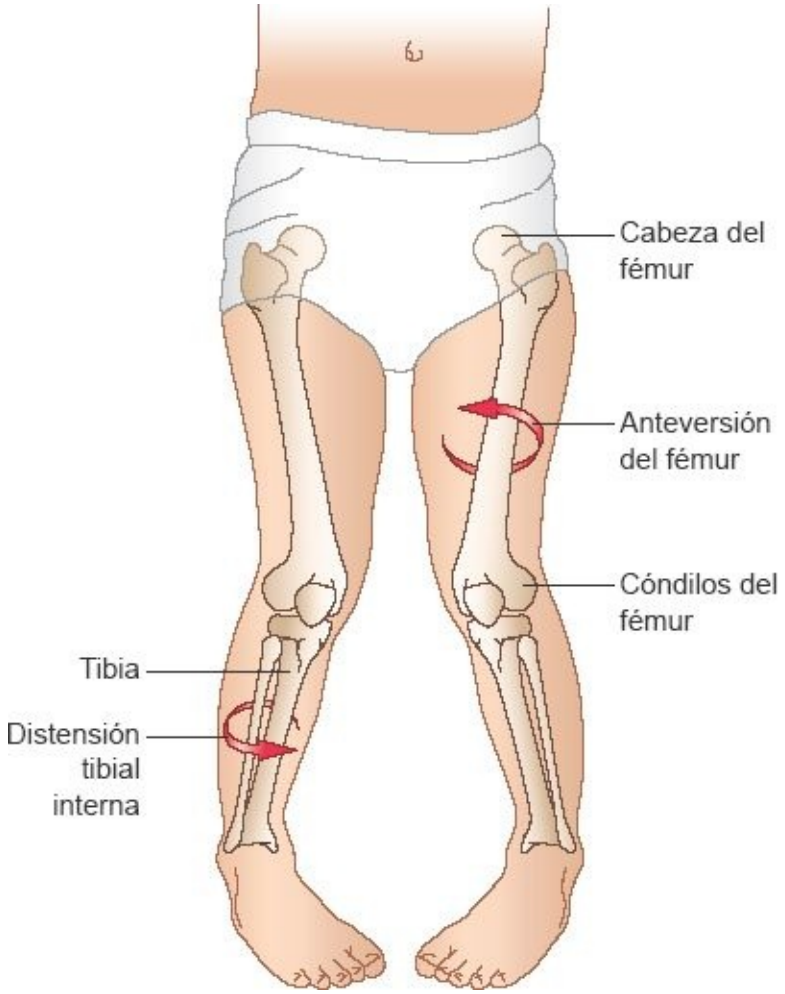


FIGURA 58-3 • Anteversión femoral y rotación tibial interna. En circunstancias normales la anteversión femoral disminuye desde casi 40 grados al nacimiento hasta 15 grados a la madurez, y la rotación tibial interna de los 5 grados al nacimiento a 15 grados a la madurez.

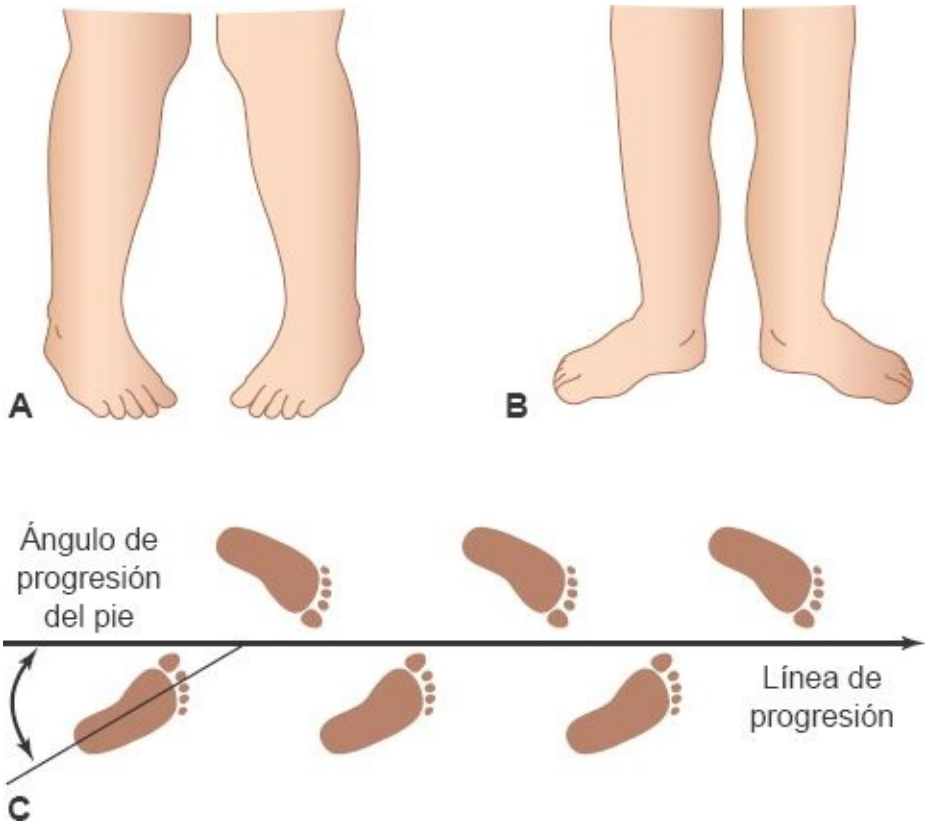


FIGURA 58-4 • (**A**) Desviación medial de los ortejos. (**B**) Desviación lateral de los ortejos. (**C**) La desviación medial y lateral de los ortejos pueden determinarse al observar al niño caminar y comparar el eje largo del pie con la dirección en la cual el niño camina. Si el pie se encuentra en dirección medial, el ángulo es negativo e indicativo de desviación medial; si es positivo, es indicativo de desviación lateral.



FIGURA 58-5 • Forma del pie. El pie izquierdo es normal, mientras que el pie derecho tiene metatarso en aducción.

Desviación lateral de ortejos. La desviación lateral de los ortejos (pie apilado) es un problema frecuente en niños y es consecuencia de distensión

femoral externa. Es menos frecuente que la desviación medial del metatarso y en ocasiones ocurre con calcáneo valgo y pie plano valgo[9]. Esto ocurre cuando el fémur puede rotarse en dirección externa a casi 90 grados, pero en dirección interna sólo a una posición neutra o ligeramente más allá. Debido a que la distensión femoral persiste cuando un niño duerme de manera habitual en posición prona, también puede desarrollarse una distensión tibial externa. Si se encuentra distensión tibial externa, los pies señalan en dirección lateral respecto a la línea media del plano medial. Es raro que la distensión tibial externa provoque desviación metatarsiana externa, sólo intensifica la condición. La desviación metatarsiana externa, por lo general, se corrige por sí sola conforme el niño se torna diestro al caminar. En ocasiones se utiliza una férula por las noches.

Distensión tibial. La distensión tibial se determina al medir el ángulo formado por el muslo y el pie, lo cual se lleva a cabo con el tobillo y la rodilla sitúan a 90 grados. En esta posición, el pie rota hacia fuera en circunstancias normales. La *distensión tibial interna* (es decir, la curvatura de la tibia) es una rotación de la tibia que provoca que los pies parezcan girar hacia dentro *(* figura 58-3). Es la causa más frecuente de desviación medial del metatarso en niños menores de 2 años de edad. Se observa al nacimiento y puede fallar para corregirse a sí misma si los niños duermen con las rodillas y los pies hacia dentro, o se sientan sobre los pies girados hacia dentro[7]. Se piensa que es resultado de factores genéticos y compresión intrauterina, como en un útero que no se expande durante el primer embarazo o por aglomeración intrauterina por gemelos o fetos múltiples. Por lo general, la torsión tibial mejora de manera natural con el crecimiento, pero esto puede tomar años.

La *distensión tibial externa*, es un padecimiento mucho menos frecuente, se relaciona con pie calcáneo valgo y es resultado de una variación normal de la posición intrauterina o un padecimiento neuromuscular. Se caracteriza por un ángulo muslo-pie positivo anómalo de 30 a 50 grados[6]. La alteración se corrige a sí misma de modo natural, y el tratamiento es la observación. La mejoría significativa comienza durante el primer año con el inicio de la deambulación y, por lo general, se completa a los 2 a 3 años de edad[6]. El adulto normal presenta alrededor de 20 grados de distensión tibial.

Distensión femoral. La *distensión femoral* se refiere a variaciones anómalas en la rotación de la cadera. La rotación de la cadera se mide en el nivel pélvico con el niño en posición prona y las rodillas flexionadas en un ángulo de 90 grados. En esta postura la cadera se encuentra en posición neutra. La rotación

de la región inferior de la pierna hacia fuera produce rotación femoral medial o interna; rotarla hacia dentro produce rotación lateral o externa. Durante la medición de la rotación de la cadera se permite a las piernas encontrarse en rotación interna completa sólo por la gravedad; la rotación lateral se mide al permitir a las piernas caer hacia dentro y cruzar. La rotación de la cadera en flexión y extensión también se mide mediante tomografía computarizada (TC). Al primer año de edad en condiciones normales, hay alrededor de 45 grados de rotación interna y 45 grados de rotación externa.

La *distensión femoral interna*, también denominada *anteversión femoral* (figura 58-3), es una variante normal que se observa con frecuencia durante los primeros 6 años de vida, en especial en niñas de 3 a 4 años de edad[9]. De manera característica, hay 80 grados a 90 grados de rotación interna de la cadera en la posición prona. Se piensa que esta condición se relaciona con laxitud incrementada de la cápsula anterior de la cadera, de tal modo que no proporciona la presión estable necesaria para corregir la anteversión que está presente al nacimiento. Los niños se encuentran sentados más cómodos en la posición en «W», con las caderas entre las rodillas. Se piensa que esta postura permite que la región inferior de la pierna actúe como palanca, y produzca cambios distensionales en el fémur. Cuando los niños se encuentran de pie las rodillas giran hacia dentro y los pies parecen señalar hacia el frente. Cuando el niño camina las rodillas y los ortejos señalan hacia dentro. Se fomenta que los niños con este problema se sienten con las piernas cruzadas o en la posición denominada *postura de sastre*. Si se deja sin tratamiento, las tibias compensan mediante la rotación externa, de tal manera que, entre los 8 y 12 años de edad las rodillas pueden girar, pero los pies ya no lo hacen. Esto puede provocar desalineación patelofemoral con subluxación o luxación rotulianas y dolor[10]. Puede realizarse una osteotomía desrotacional en casos graves o si hay discapacidad funcional.

La *distensión femoral externa* es un padecimiento infrecuente caracterizado por rotaci *ón* externa excesiva de la cadera. Por lo general, la distensión externa bilateral es una condición benigna, y el tratamiento es la observación. Cuando el padecimiento es unilateral, no debe descartarse una epífisis femoral capital deslizada.

Genu Varo y Genu Valgo

Genu varo, o *piernas combas*, es una curvatura hacia afuera de las rodillas mayor de 5 cm cuando los maléolos mediales de los tobillos se tocan entre sí (figura 58-6). Conforme un niño crece la alineación de las extremidades

inferiores, por lo general, sigue un patrón predecible (figura 58-7). La mayoría de los lactantes y preescolares tiene cierta curvatura en las piernas hasta los 18 meses de edad. Si hay una separación grande entre las rodillas (>15 grados) después de los 2 años de edad, el niño puede requerir ferulización. El niño también debe evaluarse en busca de enfermedades como raquitismo o tibias varas (es decir, enfermedad de Blount)[10] (figura 58-8).

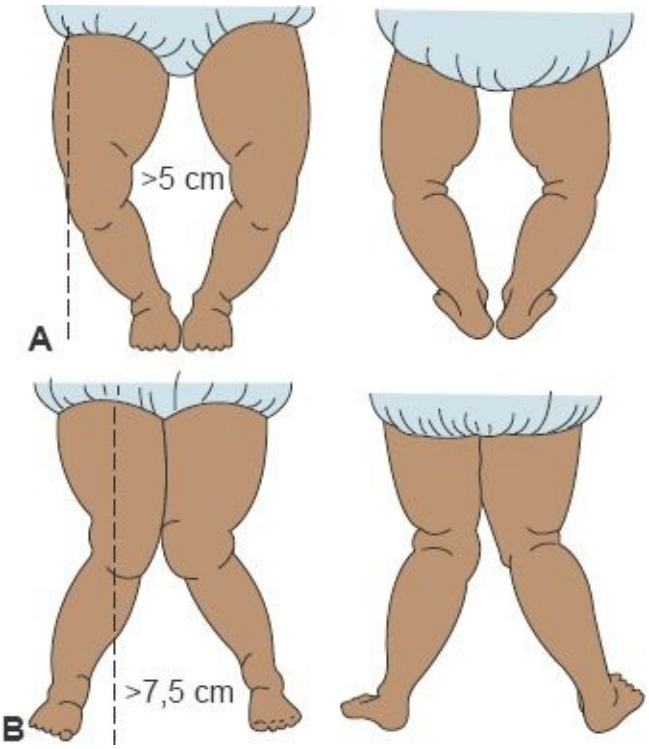


FIGURA 58-6 • (**A**) Genu varo. (**B**) Genu valgo (de Pillitteri A. (2010). *Maternal and child health nursing: Care of the childbearing and child rearing family* (6a ed., p. 1521). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Genu valgo, o *rodillas en X*, o que chocan, es una deformidad en la cual hay un espacio disminuido entre las rodillas (figura 58-6). Los maléolos mediales en los tobillos no pueden tocarse entre sí cuando se tocan las rodillas. El valgo se desarrolla de manera gradual después de los 24 meses de edad y es más aparente entre los 3 y 4 años de edad. Por lo general, la alteración es resultado de la laxitud de los ligamentos colaterales mediales de la rodilla. La obesidad también se relaciona con el desarrollo de genu valgo y se ha tornado casi epidémica en Estados Unidos[11]. A los 7 años de edad la extremidad inferior se encuentra en valgo ligero y cambia muy poco después. El genu valgo puede ignorarse hasta los 7 años de edad, a menos que tenga un ángulo más grande, sea unilateral o se relacione con corta estatura. Por lo general, se

resuelve de manera espontánea y es raro que requiera tratamiento. Si el genu varo o valgo persisten y no se corrigen, puede desarrollarse osteoartritis en la etapa adulta como resultado de tensión intraarticular anómala. Se cuenta con un nuevo tratamiento quirúrgico de estos padecimientos, el cual incluye el empleo de placas y bandas de tensión extrafisaria que manipulan el ángulo de la placa de crecimiento[12]. El genu varo puede provocar una marcha extraña y riesgo incrementado de esguinces y fracturas. El genu valgo puede provocar subluxación y luxación recurrente de la rótula con una predisposición a condromalacia, así como dolor y fatiga articulares. Por lo tanto, nuevos retos como la obesidad requieren ser un objetivo terapéutico prioritario en la ortopedia pediátrica[11].

Enfermedad de Blount

La enfermedad de Blount, o tibia vara idiopática, es una deformidad del desarrollo de la mitad medial de la epífisis tibial proximal que produce angulación vara progresiva debajo de la rodilla[10, 13] (figura 58-8). El inicio puede ocurrir temprano en la infancia hasta los 4 años de edad y este tipo se denomina enfermedad de inicio temprano[13, 14]. La enfermedad de inicio tardío se observa cuando la deformidad ocurre después de los 4 años de edad[14]. La obesidad también se relaciona con enfermedad de Blount y otras enfermedades musculoesqueléticas[15]. También se cuenta con evidencia creciente de que presentar sobrepeso puede ser la etiología del dolor musculoesquelético y un incremento de fracturas[15].

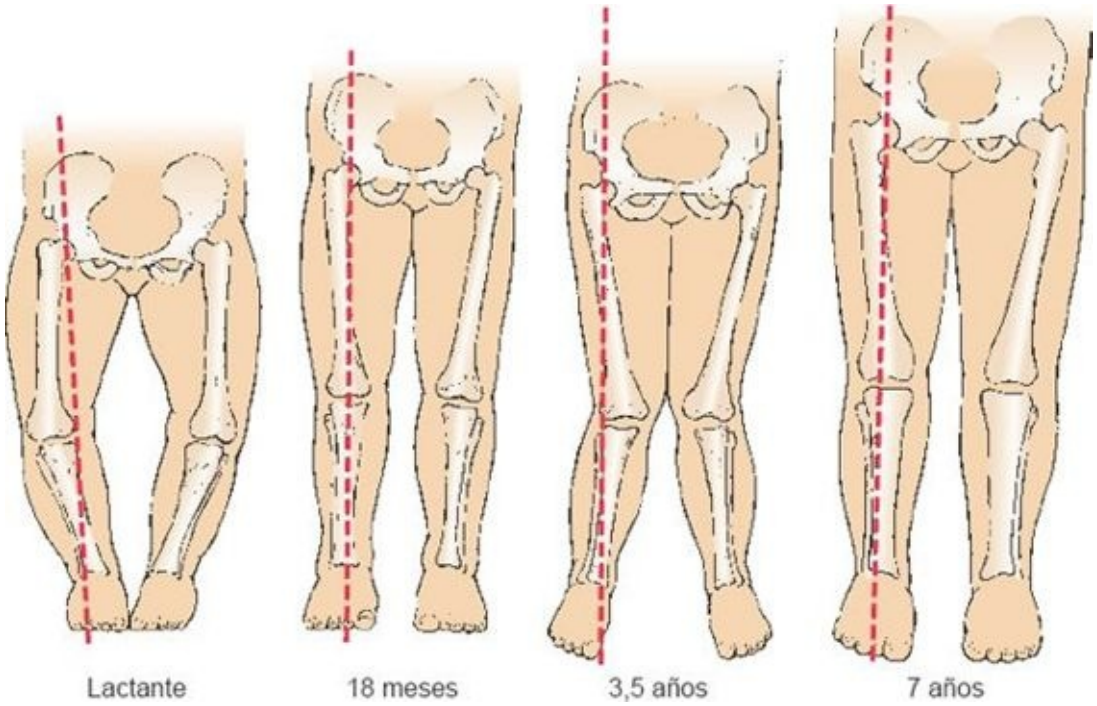


FIGURA 58-7 • La alineación de la extremidad inferior sigue un patrón predecible. De manera típica, los lactantes tienen un arco varo leve a través del fémur y la tibia. De los 18 a 24 meses, la región inferior de la pierna es casi recta, con un eje mecánico neutro. El valgo se desarrolla de modo gradual y es más aparente entre los 3 y 4 años de edad. A los 7 años de edad, la región inferior de la extremidad se encuentra en valgo leve y cambia muy poco después. El varo no debe recurrir y tampoco debe aumentar el valgo (de Morissy R. T., Weinstein S. L. (Eds.) (2006). *Lovell & Winter's pediatric orthopaedics* (6a ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las tibias varas infantiles sin tratamiento casi siempre son progresivas, con evidencia de angulación hacia fuera, flexión y rotación interna, así como laxitud lateral anómala de la rodilla. Hay evidencia radiográfica de depresión progresiva de la metáfisis medial, la placa de crecimiento y la epífisis. La fusión de la metáfisis con la epífisis puede ocurrir en casos graves. El tratamiento mediante férulas nocturnas se utiliza para la enfermedad de inicio temprano para realineación. Con frecuencia se indica la osteotomía rotacional en valgo si la angulación persiste más allá de los 3 a 4 años de edad. Las tibias varas persistentes provocan cambios degenerativos de la rodilla.

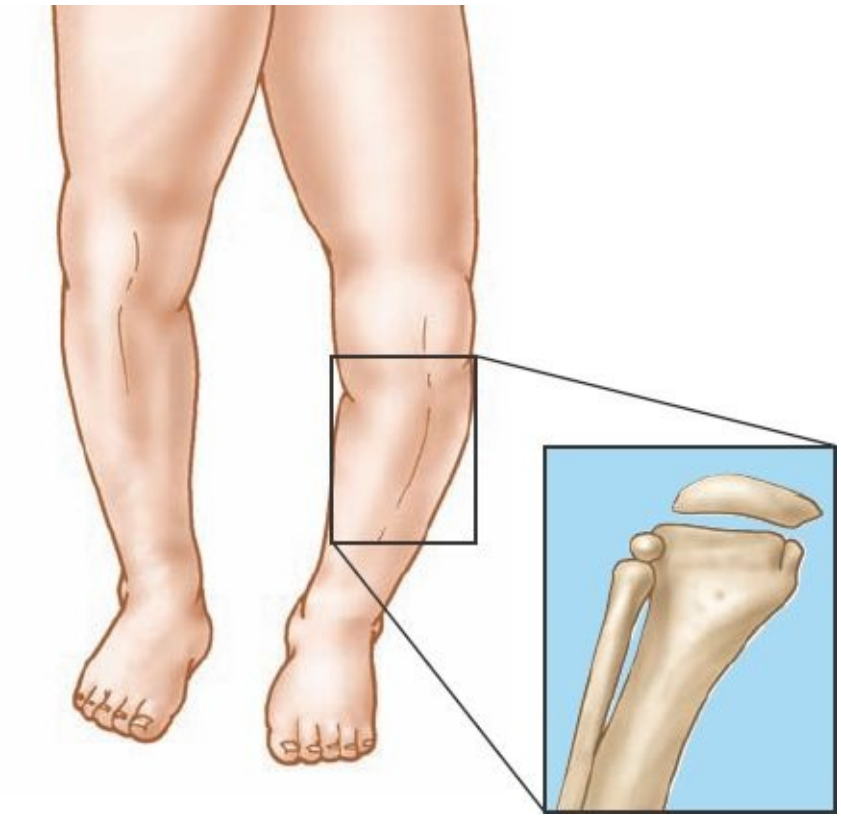


FIGURA 58-8 • Deformidad rotacional de la región proximal de la tibia, en especial cuando es unilateral, sugiere tibia vara (enfermedad de Blount).

Pie plano

El pie plano es una deformidad caracterizada por la ausencia del arco longitudinal del pie. En condiciones normales, los lactantes tienen un pie más ancho y plano que los adultos. Las almohadillas de grasa que se acentúan por los músculos plegables en los niños pequeños crean la apariencia de relleno que, con frecuencia, se confunde con pie plano[16]. Hasta que se desarrolla el arco longitudinal alrededor de los 2 años de edad, la mayoría de los niños parece tener pie plano. El criterio verdadero para pie plano es que el talón apunta en dirección medial y hacia abajo, de tal modo que el astrágalo está evertido y la región anterior del pie está invertida.

La obesidad, la laxitud de ligamentos (que tiene un vínculo genético) y el empleo de zapatos sin soporte durante mucho tiempo son otras posibles etiologías de pie plano[17]. Los niños con sobrepeso tienen una menor altura del arco plantar debido al peso corporal excesivo que aplica una presión incrementada sobre sus pies[17].

Hay 2 tipos de pie plano: el flexible y el rígido. La mayoría de los niños con pie plano flexible tienen ligamentos blandos, lo que permite que el pie se

combe cuando ganan peso. Con este tipo de pie plano el arco desaparece sólo con el soporte de peso. No es necesario algún tratamiento especial para el pie plano flexible. Las personas con pie plano flexible son menos propensas al dolor y a lesiones que aquellos con arcos normales o altos. El pie plano rígido está fijo sin arco aparente en cualquier posición. Se observa en conjunción con enfermedades neuromusculares como la parálisis cerebral.

En el adulto, el tratamiento del pie plano es conservador y está dirigido a aliviar la fatiga y el malestar. El calzado bien ajustado con soporte en el arco puede ser útil para prevenir el estiramiento excesivo de los ligamentos. Puede realizarse cirugía en casos de síntomas graves y persistentes.

Deformidades hereditarias y congénitas

Las deformidades congénitas son anomalías que se encuentran presentes al nacimiento. Varían en gravedad desde deformidades leves de las extremidades, que son relativamente frecuentes, hasta malformaciones importantes de las extremidades, que son relativamente raras. La anomalía más frecuente de los ortejos o los dedos es la *polidactilia* o la presencia de un dedo adicional en las manos o los pies. La macrodactilia ocurre cuando uno o más dedos u ortejos se hipertrofian y son significativamente más grandes que los demás dedos.

También puede encontrarse la formación de membranas entre los dedos o los ortejos (sindactilia), o la ausencia de un hueso como una falange, costilla o clavícula. Las contracturas y luxaciones articulares producen más deformidades graves, así como la ausencia de huesos, articulaciones o extremidades completos. Se lleva a cabo la cirugía para aliviar los síntomas funcionales, como el dolor o la dificultad para calzar los zapatos. El objetivo cosmético es alterar la apariencia grotesca de la mano o el pie y alcanzar un tamaño similar a la extremidad opuesta.

Las deformidades congénitas son resultado de diversos factores, algunos desconocidos. Estos factores incluyen influencias hereditarias, condiciones externas que lesionan al feto (p. ej., radiación, alcohol, fármacos, como la talidomida utilizada por mujeres con náuseas matutinas durante la década de los 60, y virus), así como factores ambientales intrauterinos. Sólo hasta fechas recientes se han identificado muchos de los componentes orgánicos de la matriz ósea, y se ha encontrado que sus interacciones pueden ser más complejas de lo que se había imaginado. Las alteraciones de las manos y los pies relacionadas con anomalías en la matriz ósea incluyen aquellas con síntesis deficiente de colágeno y masa ósea disminuida[18].

Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por síntesis defectuosa de colágeno tipo i[19, 20] (figura 58-9). Es una de las enfermedades óseas hereditarias más frecuentes con 20 000 a 50 000 personas con OI en Estados Unidos[19]. Por lo general, OI se transmite como herencia autosómi ca do minante. Sin embargo, el tipo III de OI, que es el tipo con deformación más progresiva con múltiples defectos que po nen en riesgo la vida, en ocasiones se hereda de manera autosómica recesiva, aunque es raro que esto suceda[20].

Las mutaciones en los genes conectados con el colágeno tipo I, que tiene un impacto sobre el desarrollo de huesos, articulaciones, orejas, ligamentos, dientes, escleróticas y piel, provocan el problema[20].

Estos genes son COL1A1 y COL1A2, los cuales codifican las cadenas α_1 y α_2 de procolágeno tipo i[20]. Estos genes se encuentran en los cromosomas 17 y 7 y provocan diferentes cambios estructurales y clínicos en los tipos de OI.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de OI incluyen un espectro de padecimientos marcados por fragilidad esquelética extrema. Se han identificado 4 subtipos principales de este padecimiento, cada uno de los cuales tiene manifestaciones específicas[20] (tabla 58-1).

El padecimiento se caracteriza por huesos delgados y mal desarrollados que son propensos a fracturas múltiples. Estos niños tienen extremidades cortas y un cráneo delgado y blando con prominencias bifrontales que dan una apariencia triangular a la cara. Otros problemas relacionados con la síntesis defectuosa de tejido conectivo incluyen el hueso wormiano en el cráneo, piel adelgazada, escleróticas azuladas o grisáceas, desarrollo dental anómalo, músculos hipotónicos, articulaciones laxas y esco liosis[21].

La pérdida de la audición debida a la otoesclerosis de los osículos del oído medio es frecuente en los adultos afectados. Los defectos más graves ocurren en el tipo II. Los fetos con afección grave tienen múltiples fracturas intrauterinas y extremidades combas y acortadas. Muchos de estos bebés son óbitos o fallecen durante la infancia.

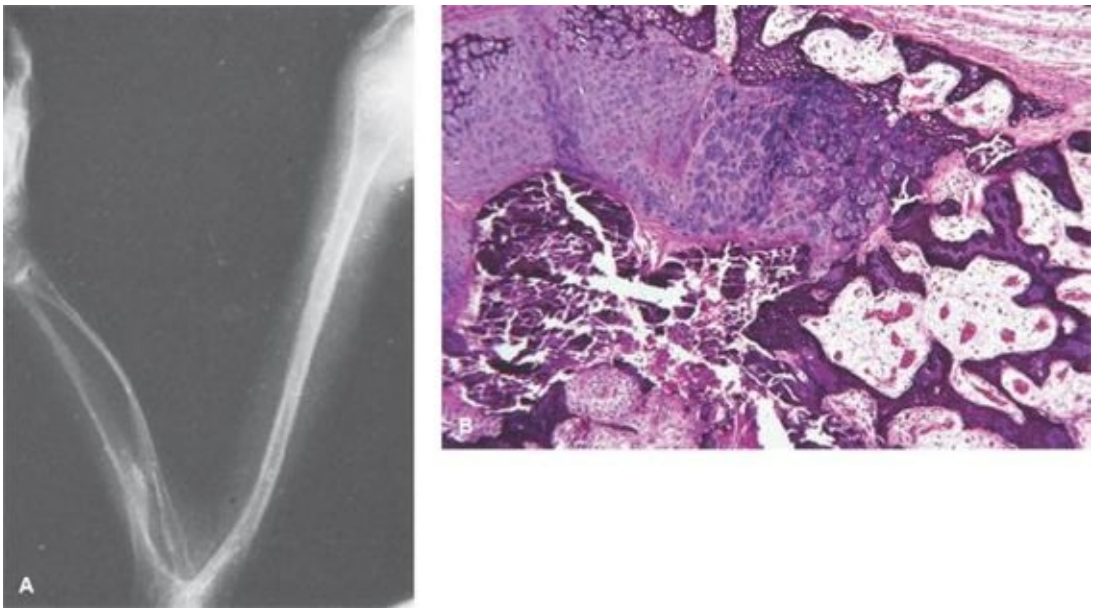


FIGURA 58-9 • Osteogénesis imperfecta. (**A**) Una radiografía que ilustra el húmero, radio y cúbito adelgazados. Hay un callo de fractura en la región proximal del cúbito. (**B**) Una fotomicrografía del callo de fractura con cartílago prominente en la región superior izquierda. La corteza está adelgazada y está compuesta de hueso trabecular hipercelular (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1213). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

TABLA 58-1 TIPOS DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

TIPO	SUBTIPO	HERENCIA	MANIFESTACIONES
I	Posnacimiento—las manifestaciones son las más leves de los tipos de OI	Autosómico dominante	Fracturas múltiples, escleróticas azules, problemas de audición y posibles alteraciones dentales
II	Perinatal—padecimiento mortal que finaliza en muerte temprana	Autosómico dominante	Óbito o fallecimiento del lactante unos cuantos días después de nacer
III	Perinatal y posnacimiento—escleróticas azules al nacimiento que se tornan blancas poco después, tipo más progresivo y deformante con mayor intensidad	Por lo general, autosómico dominante, pero puede ser recesivo	Múltiples fracturas ósea, retraso del crecimiento, deformidades esqueléticas graves
IV	Posnacimiento—las manifestaciones son similares al tipo I excepto por las escleróticas, que son blancas	Autosómico dominante	Múltiples fracturas, posibles padecimientos dentales y auditivos; escleróticas normales
Otro tipo IV (V, VI, VII y VIII)	Características clínicas, genéticas e histológicas óseas distintivas	Tanto autosómico dominante como recesivo	Similar al tipo IV

De Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., pp. 1213–1214). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Tratamiento. No se cuenta con un tratamiento definitivo para la corrección de la síntesis defectuosa de colágeno característica de OI. Sin embargo, los bisfosfonatos han demostrado producir un incremento del grosor del hueso cortical y del volumen óseo esponjoso, así como incremento de la fuerza ósea y su contenido mineral[21]. La prevención y el tratamiento de las fracturas son

importantes. La alineación precisa es necesaria para prevenir deformidades. La falta de unión es frecuente, en especial con las fracturas repetitivas. Es común la intervención quirúrgica para estabilizar las fracturas y corregir deformidades.

Displasia de la cadera en desarrollo

La displasia de cadera en desarrollo (DCD), antes conocida como *luxación congénita de cadera*, es una anomalía del desarrollo de la cadera que provoca un amplio espectro de problemas de cadera en lactantes y niños, incluidas las caderas que son inestables, malformadas, subluxadas o por completo dislocadas[22]. En los casos menos graves, la articulación de la cadera puede ser inestable, con laxitud excesiva de la cápsula articular, o subluxada, de tal modo que las superficies articulares están separadas y hay una luxación parcial (figura 58-10). En la cadera dislocada, la cabeza del fémur se localiza fuera del acetábulo.

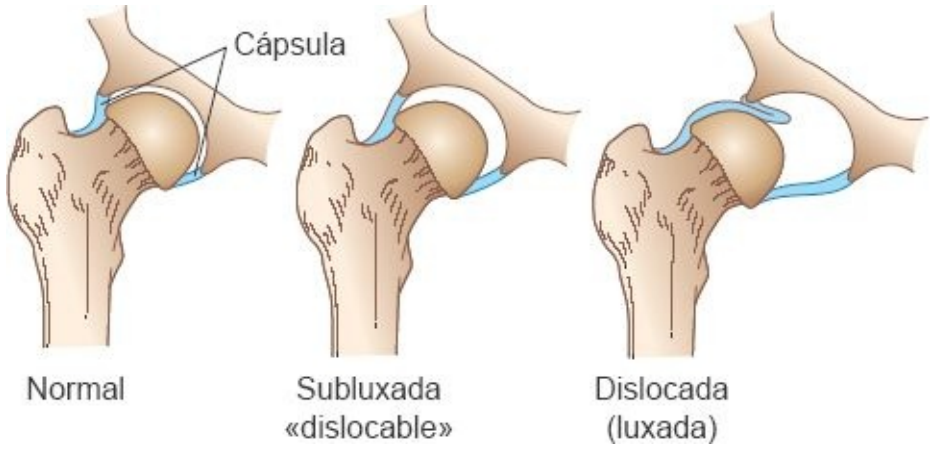


FIGURA 58-10 • Relaciones normales (**izquierda**) y anómalas de la estructura de la articulación de la cadera en la subluxación (**centro**) y luxación (**derecha**).

Los resultados de los programas de detección en recién nacidos han demostrado que 1 de cada 100 lactantes tiene alguna evidencia de inestabilidad de cadera, mientras que la luxación de cadera se observa en 1 de cada 1 000 nacidos vivos[16]. La cadera izquierda se afecta con mayor frecuencia que la derecha debido a la posición intrauterina occipital izquierda de la mayoría de los lactantes[16]. Esta alteración ocurre con más frecuencia en primogénitos y es 6 veces más común en lactantes de sexo femenino en comparación con el masculino[22].

Etiología. La causa de DCD es multifactorial, ya que los factores hereditarios,

ambientales y mecánicos tienen un papel importante. Los antecedentes familiares positivos y la laxitud generalizada de los ligamentos se han relacionado con la enfermedad. Se piensa que la frecuencia incrementada en las niñas se debe a la susceptibilidad a los estrógenos maternos y otras hormonas relacionadas con la relajación pélvica. La luxación también puede ser consecuencia de factores ambientales como la posición fetal, un útero firme que evita el movimiento fetal y un parto de nalgas (podálico). La presencia de otras anomalías congénitas se relaciona con una incidencia aumentada de DCD. Por lo tanto, las caderas de niños que se presentan con anomalías congénitas deben evaluarse con cuidado.

Diagnóstico. El diagnóstico temprano de DCD es importante debido a que el tratamiento es más fácil y más eficaz si se inicia durante los primeros 6 meses de vida[22]. Además, las luxaciones repetidas provocan daño de la cabeza femoral y del acetábulo. No se cuenta con un método aceptado de modo uniforme para el diagnóstico de DCD durante el período neonatal. Sin embargo, sí hay evidencia de que la ecografía es más eficaz durante el primer mes de vida para detectar problemas de la articulación de la cadera[22]. No obstante, U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) estipula que el 90% de las anomalías de cadera identificadas por ecografía se resuelve por sí solo[23]. Se recomienda la exploración física de la cadera al nacimiento y cada varios meses durante el primer año de vida[23]. La investigación establece que del 60% al 80% de las deformidades de cadera identificadas en niños mediante exploración física se resuelven por sí mismas[23]. Las exploraciones físicas de seguimiento deben realizarse en presencia de una anomalía. En lactantes, los signos de DCD incluyen asimetría de los pliegues glúteos o de la cadera, acortamiento del muslo de tal manera que una rodilla (del lado afectado) es más alta que la otra, y abducción limitada de la cadera afectada (figura 58-11). La asimetría de los pliegues glúteos no es definitiva, pero indica la necesidad de más estudios. USPSTF establece que la evidencia es insuficiente para recomendar la detección rutinaria de lactantes asintomáticos como un medio para prevenir sucesos adversos[23, 24].

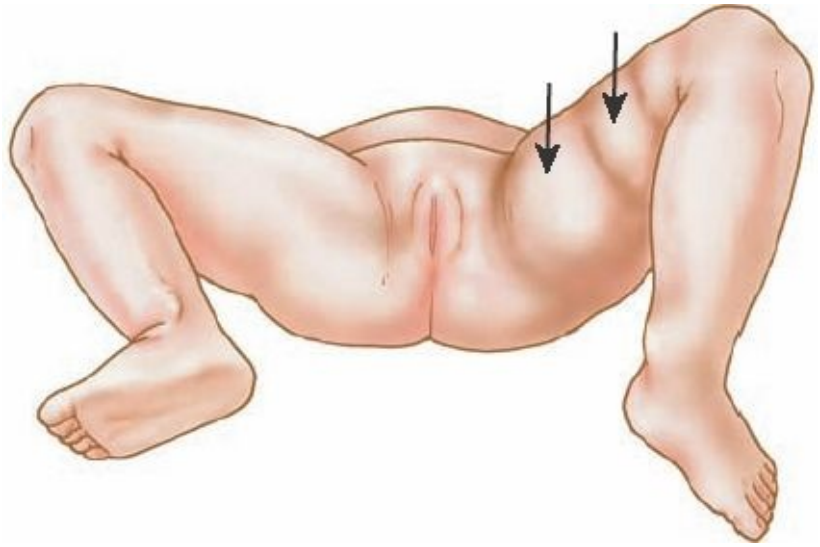


FIGURA 58-11 • Displasia congénita de la cadera izquierda con acortamiento del fémur, indicada por las piernas en abducción y pliegues glúteos y del muslo asimétricos (*flechas*).

Pueden utilizarse diversas técnicas de evaluación para detectar una cadera dislocable[16]. Dos maniobras específicas para evaluar la estabilidad de la cadera en el recién nacido son la maniobra de Ortolani (para luxación reducible) (figura 58-12) y la maniobra de Barlow (para cadera dislocable) (figura 58-13)[22]. La maniobra de Barlow implica un intento manual para dislocar y reducir la cadera anómala mientras el lactante se encuentra en posición supina con ambas rodillas flexionadas. Se aplica presión suave hacia abajo sobre las rodillas, la rodilla y el muslo se abducen manualmente mientras se aplica presión medial hacia arriba a la región proximal del muslo. En lactantes con este padecimiento, la presión inicial hacia abajo sobre la rodilla produce la dislocación de la cadera, que es un signo positivo de Barlow. Esto va seguido de un clic palpable o audible (es decir, el signo de Ortolani) mientras la cadera se reduce y se mueve de regreso hacia el acetábulo. La sensibilidad de estas pruebas mejora de manera significativa cuando evaluadores capacitados y con experiencia las realizan. La prueba de Galeazzi es una medición de la longitud de los fémures realizada al comparar la altura de las rodillas mientras se encuentran flexionadas a 90 grados. Una desigualdad en la altura de las rodillas es un signo de Galeazzi positivo y, por lo general, es consecuencia de la dislocación de la cadera o de acortamiento femoral congénito. Esta prueba no es útil para detectar DCD bilateral debido a que la longitud de ambas piernas será igual. En un niño de mayor edad, la inestabilidad de la cadera puede producir un retraso para levantarse o caminar y, con el tiempo, provocar una marcha anserina característica (contoneo de

pato). Cuando se sitúan los pulgares sobre la cresta ilíaca anterior y las manos se sitúan sobre la región lateral de la pelvis a la exploración, los niveles de los pulgares no son parejos; el niño es incapaz de elevar el lado opuesto de la pelvis (prueba de Trendelenburg positiva).



FIGURA 58-12 • Evaluación en busca de DCD. En el recién nacido, ambas caderas pueden estar en flexión, abducción y rotación externa por igual sin producir un «clic». Un diagnóstico de luxación congénita de la cadera puede confirmarse por la prueba de «clic» de Ortolani. La cadera implicada no puede abducirse tanto como la opuesta, y hay un «clic» mientras la cadera se reduce (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 855). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).



FIGURA 58-13 • Maniobra de Barlow (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 856). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El diagnóstico de DCD se confirma por ultrasonografía o radiografía. La ultrasonografía se utiliza en lactantes con factores de alto riesgo (p. ej., lactantes de sexo femenino nacidos en la posición de nalgas) o un resultado anómalo a la evaluación[23, 25]. Las radiografías de los recién nacidos con sospecha de DCD tienen valor limitado debido a que las cabezas femorales no se osifican hasta los 4 a 6 meses de edad. Después de los seis meses de edad, la osificación en aumento del fémur hace menos confiable la ultrasonografía y se prefieren las radiografías.

Tratamiento. El tratamiento de una DCD debe individualizarse y depende de si la cadera está subluxada o dislocada. La subluxación de la cadera al nacimiento con frecuencia se resuelve sin tratamiento y debe observarse durante 2 semanas. Cuando la subluxación persiste más allá de este tiempo, el tratamiento puede estar indicado y se recomienda la referencia. Los mejores resultados se obtienen si el tratamiento comienza antes que los cambios en la estructura de la cadera (p. ej., 2 o 3 meses) eviten que se reduzca mediante la manipulación suave o dispositivos de abducción. El arnés de Pavlik se utiliza en recién nacidos (hasta los 6 meses de edad) para mantener la cabeza femoral en el acetábulo[5]. El arnés permite al niño mayor movilidad mientras se trae la pierna con lentitud y suavidad a una posición de abducción. Los lactantes con caderas dislocadas provocadas por cambios anatómicos y los preescolares que carecen de desarrollo de la cuenca acetabular requieren un tratamiento más agresivo, como una reducción abierta y reconstrucción articular. El tratamiento a cualquier edad incluye reducción de la luxación e inmovilización de las piernas en una posición de abducción. La complicación más grave de cualquier tratamiento es la necrosis avascular de la cabeza femoral como resultado de la abducción forzada[5]. Esto ocurre con mayor frecuencia como una complicación de una reducción cerrada o abierta en un niño de mayor edad. Además, la hiperflexión tiene el potencial de provocar parálisis del nervio femoral. En niños menores de 3 años de edad, se utiliza la tracción cutánea cuando la reducción no puede obtenerse con facilidad. Este tratamiento va seguido de varios meses de inmovilización con un yeso tipo espica de la cadera, férulas de yeso o una férula en abducción. Los niños de mayor edad o adultos con una cadera dislocable no reducida pueden requerir cirugía de cadera debido al daño de la superficie articular de la cadera. Estas personas tienen problemas considerables después de la cirugía ya que presentan contracturas de los tejidos blandos.

Pie zambo congénito

El pie zambo, o torcido, es una de las afecciones ortopédicas pediátricas más frecuentes. Tiene una incidencia de alrededor de 1 a 2 casos por 1000 nacidos vivos, es bilateral en cerca del 50% de los casos, y afecta más al sexo masculino en comparación con el femenino[26]. Como la luxación congénita de cadera, su ocurrencia sigue un patrón de herencia multifactorial. El pie zambo puede relacionarse con anomalías cromosómicas o síndromes congénitos que se transmiten mediante herencia mendeliana (figura 58-14). Sin embargo, con mayor frecuencia es idiopático y se encuentra en lactantes normales en quienes no puede encontrarse alguna anomalía genética, cromosómica ni extrínseca.



FIGURA 58-14 • Torsión del pie derecho (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 679). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En la aducción de la región frontal del pie, que comprende aproximadamente el 95% de los casos idiopáticos, el pie se encuentra en flexión e inversión plantar. Esto se denomina *tipo equinovaro,* en el cual el pie se parece a la pezuña de un caballo. El otro 5% de los casos es del tipo calcáneo valgo, o pie zambo reverso/inverso, en el cual el pie se encuentra en dorsiflexión y eversión. El pie zambo inverso puede presentarse como un padecimiento aislado o relacionado con múltiples defectos congénitos. Al

nacimiento, los pies de numerosos lactantes asumen una de estas 2 posiciones, pero pueden sobrecorregirse de modo pasivo o regresarse a la posición opuesta. Si el pie no puede sobrecorregirse, puede ser necesario algún tipo de corrección.

El tratamiento del pie zambo se inicia tan pronto como se realiza el diagnóstico. Una herramienta de detección del pie zambo tipo equinovaro es el protocolo de valoración de pie zambo, que también es útil para desarrollar un plan de manejo[27, 28]. Cuando se inicia el tratamiento durante las primeras semanas de vida, puede ser efectivo un procedimiento no quirúrgico. La manipulación seriada y la colocación de yeso se utilizan para corregir cada componente de la deformidad. Un método, denominado *método de Ponseti*, implica el estiramiento y manipulación suaves y semanales de los huesos mal alineados, seguida de la aplicación de un yeso largo para la pierna con la rodilla en un ángulo recto[26]. El yeso mantiene la corrección y permite la relajación de las estructuras de los muslos en anticipación al enyesado de la semana siguiente. La corrección de la deformidad, por lo general, se obtiene en un lapso de 6 a 8 semanas. Con frecuencia se realiza un alargamiento del tendón de Aquiles con el empleo de una crema anestésica tópica antes de la aplicación del yeso final para permitir la corrección completa de la deformidad equina. La corrección se mantiene durante el empleo de tiempo completo de una férula de Denis Browne durante 3 meses y el empleo du rante parte del tiempo por la noche y durante la siesta por alrededor de 2 a 3 años[26]. La cirugía puede ser necesaria para deformidades graves o cuando los métodos de tratamiento no quirúrgicos no tienen éxito.

Osteocondrosis juvenil

El término *osteocondrosis juvenil* se utiliza para describir un grupo de enfermedades infantiles en el cual uno o más centros de osificación presentan un período de degeneración, necrosis o inactividad que va seguido de regeneración y, por lo general, deformidad. Las osteocondrosis se dividen en 2 grupos según sus causas. El primer grupo consiste en las osteocondrosis osteonecróticas verdaderas, llamadas de ese modo debido a que las enfermedades son consecuencia de osteonecrosis localizada de un centro apofisario o epifisario (p. ej., enfermedad de Legg-CalvéPerthes, infarto de Freiberg, enfermedad de Panner, enfermedad de Kienböck). El segundo grupo de osteocondrosis juvenil es resultado de anomalías de la osificación del tejido cartilaginoso que se producen por una variación normal determinada por

genética o por un traumatismo (p. ej., enfermedad de Osgood-Schlatter, enfermedad de Blount, enfermedad de Sever, enfermedad de Scheuermann).
Esta sección se enfoca en la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes del primer grupo y en la enfermedad de Osgood-Schlatter del segundo. La epífisis femoral capital deslizada es un pade cimiento de la placa de crecimiento.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es una enfermedad osteonecrótica idiopática de la epífisis femoral proximal (capital)[20]. Ocurre en 1 de 1 200 niños y afecta principalmente a aquellos de sexo masculino entre los 3 y 12 años de edad, con una mediana de edad de 7 años[29]. Es mucho más frecuente en niños de etnia caucásica en comparación con afroamericanos. Pese a que no se ha establecido algún patrón genético definitivo, en ocasiones afecta a más de un miembro en la familia.

Etiología y patogénesis. La causa de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes se desconoce. Por lo general, tiene un inicio insidioso y se presenta en niños por lo demás saludables. Sin embargo, puede relacionarse con traumatismos agudos. La evidencia sugiere una correlación entre la adquisición de enfermedad de Legg-Calvé-Perthes y algunos parámetros procoagulatorios en niños[30]. Es habitual que los niños afectados tengan estatura corta. La desnutrición se ha sugerido como un factor causal. Cuando afecta a niñas, por lo general, tienen un peor pronóstico en comparación con los niños debido a que tienen un esqueleto más maduro y un período más corto de crecimiento y remodelación que los niños de la misma edad[29].

La característica patológica primaria de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es una necrosis avascular del hueso y la médula que implica el centro de crecimiento epifisario en la cabeza femoral[20]. El padecimiento está confinado a parte de la epífisis, o puede afectar la epífisis completa. En casos graves, hay una alteración del patrón de crecimiento que da paso a un cuello femoral corto y ancho. La necrosis va seguida de absorción lenta del hueso muerto en un lapso de 2 a 3 años. A pesar de que con el tiempo se reemplazan las trabéculas necróticas por hueso nuevo y sano, es raro que la epífisis obtenga de nuevo su forma normal. El proceso sucede en 4 etapas predecibles[31]. La *primera etapa*, que dura entre 6 y 12 meses, es la etapa avascular, cuando el centro de osificación se torna necrótico. El daño de la cabeza femoral se determina por la cantidad de necrosis que ocurre durante esta etapa. La *segunda etapa*, que tiene una duración de 1 a 3 años, es la etapa

de revascularización, durante la cual tiene lugar la resorción del hueso necrótico. La *tercera etapa* es la de reosificación, durante la cual las áreas radiolúcidas se tornan densas mientras que mejora la forma de la cabeza femoral. La *cuarta etapa*, denominada etapa sanada, implica la formación de células óseas inmaduras por las células óseas normales y la cabeza femoral resultante[31].

Manifestaciones clínicas. Los síntomas principales de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes son el dolor en el muslo o la rodilla y la dificultad para caminar. El niño puede presentar una cojera indolora con abducción y rotación interna limitadas, así como una contractura en flexión de la cadera afectada. La edad de inicio es importante, ya que los niños pequeños tienen una mayor capacidad de remodelación de la cabeza femoral y del acetábulo, y por ello ocurre un menor aplanamiento de la cabeza femoral.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico temprano es importante y se basa en la correlación de los síntomas físicos con los hallazgos radiográficos (p. ej., imagen por resonancia magnética [IRM], rastreo por TC, ultrasonografía, artrografía, centellografía ósea y radiografía), los cuales se relacionan con la etapa de la enfermedad[32].

El objetivo del tratamiento es reducir la deformidad y preservar la integridad de la cabeza femoral mientras se resorbe el hueso necrótico[33].

Las intervenciones conservadoras y quirúrgicas se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. Los niños menores de 4 años de edad con poca o nula afección de la cabeza femoral pueden requerir sólo observación periódica. En los demás niños, es necesaria cierta intervención para aliviar la fuerza del soporte de peso, la tensión muscular y la subluxación de la cabeza femoral. Es importante mantener el fémur en una posición bien asentada en el acetábulo cóncavo para prevenir la deformidad. Esto se lleva a cabo al mantener la cadera en abducción y rotación interna leve. El tratamiento implica períodos de reposo, el empleo de dispositivos auxiliares para caminar, evitar el soporte de peso y férulas para abducción con el objetivo de mantener las piernas separadas en abducción con rotación interna leve.

La cirugía puede realizarse para contener la cabeza femoral en el acetábulo. Por lo general, este tratamiento se reserva para niños mayores de 6 años de edad que presentan una afección más grave de la cabeza femoral al momento del diagnóstico. Los mejores resultados quirúrgicos se obtienen cuando la cirugía se realiza pronto, antes de que la epífisis se torne necrótica.

Un método, la sustitución progresiva, es el proceso mediante el cual se elimina la médula necrótica y se reemplaza por tejido neurovascular con células pluripotenciales[20, 33]. Algunos niños con enfermedad de Legg-Calvé-Perthes pueden requerir cirugía de reemplazo de cadera en algún momento dependiendo del grado de necrosis avascular[20].

Enfermedad Osgood-Schlatter

La enfermedad de Osgood-Schlatter implica microfracturas en el área donde se inserta el tendón rotuliano en el tubérculo tibial, el cual es una extensión de la epífisis tibial proximal[35]. Esta área es en particular vulnerable a la lesión ocasionada por una fuerza súbita o continua a partir del tendón rotuliano durante los períodos de crecimiento, en particular en adolescentes atléticos.

El tendón rotuliano se inflama y se engrosa debido a la inflamación continua y provoca dolor en la región frontal de la ro di lla. Se encuentran tumefacción, hipersensibilidad y una prominencia agrandada del tubérculo tibial. Por lo general, los síntomas son autolimitantes. Pueden recurrir durante los períodos de crecimiento pero es habitual que se resuelvan después del cierre de la placa de crecimiento tibial. En algunos casos, la limitación de la actividad, las bandas tibiales o férulas para inmovilizar la rodilla; los fármacos antiinflamatorios; y la aplicación de frío son necesarios para aliviar el dolor[35]. El objetivo del tratamiento es liberar la tensión del cuádriceps para permitir la revascularización y la reosificación del tubérculo tibial. La resolución completa de los síntomas mediante la cura (cierre físico) del tubérculo tibial puede extenderse a 1 año, incluso a 2.

Epífisis femoral capital deslizada

La epífisis femoral capital deslizada, o coxa vara, es un padecimiento de la placa de crecimiento que ocurre cerca de la edad de la madurez esquelética. Implica el desplazamiento tridimensional de la epífisis (en dirección posterior, medial e inferior), lo que significa que el fémur rota en dirección externa desde debajo de la epífisis. Es una enfermedad rara con una frecuencia estimada de 10 en 10 000[36].

La causa de la epífisis femoral capital deslizada no se ha aclarado, pero puede relacionarse con la susceptibilidad del niño a la tensión del cuello femoral como resultado de factores genéticos o anomalías estructurales[36]. Los niños se afectan el doble de frecuencia que las niñas y, en cerca de la mitad de los casos, la afección es bilateral. Con frecuencia, los niños afectados tienen sobrepeso con características sexuales secundarias poco desarrolladas o, en

algunos casos, son en extremo altos y delgados. En numerosos casos, hay un antecedente de crecimiento esquelético rápido que precede al desplazamiento de la epífisis. El padecimiento también puede deberse a insuficiencias nutricionales o alteraciones endocrinas, como el hipotiroidismo, el hipopituitarismo y el hipogonadismo[37].

Es frecuente que los niños con esta enfermedad se quejen de dolor de rodilla referido acompañado por dificultad al caminar, fatiga y rigidez[38]. El diagnóstico se confirma mediante estudios radiográficos en los cuales el grado de deslizamiento se determina y gradúa según su gravedad (leve, <33%; moderado, del 33% al 50%; y grave, >50%)[10]. El tratamiento temprano es imperativo para prevenir el pinzamiento de por vida. Se recomienda la fijación *in situ*[39]. Evitar el soporte de peso sobre el fémur y el reposo absoluto son partes esenciales del tratamiento. La tracción o la manipulación suave bajo anestesia se utilizan para reducir el desplazamiento. La inserción quirúrgica de clavos para mantener el cuello y cabeza femorales alineados es un método frecuente del tratamiento en niños con desplazamientos moderados o graves. Se utilizan muletas durante algunos meses después de la corrección quirúrgica para evitar el soporte de peso completo hasta que se cierre la placa de crecimiento.

Los niños con este padecimiento deben recibir seguimiento estrecho hasta el cierre de la placa epifisaria. El pronóstico a largo plazo depende de la cantidad de desplezamiento ocurrido. Las complicaciones incluyen necrosis avascular, acortamiento de la extremidad, unión defectuosa y problemas con la fijación interna[37]. Puede desarrollarse artritis degenerativa, la cual requiere reemplazo en etapas ulteriores de la vida.

Escoliosis

La escoliosis es una desviación lateral de la columna vertebral que es común en el plano coronal o frontal y que puede o no incluir rotación o deformidad de las vértebras[39]. La escoliosis es una deformidad tridimensional de la columna, que afecta con frecuencia el torso esquelético completo[39]. Puede clasificarse respecto de la edad de inicio y la etiología. Por lo general, afecta a las niñas[20]. Otras pueden ser congénitas, relacionadas con alteraciones neuromusculares (parálisis cerebral o distrofia muscular), como resultado de deformidades intraespinales, o consecuencia de la desigualdad de la longitud de las extremidades inferiores[39].

Escoliosis idiopática

La escoliosis idiopática se clasifica en 3 tipos:

1. Infantil: cuando la curva de la deformidad se manifiesta antes de los 3 años de edad. Este tipo es raro.
2. Juvenil: cuando la curva o curvas se presentan entre los 4 y 9 años de edad. Este tipo es infrecuente.
3. Adolescente: cuando la deformidad se manifiesta después de los 10 años de edad hasta el final del crecimiento. Este tipo representa alrededor del 80% de los casos de escoliosis[40].

La escoliosis idiopática es una curvatura estructural de la columna vertebral para la cual no hay una causa establecida. Ocurre en niños saludables, sin datos patológicos neurológicos. Es muy probable que la causa sea compleja y multifactorial. Parece posible que estén implicados factores hereditarios, debido a que es común en madres e hijas, pero los gemelos idénticos no se afectan de modo uniforme. La magnitud de la curvatura en un niño afectado no se relaciona con la magnitud de curvatura en sus familiares. Un estudio reciente sobre el gen del receptor 1B de melatonina (*MTNR1B*) en personas con escoliosis idiopática adolescente sugiere que *MTNR1B* puede ser un gen de susceptibilidad para escoliosis idiopática adolescente[41]. Además, la evidencia sugiere que numerosas personas con neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) tienen algún tipo de escoliosis[42]. Una nueva herramienta de detección disponible para el diagnóstico y determinación del tratamiento, en especial para la escoliosis idiopática adolescente, es la evaluación ScoliScore (una acumulación de marcadores genéticos correlacionados con escoliosis), la cual es una valoración genética que estudia una muestra del ADN de la persona y predice el riesgo de progresión de la curva para cada individuo con escoliosis[39].

Aunque la curva escoliótica puede encontrarse en cualquier área de la columna, la curva más frecuente es una curva torácica derecha, la cual produce una prominencia costal del lado convexo y una hipocifosis debido a la rotación de la columna vertebral alrededor de su eje largo conforme la columna comienza a curvarse.

Escoliosis congénita

La escoliosis congénita se debe a alteraciones del desarrollo vertebral durante la semana 6 a 8 del desarrollo embrionario[42]. La escoliosis congénita puede clasificarse en la insuficiencia de la formación y la insuficiencia de la segmentación. La insuficiencia de formación indica la ausencia de una porción

de la vértebra, como hemivértebra (ausencia de un lado completo de la vértebra) y vértebra en cuña (que carece sólo una porción de la vértebra). La insuficiencia de segmentación es la ausencia de la separación normal entre las vértebras[39]. El niño puede presentar otras anomalías y complicaciones neurológicas si afecta la médula espinal. El diagnóstico y tratamiento tempranos de las curvas progresivas son esenciales para los niños con escoliosis congénita. La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección para la escoliosis congénita progresiva[39].

Escoliosis neuromuscular

La escoliosis neuromuscular se desarrolla debido a enfermedades neuropáticas o miopáticas. Se observa con parálisis cerebral, distrofia muscular, mielodisplasia y poliomielitis. Con frecuencia se encuentra una curva en forma de C desde la región cervical hasta la sacra. En niños con parálisis cerebral, la deformidad grave puede dificultar el tratamiento. La escoliosis neuromuscular miopática se desarrolla con la distrofia muscular de Duchenne y, por lo general, no es grave.

Manifestaciones clínicas

Es usual que la escoliosis se note primero debido a la deformidad que provoca. Los padres pueden notar un hombro más elevado, una cadera prominente o una escápula proyectada, o pueden encontrarse gracias a un programa de detección escolar. En las niñas la dificultad para encontrar un vestido que les ajuste bien puede llamar la atención debido a la deformidad. Por lo general, la escoliosis idiopática es un proceso indoloro, aunque puede encontrarse dolor en casos graves, usualmente en la región lumbar. El dolor puede ser resultado de la presión sobre las costillas o en la cresta ilíaca. Puede haber dificultad respiratoria como resultado de la expansión torácica disminuida y alteraciones gastrointestinales por aglomeración de los órganos abdominales. Los adultos con una deformidad menos grave pueden presentar dolor de espalda leve. Si la escoliosis no recibe tratamiento, la curva puede progresar hasta tal punto que comprometa la función cardiopulmonar y provoque riesgo de complicaciones neurológicas.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano de la escoliosis puede ser importante para la prevención de la deformidad grave de la columna vertebral. Los signos cardinales de la escoliosis son hombros o crestas ilíacas desiguales, escápulas

prominentes del lado convexo de la curva, desalineación de las apófisis espinosas, asimetría de los flancos, asimetría de la caja torácica, joroba costal o prominencia de los músculos paraespinales al inclinarse hacia delante. Es necesaria una exploración física completa para niños con escoliosis debido a que el defecto puede ser indicativo de otros procesos patológicos subyacentes.

El diagnóstico de escoliosis se realiza mediante la exploración física y se confirma por radiografía. Debe utilizarse un escoliómetro en el vértice de la curvatura para cuantificar la prominencia; una lectura por escoliómetro mayor de 5 grados requiere referencia al médico[43]. La curva se mide al determinar la cantidad de desviación lateral presente en las radiografías y se denomina «derecha» o «izquierda» por la porción convexa de la curva. Pueden realizarse otros procedimientos radiológicos, incluidos los rastreos por TC, IRM y mielografía.

Pese a que la detección escolar continua en diversos estados de Estados Unidos, USPSTF no recomienda la detección rutinaria de adolescentes asintomáticos en busca de escoliosis idiopática, lo que indica que el daño potencial debido a la detección incluye visitas de seguimiento innecesarias y evaluaciones debidas a resultados falsos positivos, y los efectos psicológicos adversos, en especial relacionados con el empleo de férulas[44]. Aunque la detección rutinaria no se recomienda, los profesionales en atención a la salud deben estar preparados para evaluar la escoliosis idiopática cuando se descubre de manera incidental o cuando el adolescente o los padres expresan alguna preocupación sobre la escoliosis[44].

Tratamiento

El tratamiento de la escoliosis depende de la gravedad de la deformidad y de la probabilidad de progresión. Las curvas grandes tienen mayor probabilidad de progresar. La edad a la presentación también es importante. Las curvas que se detectan antes de la menarca tienen mayor probabilidad de progresar que aquellas detectadas después de ésta. Para personas con curvaturas de grado menor (10 grados a 20 grados), la tendencia ha sido alejarse de los tratamientos agresivos, y tomar ventaja de los métodos diagnósticos más sofisticados disponibles en la actualidad[43]. El tratamiento se considera para niños con inmadurez física con curvaturas mayores de 20 grados a 30 grados. Por lo general, las curvas entre 30 grados y 40 grados se consideran para la utilización de soportes o corsés, y aquellas mayores de 40 grados a 45 grados se consideran para cirugía[43].

Puede utilizarse un corsé de soporte para controlar la progresión de la

curvatura durante el crecimiento y puede proporcionar cierta corrección. Un corsé utilizado con frecuencia es el corsé de Milwaukee, que fue desarrollado por Blount y Schmitt en la década de los 40. Éste fue el primer corsé para proporcionar cierto grado de corrección activa. Implica un molde pélvico, varias almohadillas y 2 soportes rectos verticales de metal alrededor del cuello. Es incómodo y el apego terapéutico para utilizarlo ha sido poco. En un esfuerzo por mejorar el apego al tratamiento se han desarrollado nuevas técnicas de soporte. Éstas incluyen ortosis bajo los brazos u ortosis toracolumbosacras. Estas ortosis consisten en formas prefabricadas ocultas que se modifican para ajustarse al paciente.

La intervención quirúrgica con instrumentación y fusión vertebrales se realiza en los casos graves: cuando la curvatura ha progresado a 40 grados o más al momento del diagnóstico o cuando las curvas tienen un menor grado pero provocan desbalance o rotación de las vértebras. A diferencia de los corsés, que pretenden interrumpir la progresión de la curvatura, la intervención quirúrgica se realiza para disminuir la curva. La instrumentación ayuda a corregir la curvatura y el equilibrio, y la fusión vertebral mantiene la columna en la posición corregida[39]. Se utilizan diversos métodos para la instrumentación (es decir, barras que se acoplan con la columna vertebral y fusión posterior). La cirugía anterior y posterior combinada se utiliza para curvaturas más graves. Los sistemas más novedosos proporcionan mejor control sagital y mayor fijación estable, lo cual permite una movilidad más temprana. A pesar de las grandes ventajas de la cirugía vertebral, ningún método parece ser el mejor para todos los casos. El interés en las estrategias de modulación del crecimiento ha aumentado debido al empleo de técnicas de mínima invasión que brindan corrección de la curva mientras mantienen el movimiento de las vértebras y los discos, así como la integridad del movimiento por segmentos[45].

EN RESUMEN

Los padecimientos esqueléticos pueden deberse a influencias congénitas o hereditarias o

a factores que ocurren durante períodos normales de crecimiento y desarrollo esqueléticos. Los recién nacidos presentan cambios del tono muscular y del movimiento articular, lo cual provoca condiciones distensionales del fémur o la tibia. Varias de estas condiciones se corrigen con el crecimiento y desarrollo esquelético. La OI es un padecimiento hereditario autosómico caracterizado por la síntesis defectuosa del tejido conectivo, incluida la matriz ósea. Ocasiona el desarrollo inadecuado de los huesos, y en consecuencia se fracturan con facilidad. La DCD incluye una gama de anomalías estructurales. Las caderas dislocadas siempre se tratan para prevenir cambios de la estructura anatómica. Otras alteraciones esqueléticas infantiles como las osteocondrosis, la epífisis femoral capital deslizada y la escoliosis, no se corrigen mediante el proceso de crecimiento. Estas enfermedades son progresivas, pueden provocar discapacidad

permanente y requieren tratamiento. Las alteraciones como la DCD y el pie zambo congénito se encuentran presentes al nacimiento. Ambos padecimientos se tratan mejor durante la infancia. Las evaluaciones regulares durante el primer año de vida se recomiendan como un medio para lograr el diagnóstico temprano de dichas afecciones.

La escoliosis es la desviación lateral de la columna vertebral que puede o no incluir rotación o deformidad de las vértebras. Por lo general, la escoliosis se clasifica según la edad de inicio y la etiología. La escoliosis se clasifica en 3 tipos generales: idiopática (que es la más frecuente y comprende el 80% de todas las escoliosis), neuromuscular y congénita. En general, las curvas entre 30 grados y 40 grados se consideran para utilización de corsé, y aquellas mayores de 40 a 45 grados se consideran para cirugía.

ENFERMEDADES METABÓLICAS OSEAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar el origen de los osteoclastos y osteoblastos, y describir sus funciones en la remodelación ósea.
- Describir la función del ligando RANK/receptor RANK, y la molécula bloqueadora osteoprotegerina en la regulación de la remodelación ósea.
- Describir los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteoporosis y relacionarlos con la prevención de este padecimiento.

El hueso es una mezcla de elementos inorgánicos y matriz orgánica que se encuentra en un estado constante de resorción y formación óseas (figura 58-15). Los elementos inorgánicos incluyen el calcio y fósforo que mineralizan el hueso, y la matriz orgánica incluye células óseas y proteínas de matriz. Las células óseas incluyen las células osteoprogenitoras, los osteoblastos y los osteoclastos[46 a 48]. Las células osteoprogenitoras son células mesenquimatosas pluripotenciales que se localizan en la vecindad de todas las superficies óseas. Cuando reciben la estimulación adecuada de los factores de crecimiento como las proteínas morfogénicas óseas (PMO), el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), el factor de crecimiento parecido a insulina y el factor de crecimiento transformante-β (FCT-β), presentan división celular y se diferencian en osteoblastos, adipocitos, fibroblastos, condrocitos y células musculares[49]. El osteoblasto necesita un factor de transcripción, el factor de unión nuclear α 1 (FUNα1), para auxiliar en la expresión de los genes característicos de los osteoblastos[49].

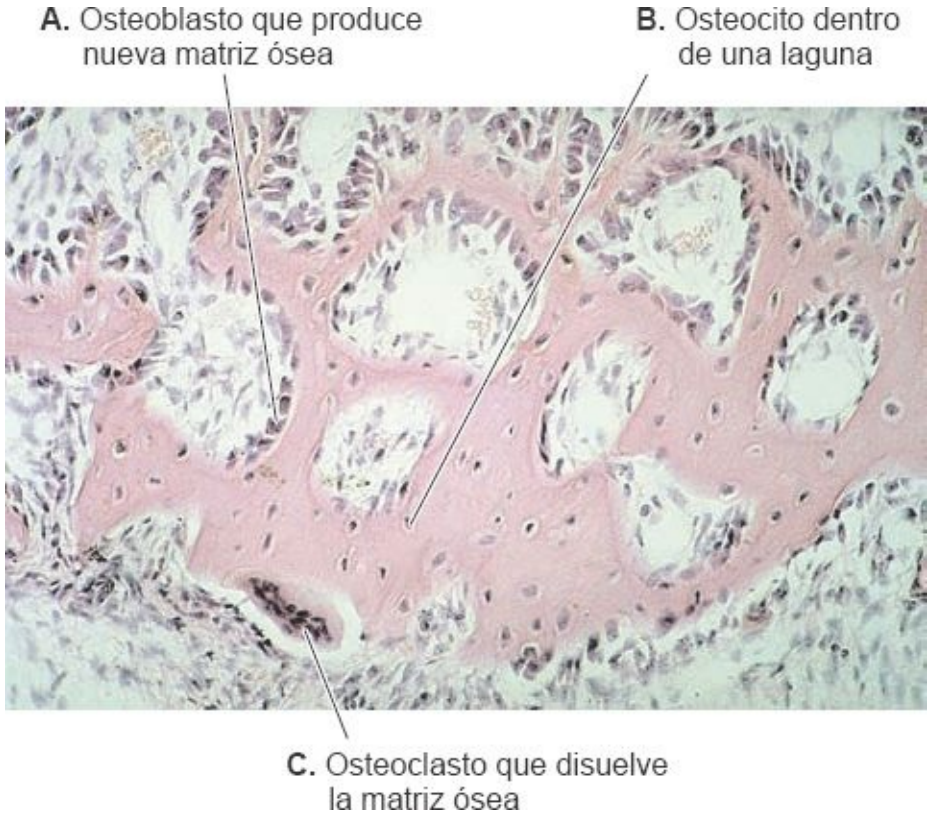


FIGURA 58-15 • (**A**) Fotomicrografía de células óseas en desarrollo. Los osteoblastos son responsables de producir la nueva matriz ósea. (**B**) Los osteocitos mantienen la matriz ósea. (**C**) Los osteoclastos degradan la matriz ósea (de Wingerd B. (2014). *The human body: Concepts of anatomy and physiology* (3a ed., p. 116 figura 6-3). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Los osteoblastos son las células formadoras de hueso y se encuentran en la médula, el periostio y otras áreas dentro de la médula[20]. También inician el proceso de mineralización. Los osteoblastos expresan receptores en la superficie celular que se unen a diversas hormonas (hormona paratiroidea, vitamina D, estrógeno), citocinas y factores de crecimiento. Los osteoblastos son capaces de dividirse y secretar colágeno tipo I y proteínas de matriz ósea, las cuales son proteínas de unión a calcio[49]. Éstas incluyen osteocalcina y osteonectina[49]. Por lo general, la fosfatasa alcalina (FA) y la osteocalcina son los parámetros utilizados para denotar función osteoblástica[49].

Los osteoclastos son las células responsables de la resorción ósea y se encuentran en sitios donde el hueso está en proceso de eliminación[46 a 49]. Se deriva del mismo precursor hematopoyético que da lugar a los monocitos sanguíneos y los macrófagos tisulares. Las citosinas y los factores de crecimiento son cruciales para la diferenciación y maduración de los osteoclastos, e incluyen las interleucinas, el factor de necrosis tumoral (FNT), y factores estimulantes de colonias. Estos factores funcionan al estimular a las

células progenitoras de osteoclastos o al participar en un sistema paracrino en el cual los osteoblastos y las células estromales de la médula tienen un papel central.

Los osteoblastos y osteoclastos actúan en coordinación y se consideran la unidad funcional del hueso, denominada *unidad multicelular básica*. Los procesos de formación y resorción óseas se encuentran bien acoplados, y su equilibrio determina la masa esquelética. Conforme el esqueleto crece y aumenta de tamaño durante la infancia, predomina un proceso llamado *modelación ósea*. Da como resultado un hueso con la forma y tamaño adultos. La masa ósea máxima se alcanza durante la edad adulta temprana después del cese de la modelación. Está determinada por diversos factores, incluidos el tipo de receptor de vitamina D heredado, la nutrición, el grado de actividad física, la edad y el estado hormonal. Una vez que el crecimiento ha alcanzado su tamaño adulto, la degradación y renovación del hueso responsables del mantenimiento esquelético inicia en sitios que requieren reemplazo o reparación. Este proceso se denomina *remodelación ósea*.

La secuencia de resorción y formación óseas comienza con la resorción osteoclástica del hueso existente, durante la cual los componentes orgánicos (matriz proteica) e inorgánicos (minerales) se eliminan. La secuencia procede a la formación de hueso nuevo por los osteoblastos. En el adulto, la duración de una secuencia (es decir, resorción y formación óseas) es de casi 4 meses. En condiciones ideales, el hueso reemplazado debe ser igual al absorbido. Si no lo es, hay una pérdida neta de hueso. En los adultos de edad avanzada, por ejemplo, la resorción y formación óseas ya no se encuentran acopladas a la perfección, y se pierde masa ósea.

Se ha realizado un progreso significativo para comprender el fenómeno de la remodelación ósea en relación con el acoplamiento de la resorción ósea con la formación de hueso. La ruta paracrina fundamental que vincula estos 2 procesos consiste en 3 factores: el *r* eceptor *a* ctivador de factor *n* uclear κB *l* igando (RAFNK); su receptor RANK; y un receptor inhibidor soluble para RAFNK, osteoprotegerina (OPG)[46 a 48]. De tal manera, RAFN/RAFNK son los factores que expresan resorción ósea y OPG es un inhibidor de la resorción ósea. RAFNK es un miembro de la superfamilia FNT y tanto RAFN como OPG son miembros de la familia de receptores de FNT. RAFNK se expresa por los osteoblastos y sus precursores inmaduros, y es necesario para la diferenciación y función osteoclástica. RAFNK activa su receptor, RAFN, el cual se expresa en los osteoclastos y sus precursores, lo que promueve la diferenciación y activación de los osteoclastos, además de prolongar la supervivencia de los osteoclastos al suprimir la apoptosis. El término

osteoprotegerina se acuñó debido a sus efectos protectores contra la pérdi da ósea. Los efectos de RAFNK se bloquean por OPG, una proteína receptora soluble, que actúa como receptor señuelo que se une a RAFNK y evita su unión con RAFN en los osteoclastos.

Ahora se piensa que la regulación de la ruta RAFNK/RAFN/OPG tiene un papel prominente en la patogénesis de las enfermedades óseas como las neoplasias o las lesiones óseas, así como la osteoporosis[47, 50]. Por ejemplo, se ha demostrado que las mujeres posmenopáusicas expresan concentraciones mayores de RAFNK en sus células estromales y linfocitos en la médula en comparación con las mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas que toman estrógeno. También se ha demostrado que los estrógenos y el modulador selectivo del receptor de estrógeno (MSRE), raloxifeno, estimula la producción de OPG en los osteoblastos. La exposición a glucocorticoides, que puede contribuir a la osteoporosis por esteroides refuerza la expresión de RAFNK y suprime las concentraciones de OPG, lo cual incrementa la razón RAFNK:OPG. También se cuenta con evidencia que vincula la patogénesis de alteraciones inflamatorias como la artritis reumatoide con la desregulación del sistema RAFNK/OPG. En la actualidad, hay nueva evidencia de que la ruta del gen Wg (wingless) y la interlucina 17, una citocina proinflamatoria, también tienen un papel en diversas artritis y enfermedades óseas. También se cuenta con evidencia de que RAFNK se expresa en las células T, y estudios *in vitro* han demostrado que las células T activadas pueden regular el desarrollo y activación de los osteoclastos a través de RANKL[47].

PUNTOS CLAVE

ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS

- Las enfermedades óseas metabólicas tienen su origen en el proceso de remodelación ósea que implica una secuencia ordenada de reabsorción ósea osteoclástica, la formación de hueso nuevo por los osteoblastos y la mineralización del tejido osteoide recién formado.
- La osteoporosis representa una pérdida incrementada de la masa ósea total debida a un desequilibrio entre la absorción de hueso y su formación, con mayor frecuencia relacionada con el proceso de envejecimiento y concentraciones disminuidas de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas.

Osteopenia

La osteopenia es un padecimiento que es común en todas las enfermedades óseas metabólicas. Se caracteriza por una disminución de la masa ósea mayor de la esperada para la edad, etnia o sexo, que ocurre debido a una disminución de la formación ósea, una mineralización ósea inadecuada o una descalcificación excesiva.



¿Recuerda a la Sra. Tukey que se presentó a una clínica ambulatoria con dolor en la región baja de la espalda y tenía un antecedente familiar de osteoporosis? Sus resultados radiográficos revelaron una L-5 fracturada y había recibido el diagnóstico de osteoporosis. La Sra. Tukey tenía el antecedente de una fractura de cadera a los 60 años de edad. Es probable que haya tenido osteopenia antes de la fractura de cadera y no lo sabía.

La osteopenia no es un diagnóstico si no un término utilizado para describir una ausencia aparente de hueso observada en estudios radiográficos. Las causas principales de la osteopenia son: osteoporosis, osteomalacia, neoplasias malignas como mieloma múltiple y alteraciones endocrinas como hiperparatiroidismo e hipertiroidismo. Alrededor de 44 millones de personas en Estados Unidos tienen osteopenia u osteoporosis[51].

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica caracterizada por una pérdida de masa ósea mineralizada que provoca un aumento de la porosidad del esqueleto y susceptibilidad a presentar fracturas[38]. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud para osteoporosis recomiendan que las mujeres posmenopáusicas y los hombres mayores de 50 años de edad reciban tratamiento según las siguientes pautas:

- Aquellos que presenten una fractura de cadera o vértebra.
- Aquellos con puntuaciones T menores de −2,5 en el cuello femoral o en la columna vertebral después de una evaluación apropiada para excluir causas secundarias.
- Aquellos que presenten una probabilidad mayor del 3% de fractura de cadera a 10 años y una puntuación T entre −1,0 y −2,5 en la columna vertebral o en

el cuello del fémur.

- Aquellos que tengan una probabilidad mayor del 20% de una fractura importante relacionada con osteoporosis a 10 años[52].

A pesar de que la osteoporosis puede ocurrir como resultado de diversos padecimientos, es más frecuente que se relacione con el proceso de envejecimiento, debido a que la pérdida ósea tiene una relación directa con la edad, la prevalencia de la osteoporosis, se espera una menor masa ósea.

Patogénesis

La patogénesis de la osteoporosis es poco clara, pero la mayoría de los datos sugiere un desequilibrio entre la resorción y la formación óseas, de tal modo que la resorción excede a la formación. Pese a que ambos factores tienen un papel en la mayoría de los casos de osteoporosis, su contribución relativa a la pérdida ósea puede variar dependiendo de la edad, el sexo, la predisposición genética, el grado de actividad y el estado nutricional. El ejercicio puede prevenir o retrasar el inicio de la osteoporosis al incrementar la densidad de la masa ósea máxima (MOM), también conocida como densidad mineral ósea, durante los períodos de crecimiento. La nutrición inadecuada o una disminución de la absorción intestinal de calcio relacionada con la edad debido a la activación insuficiente de la vitamina D pueden contribuir al desarrollo de osteoporosis, en particular en adultos de edad avanzada.

En condiciones normales, la masa ósea aumenta de manera gradual durante la infancia y alcanza un punto máximo en los primeros años de la etapa adulta. La masa ósea máxima, o MOM, es un factor determinante e importante del riesgo subsecuente para osteoporosis. Se determina en parte por factores genéticos, concentraciones de estrógeno, ejercicio, ingesta y absorción de calcio y factores ambientales. Los factores genéticos tienen un vínculo muy importante con la cantidad máxima de hueso en una persona dada, denominada masa ósea máxima. La etnia es un factor determinante clave de la MOM y el riesgo de fracturas. Las tasas de incidencia obtenidas de estudios entre grupos étnicos y étnicos demuestran que a pesar de que las mujeres tienen mayores tasas de fracturas en comparación con los hombres, en general, estas diferencias varían por etnia y edad. Las muje res caucásicas y asiáticas tienen tasas más elevadas para todos los grupos de edad mayores de 50 años[53]. Los valores máximos de MOM y las tasas más bajas de fracturas se han informado en mujeres afroamericanas. El tamaño corporal es otro factor que afecta el riesgo de osteoporosis y el riesgo de facturas. Las mujeres con una estructura corporal más pequeña se encuentran en mayor riesgo de

fractura de cadera debido a una menor DMO de cadera.



La Sra. Tukey es una mujer caucásica que pesa 58 kg y mide 160 cm de estatura. Debido a sus antecedentes familiares es un buen ejemplo del papel que tiene la parte genética en la masa ósea máxima de una persona. Tener 68 años de edad y ser posmenopáusica también le agrega mayor riesgo de osteoporosis.

Los factores hormonales tienen un papel significativo en el desarrollo de osteoporosis, lo cual provoca un desequilibrio en la actividad de los osteoclastos y osteoblastos, en particular en las mujeres posmenopáusicas[54]. La osteoporosis posmenopáusica, ocasionada por una insuficiencia de estrógeno, se manifiesta por una pérdida del hueso trabecular y una predisposición a fracturas de las vértebras y de la región distal del radio. La pérdida de la masa ósea es mayor durante la menopausia temprana, cuando las cifras de estrógeno comienzan a disminuir. Varios factores pa re cen influir sobre el incremento de la pérdida de la masa ósea re lacionada con una insuficiencia de estrógeno. Las concentraciones disminuidas de estrógenos se relacionan con un incremento de las citocinas (p. ej., interleucina-1, interleucina-6 y FNT) que estimulan la producción de precursores de osteoclastos. La insuficiencia de estrógenos también influye sobre la diferenciación de osteoclastos a través de la ruta del receptor RAFN[49]. Los estrógenos estimulan la producción de OPG y esto inhibe la formación de osteoclastos; también amortigua la respuesta de los precursores de osteoclastos a RAFNK[49]. Con la menopausia y su insuficiencia de estrógenos consecuente se pierde esta inhibición de la producción de osteoclastos[49]. La actividad osteoblástica compensadora y la formación de hueso nuevo sí ocurren, pero no mantiene el paso respecto a la pérdida ósea.

La insuficiencia de hormonas sexuales puede contribuir a la pérdida ósea en hombres con osteoporosis senil, aunque el efecto no tiene la misma magnitud que la ocasionada por la insuficiencia de estrógenos. A diferencia de las mujeres, los hombres no tienen un decremento de la producción de hormonas sexuales a la mitad de la vida[55]. Otro factor que proporciona protección relativa para los hombres es el hecho de que alcanzan del 8% al 10% mayor masa ósea máxima en comparación con las mujeres. Pese a que se ha asumido por algún tiempo que los andrógenos son críticos para el crecimiento y mantenimiento del esqueleto masculino, los estrógenos

obtenidos de la conversión periférica de precursores hormonales testiculares y suprarrenales pueden ser incluso más importantes que los andrógenos en el mantenimiento de la masa ósea en hombres.

Los cambios relacionados con la edad en la densidad ósea ocurren en todas las personas y contribuyen al desarrollo de osteoporosis en ambos sexos[56]. Los cambios relacionados con la edad en las células y la matriz óseas tienen un gran impacto sobre el metabolismo óseo. Los osteoblastos de adultos de personas de edad avanzada tienen un menor potencial biosintético y replicativo en comparación con personas más jóvenes. Los factores de crecimiento que estimulan la actividad osteoblástica también pierden su potencial con el tiempo. El resultado final es un esqueleto con capacidad disminuida para formar hueso. La actividad física reducida incrementa la tasa de pérdida ósea debido a que las fuerzas mecánicas son estímulos importantes para la remodelación ósea normal. De este modo, la disminución de la actividad física que acompaña con frecuencia al envejecimiento, también contribuye a la pérdida de la masa ósea en adultos de edad avanzada.

La osteoporosis secundaria se relaciona con numerosos padecimientos, incluidas alteraciones endocrinas, de absorción deficien te, neoplasias malignas, alcoholismo y ciertos medicamentos[57]. Las personas con padecimientos endocrinos como hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing o diabetes mellitus, están en mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. El hipertiroidismo provoca la aceleración del recambio óseo. Algunas neoplasias malignas (p. ej., mieloma múltiple) secretan el factor activador de osteoclastos, lo cual provoca pérdida ósea significativa. El alcohol es un inhibidor directo de osteoblastos y además puede inhibir la absorción de calcio. El consumo de corticosteroides es la causa más frecuente de osteoporosis relacionada con fármacos, y el consumo de corticosteroides a largo plazo en el tratamiento de enfermedades como artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relaciona con una tasa elevada de fracturas. Con el consumo creciente de predniso na y otros fármacos que actúan como el cortisol para el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, esta forma de pérdida ósea se ha tornado una preocupación clínica primordial. El consumo prolongado de medicamentos que incrementan la excreción de calcio, como antiácidos que contienen aluminio, corticosteroides y anticon vulsivos, también se ha relacionado con pérdida ósea.

Varios grupos de niños y adolescentes se encuentran en riesgo incrementado de masa ósea reducida, incluidos lactantes prematuros y aquellos

con bajo peso al nacer que tienen una masa ósea menor de la esperada durante las primeras semanas de vida, niños que requieren tratamiento con fármacos corticosteroides (p. ej., aquellos con asma, enfermedades inflamatorias y receptores de trasplantes), niños con fibrosis quística y aquellos con estados hipogonadales *(* p. ej., anorexia nerviosa y la triada del atleta de sexo femenino)[58]. Con frecuencia, los niños con fibrosis quística tienen función gastrointestinal alterada que disminuye la absorción de calcio y otros nutrientes, y además, varios requieren el consumo frecuente de fármacos corticosteroides.

La osteoporosis prematura se observa cada vez con mayor frecuencia en mujeres atletas debido a una prevalencia elevada de trastornos alimentarios y amenorrea[58]. Afecta con mayor frecuencia a mujeres dedicadas a deportes de resistencia, como correr o nadar, en actividades donde la apariencia es importante, como el patinaje de figura, práctica de clavados y gimnasia; o en deportes con categorías de peso, como las carreras de caballos, artes marciales o regatas. La *triada de la mujer atleta* o del atletismo femenino se refiere a un patrón de trastornos de alimentación que provoca amenorrea y, con el tiempo, osteoporosis. La nutrición inadecuada, combinada con un entrenamiento intenso, puede disminuir la razón crítica grasa:músculo necesaria para mantener en niveles normales la menstruación y la producción de estrógeno por los ovarios. Las concentraciones disminuidas de estrógenos combinadas con la ausencia de calcio y vitamina D por insuficiencias en la dieta provocan la pérdida de la densidad ósea y un riesgo incrementado de fracturas. Hay preocupación sobre el posible incremento del riesgo de fracturas en atletas con poca MOM durante sus años competitivos. No es claro si la osteoporosis inducida por la amenorrea es reversible. Los datos emergentes que confirman que tener sólo 1 o 2 elementos de la triada aumentan de manera considerable el riesgo de morbilidad a largo plazo en estas mujeres[58].

Manifestaciones clínicas

Los cambios osteoporóticos ocurren en la diáfisis y metáfisis del hueso. En la osteoporosis grave, los huesos comienzan a parecer la estructura frágil de un jarrón de porcelana fina. Hay pérdida de las trabéculas del hueso reticular y adelgazamiento de la corteza hasta tal punto que cualquier fuerza mínima ocasiona fracturas. Los cambios que ocurren con la osteoporosis se han explicado por 2 procesos patológicos distintos: osteoporosis posmenopáusica y senil. En mujeres posmenopáusicas, el incremento de la actividad

osteoclástica afecta principalmente los huesos o porciones de hueso que tienen una mayor área de superficie, como el compartimiento esponjoso de los cuerpos vertebrales. Las trabéculas osteoporóticas se adelgazan y pierden sus interconexiones, lo que provoca microfracturas y el colapso vertebral eventual. En la osteoporosis senil, la corteza osteoporótica está adelgazada por resorción subperióstica y endóstica y los sistemas de Havers están tan aumentados de tamaño que la corteza parece hueso reticular (figura 58-16). Las fracturas de cadera, que se observan en etapas más avanzadas de la vida, con frecuencia se relacionan con osteoporosis senil.

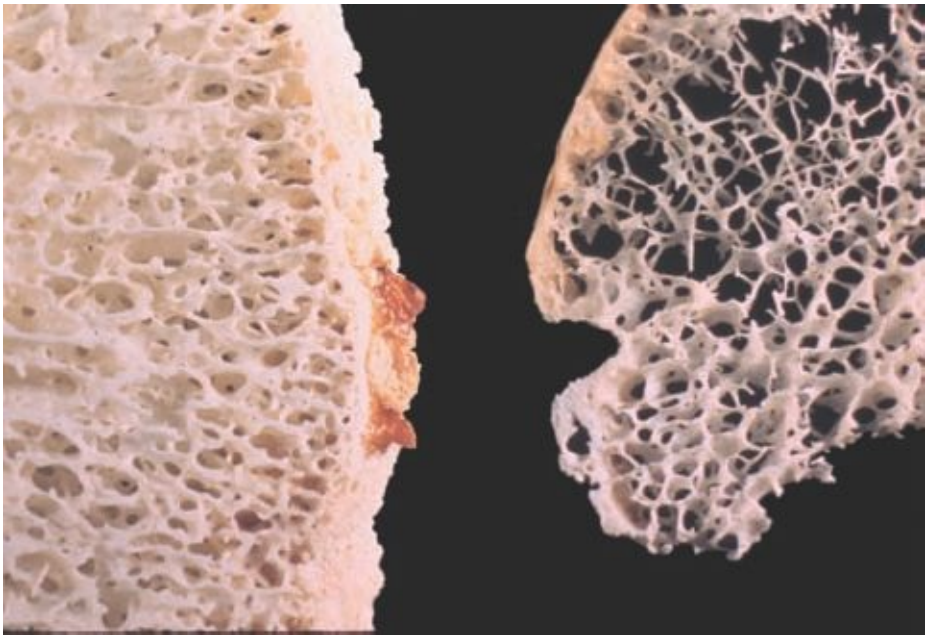


FIGURA 58-16 • Osteoporosis. Cabeza femoral de una mujer de 82 años de edad con osteoporosis y fractura de cuello femoral (derecha), en comparación con un control óseo normal cortada con el mismo grosor (izquierda) (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1226). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Por lo general, la osteoporosis es un padecimiento silencioso. Es frecuente que las primeras manifestaciones de la enfermedad sean aquellas que acompañan a una fractura esquelética: una fractura por compresión vertebral o fracturas de la cadera, pelvis, húmero o de cualquier otro hueso (figura 58-17). De manera típica, las fracturas ocurren con menor fuerza de la habitual, como cuando una mujer posmenopáusica se encuentra en un área abarrotada, como en el tren subterráneo y la gente la empuja ligeramente. Si el empujón ocurre varias veces, como cuando alguien la roza en un costado de manera repetida conforme la multitud se mueve desde los vagones hacia la salida a la calle, la presión suficiente podría causar alguna fractura en esta mujer. Las

mujeres que se presentan con fracturas tienen mayor probabilidad de tener otra fractura que aquellas mujeres de la misma edad sin osteoporosis. La formación de cuñas y el colapso de las vértebras producen pérdida de la longitud de la columna vertebral y cifosis, una condición que se conoce de modo coloquial como *joroba de viuda*. De manera habitual, no hay hipersensibilidad ósea generalizada. Cuando ocurre el dolor, se relaciona con alguna fractura. Los síntomas sistémicos como la debilidad y la pérdida ponderal sugieren que la osteoporosis es secundaria a una enfermedad subyacente.

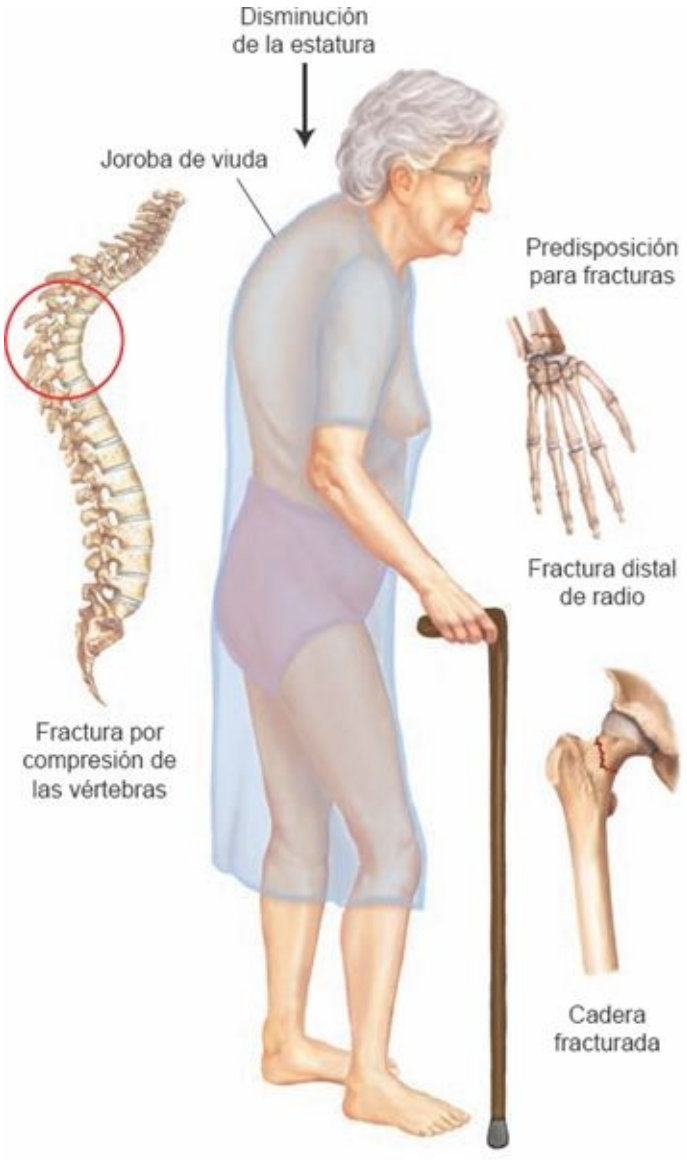


FIGURA 58-17 • Manifestaciones clínicas de la osteoporosis.

Diagnóstico

En 2008 a National Osteoporosis Foundation (NOF) y el grupo de trabajo dedicado a las herramientas para la detección de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adaptaron el algoritmo de valoración de riesgo de fracturas (FRAX, por sus siglas en inglés), para identificar la posibilidad de presentar una fractura de cadera en el futuro según la posibilidad de riesgo de una persona[51, 52]. La valoración de la MOM se lleva a cabo con mayor frecuencia mediante absorciometría dual de rayos X (ADRX) de la columna vertebral y la cadera. La práctica actual es realizar ADRX en la cadera total, el cuello femoral y la región anterior de la columna vertebral lumbar (L1 a L4). El sitio con la puntuación más baja debe utilizarse para realizar el diagnóstico. La medición de la MOM se ha tornado cada vez más común pa ra la de tección temprana y prevención de fracturas. La medición se ria da de la estatura en adultos de edad avanzada es otra manera simple para detectar osteoporosis. Un avance adicional en el diagnóstico de la osteoporosis es el refinamiento de los factores de riesgo, lo cual permite un mejor análisis del riesgo pertinente a cada persona. La evaluación por MOM debe llevarse a cabo con base en el riesgo individual. NOF ha recomendado que todas las mujeres midan su MOM a los 65 años a menos que tengan factores de riesgo, lo que significa que deben realizarse estudios de detección antes[52]. Los factores de riesgo que pueden indicar la necesidad de una valoración en mujeres de menor edad incluyen:

- Una menarca tardía (es decir, a los 15 años de edad o después).
- Peso corporal bajo (es decir, <21 kg/m^2, o 57,6 kg a la menopausia).
- Tabaquismo actual.
- Antecedente de fracturas después de la menopausia (otras que no sean en el cráneo, huesos faciales, tobillo, dedo u ortejo).
- Antecedente de una fractura de cadera en alguno de sus padres[52].



La detección de MOM de la Sra. Tukey muestra una puntuación T de 3,0; lo cual la sitúa de manera definitiva en el intervalo de osteoporosis. Es desafortunado que el médico de la Sra. Tukey no realizara una detección de MOM al momento de su fractura de cadera hace 8 años. En concordancia con las directrices de NOF, debió considerarse en alto riesgo (fractura de cadera después de la menopausia, antecedente familiar y antecedente de tabaquismo de 1,5 cajetillas de cigarrillos/día). Si se hubiese detectado, es posible que su osteopenia u osteoporosis pudiese haber sido

desacelerada mediante tratamiento con bisfosfonatos.

Tratamiento

La prevención y la detección temprana de la osteoporosis son esenciales para la prevención de deformidades y fracturas relacionadas. Es importante identificar a las personas de grupos de alto riesgo para comenzar tratamiento con prontitud (gráfica 58-1). El ejercicio regular y la ingesta adecuada de calcio son factores importantes para prevenir la osteoporosis. Los ejercicios de soporte de peso como caminar, trotar, remar y hacer pesas son importantes en el mantenimiento de la masa ósea.

RECUADRO 58-1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON OSTEOPOROSIS

Características personales
Edad avanzada.
Sexo femenino.
Etnia caucásica (piel delgada y pálida).
Estructura ósea pequeña.
Posmenopausia.
Antecedentes familiares.

Estilo de vida
Sedentario.
Insuficiencia de calcio (a largo plazo).
Dieta rica en proteínas.
Ingesta excesiva de alcohol.
Ingesta excesiva de cafeína.
Tabaquismo.

Relación con fármacos y enfermedades
Antiácidos que contienen aluminio.
Anticonvulsivos.
Heparina.
Corticosteroides o enfermedad de Cushing.
Gastrectomía.

Diabetes mellitus.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Neoplasias malignas.
Hipertiroidismo.
Hiperparatiroidismo.
Artritis reumatoide.



La Sra. Tukwy no ha hecho ningún ejercicio y ahora se ha referido a la YMCA para ejercicios aeróbicos, que deberían ayudarle a manejar la osteoporosis, además del tratamiento prescrito con bisfosfonato y suplmentos de calcio y vitaminas. También es necesario que cese su tabaquismo. Inclusive, se ha referido con un nutriólogo que será capaz de ayudarle a planificar una dieta más balanceada.

Ciertos estudios han indicado que las mujeres premenopáusicas necesitan más de 1 000 mg/día de calcio, y las mujeres posmenopáusicas deben tomar 1 500 mg de calcio al día. Debido a que la mayoría de las mujeres estadounidenses de edad avanzada no consumen una cantidad suficiente de productos lácteos para satisfacer sus necesidades de calcio, se recomienda el consumo de este elemento. Las tabletas de calcio varían en contenido de calcio elemental. La insuficiencia de vitamina D puede ser un factor importante en la absorción intestinal alterada de calcio en el adulto de edad avanzada. Con base en la evidencia, 1,25-dihidroxivitamina D3 está bajo escrutinio como un tratamiento para la osteoporosis[59]. Se recomienda una ingesta dia ria de 400 UI a 800 UI de vitamina D debido a que esta vitamina optimiza la absorción de calcio e inhibe la secreción de hormona paratiroidea[59].

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis incluye fármacos antiresorción y anabólicos. Hay 3 tipos principales de fármacos antiresorción: estrógenos y SERM, bisfosfonatos y calcitonina. Aunque los estrógenos son una de las intervenciones más eficaces para disminuir la incidencia y progresión de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, el empleo de tratamiento hormonal (estrógeno más progestina) ha estado bajo escrutinio desde el estudio Women's Health Initiative[60]. Raloxifeno, un SERM que actúa sólo sobre receptores específicos de estrógeno, es efectivo en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Los bisfosfonatos son inhibidores eficaces de la resorción ósea y los fármacos más efectivos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Los bisfosfonatos (p. ej., alendronato, risedronato, ibandronato) son análogos del pirofosfato inorgánico endógeno que el cuerpo no puede degradar. En el hueso, se unen a la hidroxiapatita y previenen la resorción ósea mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos. Los bisfosfonatos han demostrado ser eficaces para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como fracturas de cadera; sin embargo, también tienen efectos adversos, como provocar fracturas de cadera, aunque esto ocurre en muy raras ocasiones[61]. El impacto más radical ha sido sobre la reducción de múltiples fracturas vertebrales, lo que demuestra que el tratamiento puede disminuir la progresión de la enfermedad.

La calcitonina es un péptido endógeno que inhibe de manera parcial la actividad osteoclástica. La calcitonina nasal y subcutánea están aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Teriparatide es una forma recombinante de hormona paratiroidea para el tratamiento de la osteoporosis. A diferencia de los fármacos antiresorción, la hormona paratiroidea estimula la remodelación ósea al incrementar la formación ósea me dia da por osteoblastos.

En hombres, la testosterona parece tener un papel importante en la homeostasis ósea al estimular a los osteoblastos e inhibir a los osteoclastos. El consumo de testosterona está contraindicado en hombres con cáncer de próstata. Los hombres con osteoporosis también pueden beneficiarse con bisfosfonatos, calcitonina y tratamiento con hormona paratiroidea. Como las mujeres, tienen la misma necesidad de suplementación con calcio y vitamina D.

Las personas con osteoporosis tienen diversas necesidades especiales. Se fomenta la actividad física, en especial nadar y correr. Las condiciones de inseguridad que predisponen a la per so na a caídas y fracturas deben corregirse o evitarse. En el tratamiento de las fracturas, es importante minimizar la inmovilidad. La intervención quirúrgica se realiza para fijación estable de la fractura que permite la restauración temprana de la movilidad y la función; para fracturas de las extremidades inferiores, esto significa el soporte temprano de peso. Las fracturas vertebrales se tratan de modo sintomático. La vertebroplastía y la cifoplastía son procedimientos vertebrales de invasión mínima que utilizan cemento óseo para restaurar la longitud vertebral y aliviar el dolor. El cemento óseo se instila directamente en el cuerpo vertebral fracturado para restaurar la altura y la forma. El procedimiento para cifoplastía implica el empleo de un balón como asentamiento para crear un vacío para el cemento. La cifoplastía parece relacionarse con menor extravasación de cemento y mejor restauración de la altura vertebral que la

vertebroplastía[62].

Osteomalacia y raquitismo

En contraste con la osteoporosis, que provoca una pérdida de la masa ósea total y ocasiona huesos quebradizos, la osteomalacia y el raquitismo producen ablandamiento de los huesos, pero no implican pérdida de la matriz ósea. Alrededor del 60% del hueso es contenido mineral, cerca del 30% es matriz orgánica, y el resto son células óseas vivientes. La matriz orgánica y las sales minerales orgánicas son necesarias para la consistencia ósea normal. El término *raquitismo* se refiere a un padecimiento en los niños en el cual los cambios en el crecimiento óseo producen anomalías esqueléticas características, y el término *osteomalacia* se utiliza en adultos debido a que el hueso que se forma durante el proceso de remodelación está submineralizado[20].

Osteomalacia

La osteomalacia es un padecimiento óseo generalizado en el cual hay mineralización inadecuada del hueso. Hay 2 causas principales de osteomalacia:

1. Absorción insuficiente de calcio por el intestino debido a la ausencia de calcio en la dieta o a una insuficiencia o resistencia de la actividad de la vitamina D.
2. Insuficiencia de fosfato ocasionada por pérdidas renales incrementadas o absorción intestinal disminuida.

La insuficiencia de vitamina D se debe en gran parte de los casos a absorción disminuida de vitamina D como resultado de enfermedades de las vías biliares o del intestino que alteran la absorción de grasa y vitaminas liposolubles. La ausencia de vitamina D en la dieta es rara en Estados Unidos debido a que numerosos alimentos están fortificados con esta vitamina. Los medicamentos anticonvulsivos, como fenobarbital y fenitoína, inducen a las hidroxilasas hepáticas que aceleran la degradación de las formas activas de vitamina D.

La incidencia de osteomalacia es alta en adultos de mayor edad debido a las dietas insuficientes en calcio y vitamina D, un problema que se confunde con frecuencia con la malabsorción intestinal que acompaña al envejecimiento. Es frecuente que la osteomalacia se observe en culturas en las cuales la dieta es insuficiente en vitamina D, como en el norte de China e India, y en Japón. Las

mujeres en estas áreas tienen una incidencia más elevada de este padecimiento que los hombres debido a los efectos combinados del embarazo, la lactancia y un confinamiento mayor a espacios cerrados. En ocasiones, la osteomalacia se encuentra en vegetarianos estrictos, personas que se han sometido a una gastrectomía y aquellos que utilizan anticonvulsivos, tranquilizantes, sedantes, relajantes musculares o diuréticos a largo plazo. También hay una mayor incidencia de osteomalacia en las regiones más frías del mundo, en particular durante los meses de invierno, con probabilidad debido a una menor exposición a la luz solar.

Una forma de osteomalacia denominada *raquitismo renal* ocurre en personas con insuficiencia renal crónica. Es consecuencia de la incapacidad de los riñones para activar la vitamina D y excretar fosfato, y se acompaña de hiperparatiroidismo, recambio óseo incrementado y resorción ósea aumentada. El hiperparatiroidismo primario de larga evolución provoca un aumento de la resorción de calcio desde el hueso e hipofosfatemia, lo cual puede provocar raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de osteomalacia son dolor óseo, hipersensibilidad y fracturas conforme progresa la enfermedad. En casos graves, la debilidad muscular es un signo temprano y frecuente. La causa de la debilidad muscular no está clara. La osteomalacia predispone a la persona a fracturas patológicas en las áreas debilitadas, en especial en la región distal del radio y la proximal del fémur. En contraste con la osteoporosis, no es una causa significativa de fracturas de cadera. Puede haber una recuperación retardada y poca retención de los dispositivos de fijación interna. Por lo general, la osteomalacia se acompaña de hiperparatiroidismo compensatorio o secundario estimulado por concentraciones séricas disminuidas de calcio. La hormona paratiroidea reduce la absorción renal de fosfato y retira calcio del hueso. Las concentraciones séricas de cal cio disminuyen solo ligeramente en la osteomalacia.

Diagnóstico y tratamiento. Las medidas diagnósticas se dirigen a identificar osteomalacia y a establecer su causa. Los métodos diagnósticos incluyen estudios radiográficos, pruebas de laboratorio, rastreo óseo y biopsia de hueso. Los hallazgos radiográficos típicos de la osteomalacia son el desarrollo de líneas transversales o seudofracturas. En apariencia son consecuencia de fracturas por estrés que sanan de manera inadecuada. Pue de realizarse una biopsia de hueso para confirmar el diagnóstico de os teomalacia en una persona con osteopenia inespecífica que no muestra mejoría después de

tratamiento con ejercicio, vitamina D y calcio.

El tratamiento de la osteomalacia está dirigido a la causa subyacente[63]. Si el problema es nutricional, restaurar las cantidades adecuadas de calcio y vitamina D a la dieta puede ser suficiente. Las personas de edad avanzada con malabsorción intestinal también pueden beneficiarse con vitamina D. El tratamiento menos costoso y más efectivo a largo plazo es una dieta rica en vitamina D (es decir, pescado, productos lácteos y margarina) junto con una exposición cuidadosa a los rayos solares a mediodía. La vitamina D es específica para la osteomalacia en adultos y para el raquitismo resistente a vitamina D pero, por lo general, se requieren grandes dosis para superar la resistencia a la absorción de calcio y para prevenir la pérdida renal de fosfato. Las formas de vitamina D con actividad biológica, 25-OH vitamina D (calciferol) o 1,25-$(OH)_2$ vitamina D (calcitriol), están disponibles para utilizarse en el tratamiento de la osteomalacia resistente a vitamina D (es decir, osteomalacia resultante de enfermedad hepática crónica e insuficiencia renal). Si la osteomalacia es consecuencia de la malabsorción, el tratamiento se dirige a corregir la enfermedad primaria. Por ejemplo, el reemplazo adecuado de enzimas pancreáticas tiene importancia fundamental en la insuficiencia pancreática. En los padecimientos tubulares renales, el tratamiento está dirigido a la fisiología renal alterada.

Raquitismo

El raquitismo es un padecimiento óseo metabólico caracterizado por una insuficiencia o retraso de la calcificación de la placa de crecimiento cartilaginoso en los niños cuyas epífisis aún no se han fusionado[63, 64]. También se manifiesta por ensanchamiento y deformación de las regiones metafisarias de los huesos largos y por un retraso de la mineralización de las superficies óseas trabecu lares, endósticas y periósticas. Hay diversas formas de raquitismo, incluidos el raquitismo nutricional, el dependiente de vitamina D y el raquitismo resistente a vitamina D.

Etiología. Como en la osteomalacia en el adulto, el raquitismo puede deberse a insuficiencia renal; los síndromes de malabsorción como la enfermedad celíaca y la fibrosis quística; y medicamentos como anticonvulsivos, que provocan resistencia de los órganos blanco a la vitamina D, y los antiácidos que contienen aluminio, que se unen al fósforo y evitan su absorción.

El raquitismo nutricional es consecuencia de la exposición inadecuada a la luz solar o de la ingesta inadecuada de vitamina D, calcio o fosfato. El raquitismo nutricional ocurre pri n cipalmente en áreas subdesarrolladas del

mundo y entre mi grantes en países desarrollados. Las causas son exposición inadecuada a la luz solar (p. ej., los niños se mantienen con frecuencia abrigados y dentro de la casa) y lactancia materna prolongada sin complementar con vitamina D. Aunque el contenido de vitamina D de la leche humana es bajo, la combinación de leche materna y exposición a luz solar, por lo general, proporcionan suficiente vitamina D. Otra causa de raquitismo es el consumo de leches alternativas comerciales (p. ej., bebidas de soya o arroz) que no están fortificadas con vitamina D. El raquitismo dependiente de vitamina D puede deberse a anomalías en la codificación de genes para la enzima que convierte la vitamina D inactiva en vitamina D activa. El raquitismo resistente a vitamina D implica hipofosfatemia o una disminución de las concentraciones séricas de fosfato, y la forma más frecuente es consecuencia de mutaciones del gen regulador de fosfato en el cromosoma X^{64}. La mutación génica provoca pérdida renal de fosfato en los túbulos proximales renales.

Manifestaciones clínicas. El raquitismo se caracteriza por cambios en los huesos en crecimiento en los niños y crecimiento excesivo del cartílago epifisario debido a calcificación provisional inadecuada e insuficiencia de las células cartilaginosas para desintegrarse. Los huesos se deforman; la osificación en las placas epifisarias se retrasa y desordena, lo cual provoca el ensanchamiento de la placa de cartílago epifisario. Cualquier hueso nuevo que crezca está submineralizado. Durante la etapa inmóvil de la infancia, la cabeza y el tórax presentan el mayor estrés. El cráneo aumenta de tamaño y se ablanda, y el cierre de las fontanelas se retrasa. Los dientes también se desarrollan con lentitud, y el niño puede tener dificultad para levantarse. Cuando se desarrolla raquitismo en un niño que ya camina, es probable que las deformidades afecten la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos (es decir, la tibia), y esto provoque, de manera más notable, lordosis lumbar y arqueamiento de las piernas. Los extremos de los huesos largos y las costillas están aumentados de tamaño. El tórax puede tener una forma anómala, con cartílago costal prominente (es decir, rosario raquítico). Por lo general, el niño presenta retraso del crecimiento, en ocasiones con una estatura muy por debajo del intervalo normal. Es frecuente que el peso no se afecte, por lo que los niños se han descrito con una apariencia parecida a un Buda al sentarse debido a que muchos de ellos presentan un abdomen protruido (es decir, vientre prominente raquítico).

Tratamiento. El raquitismo nutricional se trata mediante una dieta balanceada

con calcio, fósforo y vitamina D suficientes. La exposición a la luz solar también es importante, en especial para los lactantes prematuros y aquellos alimentados con leche artificial. Los suplementos de vitamina D excesivos respecto a los requerimientos normales se administran durante varios meses. El mantenimiento de una postura adecuada, la posición y el empleo de corsé en niños de mayor edad se utilizan para prevenir deformidades. Después de controlar la enfermedad, las deformidades pueden requerir la corrección quirúrgica conforme el niño crece.

Los niños con raquitismo dependiente e independiente de vitamina D requieren medidas terapéuticas especiales. Los niños con raquitismo dependiente de vitamina D provocado por falta de la enzima necesaria para convertir la vitamina D a su forma activa se tratan con calcitriol, la forma activa de la vitamina D[64]. Las formas de raquitismo resistente a vitamina D se tratan con fósforo oral o fósforo oral y calcitriol.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget (es decir, osteítis deformante) es la segunda forma de enfermedad ósea más frecuente después de la osteoporosis[20, 64]. La enfermedad tiende a ocurrir en personas en la cuarta década de vida y se caracteriza por áreas locales de recambio óseo excesivo y formación desorganizada de osteoide. Este padecimiento es más frecuente en personas de ascendencia del norte de Europa.

La enfermedad de Paget es un proceso focal con variación considerable en su etapa del desarrollo en sitios separados. Al inicio, la enfermedad está marcada por regiones de resorción ósea osteoclástica que ocurre con rapidez, seguida de un período de formación frenética de hueso con cantidad aumentada de osteoblastos que depositan hueso con rapidez de manera caótica, de tal modo que el hueso recién formado tienen poca calidad y está desorganizado, en lugar de ser laminar. La poca calidad del hueso explica el arqueamiento y las fracturas que ocurren en los huesos afectados por la enfermedad. La médula ósea adyacente a la superficie formadora de hueso se reemplaza por tejido conectivo laxo que contiene células osteoprogenitoras y numerosos vasos sanguíneos que transportan sangre hacia y desde estos sitios con actividad metabólica. Las lesiones de la enfermedad de Paget pueden ser solitarias o presentarse en múltiples sitios. Tienden a localizarse en huesos del esqueleto axial, incluidas las vértebras, el cráneo, la cadera y la pelvis. La región proximal del fémur y la tibia pueden afectarse en formas más

diseminadas de la enfermedad. Por histología, las lesiones de Paget muestran vascularidad incrementada y fibrosis de la médula ósea con actividad celular intensa. El hueso tiene un patón parecido a mosaicos, ocasionado por áreas de densidad delineadas por bandas gruesas azuladas, llamadas *líneas de cemento* (figura 58-18).

Etiología

Pese a que no se ha aclarado la causa de la enfermedad de Paget, hay evidencia de influencias tanto genéticas como ambientales. Se ha informado que el 15% al 40% de las personas con esta enfermedad tienen un familiar de primer grado con enfermedad de Paget, y numerosos estudios han descrito miembros de la familia extendida con la enfermedad[65]. Además, la evidencia apoya que las personas con enfermedad de Paget tienen una mutación del gen SQSM1/p62 en el hueso enfermo y en muestras tumorales[66]. Es posible que otros factores distintos a los genéticos estén implicados en la patogénesis de la enfermedad, como los pa ramixovirus[65]. Esto se ha evidenciado con la observación de partículas virales parecidas a la nucleocápside del paramixovirus en el citoplasma de osteoclastos de personas con enfermedad de Paget.

En los niños, la hiperostosis cortical deformante juvenil (un padecimiento autosómico recesivo raro), la hiperfosfatemia y las enfermedades que provocan estenosis diafisaria pueden simular enfermedad de Paget, por lo que en ocasiones se denominan como *enfermedad de Paget juvenil*[67]. El padecimiento se presenta en la infancia o en la niñez temprana con dolor por fracturas debilitantes y deformidades debidas a una tasa muy acelerada de remodelación ósea a lo largo del esqueleto.

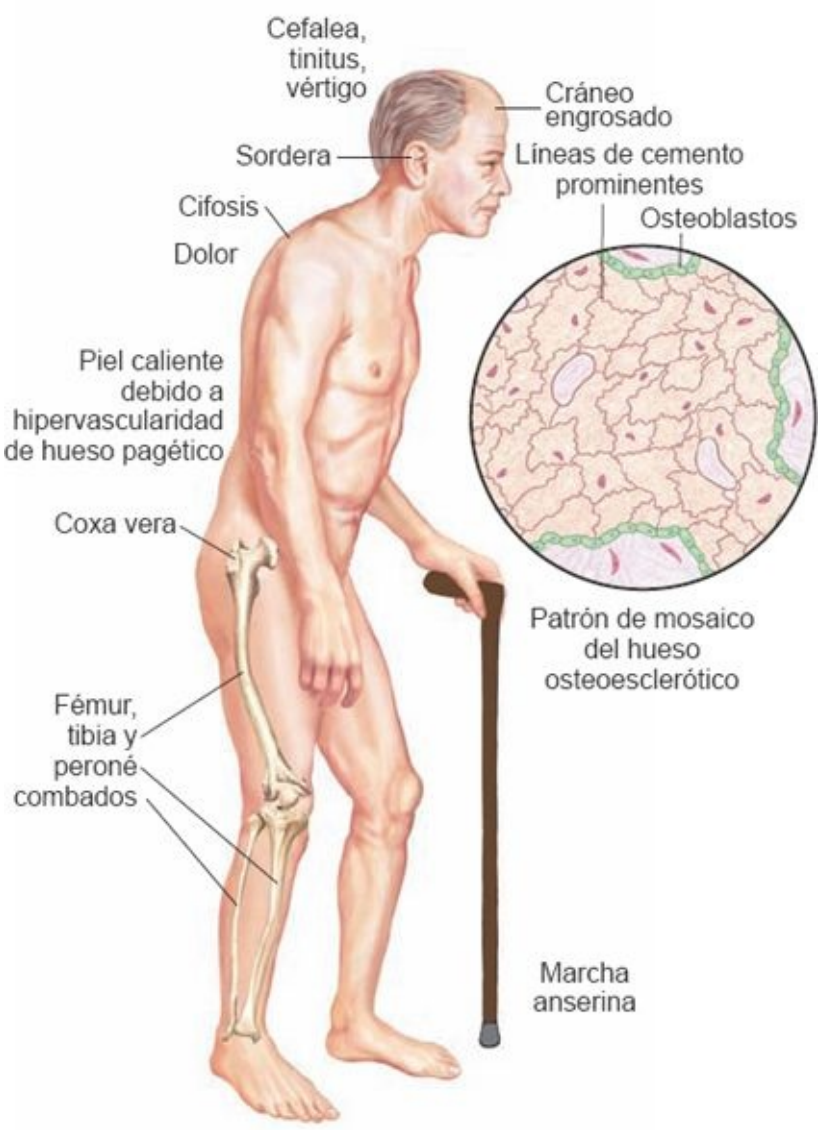


FIGURA 58-18 • Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad varía en gravedad desde una lesión solitaria hasta la afección de múltiples huesos. Puede encontrarse mucho antes de detectarse por clínica. De hecho, numerosas personas están asintomáticas y su enfermedad se encuentra cuando se acude a consulta por otro problema de salud. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget dependen del área específica implicada (figura 58-18). La afección del cráneo puede producir cefaleas, tinitus intermitente, vértigo y pérdida auditiva eventual. En la columna vertebral, el colapso de la región anterior de las vértebras provoca cifosis de la columna torácica. El fémur y la tibia se arquean. El ablandamiento

del cuello femoral puede provocar coxa vara (es decir, un ángulo disminuido del cuello femoral). Coxa vara en combinación con el ablandamiento de los huesos sacro e ilíaco produce una marcha anserina. Cuando la lesión afecta sólo un hueso, puede ocasionar sólo dolor leve y rigidez. La desosificación progresiva debilita y distorciona la estructura ósea. El proceso de desosificación comienza a lo largo de las superficies corticales internas y continúa hasta que la sustancia del hueso desaparece. Pueden encontrarse fracturas patológicas, en especial en los huesos sujetos al mayor estrés (p. ej., la región superior del fémur, la región inferior de la columna vertebral, los huesos pélvicos). Con frecuencia, estas fracturas sanan de manera inadecuada, con un callo excesivo y mal distribuido.

Otras manifestaciones de la enfermedad de Paget incluyen síndromes de parálisis nerviosas por lesiones en las extremidades superiores, deterioro mental y enfermedad cardiovascular debido a insuficiencia cardíaca de gasto elevado. La enfermedad cardiovascular es la complicación más grave y la causa más frecuente de muerte en aquellos con enfermedad de Paget generalizada avanzada. Puede ocurrir estenosis aórtica por calcificación en los casos graves. La capacidad ventilatoria puede limitarse por afección de las costillas y de la columna vertebral. También se ha encontrado la ocurrencia de sarcomas osteogénicos en personas con enfermedad de Paget. Los huesos afectados con mayor frecuencia, en orden descendente son el fémur, la pelvis, el húmero y la tibia.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la enfermedad de Paget se basa en las deformidades óseas y cambios radiográficos característicos. Las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina e hidroxiapatita urinaria apoyan el diagnóstico y la vigilancia continua de estas cifras puede utilizarse para supervisar la eficacia del tratamiento. Los rastreos óseos se utilizan para detectar recambio óseo rápido indicativo de enfermedad activa y vigilar la respuesta al tratamiento. El rastreo no puede identificar la actividad ósea resultante de lesiones malignas. Puede realizarse una biopsia de hueso para diferenciar la lesión de osteomielitis o de un tumor óseo primario o metastásico.

El tratamiento de la enfermedad de Paget se basa en la intensidad del dolor y la extensión de la enfermedad. El dolor puede reducirse con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o de otro tipo. Los medicamentos supresores como los bisfosfonatos y la calcitonina se utilizan para manejar el dolor y prevenir la diseminación ulterior de la enfermedad y defectos neurológicos. El diagnóstico temprano y el tratamiento con bisfosfonatos son la manera más

efectiva para manejar la enfermedad de Paget debido a su capacidad para disminuir la resorción ósea[68]. Los bisfosfonatos parenterales son útiles en particular en personas que no pue den tolerar las preparaciones orales, que tienen un protocolo de administración específico. La calcitonina también inhibe la resorción ósea. Se encuentra disponible en presentación inyectable y como aerosol nasal, pero sólo la presentación inyectable está aproba da por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Paget. La calcitonina en aerosol nasal que está aprobada para otros empleos, se encuentra en estudio para utilizarse en la enfermedad de Paget. Las personas con esta patología deben recibir dosis adecuadas de calcio y vitamina D. Una forma recombinante de OPG también se emplea para inhibir la osteoclastogénesis en niños, que hace más lenta la actividad osteoclástica. La enfermedad de Paget juvenil se ha descrito como una insuficiencia de OPG[67].

EN RESUMEN

Además de su función estructural, el esqueleto es un órgano homeostático. Las enfermedades óseas metabólicas como la osteoporosis, la osteomalacia, el raquitismo y la enfermedad de Paget son resultado de una alteración del equilibrio de la formación y resorción óseas. La osteoporosis, que es la más frecuente de las enfermedades óseas metabólicas, ocurre cuando la velocidad de resorción ósea es mayor que la de la formación de hueso. Se observa con frecuencia en

mujeres posmenopáusicas y es la causa principal de fracturas en personas mayores de 45 años de edad. La osteomalacia y el raquitismo son consecuencia de la mineralización inadecuada de la matriz ósea, principalmente debido a una insuficiencia de vitamina D. La enfermedad de Paget se debe a la actividad osteoclástica excesiva y se caracteriza por la formación de hueso de mala calidad. La tasa de éxito de los diversos fármacos y hormonas utilizados para tratar las enfermedades metabólicas óseas varía. Es necesaria mayor investigación para aclarar la causa, proceso patológico y tratamiento de estas enfermedades.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Se encontró que una niña recién nacida presentó DCD durante una evaluación de detección.
   A. Describa las anomalías anatómicas que se observan en este padecimiento.
   B. Explique la necesidad del tratamiento temprano para DCD.
2. Se observó que una niña de 12 años de edad tiene asimetría de los hombros, a nivel escapular y de pelvis durante una exploración física de rutina. En la evaluación radiográfica se encontró que tiene

una curvatura de 30 grados de la columna vertebral.

A. ¿Cuáles son los posibles tratamientos disponibles para esta niña?

B. Describa los problemas físicos relacionados con la escoliosis progresiva.

3. Una mujer posmenopáusica de 60 años de edad se presenta con una fractura por compresión de las vértebras. Además ha notado un dolor de espalda que ha aumentado de intensidad y pérdida de estatura durante los últimos años.

A. Explique cómo la falta de estrógenos y el envejecimiento contribuyen al desarrollo de osteoporosis.

B. ¿Qué otros factores deben considerarse al evaluar el riesgo de desarrollar osteoporosis?

C. Mencione un método para medir la densidad ósea.

D. Nombre los 2 factores más importantes para prevenir la osteoporosis.

E. ¿Qué medicamentos pueden utilizarse para tratar el padecimiento de esta mujer?

Referencias

1. Caruthers B. (2005). Embryological development of the musculoskeletal system. *Surgical Technologist* 37(12), 14–23.
2. Rhoades R. A., Bell D. R. (2009). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Sass P. (2006). Pediatric update: Intoeing in children. *Evidence Based Practice* 9(9), 92.
5. Pillitteri A. (2010). *Maternal and child health nursing: Care of the childbearing and child rearing family* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Hart E. S., Grottkau B. E., Rebello G. N., et al. (2005). The newborn foot: Diagnosis and management of common conditions. *Orthopedic Nursing* 24(5), 313–321.
7. Children's Hospital Boston. (2011). Metatarsus adductus. [Online]. Available: http://www.childrenshospital.org/az/Site1088/mainpageS1088P0.html. Retrieved October 23, 2011.
8. Cramer K., Scherl S., Tornetta P., et al. (Eds.) (2003). *Pediatrics (orthopedic surgery essential series)*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. American Academy of Pediatrics. (2008). Foot and leg problems. [Online]. Available: https://www.pediatriccareonline.org/pco/ub/view/AAP-Textbook-of-Pediatric-Care/394183/10/chapter_183:_foot_and_leg_problems?amod=aapea&login=true&nfstatus=4. Retrieved October 23, 2011.
10. Crocetti M., Barone M. A. (2004). *Oski's essential pediatrics* (2nd ed., pp. 676–694). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Gettys F. K., Jackson J. B., Frech S. L. (2011). Obesity in pediatric orthopedics. *Orthopedic Clinics of North America* 42(1), 95–105.
12. Goldman V., Green V. W. (2010). Advances in growth plate modulation for lower extremity

malalignment (Knock knees and Bow legs). *Current Opinion in Pediatrics* 22(1), 47–53.
13. Kim H. W., Park H. W. (2005). The pediatric leg and knee. In Weinstein S. L., Buckwalter J. A. (Eds.), *Turek's orthopaedics: Principles and their application* (6th ed., pp. 575–588). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
14. Sabharwal S. (2009). Blount disease. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 91(7), 1758–1776.
15. Chan G., Chen C. T. (2009). Musculoskeletal effects of obesity. *Current Opinion in Pediatrics* 21(1), 65–70.
16. Yeagerman S. E., Cross M. B., Positano R., et al. (2011). Evaluation and treatment of symptomatic pes planus. *Current Opinion in Pediatrics* 23(1), 60–67.
17. Crawford M. (2010). Treatment suggestions for pes planus and obesity in children. *Journal of the American Chiropractic Association* 47(5), 12–14.
18. Phadki S. R., Sankar V. H. (2010). Polydactyly and genes. *India Journal of Pediatrics* 77(3), 277–281.
19. National Institutes of Health. (2009). What is osteogenesis imperfecta? [Online]. Available: http://www.niams.nih.gov/Health_Info/bone/Osteogenesis_Imperfecta/osteogenesis_imperfecta_ff.asp. Retrieved October 27, 2011.
20. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Starr S. R., Roberts T. T., Fischer P. R. (2010). Osteogenesis imperfect: Primary care. *Pediatrics in Review* 31(8), e54–e64.
22. Storer S., Skaggs D. L. (2006). Developmental dysplasia of the hip. *American Family Physician* 74, 1310–1316.
23. U.S. Preventive Services Task Force. (2006). Screening for developmental dysplasia of the hip: Recommendation statement. [Online]. Available: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf06/hipdysp/hipdysrs.htm. Retrieved October 28, 2011.
24. Delaney L. R., Karmazyn B. (2011). Developmental dysplasia of the hip: Background and the utility of ultrasound. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 32(2), 151–156.
25. Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
26. Faulks S. (2005). Changing paradigm for treatment of clubfeet. *Orthopedic Nursing* 26(1), 25–30.
27. Colaco H. B., Patel S., Lee M. H., et al. (2010). Congenital club foot: A review of serial manipulation methods and immobilization. *British Journal of Hospital Medicine* 71(4), 200–205.
28. Andriesse H., Hagglund G. (2008). Comparison of serial casting and stretching technique in children with congenital idiopathic clubfoot: Evaluation of a new assessment system. *Acta Orthopaedica* 79(1), 53–61.
29. Nochimson G., Kulkarni R. (2011). Legg-Calvé-Perthes disease in emergency medicine. [Online]. Available: http://emedicine.medscape.com/article/826935-overview#a0199. Retrieved October 29, 2011.
30. Vosman A., Pereira R. R., Koenderman J. S., et al. (2010). Coagulation abnormalities in Legg-Calvé-Perthes disease. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 92(1), 121–128.
31. National Osteonecrosis Foundation. (2011). Legg-Calvé-Perthes disease. [Online]. Available: http://nonf.org/perthesbrochure/perthes-brochure.htm. Retrieved October 29, 2011.
32. Dimeglio A., Canavese F. (2011). Imaging in Legg-Calvé-Perthes disease. *Orthopedic Clinics of North America* 42(3), 297–302.
33. Price C. T., Thompson G. H., Wenger D. R. (2011). Containment methods for treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. *Orthopedic Clinics of North America* 42(3), 329–340.
34. Traina F., DeFine M., Sudanese A., et al. (2011). Long term results of total hip replacement in patient with Legg-Calvé-Perthes disease. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 93(7), e25.

35. Huie G., Math K. R., Bruno P. G. (2003). Osgood Schlatter disease. *Physician Assistant* 27(1), 39–42.
36. Skelley N. W., Papp D. F., Leu D., et al. (2011). Three cases of slipped capital femoral epiphysis in one family. *Orthopedics* 34(8), 619.
37. Peck D. (2010). Slipped capital femoral epiphysis: Diagnosis and management. *American Family Physician* 82(3), 258–262.
38. Mills M. B., Novais E. N. (2011). In situ fixation for slipped capital femoral epiphysis: Perspectives in 2011. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 93(Suppl. 2), 46–51.
39. Cruz A. I., Smith B. G. (2010). Scoliosis in children and adolescents: An update. *Contemporary Pediatrics* 27(1), 42–53.
40. Gillingham B. I., Fan R. A., Akbarnia B. A. (2006). Early onset idiopathic scoliosis. *Journal of American Academy of Orthopedic Surgeons* 14(2), 101–112.
41. Qiu X. S., Tang N. L., Yeung H. Y., et al. (2007). Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with occurrence of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 32, 1748–1753.
42. Weinstein S. (2005). The thoracolumbar spine. In Weinstein S. L., Buckwalter J. A. (Eds.), *Turek's orthopaedics: Principles and their application* (6th ed., pp. 477–518). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Larson N. (2011). Early onset scoliosis: What the primary care provider needs to know and implications for practice. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 23(8), 392–403.
44. U.S. Preventive Services Task Force. (2005). Screening for idiopathic scoliosis in adolescents: Recommendation statement. *American Family Physician* 71, 1975–1976.
45. Lonner B. S. (2007). Emerging minimally invasive technologies for management of scoliosis. *Orthopedic Clinics of North America* 38, 431–440.
46. Cohen S. (2006). Role of RANK ligand in normal and pathologic bone remodeling and therapeutic potential of novel inhibitory molecules in musculoskeletal disease. *Arthritis and Rheumatism* 55, 15–18.
47. Hofbauer L. C., Schoppet M. (2004). Clinical implications of osteoprotegerin/RAFNK/RANK system for bone and vascular disease. *Journal of the American Medical Association* 292, 490–495.
48. Rogers A., Eastell R. (2005). Review: Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor κB ligand: Clinical utility in metabolic bone disease assessment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 6323–6331.
49. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
50. Elias L. S., Costa R. F., Carvalho M. A., et al. (2010). Markers of bone remodeling in neoplasia and bone related lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology* 110(5), 624–631.
51. Tufts G. (2011). New treatment choice for osteopenia. *Journal of Midwifery & Women's Health* 56(1), 61–67.
52. National Osteoporosis Foundation. (2008). Osteoporosis guidelines. [Online]. Available: http://www.nof.org/professionals/clinical-guidelines. Retrieved October 30, 2011.
53. Lane N. E. (2006). Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194, S3–S11.
54. Sobieral D. M., Nigro S. C. (2011). Bazedoxifine: An investigational selective estrogen receptor modulator for the treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women. *Formulary* 46, 159–176.
55. Gennari L., Bilezikian J. P. (2007). Osteoporosis in men. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 36, 399–419.
56. Rao S. S., Budhwar N., Ashfaque A. (2010). Osteoporosis in men. *American Family Physician* 82(5), 503–508.
57. Fitzpatrick L. A. (2007). Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings* 77, 453–468.
58. Beals K. A., Meyer N. L. (2007). Female athlete triad update. *Clinics in Sports Medicine* 26, 69–80.

59. King M. (2011). The expanding role of vitamin D. *Support Line* 33(1), 16–23.
60. National Institute of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. (2011). Osteoporosis. [Online]. Available: http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/. Retrieved October 30, 2011.
61. Shane E., Burr D., Ebeling P. R., et al. (2010). Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American society for bone mineral research. *Journal of Bone and Mineral Research* 25(11), 2267–2294.
62. Pateder D. B., Khanna A. J., Lieberman I. H. (2007). Vertebroplasty and kyphoplasty for the management of osteoporotic vertebral compression fractures. *Orthopedic Clinics of North America* 38, 409–418.
63. Russell L. A. (2010). Osteoporosis and osteomalacia. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 36(4), 665–680.
64. Nield L. S., Mahajan P., Joshi A., et al. (2006). Rickets: Not a disease of the past. *American Family Physician* 74, 619–630.
65. Roodman G. D., Windle J. J. (2005). Paget disease of bone. *Journal of Clinical Investigation* 115, 200–208.
66. Falchetti A., Masi L., Brandi M. L. (2010). Paget's disease of bone: There's more than the affected skeletal—a clinical review and suggestions for the clinical practice. *Current Opinion in Rheumatology* 22(4), 410–423.
67. Cundy T., Davidson J., Rutland M. D., et al. (2005). Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget disease. *New England Journal of Medicine* 353, 918–923.
68. Sutcliffe A. (2010). Paget's: The neglected bone disease. *International Journal of Orthopedic and Trauma Nursing* 14(3), 142–149.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Alteraciones de la función musculoesquelética: padecimientos reumáticos

www.meddics.com

59

Sheila Grossman

ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS
- Artritis reumatoide
  - *Etiología y patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico*
  - *Tratamiento*
- Lupus eritematoso sistémico
  - *Etiología y patogénesis*
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
- Esclerosis sistémica/escleroderma
  - *Manifestaciones clínicas*
  - *Diagnóstico y tratamiento*
- Polimiositis y dermatomiositis

ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS
- Espondilitis anquilosante

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Artropatías reactivas
Síndrome de Reiter
Artritis psoriásica
Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas y tratamiento
Artritis enteropática
SÍNDROME OSTEOARTRÍTICO
Epidemiología y factores de riesgo
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
ARTROPATÍAS INDUCIDAS POR CRISTALES
Gota
Patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento
ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES
Enfermedades reumáticas en niños
Artritis idiopática juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Dermatomiositis juvenil
Espondiloartropatías juveniles
Enfermedades reumáticas en adultos mayores
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Osteoartritis
Artropatías inducida por cristales
Polimialgia reumática
Manejo de enfermedades reumáticas en adultos mayores

La artritis es un término descriptivo aplicado a más de 100 enfermedades reumáticas, que varían desde padecimientos localizados autolimitantes hasta procesos autoinmunes sistémicos. Más de 27 millones de estadounidenses

tienen osteoartritis[1]. Este tipo de artritis tiene un impacto sobre todos los grupos de edad y es la causa principal de discapacidad en Estados Unidos. Alrededor de 1,3 millones de personas en dicho país tiene artritis reumatoide y cerca de 294 000 niños menores de 18 años de edad tiene artritis juvenil o algún tipo de afección reumática[1].

El empleo habitual del término artritis puede simplificar excesivamente la naturaleza de los procesos patológicos diversos, la dificultad para diferenciar una forma de artritis o una enfermedad reumática de otra, y la complejidad del tratamiento de estas enfermedades por lo general crónicas. Todos estos padecimientos comparten la inflamación de alguna articulación como síntoma prominente o acompañante. En las enfermedades reumáticas sistémicas—aquellas que afectan sistemas corporales además del sistema musculoesquelético—la inflamación es primaria, y es consecuencia de una respuesta inmune. En los padecimientos reumáticos limitados a una o pocas articulaciones diartrodiales, la inflamación es secundaria y es resultado de un proceso degenerativo, y las irregularidades articulares que pueden producirse debido al intento del hueso de remodelarse a sí mismo. A pesar de que la artritis no puede curarse, puede hacerse mucho para controlar su progreso.

Este capítulo se enfoca en las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, la artritis relacionada con espondilitis, el síndrome osteoartrítico, las enfermedades metabólicas relacionadas con artritis y la enfermedad reumática en niños y adultos de edad avanzada.

ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las características comunes de los diferentes padecimientos reumáticos autoinmunes sistémicos.
- Describir los cambios patológicos que pueden encontrarse en la articulación de una persona con artritis reumatoide.
- Describir el proceso inmunitario que ocurre en el lupus eritematoso sistémico.

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas son un grupo de padecimientos crónicos caracterizados por lesiones inflamatorias difusas y cambios degenerativos en el tejido conectivo[2]. Estas alteraciones comparten

características clínicas similares y pueden afectar numerosos órganos. Esta sección explica la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la polimialgia reumática, la arteritis temporal, la artritis juvenil y la dermatomiositis, las cuales comparten una patogénesis sistémica autoinmune.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta del 1% al 2% de la población[2]. Las mujeres se afectan casi 3 veces con mayor frecuencia que los hombres[2]. Aunque la enfermedad ocurre en todos los grupos de edad, su prevalencia se incrementa con la edad[3]. Se ha identificado un nuevo tipo de AR, la artritis reumatoide de inicio en el adulto mayor. Este tipo de AR ocurre después de los 65 años de edad y parece tener un impacto más limitado sobre el organismo en comparación con AR que se adquiere en etapas más tempranas de la vida[4].

Etiología y patogénesis

A pesar de que la causa de AR aún no se ha aclarado, la evidencia señala una predisposición genética y el desarrollo de inflamación de las articulaciones mediada por una respuesta inmune. Se ha sugerido que la enfermedad inicia en una persona con predisposición genética por la activación de una respuesta mediada por células T a un factor desencadenante inmunitario, como algún microorganismo (figura 59-1). La importancia de los factores genéticos en la patogénesis de AR se apoya en la frecuencia incrementada de la enfermedad entre los familiares de primer grado[2]. Además, hay un acuerdo general sobre la expresión de ciertos genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de una manera ordenada en personas con AR. Un locus genético importante que predispone a AR se encuentra presente en los locus del antígeno leucocitario humano (ALH) en las moléculas CMH clase II, con un foco específico en el locus de DRB1[4]. Este gen ALH-DRB1, que forma un bolsillo reumatoide en la molécula de ALH, puede influir sobre los tipos de péptidos que pueden enlazarse por las moléculas de ALH-DR relacionadas con AR, lo cual afecta la respuesta inmune[2].

La patogénesis de AR puede observarse como una respuesta inmune aberrante que provoca inflamación sinovial y destrucción de la arquitectura articular. Se ha sugerido que la enfermedad inicia debido a la activación de las células T colaboradoras, la liberación de citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral [FNT], interleucina [IL]-1), y formación de anticuerpos. Alrededor del

70% al 80% de las personas con la enfermedad tienen una sustancia llamada *factor reumatoide* (FR), el cual es un anticuerpo autólogo (Ig FR), es decir, autoproducido, que reacciona con un fragmento de inmunoglobulina G (IgG) para formar complejos inmunes (inmunocomplejo)[2]. Los complejos inmunes (Ig FR + IgG) y los componentes del complemento se encuentran en la sinovia, el líquido sinovial y las lesiones extraarticulares de personas con AR. A pesar de que las personas con AR pueden ser seronegativas (no tener Ig FR en el suero), la presencia de cifras altas de FR se relaciona con frecuencia con enfermedad grave que no remite, principalmente con complicaciones sistémicas. La evidencia sugiere que la identificación de anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anticuerpos anti-PCC) es un marcador dianóstico más específico para predecir AR en comparación con la prueba de FR[5].

El papel del proceso autoinmune en la destrucción articular de la AR aún no se ha elucidado. A nivel celular, los neutrófilos, macrófagos y linfocitos se atraen al área. Los neutrófilos y macrófagos fagocitan los complejos inmunes y, en el proceso, liberan enzimas lisosómicas capaces de provocar cambios destructivos en el cartílago articular (figura 59-1). La respuesta inflamatoria que sigue atrae células inflamatorias adicionales, lo que pone en movimiento una cadena de acontecimientos que perpetúa la condición. Conforme progresa el proceso inflamatorio, las células sinoviales y los tejidos subsinoviales presentan hiperplasia reactiva. La vasodilatación y el flujo sanguíneo incrementado ocasionan enrojecimiento y calor. La tumefacción articular que se encuentra se debe a una mayor permeabilidad capilar que acompaña al proceso inflamatorio.

El rasgo característico de la AR es el desarrollo de una red extensa de nuevos vasos sanguíneos en la membrana sinovial que contribuye al avance de la sinovitis reumatoide. Este tejido de granulación vascular destructivo, denominado pannus, se extiende desde la sinovia para afectar una región de hueso desprotegido en la unión entre el cartílago y el hueso subcondral. El pannus es una característica de la AR que la diferencia de otras formas de artritis inflamatoria[2] (figura 59-2C). Las células inflamatorias encontradas en el pannus tienen un efecto destructivo sobre el cartílago y el hueso adyacentes. Con el tiempo se desarrolla pannus entre los bordes articulares, lo que provoca movimiento articular reducido y la posibilidad de anquilosis. La evidencia señala a una de las metaloproteinasas de matriz (MPM) que degradan colágeno, la MPM tipo 1, como esencial para que el pannus invada y destruya articulaciones en la AR, y nuevos estudios se encuentran en proceso para

desarrollar fármacos que inhiban a MPM tipo 1 como un intento por bloquear la actividad de esta MPM[6]. Con la progresión de la enfermedad, la inflamación articular y los cambios estructurales resultantes ocasionan inestabilidad articular, atrofia muscular por desuso, estiramiento de los ligamentos y afección de los tendones y músculos. El efecto de los cambios patológicos en la estructura y función articulares se relaciona con el grado de actividad patológica, la cual puede cambiar en cualquier momento. Es desafortunado que los cambios destructivos sean irreversibles.

Manifestaciones clínicas

Con frecuencia, la AR se relaciona con manifestaciones articulares y extraarticulares (figura 59-2). Por lo general, tiene un inicio insidioso marcado por manifestaciones sistémicas como fatiga, anorexia, pérdida ponderal, rigidez y dolor generalizados. La enfermedad, que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, puede implicar sólo unas cuantas articulaciones durante períodos cortos o puede tornarse inexorablemente progresiva y debilitante.

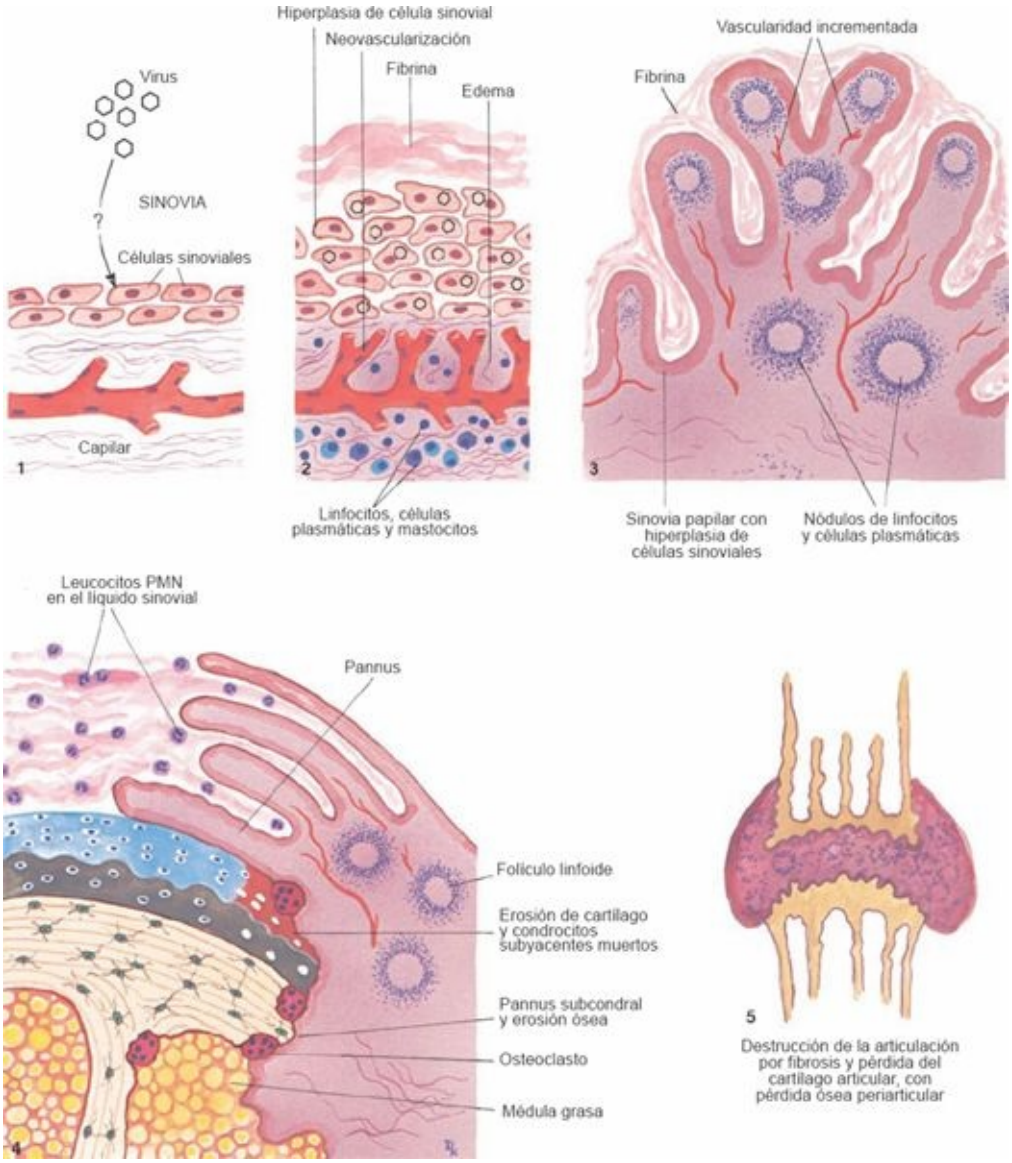


FIGURA 59-1 • Proceso de la enfermedad en la artritis reumatoide. (**1**) Un virus o algún disparador estimula las células sinoviales a proliferar. (**2**) Los linfocitos, células plasmáticas, mastocitos y, junto con la neovascularización y el edema, conduce a la hipertrofia y la hiperplasia de la membrana sinovial. (**3**) Los nódulos linfoides están presentes. (**4**) La proliferación de la membrana sinovial se extiende en el espacio de la articulación, se entierra en el hueso debajo del cartílago articular y cubre el cartílago como un pannus. El cartílago articular es finalmente destruida por la reabsorción directa o privación de su líquido sinovial. El tejido sinovial continúa proliferando en la región subcondral y conjunta. (**5**) Entonces, la articulación se destruye y se funde, lo que significa anquilosis (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012) *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed, p. 1257) Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

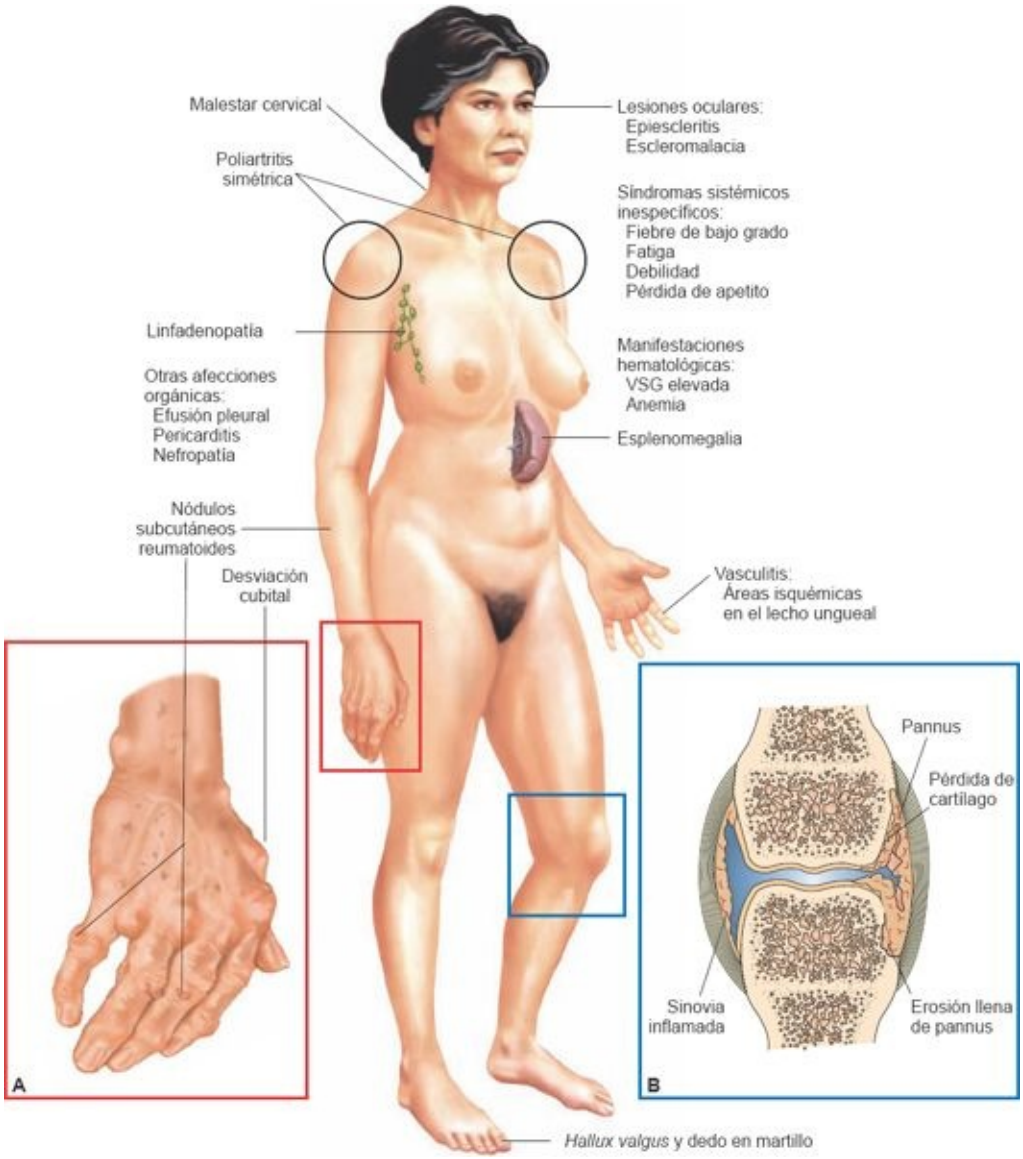


FIGURA 59-2 • Manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide. (**A**) manifestaciones en la mano y los dedos, y (**B**) cambios articulares destructivos.

Manifestaciones articulares. En general, la afección articular es simétrica y poliarticular. Cualquier articulación diartrodial puede afectarse. La persona puede quejarse de dolor y rigidez articulares que duran 30 min y con frecuencia hasta varias horas. Es usual que la limitación del movimiento articular que ocurre en etapas tempranas de la enfermedad se deba al dolor; después, se debe a la fibrosis. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia al inicio son los dedos, las manos, muñecas, rodillas y pies. En etapas ulteriores, pueden afectarse otras articulaciones diartrodiales[7]. Por lo general, la afección de la columna vertebral se limita a la región cervical. De

manera habitual, las manos se afectan de modo bilateral y simétrico en las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCF) en las etapas tempranas de la AR; es raro que afecte las articulaciones interfalángicas distales (IFD). Con frecuencia, los dedos adoptan una apariencia ahusada debido a la inflamación de las articulaciones IFP[8].

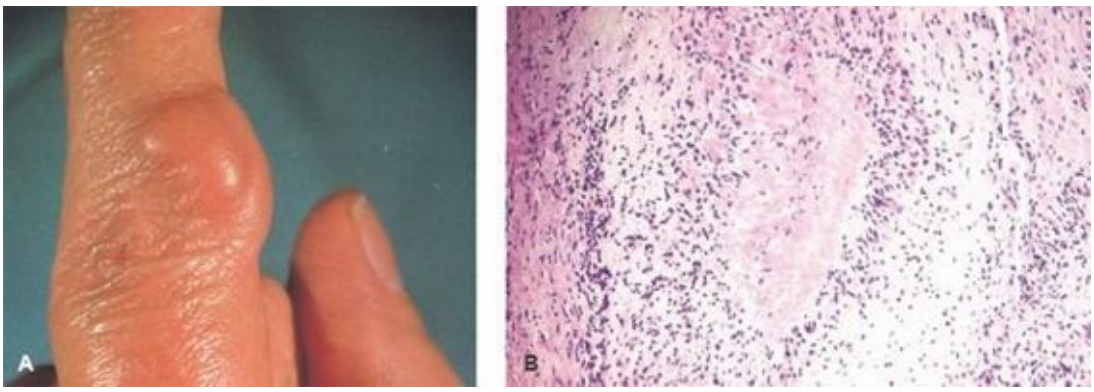


FIGURA 59-3 • Nódulo reumatoide. (**A**) Masa subcutánea en el dedo de un individuo con artritis reumatoide. (**B**) Vista microscópica de un nódulo reumatoide que muestra un área central de necrosis rodeada de macrófagos y un infiltrado inflamatorio crónico (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1259). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La destrucción articular progresiva puede provocar subluxación (es decir, dislocación de la articulación que provoca desalineación de los extremos óseos) e inestabilidad de la articulación, así como limitación del movimiento. La tumefacción y engrosamiento de la sinovia puede provocar estiramiento de la cápsula articular y de los ligamentos. Cuando esto ocurre, se desarrolla un desequilibrio entre los músculos y tendones, y las fuerzas mecánicas aplicadas a las articulaciones en las actividades cotidianas producen deformidad articular (figura 59-3). En las articulaciones MCF, los tendones extensores pueden deslizarse hacia el lado cubital de la cabeza de los metacarpianos y provocar desviación cubital de los dedos (figura 59-2A). La subluxación de las articulaciones MCF puede desarrollarse cuando se produce esta deformidad. La hiperextensión de la articulación IFP y la flexión parcial de la articulación IFD se denomina *deformidad en cuello de cisne*[8]. Después de que esta condición se torna fija, ocurre mayor pérdida de función debido a que la persona ya no puede formar un puño. La flexión de la articulación IFP con la hiperextensión de la articulación IFD se denomina *deformidad de boutonnière* o *en botón*[8].

La rodilla es una de las articulaciones que se afectan con mayor

frecuencia y es responsable de gran parte de la discapacidad relacionada con la enfermedad[1, 9]. La sinovitis activa puede ser aparente como tumefacción visible que borra el contorno normal sobre las caras medial y lateral de la rótula. El *signo de la ola*, que implica el movimiento de líquido en dirección de lateral a medial de la rótula, puede utilizarse para determinar la presencia de líquido excesivo cuando no es visible. Las contracturas articulares, inestabilidad y la deformidad en genu valgo (rodillas en X) son otras manifestaciones posibles. Puede desarrollarse un *quiste de Baker* en el área poplítea detrás de la rodilla. Es resultado del aumento de tamaño de la bursa, pero en general no provoca síntomas a menos que el quiste se rompa, caso en el que aparecen síntomas que simulan tromboflebitis. La afección del tobillo puede limitar la flexión y la extensión, lo cual puede dificultar la marcha. La afección de las articulaciones metatarsofalángicas puede provocar subluxación, *hallux valgus* y deformidades en martillo de los ortejos. El malestar cervical es frecuente. En raras circunstancias, la enfermedad de larga evolución puede provocar complicaciones neurológicas como cefaleas occipitales, debilidad muscular y entumecimiento u hormigueo de las extremidades superiores.

Manifestaciones extraarticulares. A pesar de que es una enfermedad articular característica, la AR puede afectar diversos tejidos. Es probable que las manifestaciones extraarticulares ocurran con un grado equitativo de frecuencia, pero en general, son lo suficiente leves para provocar sólo unos cuantos problemas. También tienen gran probabilidad de presentarse en personas con FR.

Debido a que la AR es una enfermedad sistémica, puede acompañarse de molestias como fatiga, debilidad, anorexia, pérdida ponderal y fiebre de bajo grado cuando la enfermedad se encuentra activa. Se ha observado que la velocidad de sedimentación globular (VSG), que se encuentra elevada durante procesos inflamatorios, se correlaciona con el grado de actividad patológica[9]. La anemia relacionada con concentraciones séricas bajas de hierro o una capacidad de unión a hierro disminuida también son frecuentes[1, 10]. Es usual que esta anemia sea resistente al tratamiento con hierro.

Los nódulos reumatoides son lesiones granulomatosas que se desarrollan alrededor de vasos sanguíneos pequeños. Los nódulos pueden ser blandos o firmes, móviles o fijos y pequeños o grandes. De manera típica, se encuentran sobre puntos de presión, como la superficie extensora del cúbito. Los nódulos pueden permanecer a menos que se retiren mediante cirugía o también pueden desaparecer de manera espontánea.

La vasculitis, o inflamación de arterias de calibre pequeño o mediano, es una manifestación infrecuente de AR en personas con una larga evolución de artritis activa y cifras elevadas de FR. Las manifestaciones incluyen áreas isquémicas en el lecho ungueal y el pulpejo de los dedos que aparecen como manchas marrones. Puede haber ulceración de las extremidades inferiores, en particular alrededor de áreas maleolares. En algunos casos, la neuropatía puede ser el único síntoma de vasculitis. También pueden afectarse los órganos viscerales, como el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal.

La epiescleritis y la escleromalacia, que se deben a nódulos esclerales y son capaces de provocar desprendimiento de retina, pleuritis y pericarditis, son otras posibles manifestaciones extraarticulares[9]. Unas cuantas personas tienen esplenomegalia y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

PUNTOS CLAVE

ARTRITIS REUMATOIDE

- La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica con afección bilateral de las articulaciones sinoviales o diartrodiales.
- Los cambios articulares iniciales implican las células sinoviales que recubren la articulación. Las células inflamatorias se acumulan y ocurre angiogénesis y formación de pannus, los cuales cubren el cartílago articular y lo aíslan de su líquido sinovial nutricio.

Diagnóstico

El diagnóstico de AR se basa en los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y los estudios de laboratorio. Debe indagarse en busca de información sobre la duración de los síntomas, las manifestaciones sistémicas, rigidez y antecedentes familiares. Los criterios para AR desarrollados por American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism (EULAR) son útiles para establecer el diagnóstico de AR con mayor prontitud que en el pasado[11]. Por lo menos deben encontrarse 6 de 10 posibles puntos para establecer un diagnóstico de AR. Estos criterios consisten en 4 categorías (afección articular, serología, reactantes de fase aguda y duración de los síntomas) y se desarrollaron para facilitar el reconocimiento más temprano de AR de tal modo que los pacientes puedan iniciar tratamiento con mayor prontitud y prevenir las recurrencias o disminuir la gravedad de la

enfermedad[11].

Con frecuencia en las etapas tempranas, es difícil diagnosticar la enfermedad. A la exploración física, las articulaciones afectadas muestran signos de inflamación, tumefacción, hipersensibilidad y quizá calor y movilidad disminuida. Las articulaciones se palpan esponjosas y blandas debido a engrosamiento e inflamación sinoviales. Los movimientos corporales pueden estar limitados para evitar el dolor. Por lo general, los cambios en la estructura articular no son visibles en etapas tempranas de la enfermedad.

Los resultados de la prueba de FR no son diagnósticos de AR, pero pueden ser valiosos para diferenciar AR de otras formas de artritis. Un pequeño porcentaje de personas sanas tiene un FR positivo. Además, una persona puede tener AR sin la presencia de FR. La evidencia sugiere un vínculo más fuerte de AR con los anticuerpos péptidos/proteínas anticitrulinados (ACPA), que se miden como autoanticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-PCC)[9]. Este estudio tiene una mayor especificidad que FR y la identificación es posible en etapas muy tempranas del proceso de AR; además, es capaz de detectar formas erosivas en comparación con formas no erosivas de la enfermedad[9]. El término citrulinación define un cambio posterior a la traducción de la arginina en citrulina[9].

La AR mantiene un vínculo con el locus ALH-DRB1. Los alelos ALHDRB1 que coinciden con la AR tienen una secuencia en el asa de unión a péptidos que es semejante a la de los péptidos autoantigénicos específicos[9]. La investigación demostró que los péptidos citrulinados desencadenaron respuestas específicas de células T, pero los péptidos nativos no lo hicieron[9].

Los hallazgos radiológicos no son diagnósticos en la AR debido a que es inusual que haya erosiones articulares en las imágenes radiográficas en etapas tempranas de la enfermedad. El análisis del líquido articular es útil en el proceso diagnóstico. El líquido sinovial tiene una apariencia turbia o nebulosa, la cuenta leucocitaria en sangre se encuentra elevada como resultado de la inflamación y los componentes del complemento se encuentran disminuidos debido al proceso inflamatorio.

Tratamiento

Los objetivos de tratamiento para una persona con AR son prevenir o disminuir el dolor, reducir la rigidez y tumefacción y maximizar la movilidad y, de ser posible, interrumpir el proceso patológico[9]. El plan de tratamiento incluye la educación sobre la enfermedad y su tratamiento, reposo, ejercicios

terapéuticos y medicamentos. Debido a la cronicidad de la enfermedad y a la necesidad de apego continuo a largo plazo a las modalidades de tratamiento prescritas, es importante que el tratamiento se integre al estilo de vida del paciente.

El reposo físico disminuye el estrés articular. El reposo de articulaciones específicas se recomienda para aliviar el dolor. Por ejemplo, sentarse disminuye el peso sobre una rodilla inflamada, y el empleo de férulas livianas reduce el movimiento excesivo de la mano o la muñeca. El reposo emocional ayuda a relajar los músculos y con frecuencia es útil para personas a las que el estrés emocional incrementa su malestar. Aunque el reposo es esencial, los ejercicios terapéuticos también son importantes para mantener el movimiento articular y la fuerza muscular. Los ejercicios de rango de movimiento implican el movimiento activo y pasivo de las articulaciones. Pueden utilizarse ejercicios isométricos (de tensión muscular) para fortalecer los músculos. Por lo general, un fisioterapeuta muestra estos ejercicios para que el paciente los realice en casa. Debe enfatizarse la diferencia entre la actividad normal y el ejercicio terapéutico. El ejercicio aeróbico y los ejercicios de fortalecimiento muscular pueden ser un componente importante del esquema terapéutico en personas selectas.

La instrucción sobre el empleo seguro de las modalidades calóricas, ya sea frío o calor, para aliviar el malestar y sobre el empleo de técnicas de relajación también es importante. Una postura adecuada, el posicionamiento y la mecánica corporal, así como utilizar zapatos con soporte pueden proporcionar mayor comodidad. Con frecuencia, es necesario informar al paciente sobre los principios de protección articular y la simplificación del trabajo. Algunas personas pueden requerir dispositivos auxiliares para disminuir el dolor y mejorar su capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas.

Los objetivos del tratamiento farmacológico para AR son disminuir el dolor y la inflamación, mantener o restaurar la función articular y prevenir la destrucción de hueso y cartílago. Los medicamentos utilizados para alcanzar estos objetivos se clasifican como aquellos que proporcionan alivio a los síntomas de artritis y aquellos que tienen el potencial para modificar la evolución de la enfermedad. La tendencia en el manejo de la AR se dirige a una estrategia farmacológica más agresiva en una etapa más temprana de la enfermedad. En circunstancias ideales, el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) debe utilizarse cuando se establece el diagnóstico de AR y antes de que aparezcan cambios erosivos en la radiografía[12]. El tratamiento temprano se basa en la teoría de

que las vías dependientes de células T, que se manifiestan en etapas tempranas del proceso inflamatorio, responden mejor al tratamiento que aquellas que se manifiestan en etapas más tardías del proceso, cuando la progresión de la enfermedad está controlada por fibroblastos y macrófagos activados, y la enfermedad puede ser más resistente al tratamiento.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por lo general se utilizan al principio del tratamiento de AR. Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas mediada por ciclooxigenasa (COX), las cuales tienen un efecto deletéreo sobre las estructuras articulares. Los AINE, incluidos los salicilatos (p. ej., el ácido acetilsalicílico), proporcionan efectos analgésicos y antiinflamatorios. Al seleccionar un AINE debe considerarse su eficacia, efectos colaterales, costo y horarios de dosificación. Hay una amplia gama de respuestas a diversos AINE y el que funciona mejor para cualquier persona no siempre es predecible. La incidencia de reacciones adversas a los AINE (p. ej., irritación gástrica y sangrado, retención de líquidos y lesión renal) tiende a incrementarse con la edad y el empleo a largo plazo. El tratamiento temprano también incluye FARME. Los FARME incluyen sales de oro, hidroxicloruroquina, sulfasalazina, metotrexato y azatioprina[12]. El metotrexato se ha convertido en el fármaco de elección debido a su potencia y a que tienen una actividad relativamente rápida (es decir, la mejoría se observa en el lapso de un mes) en comparación con los FARME de acción más lenta, que pueden tardar entre 3 y 4 meses para funcionar. Se piensa que metotrexato interfiere con el metabolismo de las purinas, lo que provoca la liberación de adenosina, un compuesto antiinflamatorio potente. Todos los FARME pueden ser tóxicos y requieren vigilancia estrecha para buscar efectos adversos, por lo general, aquellos relacionados con supresión de la médula ósea.

Pueden utilizarse fármacos corticosteroides para disminuir el malestar. Estos medicamentos interrumpen la cascada inflamatoria e inmune en varios niveles, como al interferir con la adhesión y migración de las células inflamatorias, alterar la síntesis de prostaglandinas e inhibir la producción de superóxido por los neutrófilos. Para evitar los efectos colaterales a largo plazo, sólo se utilizan en situaciones específicas como tratamiento a corto plazo en dosis pequeñas. Pueden utilizarse para tratar la enfermedad que no remite con manifestaciones extraarticulares. Los corticosteroides no modifican la enfermedad y son incapaces de prevenir la destrucción de las articulaciones. Las inyecciones intraarticulares de corticosteroides pueden proporcionar un alivio rápido de la sinovitis inflamatoria aguda o subaguda (después de haber excluido alguna infección) en unas cuantas articulaciones. No deben repetirse más de algunas veces por año. Los fármacos

antirreumáticos de segunda línea incluyen fármacos anti FNT, como etanercept, infliximab y adalimumab[13]. Infliximab, etanercept y adalimumab son fármacos modificadores de la respuesta biológica o inhibidores de FNT que bloquean a FNT-α, una de las citocinas proinflamatorias clave en la AR[13]. Los fármacos anti FNT-α han demostrado tener eficacia significativa, a pesar de que tienen efectos colaterales adversos potenciales[13]. La evidencia indica que los efectos colaterales cardiovasculares de los inhibidores de FNT no son diferentes de los de FARME[13]. Los fármacos inhibidores de FNT también han demostrado inhibir la progresión radiológica de la enfermedad y mejorar la evolución funcional[13].

Otra estrategia para el tratamiento de AR es una combinación de medicamentos FARME[12]. Esta estrategia ha obtenido aceptación general, ya que ha demostrado ser efectiva en varios estudios. Se administran fármacos individuales con diferentes mecanismos de acción de manera simultánea para controlar la enfermedad. Los fármacos individuales se ajustan de manera gradual según la respuesta de los síntomas y se suspenden de manera gradual al lograr la remisión clínica.

Algunos fármacos modificadores de la respuesta biológica más nuevos, el abatacept y el rituximab, se han utilizado para el tratamiento de personas con AR que han demostrado una respuesta inadecuada a uno o más de los FARME[12].

La cirugía también puede formar parte del tratamiento de la AR. La sinovectomía puede estar indicada para disminuir el dolor y el daño articular cuando la sinovitis no responde a tratamiento médico. La cirugía más frecuente de tejidos blandos es la tenosinovectomía (es decir, la reparación de los tendones lesionados) de la mano para liberar atrapamientos nerviosos. Los reemplazos articulares totales (es decir, artroplastía) puede estar indicada para disminuir el dolor e incrementar el movimiento. La artrodesis (es decir, la fusión articular) está indicada en casos extremos cuando hay tanto daño de tejidos blandos y cicatrización o infección, de tal modo que el reemplazo es imposible. Es más probable que haya un resultado quirúrgico positivo significativo cuando el procedimiento quirúrgico se realiza tan pronto como se manifiestan los síntomas iniciales[14].

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar virtualmente cualquier sistema orgánico, incluido el sistema musculoesquelético. Es una

enfermedad reumática importante, ya que afecta a cerca de 1,5 millones de estadounidenses y a más de 5 millones de personas alrededor del mundo[15, 16]. Predomina en el sexo femenino, con una relación de 10 a 1, y esta razón es más cercana a 30 a 1 durante la edad reproductiva[15]. El LES es más frecuente en afroamericanos, hispanos y asiáticos en comparación con los caucásicos, y la incidencia en algunas familias es mayor que en otras[15, 16]. Hay 4 tipos de lupus eritematoso. La más frecuentes es el LES, que incluye alrededor del 70% de todas las personas con lupus[16]. El lupus discoide afecta a casi el 10% de las personas con diagnóstico de lupus. Este tipo sólo afecta la piel. El lupus inducido por fármacos incluye el 10% y, por lo general, produce manifestaciones similares al LES, pero una vez que se suspende el fármaco, el lupus se resuelve por completo. El 10% restante consiste en un tipo combinado de lupus de enfermedades reumatológicas autoinmunes, como síndrome de Sjögren o AR[16].

Etiología y patogénesis

Se desconoce la causa del LES. Se caracteriza por la formación de autoanticuerpos y complejos inmunes. Las personas con LES parecen tener una hiperreactividad de células B y una producción incrementada de anticuerpos contra su organismo (es decir, autoanticuerpos) y antígenos extraños. Estas células B son policlonales, cada una produce un tipo diferente de anticuerpo. Los autoanticuerpos pueden dañar los tejidos de manera directa o combinarse con antígenos correspondientes para formar inmunocomplejos que lesionan los tejidos. Se han identificado autoanticuerpos contra un sistema de componentes nucleares y citoplásmicos (p. ej., microtúbulos, ribosomas y ARN). Algunos autoanticuerpos que se han identificado en LES son los anticuerpos antinucleares (ANA), incluidos los anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico (anti-ADN), anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos anti-Smith (Sm). Además de los ANA, las personas con lupus tienen una gama de otros autoanticuerpos contra sí mismos, que incluyen aquellos dirigidos contra elementos de la sangre (eritrocitos, plaquetas, linfocitos) y proteínas plasmáticas (factores de coagulación y de complemento).

El desarrollo de autoanticuerpos puede deberse a una combinación de factores, como genéticos, hormonales, inmunitarios y ambientales[15]. La predisposición genética queda en evidencia por la presencia de casos familiares de LES, en especial en gemelos idénticos. La incidencia incrementada en afroamericanos en comparación con caucásicos también sugiere factores genéticos. Hasta 4 genes pueden estar implicados en la

expresión de LES en humanos. Los genes vinculados con los locus ALH-DR y ALH-DQ en las moléculas CMH clase II apoyan con fuerza un vínculo genético en el desarrollo de LES[17]. Los estudios también sugieren que un desequilibrio en las concentraciones de hormonas sexuales puede tener un papel en el desarrollo de la enfermedad, en especial debido a que la enfermedad es tan prevalente en mujeres[17]. Parece ser que los andrógenos protegen contra el desarrollo de LES, mientras que los estrógenos parecen favorecer su desarrollo. Se ha sugerido que un desequilibrio de las cifras de hormonas sexuales puede reforzar las respuestas inmunes de las células T colaboradoras y debilitar la respuesta inmune de las células T supresoras, lo cual podría dar paso al desarrollo de autoanticuerpos[18].

Posibles factores desencadenantes ambientales incluyen la luz ultravioleta (UV), químicos (p. ej., fármacos y tintes para cabello), algunos alimentos y microorganismos infecciosos (figura 59-4)[16]. La luz UV, en específico los rayos UVB relacionados con la exposición a luz solar o a focos fluorescentes sin capa protectora, puede desencadenar exacerbaciones. Cerca de una tercera parte de las personas con LES presenta fotosensibilidad. Ciertos fármacos también provocan un padecimiento parecido al lupus en personas susceptibles, en particular en personas de edad avanzada. Los fármacos más frecuentes son la hidralazina, la minociclina y la procainamida[17]. Por lo general, la enfermedad desaparece al suspender el tratamiento con estos fármacos[17].

Manifestaciones clínicas

El LES puede manifestarse de diversas maneras. La enfermedad se ha denominado la *gran imitadora* debido su capacidad para afectar distintos sistemas corporales, incluido el sistema musculoesquelético, la piel, el sistema cardiovascular, los pulmones, los riñones, el sistema nervioso central (SNC), y los eritrocitos y las plaquetas (figura 59-5). El inicio puede ser agudo o insidioso, y la evolución de la enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones.

Las artralgias y la artritis se encuentran entre los síntomas tempranos más frecuentes del LES. Alrededor del 90% de todas las personas con la enfermedad se queja de dolor articular en algunos puntos durante la evolución de la enfermedad[17, 18]. La poliartritis de LES puede confundirse al inicio con otras formas de artritis, en especial AR, debido a la artropatía simétrica. Sin embargo, en la evaluación radiológica es raro encontrar destrucción articular. Los ligamentos, tendones y la cápsula articular pueden afectarse y provocar deformidades en las personas con la enfermedad. Las contracturas por flexión,

la hiperextensión de las articulaciones interfalángicas y la subluxación de las articulaciones carpometacarpianas contribuyen a la deformidad y a la pérdida subsecuente de la función de las manos. Otras manifestaciones musculoesqueléticas del LES incluyen tenosinovitis, de la ruptura de los tendones intrarotulianos y de Aquiles, y necrosis avascular, con frecuencia de la cabeza femoral.

Las manifestaciones cutáneas varían en gran medida y pueden clasificarse como agudas, subagudas o crónicas. Las lesiones cutáneas agudas incluyen el exantema malar clásico o en «alas de mariposa» en la nariz y las mejillas (figura 59-5). Este exantema se observa en el LES y puede relacionarse con otras lesiones de la piel, como ampollas o livedo reticularis (es decir, cambios de coloración reticular cianótica de la piel, con frecuencia precipitada por el frío) y lesiones de las puntas de los dedos, como eritema periungueal, infartos y hemorragias en astilla del lecho de la uña. La pérdida de cabello es frecuente. Las lesiones de membranas mucosas tienden a ocurrir durante períodos de exacerbación. La sensibilidad a la luz solar puede encontrarse en el LES incluso después de una breve exposición a los rayos del sol.

La afección renal ocurre en aproximadamente el 50% de las personas con LES[17]. Pueden encontrarse varias formas de glomerulonefritis, incluidos los tipos mesangial, proliferativo focal, proliferativo difuso y membranoso[17, 19]. También puede ocurrir nefritis intersticial. El síndrome nefrótico provoca proteinuria con edema en las piernas y el abdomen, y alrededor de los ojos. La biopsia renal es la mejor manera para determinar daño renal y el alcance del tratamiento necesario.

La afección pulmonar en el LES se manifiesta principalmente por efusión pleural o pleuritis. Con menor frecuencia se encuentran neumonitis aguda, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial crónica y embolia pulmonar.

La pericarditis es la más frecuente de las manifestaciones cardíacas y es habitual que se acompañe de efusiones pleurales. La miocarditis afecta a cerca del 25% de los pacientes con LES. La cardiopatía secundaria también es un problema en personas con LES. La hipertensión puede relacionarse con nefritis lúpica y consumo de corticosteroides a largo plazo. Puede encontrarse cardiopatía isquémica en adultos de edad avanzada con LES de mayor duración.

La base patológica para los síntomas de SNC no se ha aclarado por completo. Se ha relacionado con una vasculitis aguda que impide el flujo sanguíneo y provoca accidentes cerebrovasculares o hemorragias; una

respuesta inmune que implica anticuerpos antineurales que atacan las células nerviosas; o producción de anticuerpos antifosfolípidos que lesionan los vasos sanguíneos y producen coágulos sanguíneos hacia el cerebro. Puede haber crisis convulsivas, que son más frecuentes cuando también hay insuficiencia renal. Pueden desarrollarse síntomas psicóticos, que incluyen depresión y euforia antinatural, así como funcionamiento cognitivo disminuido, confusión y estado de alerta alterado. Se ha llevado a cabo mayor investigación sobre el papel de los factores psicológicos que desencadenan el inicio del LES[20].

Las alteraciones hematológicas pueden manifestarse como anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia. También puede haber linfadenopatía en numerosas personas con LES[17]. El LES discoide implica lesiones tipo placa en la cabeza, cuero cabelludo y cuello. Estas lesiones aparecen primero como parches rojizos y tumefactos de piel, para luego formar costras, despigmentación y tapones en los folículos pilosos. La mayoría de las personas con lupus discoide presenta la enfermedad sólo en la piel.

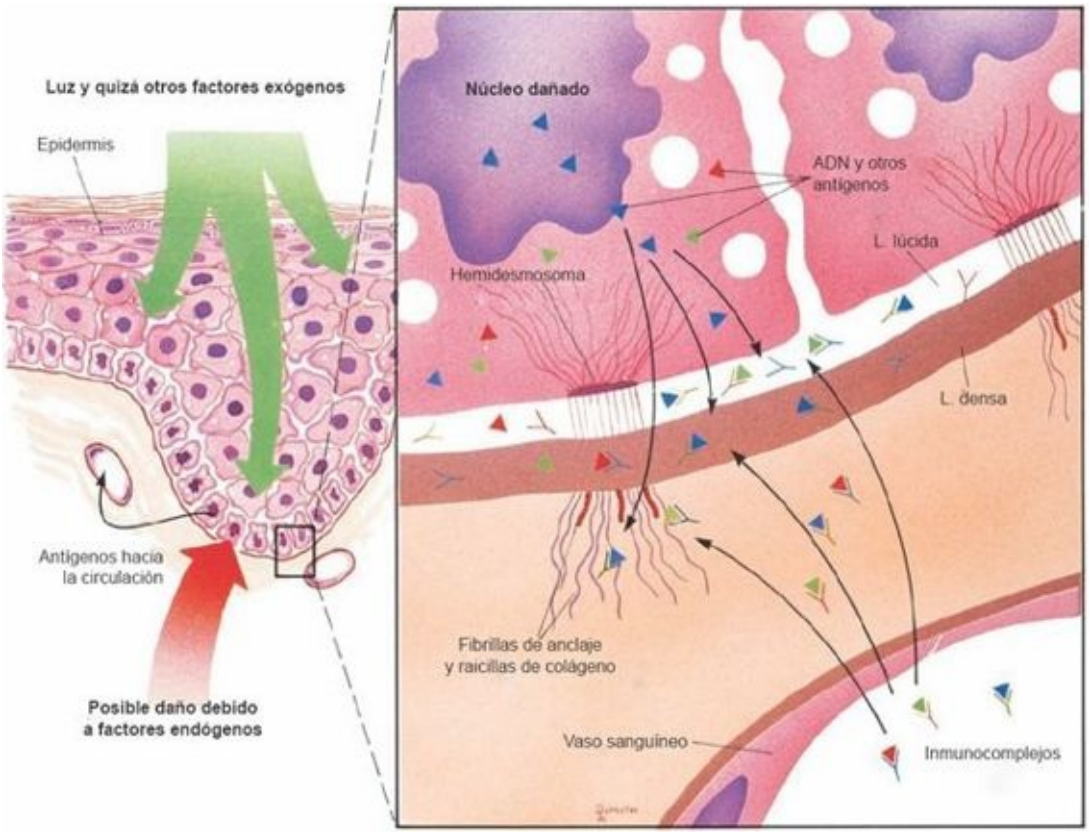


FIGURA 59-4 • Lupus eritematoso. Una reacción inmune mediada por células provoca lesión de las células epidérmicas iniciada por algún factor desencadenante endógeno o exógeno. La lesión libera múltiples antígenos, algunos de los cuales pueden regresar a la piel como complejos inmunes. Los

inmunocomplejos también se forman en la piel mediante la reacción del ADN local con anticuerpos que pueden depositarse debajo de la zona de la membrana basal epidérmica (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1134., Figura 24-27). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

- El LES es un padecimiento autoinmune crónico caracterizado por la producción de una amplia gama de autoanticuerpos contra componentes nucleares y citoplásmicos de la célula.
- Con frecuencia se describe al LES como el *gran imitador* debido a que puede afectar casi cualquier sistema orgánico, como las articulaciones del sistema musculoesquelético, la piel, riñones, pulmones, sistema nervioso y el corazón.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de LES puede ser complicado y difícil. El American College of Rheumatology definió en 1982 11 criterios (actualizados en 1997) para considerarse en el diagsnóstico de la enfermedad[21]. Si una persona tiene por lo menos 4 de estos 11 criterios, este individuo tiene LES. Esta herramienta tiene el 95% de especificidad y el 85% de sensibilidad[21]. Sin embargo, estos criterios se llevaron a cabo para utilizarse en estudios clínicos en lugar de para diagnóstico individual[18]. El diagnóstico se basa en una historia clínica y exploración física completas, así como en análisis de sangre. Ninguna prueba única puede diagnosticar LES en todas las personas.

La prueba de laboratorio realizada con mayor frecuencia es la prueba de ANA por inmunofluorescencia. El 95% de las personas con LES sin tratamiento tiene cifras elevadas de ANA. La prueba de ANA no es específica de LES y pueden encontrarse resultados positivos para ANA en personas saludables o pueden relacionarse con otros padecimientos. La prueba de anticuerpos anti-ADN es más específica para el diagnóstico de LES[21]. Otras pruebas en suero pueden revelar anemia moderada a grave, trombocitopenia y leucocitosis o leucopenia. Pueden realizarse pruebas inmunitarias adicionales para apoyar el diagnóstico o diferenciar LES de otras enfermedades del tejido

conectivo[21].

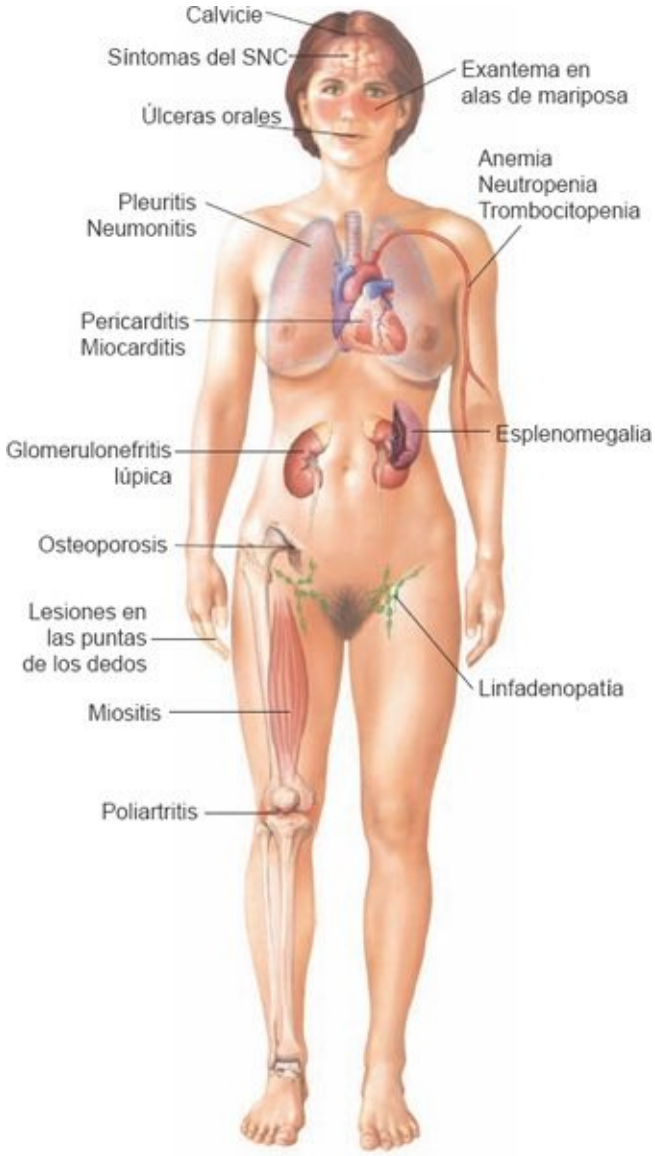


FIGURA 59-5 • Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.

El tratamiento del LES se enfoca en el manejo de los síntomas agudos y crónicos de la enfermedad. La comunicación y confianza entre los médicos y la persona con LES son la base para el manejo de la enfermedad a largo plazo. Los objetivos del tratamiento incluyen prevenir la pérdida progresiva de la función orgánica, disminuir la posibilidad de exacerbaciones, minimizar la discapacidad por el proceso patológico y prevenir complicaciones debidas al tratamiento farmacológico. El tratamiento con medicamentos puede ser tan simple como administrar un fármaco para disminuir la inflamación, como un

AINE. Los AINE pueden controlar la fiebre, la artritis y la pleuritis leve. Por lo general, un fármaco antimalárico (p. ej., hidroxicloruroquina) es el siguiente medicamento considerado para tratar las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas del LES. Los corticosteroides se utilizan para tratar síntomas más significativos del LES, como las alteraciones renales y del SNC. El tratamiento con dosis elevadas de corticosteroides se utiliza para los síntomas agudos y el fármaco se disminuye de manera gradual hasta la dosis de tratamiento mínima tan pronto como sea posible para minimizar los efectos adversos[17]. Se ha encontrado que los fármacos inmunosupresores se utilizan en caso de enfermedad grave. La ciclofosfamida, bajo circunstancias de vigilancia estrecha, son beneficiosos en el tratamiento de la nefritis lúpica[19]. Un nuevo medicamento que ha demostrado tener efectos positivos para disminuir las exacerbaciones inflamatorias en personas con LES es el belimumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe al estimulador de linfocitos B[22].

Esclerosis sistémica/escleroderma

La esclerosis sistémica, en ocasiones denominada escleroderma, es una enfermedad autoinmune de tejido conectivo caracterizada por la acumulación excesiva de colágeno en la piel y órganos internos como los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y los riñones. En este padecimiento, la piel se engrosa debido a fibrosis, con fijación de las estructuras subdérmicas, incluidas las fascias que cubren a tendones y músculos[2]. La esclerosis sistémica afecta 4 veces más a mujeres que a hombres, con una incidencia máxima en el grupo de 25 a 50 años de edad[2]. La causa de este raro padecimiento se comprende poco. Hay una correlación entre el desarrollo de autoanticuerpos de escleroderma y ALHDQBI[2]. Hay evidencia tanto de anomalías del sistema inmune humoral como celular.

Manifestaciones clínicas

El escleroderma se presenta como 2 entidades clínicas distintas: la forma difusa o generalizada de la enfermedad y la variante limitada o CREST. El síndrome CREST es un acrónimo en inglés para diversos síntomas que tienden a ocurrir en presencia de escleroderma:

- C de calcinosis.
- R de fenómeno de Raynaud.

- E de dismotilidad esofágica.
- S de esclerodactilia (sclerodactyly).
- T de telangiectasias.

En fecha reciente se han agregado 4 letras al acrónimo CREST, por lo que ahora se conoce como ABCDCREST:

- A de autoanticuerpos.
- B de fibrosis pulmonar bibasilar.
- C de contracturas de las articulaciones digitales.
- D de engrosamiento dérmico proximal a las muñecas[23].

Por lo general, una persona debería tener 4 de estos síntomas para establecer un diagnóstico de escleroderma tipo CREST.

El escleroderma difuso se caracteriza por enfermedad grave y progresiva de la piel y el inicio temprano de la afección orgánica. La persona típica tiene «facies de piedra» debido a estiramiento de la piel facial con movimiento restringido de la boca. La afección del esófago provoca hipomotilidad y dificultad para deglutir. Puede desarrollarse malabsorción si la atrofia muscular y submucosa afectan el intestino. La afección pulmonar provoca disnea y, con el tiempo, insuficiencia respiratoria. La implicación vascular de los riñones es responsable de hipertensión maligna e insuficiencia renal progresiva. Los problemas cardíacos incluyen pericarditis, bloqueo cardíaco y fibrosis miocárdica.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de escleroderma sistémico es más difícil que el de la variante CREST. La medición de los autoanticuerpos Scl-70 es el método diagnóstico más eficaz, aunque sólo el 60% de las personas con escleroderma sistémico los tienen.

El tratamiento de la esclerosis sistémica es en su mayoría sintomático y de soporte. Los estudios han indicado que si la afección cardíaca, pulmonar o renal puede tornarse grave tiende a hacerlo en etapas tempranas de la enfermedad y es un factor predictivo de supervivencia más corta. Los avances en el tratamiento, en particular el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la afección renal, han provocado una disminución sustancial de la mortalidad por enfermedad renal hipertensiva.

Polimiositis y dermatomiositis

La polimiositis y la dermatomiositis son miopatías inflamatorias crónicas. La patogénesis es multifactorial e incluye mecanismos inmunes celulares y humorales. Las manifestaciones sistémicas son frecuentes y es común la presencia de complicaciones cardíacas y pulmonares que afectan de manera adversa la evolución[24]. Estas alteraciones se caracterizan por debilidad simétrica de los músculos proximales, así como dolor e hipersensibilidad musculares ocasionales. Algunas veces, los síntomas de miopatías se confunden con debilidad muscular crónica debida a enfermedades neuromusculares o padecimientos genéticos, como las distrofias musculares[25]. El tratamiento de las miopatías inflamatorias debe enfocarse en controlar de la inflamación y prevenir el daño de músculos, articulaciones y órganos internos a largo plazo. Los corticosteroides son la base del tratamiento para estas afecciones.

EN RESUMEN

La artritis reumatoide es un padecimiento inflamatorio sistémico que afecta entre el 1% y el 2% de la población. Las mujeres se afectan con mayor frecuencia en comparación con los hombres. Esta forma de artritis, de la cual se desconoce la causa, tiene una evolución crónica y por lo general se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. La afección articular es simétrica y comienza con cambios inflamatorios en la membrana sinovial.

Conforme progresa la inflamación articular, pueden ocurrir cambios estructurales, lo que provoca inestabilidad articular y deformidad. Las manifestaciones sistémicas incluyen debilidad, anorexia, pérdida ponderal y fiebre de bajo grado. Algunas características extraarticulares incluyen nódulos reumatoides y vasculitis. Los objetivos de tratamiento son la prevención o disminución del dolor, la reducción de la rigidez y la tumefacción, la maximización de la movilidad y, posiblemente, la interrupción del proceso patológico.

El LES es un padecimiento autoinmune crónica que afecta múltiples sistemas corporales. No hay una causa conocida del LES, pero la enfermedad puede ser resultado de una alteración inmunorreguladora detonada por una combinación de factores genéticos, hormonales y ambientales. Algunos fármacos han demostrado inducir LES, en especial en personas de edad avanzada.

Hay una producción exagerada de autoanticuerpos, que interactúan con antígenos para producir un inmunocomplejo. Estos inmunocomplejos producen una respuesta inflamatoria en los tejidos afectados. El tratamiento se enfoca en la prevención de la pérdida de función orgánica, el control de la inflamación y la minimización de complicaciones por el tratamiento medicamentosa.

La esclerosis sistémica, con frecuencia seguida de la palabra *progresiva*, en ocasiones se denomina *escleroderma*. En este padecimiento, la piel se engrosa debido a fibrosis acompañada de fijación de las estructuras subdérmicas, incluidas las fundas o fascias que cubren los tendones y músculos. La polimiositis y la dermatomiositis son miopatías inflamatorias crónicas. Su patogénesis es multifactorial e incluye mecanismos inmunes celulares y humorales.

ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar una definición de las espondiloartropatías seronegativas.
- Citar las características primarias de la espondilitis anquilosante.
- Contrastar y comparar la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva y la artritis psoriásica en términos de su causa, patogénesis y manifestaciones clínicas.

Las *espondiloartropatías* (EpA) son un grupo interrelacionado de padecimientos inflamatorios multisistémicos que afectan principalmente al esqueleto axial, en particular a la columna vertebral. De manera típica, la inflamación comienza en sitios donde se insertan los tendones y ligamentos en el hueso, en lugar de iniciar en la sinovia. La sacroileítis es el rasgo patológico característico de estas enfermedades[2]. Las personas con espondiloartropatías también pueden presentar inflamación y afección de las articulaciones periféricas, en cuyo caso los signos y síntomas se superponen con otros tipos inflamatorios de artritis. La evidencia sugiere que las personas con espondiloartropatías también se encuentran en alto riesgo de desarrollar tiroiditis y deben realizarse estudios del funcionamiento tiroideo de manera periódica, en especial si avanza su EpA[26]. Los anticuerpos antitiroglobulina y antitiroideos de peroxidasa tienden a incrementarse con la EpA[26]. Debido a que FR está ausente, con frecuencia estas enfermedades se denominan *espondiloartropatías sero negativas* y se reconocen como entidades patológicas específicas[2].

Las espondiloartropatías seronegativas incluyen la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis relacionada con enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis psoriásica[2]. A pesar de que difieren en términos de factores como la edad, tipo de inicio y extensión de la afección articular, hay evidencia clínica de superposición entre las diversas espondiloartropatías seronegativas. La causa o patogénesis de ninguna de estas enfermedades se ha comprendido del todo. Hay una relación notable con ALH-B27, pero la presencia de dicho antígeno por sí sola no es necesaria ni suficiente para el desarrollo de cualquiera de estas patologías[2].

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de las articulaciones de la columna vertebral y de las articulaciones sacroilíacas manifiesta por dolor y rigidez progresiva de la columna vertebral[27]. La afección es más frecuente de lo que se pensaba y se encuentra en todas las etnias[27]. Por lo general, las manifestaciones clínicas comienzan en etapas tardías de la adolescencia y en la edad adulta temprana, y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. Es común que la enfermedad evolucione con mayor lentitud y sea menos grave en mujeres. La EA puede ocurrir más tarde en la vida y, cuando lo hace, tiende a manifestarse en 1 de 2 maneras:

1. Síntomas semejantes, pero más graves, que en una persona de menor edad con EA.
2. Espondiloartropatía periférica, la cual implica oligoartritis de las extremidades inferiores con edema con fóvea[28].

La EA produce una erosión inflamatoria de los sitios donde los tendones y ligamentos se insertan en el hueso[28]. De manera típica, el proceso patológico comienza con afección bilateral de las articulaciones sacroilíacas y luego afecta articulaciones más pequeñas de los elementos posteriores de la columna vertebral. El resultado es la destrucción de estas articulaciones con anquilosis o fusión posterior de la columna. Las vértebras tienen una apariencia cuadrada y los puentes óseos fusionan un cuerpo vertebral con el siguiente a través de los discos intervertebrales. Es usual que los cambios vertebrales sigan un patrón ascendente que inicia en el área sacroilíaca y se traslade hacia arriba en la columna para afectar las articulaciones costovertebrales y la columna cervical. En ocasiones puede afectar las articulaciones sinoviales grandes (es decir, caderas, rodillas y hombros). Por lo general, no afecta las articulaciones periféricas pequeñas. El espectro patológico varía desde una sacroileítis asintomática hasta una enfermedad progresiva que puede afectar numerosos sistemas orgánicos.

Etiología y patogénesis

A pesar de que la patogénesis de la EA no se ha establecido, la presencia de células mononucleares en el tejido afectado de forma aguda sugiere una respuesta inmune. Los hallazgos epidemiológicos indican que los factores genéticos y ambientales tienen un papel en la patogénesis de la enfermedad.

Alrededor del 90% de las personas con EA tienen el antígeno ALH-B27 y cerca del 100% de aquellos que también tienen uveítis o aortitis tienen el marcador; el antígeno ALH-B27 también se encuentra en casi el 8% de la población normal[2]. Se han propuesto varias teorías sobre la relación entre el antígeno ALH-B27 y EA. Una posibilidad es que el gen que determina el ALH-B27 puede estar ligado a otros genes que determinan los fenómenos autoinmunes patológicos o que provocan una mayor susceptibilidad a infecciones o a factores ambientales. Una segunda teoría propone la imitación molecular. Puede ocurrir una reacción autoinmune a un sitio determinante antigénico en los tejidos del huésped como consecuencia de una respuesta inmune a un antígeno idéntico o que tiene relación cercana con un factor extraño, por lo general, uno infeccioso[27].

Manifestaciones clínicas

De manera típica, las personas con EA se quejan de dolor en la región inferior de la espalda, que puede ser persistente o intermitente. El dolor, que empeora durante el reposo, en particular al acostarse en la cama, puede atribuirse al inicio a una contractura o espasmo muscular por actividad física. También puede presentarse dolor lumbosacro, con malestar en las nalgas y el área de las caderas. En ocasiones, el dolor puede radiarse hacia el muslo de modo similar al dolor ciático. Hay rigidez prolongada por la mañana y después de períodos de descanso. Caminar o ejercitarse puede proporcionar la comodidad necesaria para regresar a dormir. Los espasmos musculares también contribuyen al malestar[27].

La pérdida de movimiento de la columna vertebral es característica de la enfermedad (figura 59-6). La gravedad y duración de la actividad patológica influyen sobre el grado de movilidad. La pérdida de la lordosis lumbar ocurre conforme progresa la enfermedad, y va seguida de cifosis de la columna torácica y extensión del cuello. Una columna vertebral fusionada en posición flexionada es el resultado final de la EA grave. Una columna cifótica dificulta al paciente la mirada hacia el frente y mantener el equilibrio mientras camina. La imagen es la de una persona inclinada hacia delante con la mirada hacia el suelo e incapaz de enderezarse. Las radiografías muestran una columna rígida parecida al bambú. El corazón y los pulmones están restringidos en la cavidad torácica. El soporte anómalo de peso puede provocar degeneración y destrucción de las caderas, lo cual requiere procedimientos para el reemplazo articular. La artritis periférica es más frecuente en las caderas y los hombros.

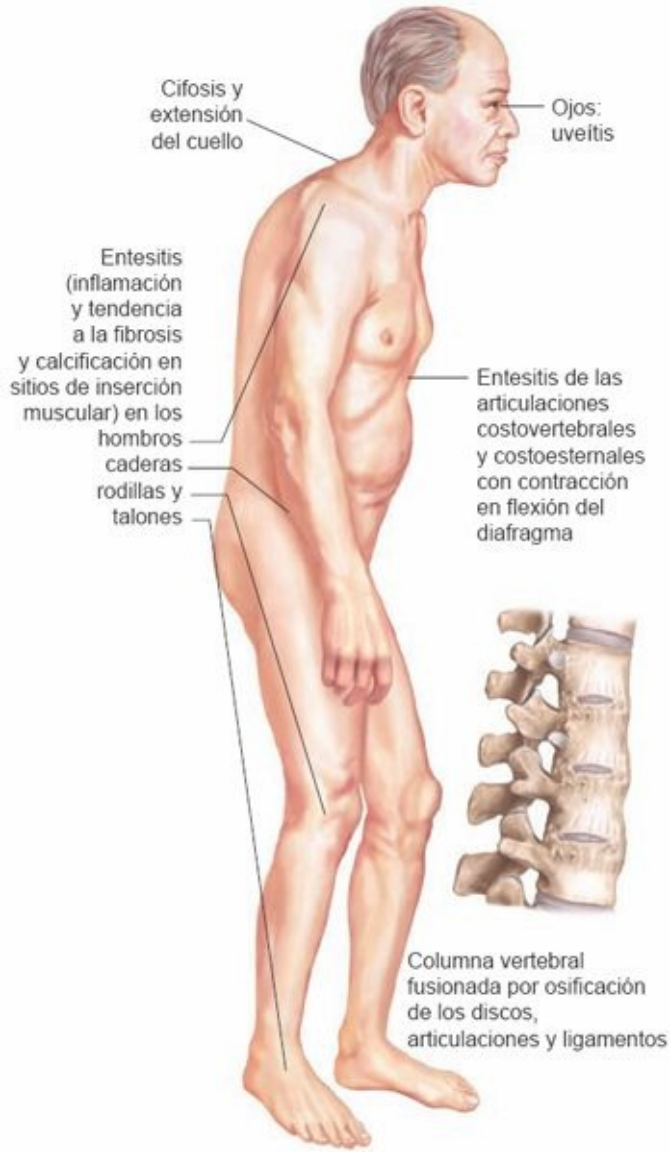


FIGURA 59-6 • Manifestaciones clínicas de la espondilitis anquilosante.

La afección extraesquelética más frecuente es la uveítis anterior aguda[27]. Las características sistémicas de pérdida ponderal, fiebre y fatiga pueden ser aparentes. En ocasiones, la fatiga es el mayor problema, en comparación con el dolor o la rigidez. Puede haber osteoporosis, en especial en la columna vertebral, la cual contribuye al riesgo de fractura vertebral. La fusión de las articulaciones costovertebrales puede provocar la disminución del volumen pulmonar.

El proceso patológico varía de manera considerable entre personas. Las exacerbaciones y remisiones son frecuentes. La imprevisibilidad de la enfermedad puede crear incertidumbre para planificar las actividades

cotidianas y establecer metas. Por fortuna, la mayoría de aquellos afectados son capaces de tener vidas productivas. El pronóstico de EA es bueno en general. La primera década del padecimiento predice el resto. Por lo general, la enfermedad grave ocurre pronto y está marcada por artritis periférica, en especial de la cadera.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EA se basa en la historia clínica, la exploración física y la evaluación radiográfica. El diagnóstico temprano y preciso de EA tiene una relación estrecha con un pronóstico favorable. El reconocimiento temprano permite la implementación de un programa conservador de tratamiento y, en general, efectivo a lo largo de la vida.

Se dispone de varios métodos para evaluar la movilidad y detectar sacroileítis. Estos métodos incluyen la presión sobre las articulaciones sacroilíacas con la persona flexionada hacia delante para provocar dolor y espasmo muscular, la medición de la distancia entre las puntas de los dedos y el piso en una posición flexionada hacia el frente con las rodillas extendidas, y una prueba de Schober modificada, la cual mide el movimiento de la columna vertebral lumbar[29]. A pesar de que estas mediciones no proporcionan un diagnóstico de EA u otras espondiloartropatías por sí solas, pueden proporcionar mediciones útiles para vigilar el estado patológico. La medición de la expansión torácica puede utilizarse como indicador indirecto de la afección torácica, que por lo general ocurre en etapas tardías de la evolución de la enfermedad.

Con frecuencia, los hallazgos de laboratorio incluyen una VSG incrementada. La persona también puede tener anemia normocítica normocrómica[20]. La tipificación del ALH no es diagnóstica de la enfermedad y no debe utilizarse como procedimiento de tamizaje rutinario. Las evaluaciones radiológicas ayudan a diferenciar la EA de la sacroileítis debida a otras enfermedades. Sin embargo, las imágenes radiográficas pueden ser negativas en etapas tempranas de la enfermedad. En circunstancias normales, las vértebras son cóncavas en su borde anterior. En la EA, las vértebras toman una apariencia cuadrada (figura 59-6).

Tratamiento

El tratamiento de la EA está dirigido a controlar el dolor y mantener la movilidad mediante la supresión de la inflamación. Una postura y posicionamiento apropiados son importantes. Esto incluye dormir en una

posición supina sobre un colchón firme y utilizar una almohada pequeña o dormir sin almohada. Puede utilizarse una tabla debajo del colchón para proporcionar firmeza adicional. Los ejercicios terapéuticos son importantes para auxiliar a mantener el movimiento en las articulaciones periféricas y en la columna vertebral. También se prescriben ejercicios de fortalecimiento muscular para los grupos de músculos extensores. La aplicación de calor o una ducha o baño calientes pueden ser beneficiosos antes del ejercicio para mejorar la facilidad de movimiento. Nadar es un ejercicio de condicionamiento general excelente que evita el estrés articular y refuerza el tono muscular. No se recomienda la inmovilización articular. Mantener el peso ideal disminuye el estrés sobre las articulaciones que soportan peso. El tabaquismo debe desalentarse debido a que exacerba los problemas respiratorios. La asesoría ocupacional o la evaluación laboral pueden justificarse debido a anomalías posturales.

El tratamiento farmacológico incluye el empleo de AINE para disminuir la inflamación, aliviar el dolor y reducir el espasmo muscular. Los FARME son tratamientos potenciales de segunda elección, pero su eficacia en EA se desconoce. La sulfasalazina y el metotrexato no han demostrado beneficio alguno para el dolor de espalda relacionado con espondilitis, pero han demostrado ser eficaces para la afección de articulaciones periféricas. Los tratamientos anti-FNT-α, que incluyen etanercept, infliximab y adalimumab, han demostrado eficacia rápida para disminuir tanto los síntomas axiales como periféricos de la EA, así como para mejorar las mediciones de la calidad de vida[31].

Artropatías reactivas

Las artropatías reactivas pueden Definirse como padecimientos articulares inflamatorios estériles que se encuentran a distancia en tiempo y lugar de un proceso infeccioso desencadenante inicial. Los factores infecciosos no pueden cultivarse y no son viables una vez que han alcanzado las articulaciones. La lista de factores desencadenantes aumenta de manera continua y puede dividirse en urogénicos, enterogénicos y relacionados con las vías respiratorias y las artritis idiopáticas.

Las artritis reactivas también se han observado en personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Las espondiloartropatías como el síndrome de Reiter y la artritis psoriásica son más graves y frecuentes en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que la

población general. Se piensa que la respuesta inmune a la infección por VIH es selectiva y evita en gran medida las células citolíticas naturales, que puede ser bastante significativa en la patología de afecciones con artritis reactiva. Esto contrasta con la AR y el LES, que mejoran de manera radical conforme se desarrolla la inmunodeficiencia. Las artritis reactiva también pueden ser resultado de la presencia de una sustancia extraña en el tejido articular, como en los implantes de silicona en las articulaciones pequeñas de las manos o los pies, o después de la exposición a gases y aceites industriales. Sin embargo, no hay evidencia de antigenicidad de la sustancia causal.

Existen similitudes entre las artritis reactivas y las artritis bacterianas. Diversas bacterias provocan ambos tipos de artritis. Cuando las bacterias cultivadas se aíslan del líquido sinovial, el diagnóstico es de artritis bacteriana. Cuando no pueden aislarse, a pesar de haberse encontrado una infección precedente, el diagnóstico es una artritis reactiva.

La artritis reactiva puede tener una evolución autolimitada. Puede implicar episodios recurrentes de artritis o, en unos cuantos casos, puede presentar una evolución continua y que no remite. El tratamiento es en gran parte sintomático. Se utilizan AINE para tratar los síntomas artríticos. Se piensa que el tratamiento vigoroso de posibles infecciones desencadenantes previene las recaídas de la artritis reactiva, pero en numerosos casos la infección detonante pasa desapercibida o es leve, y la persona contacta al médico sólo al inicio de la artritis definida. Los ciclos cortos de antibióticos en ese momento no son eficaces.

Síndrome de Reiter

El síndrome de Reiter se considera una manifestación clínica de artritis reactiva que puede acompañarse de síntomas extraarticulares como uveítis, inflamación intestinal y uretritis inespecífica[2]. Con frecuencia, la enfermedad se desarrolla en un huésped con susceptibilidad genética después de una infección bacteriana (p. ej., una infección de transmisión sexual)[2].

PUNTOS CLAVE

ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

- Las espondiloartropatías seronegativas representan un grupo de padecimientos multisistémicos relacionados que carecen de FR.
- El proceso inflamatorio relacionado con los padecimientos afecta con

frecuencia al esqueleto axial e implica áreas donde los ligamentos y tendones se unen al hueso.

- A pesar de que la causa de estas enfermedades se desconoce, hay una relación importante entre el ALH-B27 y el desarrollo de las espondiloartropatías.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una artropatía inflamatoria seronegativa que ocurre en el 7% de las personas con psoriasis[2]. Es una enfermedad heterogénea con características de las espondiloartropatías en algunas personas, de AR en otras, y coexistencia de ambas en otras.

Etiología y patogénesis

La etiología de la psoriasis y de la artritis psoriásica se desconoce. Tanto factores genéticos como ambientales e inmunitarios parecen afectar la susceptibilidad y tener un papel en la expresión de la enfermedad psoriásica cutánea y la artritis. Los factores ambientales que pueden tener un papel en la patogénesis de la enfermedad incluyen microorganismos infecciosos y traumatismos físicos. Las respuestas inmunes mediadas por células T parecen tener un papel importante en las manifestaciones cutáneas y articulares de la enfermedad, como lo indica la observación de mejoría del estado patológico después del tratamiento con fármacos inmunosupresores como ciclosporina.

Manifestaciones clínicas y tratamiento

Pese a que la artritis puede anteceder al exantema cutáneo detectable, el diagnóstico definitivo de artritis psoriásica no puede realizarse sin evidencia de cambios de la piel o las uñas típicos de la psoriasis. La artritis psoriásica se clasifica en 5 subgrupos:

1. Oligoarticular o asimétrica.
2. Espondiloartropatía.
3. Poliarticular o simétrica.
4. Interfalángica distal.
5. Mutilante[32].

Esta presentación clínica heterogénea sugiere que más de una enfermedad se

relaciona con psoriasis o varias respuestas clínicas a una causa común. Algunas personas con artritis psoriásica tienen concentraciones séricas elevadas del ácido úrico. Este incremento de las cifras de ácido úrico en suero es consecuencia del rápido recambio cutáneo de la psoriasis y la degradación subsecuente de ácido nucleico seguida de su metabolismo en ácido úrico. Este hallazgo puede dar paso a un diagnóstico equivocado de gota. La artritis psoriásica tiende a progresar con lentitud, pero tiene un pronóstico más favorable que la AR.

El manejo básico es similar al tratamiento de la AR. La supresión de la enfermedad cutánea puede ser importante para controlar la artritis. Con frecuencia, las articulaciones afectadas pueden ser sorprendentemente funcionales y sólo presentar síntomas mínimos. Los modificadores de la respuesta biológica, en especial los inhibidores de FNT (p. ej., etanercept, infliximab y adalimumab), han demostrado ser beneficiosos para controlar la artritis, así como la psoriasis en personas con artritis psoriásica[33].

Artritis enteropática

Por lo general, la artritis que se relaciona con una enfermedad inflamatoria intestinal se considera una artritis enteropática debido a que la enfermedad intestinal tiene una relación directa con la patogénesis. La mayoría de los casos de artritis enteropática se clasifica entre las espondiloartropatías. Estos incluyen casos en los cuales la artritis se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal (es decir, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), que usualmente es del 20%, espondilitis (10%) y unos cuantos con las artritis reactivas desencadenadas por infecciones bacterianas del intestino y enfermedad de Whipple[2].

EN RESUMEN

Las artropatías seronegativas son un grupo de alteraciones reumáticas que carecen de FR. Las *espondiloartropatías*

seronegativas afectan el esqueleto axial, en particular la columna vertebral. Se desarrolla inflamación en sitios donde los tendones y ligamentos se insertan en los huesos. Incluyen EA, artritis reactiva, artritis psoriásica y artritis enteropática. La EA se considera un prototipo de esta clasificación. La sacroileítis bilateral es la característica principal de EA. El espectro patológico varía desde sacroileítis asintomática hasta un padecimiento progresivo que afecta diversos sistemas corporales. La causa sigue sin conocerse. Sin embargo, se ha identificado una relación estrecha entre el ALH-B27 y la EA. La pérdida del movimiento en la columna vertebral es característica de la enfermedad. Puede ocurrir artritis periférica en algunas personas. Otra forma de espondiloartritis es la artritis reactiva. Aunque hay características superpuestas de cada una de las espondiloartropatías, identificar las diferencias etiológicas y las manifestaciones clínicas es

importante para determinar el tratamiento.

La artritis psoriásica es una artropatía seronegativa que ocurre en alrededor del 7% de las personas con psoriasis. Es una enfermedad heterogénea con características de las espondiloartropatías en algunas personas, de AR en otras y rasgos de ambas coexisten en otras.

SÍNDROME DE OSTEOARTRITIS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la artritis reumatoide y osteoartritis en términos de afección articular, grado de inflamación y manifestaciones locales y sistémicas.
- Describir los cambios articulares patológicos relacionados con la osteoartritis.

La osteoartritis (OA), antes denominada *enfermedad degenerativa articular*, es la forma más prevalente de artritis y es una causa importante de discapacidad y dolor en adultos de edad avanzada. La OA es más un proceso patológico que una entidad específica y se considera que tiene un componente inflamatorio además de uno degenerativo. La OA es la destrucción lenta y progresiva del cartílago articular de las articulaciones que soportan peso y de los dedos en adultos de edad avanzada y de las articulaciones de personas más jóvenes que hay experimentado algún traumatismo[2]. Puede ocurrir como padecimiento primario o secundario, aunque esta distinción no siempre es clara. Las variantes primarias de OA se deben a defectos intrínsecos del cartílago articular que provocan estrechamiento de la articulación, engrosamiento del hueso subcondral y, con el tiempo, una articulación dolorosa[2]. La OA

secundaria tiene una causa subyacente conocida, como defectos congénitos o adquiridos de las estructuras articulares, traumatismos, infecciones, endocrinopatías, depósito de cristales, osteonecrosis, alteraciones metabólicas o enfermedades inflamatorias (recuadro 59-1).

Los cambios articulares relacionados con OA, que incluyen la pérdida progresiva del cartílago articular y sinovitis, son consecuencia de la inflamación provocada cuando el cartílago intenta repararse a sí mismo, lo cual crea osteofitos y espolones. Estos cambios se acompañan de dolor, rigidez y limitación del movimiento de la articulación y, en algunos casos, de inestabilidad y deformidad articulares.

Epidemiología y factores de riesgo

La edad, el sexo y la etnia interactúan para influir sobre el tiempo de inicio y el patrón de afección articular de la OA. La OA primaria afecta al 4% de las personas entre 18 y 24 años de edad; el 85% de las personas con OA tiene más de 70 años de edad[2]. Afecta con mayor frecuencia a hombres a una menor edad, como a los 45 años. Sin embargo, cerca de los 55 años de edad, las mujeres tienen OA con mayor frecuencia[2]. La herencia influye sobre la presencia de OA de la mano en la articulación IFD. La OA de las manos tiene mayor probabilidad de afectar mujeres caucásicas, mientras que la OA de rodilla es más frecuente en mujeres afroamericanas. La incidencia de OA de cadera es menor entre personas de China que entre europeos, quizá esto represente la influencia de otros factores como la ocupación, obesidad o herencia. La masa ósea también puede influir sobre el riesgo de desarrollar OA. En teoría, la masa ósea subcondral más delgada puede proporcionar una mayor función de absorción de shock que el hueso más denso, lo cual permite un menor traumatismo directo del cartílago.

RECUADRO 59-1 CAUSAS DE OSTEOARTRITIS

Padecimientos postinflamatorios
- Artritis reumatoide.
- Articulación séptica.

Alteraciones postraumáticas
- Fractura aguda.

- Lesión de ligamentos o meniscos.

Traumatismos acumulativos ocupacionales o recreativos.
Anomalías anatómicas u óseas
- Displasia de cadera.
- Necrosis avascular.
- Enfermedad de Paget.
- Epífisis femoral capital deslizada.
- Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes.

Alteraciones metabólicas
- Depósito de cristales de calcio.
- Hemocromatosis.
- Acromegalia.
- Endocrinopatías.
- Enfermedad de Wilson.
- Ocronosis.

Artritis neuropática
- Articulación de Charcot.

Alteraciones hereditarias del colágeno
Variantes primarias o idiopáticas

La obesidad es un factor de riesgo particular para OA de la rodilla en mujeres y un factor biomecánico que contribuye a la patogénesis de la enfermedad. El exceso de grasa puede tener un efecto metabólico directo sobre el cartílago más allá de los efectos del estrés articular excesivo.

Patogénesis

La patogénesis de OA reside en los mecanismos homeostáticos que mantienen el cartílago articular. En la fisiología articular, el cartílago articular tiene 2 papeles mecánicos esenciales. Primero, el cartílago articular funciona como una superficie de soporte de peso notablemente blanda. En combinación con el líquido sinovial, el cartílago articular proporciona una superficie de fricción en extremo reducida durante el movimiento de la articulación. Segundo, el cartílago transmite la carga hacia el hueso, lo cual disipa el estrés mecánico[32]. De tal modo, el hueso subcondral protege al cartílago articular suprayacente, lo cual le proporciona una cama plegable y absorbe la energía de la fuerza (figura 59-7).

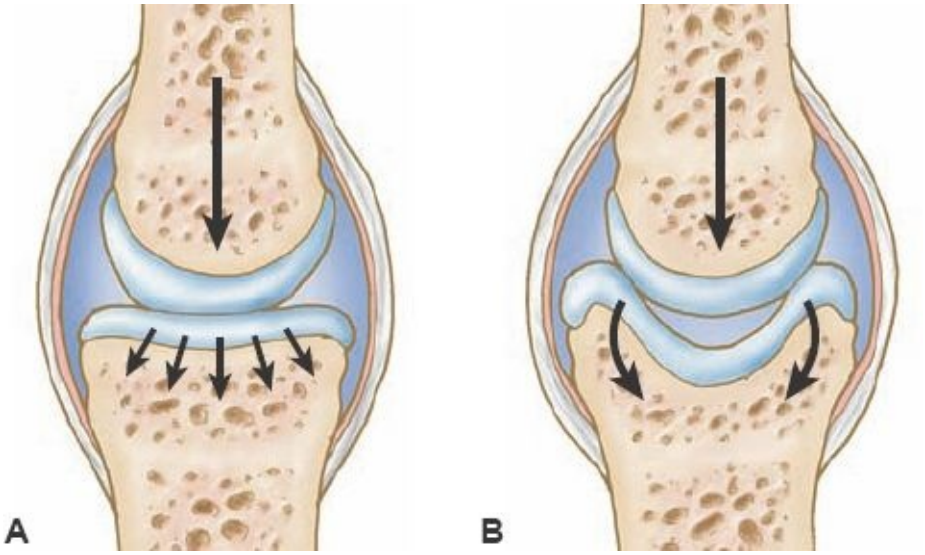


FIGURA 59-7 • (**A**) En circunstancias normales, una articulación presenta deformación del cartílago articular y del hueso subcondral cuando soporta peso. Esto maximiza el área de contacto y dispersa la fuerza de la carga. (**B**) Si la articulación no se deforma con la carga, la fuerza se concentra y la articulación colapsa.

El cartílago es un tipo especializado de tejido conectivo. Como con otros tipos de tejido, consiste en células (es decir, condrocitos) anidados en una matriz extracelular. En el cartílago articular, la matriz extracelular está compuesta por agua, proteoglicanos, colágeno y sustancia fundamental. Los proteoglicanos, que son macromoléculas grandes formadas por disacáridos y aminoácidos, pueden permitirse ser elásticos y rígidos, lo cual le proporciona al cartílago articular la característica de resistir la compresión. La sustancia fundamental constituye un gel semisólido hidratado en gran medida. Las moléculas de colágeno consisten en cadenas polipeptídicas que forman hebras fibrosas largas. Proporcionan forma y fuerza tensil. La función primaria de las fibras de colágeno es proporcionar un armazón rígido para soportar los condrocitos y la sustancia fundamental del cartílago. Las moléculas de proteoglicano hidratado, debido a su tamaño y su carga, quedan atrapadas en la red de colágeno de la matriz extracelular y esto evita que se expandan a su máximo tamaño. Debido a este proceso, hay una presión osmótica intersticial elevada y suficiente líquido disponible para la lubricación articular. Como en el caso del hueso adulto, el cartílago articular no es estático. Presenta recambio y sus componentes de matriz «desgastados» se degradan y reemplazan de manera continua. Este recambio se mantiene por los condrocitos, que sólo sintetizan la matriz, sino que además secretan enzimas degradadoras de matriz. Por ello, la salud de los condrocitos determina la integridad de la articulación. En la OA, esta integridad puede alterarse por

diversos factores que lo influyen.

Conocida en el medio popular como artritis debida a deterioro por la utilización, la OA se caracteriza por cambios significativos tanto en la composición como en las propiedades mecánicas del cartílago. En etapas tempranas de la enfermedad, el cartílago contiene una mayor cantidad de agua y una menor concentración de proteoglicanos en comparación con el cartílago saludable. Además, parece haber debilitamiento de la red de colágeno, quizá causado por una disminución de la síntesis local de nuevo colágeno y un incremento de la degradación del colágeno existente. Se piensa que el cartílago articular lesionado se debe a liberación de citocinas, que desencadenan la destrucción de la articulación[2] (figura 59-8). El daño resultante predispone a los condrocitos a mayor lesión y afecta su capacidad para reparar el daño mediante la producción de nuevo colágeno y proteoglicanos. Los efectos combinados de los mecanismos de reparación inadecuados y los desequilibrios entre las proteasas y sus inhibidores contribuyen aún más a la progresión de la enfermedad.

Los cambios estructurales más tempranos en la OA incluyen aumento de tamaño y reorganización de los condrocitos en la parte superficial del cartílago articular. Esto se acompaña de cambios edematosos en la matriz cartilaginosa, principalmente la capa intermedia. El cartílago pierde su aspecto liso y la suferficie se agrieta o presenta microfracturas, lo cual permite la entrada de líquido sinovial y el ensanchamiento de la grieta (figura 59-9). Conforme la grieta se hace más profunda y forman hendiduras, se extiende a través de la superficie articular y hacia la cara subcondral del hueso[2]. Con el tiempo, porciones del cartílago articular se erosionan por completo y la superficie expuesta del hueso subcondral se engrosa y pule hasta alcanzar una consistencia parecida al marfil. Con frecuencia, se desprenden fragmentos de cartílago y hueso, lo cual crea cuerpos osteocartilaginosos flotantes («ratones articulares») que entran a la cavidad articular. Según progresa la enfermedad, el hueso trabecular subyacente se torna esclerótico en respuesta al incremento de presión en la superficie de la articulación, que disminuye su eficacia para absorber *shock*. La esclerosis, o formación de nuevo hueso y quistes, por lo general ocurre en los bordes de la articulación y forma crecimientos óseos protuberantes anómalos denominados *osteofitos* o *espolones* (figura 59-7). Mientras la articulación comienza a perder su integridad, hay traumatismos de la membrana sinovial, que provocan inflamación inespecífica. No obstante, en comparación con la AR, los cambios en la sinovia que ocurren en la OA no son pronunciados ni ocurren en etapas tempranas de la enfermedad.

En las formas secundarias de OA, la carga de impactos repetidos contribuye a la insuficiencia articular, lo cual explica la gran prevalencia de OA específica en sitios vocacionales o no, como los hombros y los codos de los lanzadores de béisbol, los tobillos de los bailarines de ballet y las rodillas de jugadores de baloncesto. La inmovilización también puede producir cambios degenerativos del cartílago articular. La degeneración cartilaginosa debida a inmovilidad puede ser consecuencia de la pérdida de la acción de bombeo de la lubricación que ocurre con el movimiento articular. Estos cambios son más marcados y aparecen con mayor prontitud en áreas que no se someten a compresión mecánica. A pesar de que la atrofia cartilaginosa se revierte con rapidez después de la actividad posterior a un período de inmovilización, el ejercicio de impacto durante el período de removilización puede evitar la reversión de la atrofia. Por lo tanto, la removilización lenta y gradual puede ser importante para prevenir la lesión del cartílago. Clínicamente, esto tiene implicaciones para las instrucciones respecto al grado recomendado de actividad física después de la remoción de un yeso o férula.

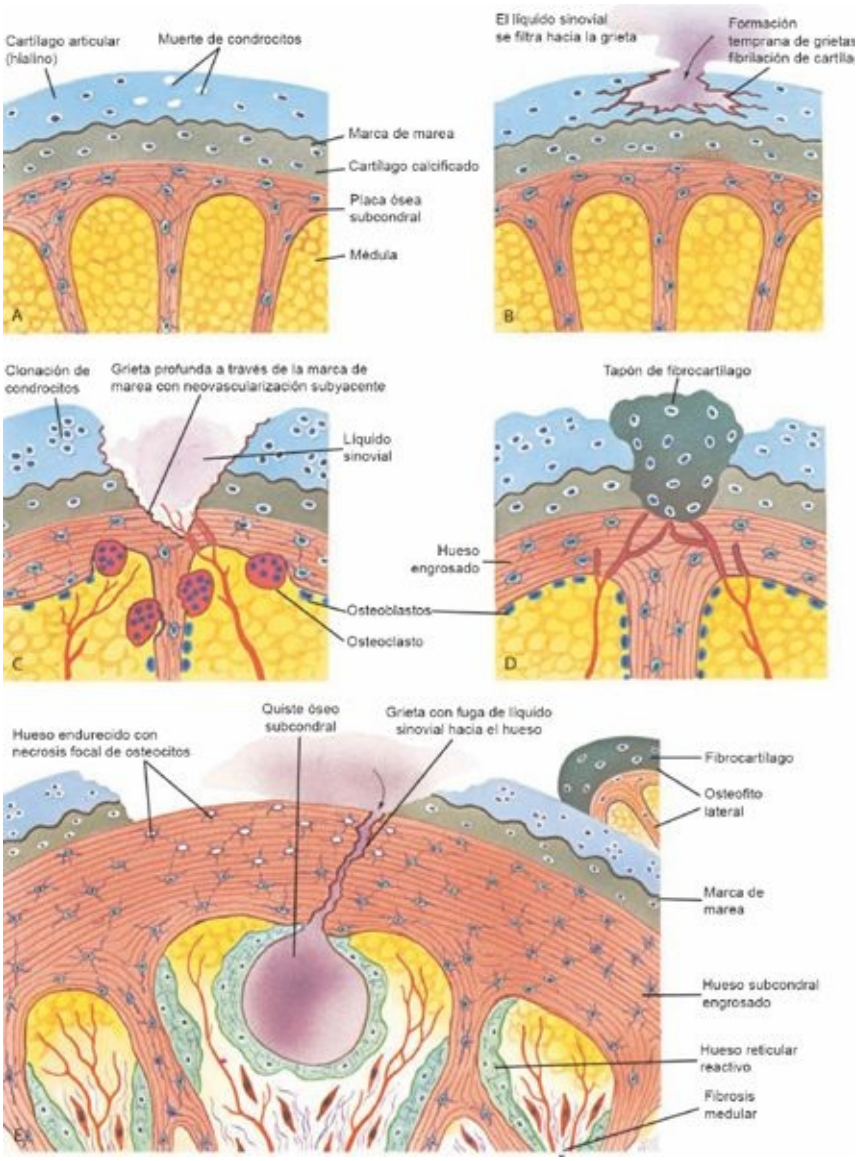


FIGURA 59-8 • Proceso patológico en la osteoartritis. (**A**, **B**) La muerte de los condrocitos provoca una grieta en el cartílago articular que va seguida del influjo de líquido sinovial y pérdida subsecuente de cartílago. (**C**) Como resultado de este proceso, el cartílago se desgarra de manera gradual. Debajo de la línea de marea crecen nuevos vasos desde la epífisis y se deposita fibrocartílago (**D**). (**E**) El tapón de fibrocartílago no tiene suficiencia mecánica para desgastarse, lo cual expone la placa ósea subcondral, que se vuelve más gruesa. Si hay una grieta en esta región, el líquido sinovial se filtra hacia el espacio medular y produce un quiste óseo subcondral. El crecimiento repetido focal de la superficie articular provoca la formación de osteofitos (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1253). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

OSTEOARTRITIS

- Puede presentarse como una enfermedad primaria de etiología desconocida o como padecimiento secundario relacionado con defectos congénitos o adquiridos que afectan la distribución del estrés articular.
- La patogénesis de la OA incluye la disrupción progresiva de la superficie lisa del cartílago articular con desarrollo de grietas en la superficie que se profundizan para afectar el hueso subcondral, seguido de erosión completa del cartílago articular con exposición del hueso subcondral de apariencia de marfil pulido, desprendimiento de fragmentos o cuerpos osteocartilaginosos flotantes, desarrollo de quistes óseos y formación de espolones óseos anómalos en los bordes articulares

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la OA pueden surgir de manera súbita o insidiosa. Al inicio, el dolor puede describirse como adolorimiento y puede ser un tanto difícil de localizar. Por lo general, empeora con la utilización o la actividad y se alivia con el reposo. En etapas posteriores de la actividad patológica, puede presentarse dolor nocturno o al reposo. El dolor puede ocurrir al reposo, varias horas después de la utilización de las articulaciones afectadas. La crepitación y los chirridos pueden ser evidentes cuando se mueve la articulación. Conforme avanza la enfermedad, incluso la actividad mínima puede causar dolor debido al rango de movimiento limitado resultante de daño estructural periarticular e intraarticular.

Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las caderas, rodillas, las vértebras lumbares y cervicales, las articulaciones proximales y distales de las manos, la primera articulación carpometacarpiana y la primera articulación metatarsofalángica[2]. La tabla 59-1 identifica las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia por la OA y las características clínicas comunes correlacionadas con la actividad de la enfermedad de cada articulación particular. Puede afectar una sola articulación o varias. A pesar de que al inicio puede afectarse sólo una articulación que soporta peso, es frecuente que otras articulaciones se afecten debido al estrés adicional al cual están sometidas mientras se intenta proteger a la articulación inicial. No es inusual que una persona con reemplazo de rodilla descubra poco después de la

cirugía que la segunda rodilla también necesita reemplazo. Otras características clínicas son la limitación de la movilidad e inestabilidad de la articulación. El aumento de tamaño articular por lo general es consecuencia de la formación de hueso nuevo; la articulación se siente dura, en contraste con la sensación esponjosa y blanda característica de la articulación con AR. En ocasiones, una sinovitis leve o un incremento de líquido sinovial pueden provocar aumento de tamaño articular.

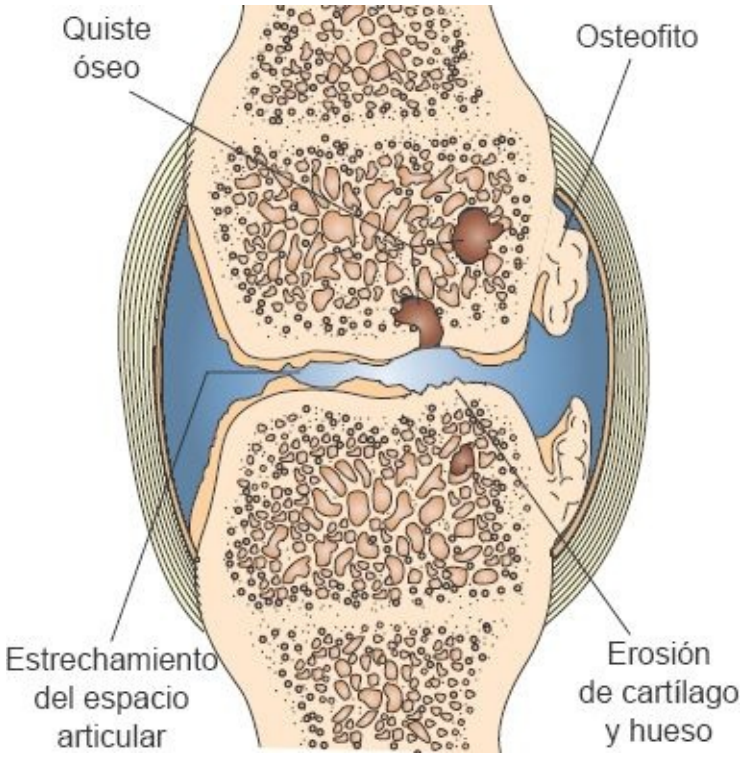


FIGURA 59-9 • Cambios articulares en la osteoartritis. El lado izquierdo denota los cambios tempranos y el estrechamiento del espacio articular con degradación del cartílago. El lado derecho muestra progresión más grave de la enfermedad con pérdida de cartílago y formación de osteofitos.

TABLA 59-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA OSTEOARTRITIS

ARTICULACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Vértebras cervicales	Rigidez localizada, dolor radicular o no radicular; la formación de osteofitos posteriores puede provocar compresión vascular
Vértebras lumbares	Dolor y rigidez en la región inferior de la espalda, espasmo muscular, movimiento disminuido de la espalda, compresión de las raíces nerviosas que provoca dolor radicular, estenosis de la médula espinal
Cadera	Más frecuente en hombres de edad avanzada, caracterizada por un inicio insidioso de dolor, localizado en la región inguinal o en la cara interna del muslo; puede referirse a las nalgas, la región ciática o la rodilla; movimiento de cadera reducido; la pierna puede mantenerse en rotación externa con la cadera en flexión y aducción; cojera o marcha con arrastre; dificultad para sentarse o levantarse de una silla
Rodilla	Malestar localizado con dolor al movimiento, limitación al movimiento, crepitación, atrofia del cuádriceps debido a falta de utilización, inestabilidad articular, genu varo o valgo, derrame articular
Primera articulación carpometacarpiana	Hipersensibilidad en la base del pulgar, apariencia cuadrada de la articulación
Articulación IFP: nódulos de Bouchard	Equivalente a la enfermedad de la articulación IFD
Articulación IFD: nódulos de Heberden	Ocurre con mayor frecuencia en mujeres, por lo general afecta múltiples IFD, desviación de la articulación en flexión lateral, formación de espolones en bordes articulares, dolor y malestar después de utilizar la articulación
Primera articulación metatarsofalángica	Inicio insidioso, contorno articular irregular, dolor y tumefacción agravados por el calzado ajustado

Diagnóstico y tratamiento

Es usual que el diagnóstico de OA se determine por la historia clínica y la exploración física, estudios radiográficos y hallazgos de laboratorio que excluyen otras enfermedades. Aunque es frecuente que la OA se contraste con la AR para propósitos diagnósticos, las diferencias no siempre son aparentes en realidad. Puede haber otras enfermedades reumáticas superpuestas con OA.

Los cambios radiológicos característicos iniciales incluyen estrechamiento medial del espacio articular, seguido de esclerosis ósea subcondral, formación de espículas en la eminencia tibial y osteofitos[2, 34]. Por lo general, los resultados de los estudios de laboratorio son normales debido a que no es una enfermedad sistémica. La VSG puede tener cifras ligeramente incrementadas en la OA generalizada o en variaciones inflamatorias erosivas del padecimiento[35]. Si hay inflamación, puede haber un incremento leve de la cuenta leucocitaria en sangre. En general, el líquido sinovial es normal. El sitio web del American College of Rheumatology (ACR) (2011) contiene directrices para la clasificación de los criterios para osteoartritis de las manos, rodillas y caderas[36].

Debido a que no hay cura, el tratamiento de la OA es sintomático e incluye medidas de rehabilitación física, farmacológicas y quirúrgicas. Las medidas físicas están dirigidas a mejorar las estructuras de soporte de la articulación y a fortalecer los grupos musculares opuestos implicados en la amortiguación de las fuerzas de soporte de peso. Esto incluye un equilibrio entre reposo y ejercicio, empleo de férulas para proteger el resto de la articulación, empleo de calor y frío para aliviar el dolor y el espasmo

muscular y el ajuste de las actividades cotidianas. La disminución del peso es útil cuando se afecta la rodilla. No debe abusarse aún más de la articulación implicada y deben llevarse a cabo estrategias para protegerla y descansarla. Estas incluyen reducción del peso (cuando se afectan superficies de soporte de peso) y el empleo de un bastón o andadera si las caderas y rodillas están afectadas.

Los medicamentos orales se utilizan para disminuir la inflamación o para proporcionar analgesia. Algunos medicamentos populares utilizados en el tratamiento de la OA son los AINE, muchos de los cuales están disponibles sin prescripción. Estudios en proceso pueden confirmar que algunos AINE impiden los mecanismos de reparación en las lesiones cartilaginosas tempranas. Sin embargo, los estudios han demostrado que el dolor de la OA puede surgir de otros factores distintos a una sinovia inflamada. Estos factores incluyen el estiramiento de la cápsula articular, ligamentos o terminaciones nerviosas en el periostio sobre los osteofitos, microfracturas no trabeculares, hipertensión intraósea, bursitis o tendinitis, y espasmo muscular. En dichos casos, el efecto analgésico de los AINE puede ser capaz de aliviar el dolor con éxito. Para numerosas personas, el paracetamol puede ser tan efectivo y menos tóxico en comparación con AINE.

Pueden utilizarse inyecciones intraarticulares de corticosteroides cuando otras medidas terapéuticas no han obtenido éxito para aliviar los síntomas de manera adecuada. Son útiles en especial en personas que presentan derrame articular. Por lo general, las inyecciones se limitan a un total de 4 y no más de 3 en el lapso de un año debido a que se considera que su utilización acelera la destrucción de la articulación.

La viscosuplementación es otro tratamiento, el cual se basa en hipótesis de que la lubricación articular es anómala en la OA[37]. Se inyecta hialuronato en la articulación cada semana durante 3 a 5 semanas y se ha indicado que tiene resultados equivalentes al empleo de AINE en el manejo del dolor[37]. La especulación de que otros compuestos (es decir, glucosamina y condroitín sulfato) pueden ser condroprotectores ha aprontado el desarrollo de otros estudios, algunos de los cuales demostraron un mayor alivio del dolor con el tratamiento con cualquiera de estos fármacos en comparación con placebo y otros encontraron poca o ninguna diferencia entre ellos[38, 39]. Los National Institutes of Health encontraron que el clorhidrato de glucosamina no fue más eficaz que placebo[38, 39]. No obstante, es interesante que algunos estudios que utilizaron sulfato de glucosamina en lugar de clorhidrato de glucosamina notificaron mayor alivio del dolor en su grupo de tratamiento que en su grupo

placebo[38]. Los fármacos modificadores de la enfermedad para la OA también se encuentran en investigación.

La cirugía se considera cuando la persona tiene dolor intenso y la función articular está muy disminuida. Los procedimientos incluyen lavado y desbridamiento artroscópicos, resección de espolones, osteotomías para cambiar la alineación de las articulaciones de rodilla y cadera, y descompresión de las raíces espinales en la estenosis osteoartrítica vertebral. El reemplazo total de cadera ha proporcionado alivio efectivo de los síntomas y ha mejorado el rango de movimiento para numerosas personas, así como lo ha hecho el reemplazo total de rodilla. El reemplazo articular se encuentra disponible para la primera articulación carpometacarpiana. La artrodesis (rigidez quirúrgica de una articulación) se utiliza en la enfermedad avanzada para disminuir el dolor. Sin embargo, esto provoca la pérdida del movimiento.

El manejo de la OA a futuro se basa en el desarrollo de técnicas para identificar y vigilar las lesiones cartilaginosas en una etapa más temprana. Las estrategias potenciales incluyen rastreo óseo, imagen por resonancia magnética y artroscopia.

EN RESUMEN

La osteoartritis, la forma más frecuente de artritis, es una afección localizada que afecta principalmente a las articulaciones que soportan peso. Los factores de riesgo para progresión de la OA incluyen una edad más avanzada. La OA en múltiples articulaciones, neuropatía, y, para las rodillas, obesidad. El padecimiento se caracteriza por degeneración del cartílago articular y del hueso subcondral. Se ha

sugerido que accidentes celulares responsables del desarrollo de la OA comienzan con algún tipo de estímulo mecánico anómalo, incluidos hormonas y factores de crecimiento, fármacos, estrés mecánico y el ambiente extracelular. Algunos estudios también han implicado a los factores inmunitarios en la perpetuación y ace leración de los cambios osteoartríticos. Conforme el cartílago envejece, los sucesos bioquímicos, como fatiga de colágeno y fracturas, ocurren con menor estrés. Los intentos de reparación mediante el incremento de la síntesis y proliferación celular mantienen la integridad del cartílago hasta que el fallo de los procesos de reparación permite la progresión de los cambios degenerativos. Por lo general, el aumento de tamaño de la articulación se debe a la formación de hueso nuevo, que provoca que la articulación tenga una consistencia endurecida. El dolor y la rigidez son las características principales

de la enfermedad. Los mediadores inflamatorios (p. ej., prostaglandinas) pueden aumentar la respuesta inflamatoria y degenerativa.

El tratamiento está dirigido al alivio del dolor y al mantenimiento de la movilidad mientras se preserva el cartílago articular. Aunque no hay una cura conocida para la OA, el tratamiento adecuado puede disminuir el dolor, mantener o mejorar la movilidad articular y limitar la discapacidad funcional.

ARTROPATÍAS INDUCIDAS POR CRISTALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar el metabolismo y eliminación del ácido úrico con la patogénesis de la artropatía inducida por cristales.
- Describir las manifestaciones clínicas, medidas diagnósticas y métodos utilizados en el tratamiento de la artritis gotosa.

Las enfermedades metabólicas óseas y articulares se deben a alteraciones bioquímicas y metabólicas que afectan las articulaciones. Los padecimientos metabólicos y endocrinos relacionados con síntomas articulares incluyen amiloidosis, osteogénesis imperfecta, diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, enfermedad tiroidea, sida y síndromes de hipermovilidad. Este capítulo se limita a la artropatía inducida por cristales debida a acumulación de urato monosódico o gota.

La acumulación de cristales en las articulaciones produce artritis. En la gota, se encuentran cristales de urato monosódico o ácido úrico en la cavidad articular. Otra afección en la cual se encuentran cristales de pirofosfato de calcio dihidratado en las articulaciones se denomina en ocasiones como *pseudogota* o *condrocalcinosis*. Se proporciona una breve explicación sobre la pseudogota en la sección de enfermedades reumáticas en adultos de edad avanzada.

Gota

La gota es un grupo de padecimientos caracterizados por concentraciones séricas aumentadas de ácido úrico y depósito de cristales de urato en los riñones y las articulaciones[2]. La mayoría de las personas con cifras séricas altas de ácido úrico son hombres de edad avanzada. Sin embargo, los hombres más jóvenes también presentan concentraciones elevadas de ácido úrico y algunos cuentan con diagnóstico de gota[40]. Todas las personas diagnosticadas con un padecimiento de gota tienen cifras de ácido úrico mayores de 6,8 mg/dl, pero menor del 15% de las personas con concentraciones elevadas de ácido úrico tienen un padecimiento de gota[2, 40]. La hiperuricemia asintomática es un hallazgo de laboratorio y no una enfermedad. La mayoría de los individuos con hiperuricemia no desarrolla gota. Sólo la tercera parte de los sujetos con hiperuricemia tiene gota primaria y las otras 2 terceras partes tienen gota secundaria[2].

Los padecimientos de gota incluyen artritis gotosa aguda con ataques recurrentes de inflamación articular y periarticular grave; tofos o la acumulación de depósitos de cristales en las superficies articulares, huesos, tejidos blandos y cartílago; nefropatía gotosa o disfunción renal; y cálculos renales de ácido úrico.

El término *gota primaria* se utiliza para designar los casos en los cuales la causa del padecimiento se desconoce o se ocasiona por un error innato del metabolismo y se caracteriza principalmente por hiperuricemia y gota. La gota primaria es una enfermedad que predomina en hombres, con una incidencia máxima en la cuarta a sexta décadas de la vida[2]. En la gota secundaria, la causa de la hiperuricemia se conoce, pero la gota no es el padecimiento principal.

Patogénesis

La patogénesis de la gota reside en un incremento de las concentraciones séricas de ácido úrico. Este compuesto es el producto final del metabolismo de

las purinas (adenina y guanina de ARN y ADN)[40]. Dos rutas están implicadas en la síntesis de las purinas:

1. Una ruta *de novo* en la cual las purinas se sintetizan a partir de precursores no purínicos.
2. La ruta de salvamento en la cual las bases purínicas (o púricas) se *recaptan* de la degradación de los ácidos nucleicos derivados de fuentes exógenas (dietéticas) o endógenas.

El incremento de ácido úrico y el desarrollo subsecuente de gota puede ocasionarse por producción excesiva de purinas, salvamento disminuido de bases purínicas libres, degradación aumentada de ácidos nucleicos como resultado de recambio celular incrementado o excreción urinaria disminuida de ácido úrico (figura 59-10). La gota primaria, la cual constituye el 90% de los casos, puede ser consecuencia de defectos enzimáticos que pro vocan la producción excesiva de ácido úrico; eliminación inadecuada de ácido úrico por los riñones; o una combinación de ambas40. En la mayoría de los casos, la razón se desconoce. En la gota secundaria, la hiperuricemia puede ser resultado de una degradación incrementada de ácidos nucleicos, como ocurre con la lisis celular rápida de tumores durante el tratamiento para linfoma o leucemia. Otros casos de gota secundaria se deben a enfermedad renal crónica. Algunos de los diuréticos, que incluyen tiazidas, pueden interferir con la excreción de ácido úrico.

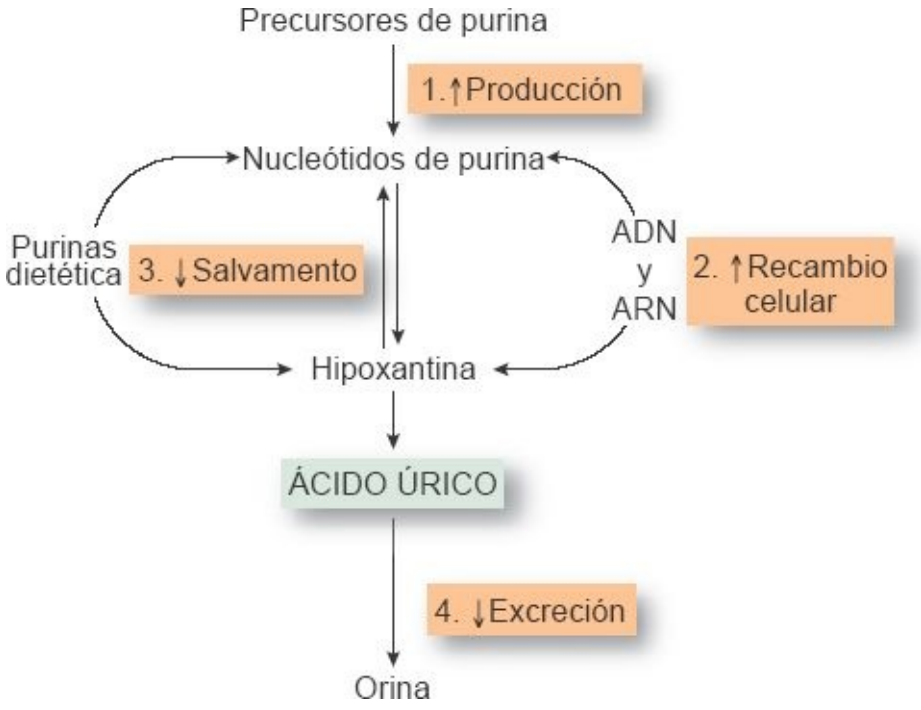


FIGURA 59-10 • Patogénesis de la hiperuricemia y la gota. Los nucleótidos purínicos se sintetizan a partir de precursores no purínicos o derivados de purinas preformadas en la dieta. Los nucleótidos purínicos se catabolizan en hipoxantina o se incorporan a los ácidos nucleicos. La degradación de los ácidos nucleicos y las purinas dietéticas también produce hipoxantina, la cual se convierte en ácido úrico y luego se excreta hacia la orina (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6a ed., p. 1260). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Un ataque de gota ocurre cuando los cristales de urato monosódico se precipitan en la articulación e inician una respuesta inflamatoria. El líquido sinovial es un peor disolvente para el ácido úrico en comparación con el plasma y los cristales de ácido úrico son incluso menos solubles a temperaturas menores de 37 °C. Por lo general, la acumulación de cristales ocurre en áreas periféricas del organismo, como el primer ortejo, donde las temperaturas son menores que en otras partes del cuerpo. Con la hiperuricemia prolongada, los cristales y los microtofos (es decir, nódulos pequeños y duros con superficies irregulares que contienen depósitos de cristales de urato monosódico) se acumulan en las células que cubre la sinovia y en el cartílago articular[41]. Los cristales liberados son quimiotácticos para los leucocitos y además activan el complemento. Hay fagocitosis de cristales de urato por los leucocitos polimorfonucleares y provoca la muerte de estas células con la liberación de sus enzimas lisosómicas. Conforme este proceso continúa, la inflamación provoca destrucción del cartílago y del hueso subcondral.

Con el tiempo, los ataques repetidos de artritis aguda ocasionan artritis crónica y formación de los nódulos duros y grandes denominados *tofos*[40] (figura 59-11). Se encuentran con mayor frecuencia en la sinovia, la bursa del olécranon, el tendón de Aquiles, el hueso subcondral y la superficie extensora del antebrazo y pueden confundirse con nódulos reumatoides. Por lo general, los tofos no aparecen hasta 10 años o más después del primer ataque de gota. Esta etapa de gota, conocida como *gota tofácea crónica*, se caracteriza por ataques más frecuentes y prolongados, que con frecuencia son poliarticulares.

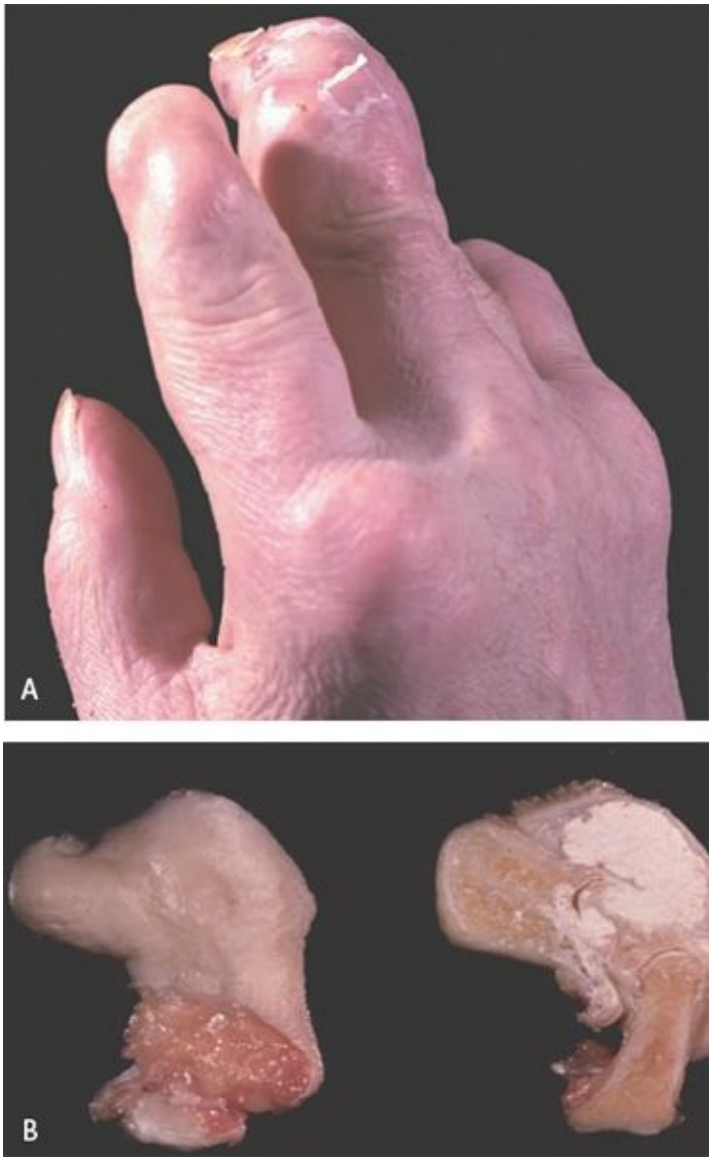


FIGURA 59-11 • Gota. (**A**) Se observan tofos gotosos que se proyectan desde los dedos como nódulos gomosos. (**B**) Una sección de un tofo muestra masas extracelulares de cristales de urato (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1262). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

La gota se clasifica en 4 fases:

1. Hiperuricemia asintomática.
2. Artritis gotosa aguda.
3. Gota intercrítica.
4. Gota tofácea crónica[2].

En ocasiones, la primera fase ni siquiera se identifica o puede detectarse durante una exploración física normal anual, ya que la persona no tiene síntomas. El ataque agudo típico de gota es monoarticular y, por lo general, afecta la primera articulación metatarsofalángica. Las articulaciones tarsales, el empeine, los tobillos, talones, rodillas, muñecas, dedos y codos también pueden ser los sitios iniciales de afección. Con frecuencia, la gota aguda comienza por la noche y puede precipitarse por el ejercicio excesivo, ciertos medicamentos o alimentos, el alcohol o la dieta. Es típico que el inicio del dolor sea abrupto y se observan tumefacción y enrojecimiento. El ataque puede durar algunos días o semanas. El dolor puede tener la suficiente intensidad para agravarse incluso por el peso de una sábana que cubra el área afectada.

En las etapas tempranas de la gota después de que el ataque inicial ha pasado, la persona se encuentra asintomática y las anomalías articulares no son evidentes. Esta es la tercera fase o la *gota intercrítica*. Después del primer ataque, puede transcurrir un lapso de meses o años antes de otro ataque. Conforme los ataques recurren con frecuencia creciente, hay cambios articulares y se tornan permanentes. Esta cuarta fase se denomina gota tofácea crónica.

La gota se ha vinculado con enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico e insuficiencia renal. Numerosas personas con dislipidemia también tienen gota[42]. Por lo tanto, todas estas patologías deben descartarse y, si se hace de este modo, deben prevenirse.

Diagnóstico y tratamiento

A pesar de que la hiperuricemia es el rasgo bioquímico característico de la gota, la presencia de hiperuricemia no puede equipararse con la gota debido a que numerosas personas con este padecimiento nunca desarrollan gota. El diagnóstico definitivo de gota puede realizarse sólo cuando hay cristales de urato monosódico en el líquido sinovial o en secciones de tejido de depósitos tofáceos. El análisis del líquido sinovial es útil para excluir otros padecimientos como artritis séptica, pseudogota y AR. Los métodos diagnósticos también incluyen mediciones para determinar si el padecimiento se relaciona con producción excesiva o excreción disminuida de ácido úrico[43, 44]. Esto se lleva a cabo con la medición de las concentraciones séricas de ácido úrico y la recogida de una muestra de orina de 24 h para determinación de la excreción de urato en la orina[43]. Sólo el 10% de las cifras eleva das de ácido úrico en suero se debe a producción excesiva de urato[44]. O sea que el 90% de las personas con gota tienen excreción reducida de urato[44].

Los objetivos del tratamiento de la gota incluyen la terminación y prevención de los ataques agudos de artritis gotosa y la corrección de la hiperuricemia, con inhibición consecuente de la precipitación ulterior de urato de sodio y la absorción de los depósitos de cristales de urato ya encontrados en los tejidos.

El manejo farmacológico de la gota aguda está dirigido a disminuir la inflamación articular. La hiperuricemia y los problemas relacionados con los tofos, es decir, la destrucción articulares y los problemas renales, se tratan después de haber minimizado el proceso inflamatorio agudo. Los AINE, en particular indometacina e ibuprofeno, se utilizan para tratar la artritis gotosa aguda. Tratamientos alternativos incluyen colchicina y la inyección intraarticular de corticosteroides. El tratamiento con colchicina se utiliza con prontitud en la etapa aguda. La colchicina produce sus efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de la migración de leucocitos y la fagocitosis. Es usual que los síntomas agudos de la gota disminuyan en un lapso de 48 h después de instituir tratamiento con colchicina oral y en un lapso de 12 h después de la administración intravenosa del fármaco. Los AINE también son efectivos durante la etapa aguda cuando se utilizan en su dosis máxima y en ocasiones se prefieren sobre colchicina debido a que tienen menos efectos colaterales tóxicos. Los fármacos corticosteroides no se han estudiado de manera sistemática, pero pueden ser útiles en el tratamiento de la gota aguda limitada a una sola articulación o bursa.

Después de aliviado el ataque agudo, se trata la hiperuricemia. El tratamiento de la hiperuricemia busca mantener normales las concentraciones de ácido úrico y su duración es de por vida. Un método para disminuir la hiperuricemis es a través del consumo de alopurinol o un medicamento uricosúrico. El alopurinol inhibe la xantinoxidasa, una enzima necesaria para la conversión de hipo xantina a xantina y la xantina en ácido úrico, como lo hace el nuevo medicamento febuxostat[40, 44]. Los medicamentos uricosúricos (p. ej., probenecid o sulfinpirazone, un derivado de fenilbutazona) previenen la reabsorción tubular de urato e incrementan su excreción en la orina. Las concentraciones séricas de urato se vigilan para determinar la eficacia y dosificación. Pueden utilizarse colchicina o AINE profilácticos entre los ataques de gota.

Pese a que, con frecuencia, la gota puede controlarse con eficacia mediante métodos no farmacológicos, muchas personas con gota tienen una comprensión limitada de la enfermedad y, por lo tanto, poco apego al tratamiento. De este modo, la educación sobre la enfermedad y su manejo son fundamentales para el tratamiento y el manejo de la gota. Pueden ser

necesarios algunos cambios del estilo de vida, como mantener un peso ideal, la moderación en el consumo de alcohol y la elusión de alimentos ricos en purinas (p. ej., hígado, riñón, sardinas, anchoas y mollejas), en particular por personas con depósitos tofáceos excesivos[40].

EN RESUMEN

La artropatía inducida por cristales se caracteriza por la acumulación de cristales en la articulación. La gota es el prototipo de este grupo. La gota se presenta con ataques agudos de artritis y se caracteriza por la presencia de cristales de urato monosódico en la articulación. El padecimiento se acompaña de hiperuricemia, debida a producción excesiva de ácido úrico o a una capacidad disminuida del riñón para librar al organismo del exceso de ácido úrico. El manejo de la gota aguda primero se dirige a la reducción de la inflamación articular, después de lo cual se dirige al tratamiento de la hiperuricemia. La hiperuricemia se trata con fármacos uricosúricos, los cuales evitan la reabsorción tubular de

urato, o con un medicamento que inhibe la producción de ácido úrico. Aunque la gota es crónica, la mayoría de las personas pueden controlarla con cambios apropiados del estilo de vida.



ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Listar 3 tipos de artritis juvenil y diferenciar entre sus características principales.
- Nombrar una enfermedad reumática que afecta sólo a adultos mayores.

Enfermedades reumáticas en niños

Casi todas las enfermedades reumáticas pueden afectar a los niños. Además de diferencias específicas de cada enfermedad, estos padecimientos afectan no sólo al niño, sino también a su familia. El crecimiento y desarrollo requieren especial atención. El apego al programa de tratamiento requiere la intervención con el niño y sus padres.

Artritis idiopática juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ), con frecuencia reconocida como enfermedad de Still o artritis infantil, por lo general presiste hasta la edad adulta y puede provocar discapacidad significativa[45]. La AR u otras enfermedades reumáticas afectan alrededor de 294 000 niños menores de 18 años de edad y pueden influir el crecimiento epifisario al estimular el crecimiento del área afectada. También puede haber retraso o interrupción generalizados del crecimiento. La AIJ no puede considerarse una sola enfermedad sino una categoría de enfermedades con 3 tipos principales de inicio:

1. Enfermedad de inicio sistémico.
2. Artritis pauciarticular.
3. Enfermedad poliarticular.

Los síntomas de AIJ sistémica incluyen fiebre elevada intermitente diaria, que por lo general se acompaña de un exantema, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, leucocitosis y anemia. La mayoría de estos niños tiene afección articular, que se desarrolla de manera concurrente con fiebre y exantema. Por lo general, los síntomas sistémicos disminuyen o desaparecen en un lapso de 6 a 12 meses. Esta forma de AIJ también puede iniciar en la etapa adulta. Las infecciones, cardiopatía e insuficiencia suprarrenal pueden provocar la muerte.

Un segundo subgrupo de AIJ, la artritis pauciarticular, afecta no más de 4 articulaciones. La artritis pauciarticular afecta 2 grupos distintos. En general, el primer grupo consiste en niñas menores de 6 años de edad con uveítis crónica. Es usual que los resultados de las pruebas de ANA en este grupo sean positivos. El segundo grupo, caracterizado por artritis de inicio tardío, comprende en su mayoría a niños. Los resultados de la prueba de ALH-B27 son positivos en más de la mitad de este grupo. Presentan sacroileítis y es común que la artritis se encuentre en las extremidades inferiores.

El tercer subgrupo, que comprende alrededor del 40% de los casos totales de AIJ, es la enfermedad poliarticular. Esta tercera clasificación afecta 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Esta forma de artritis se parece más a la forma adulta del padecimiento que los otros 2 subgrupos. En ocasiones se encuentra FR y puede indicar un proceso patológico más activo.

El pronóstico de la mayoría de los niños con AIJ es bueno. Los AINE son los fármacos de primera elección utilizados para tratar AIJ. Los fármacos de segunda línea son metotrexato en dosis pequeñas, con menor frecuencia, sulfasalazina. Los modificadores de la respuesta biológica y FNT-α también se utilizan en la AIJ, dependiendo de los síntomas y la clasificación[45]. Otros aspectos del tratamiento del niño con AIJ requieren atención cuidadosa, como la atención al crecimiento y desarrollo, así como la nutrición.

Lupus eritematoso sistémico

Las características del LES en niños son similares a las de los adultos. La incidencia en niños es de 0,5 a 0,6 casos por 100 000 en niños menores de 15 años de edad[47]. Los afroamericanos, en especial las niñas, son las personas afectadas con mayor frecuencia por el LES. La mayoría de los niños

diagnosticados con LES son menores de 8 años de edad, aunque el LES se ha observado desde la infancia hasta terminado el inicio de la edad adulta[47]. Las manifestaciones clínicas del LES en niños refleja la extensión y gravedad de la afección sistémica. El mejor indicador pronóstico en niños es la extensión de la afección renal, que es más frecuente y más grave en niños que en adultos con LES.

Los niños con LES pueden presentarse con síntomas constitucionales, incluidos fiebre, malestar general, anorexia y pérdida ponderal. Los síntomas de los tejidos tegumentarios, musculoesqueléticos, cardíacos, pulmonares, hematopoyéticos y del sistema nervioso central son semejantes a los encontrados en los adultos. Las anomalías endocrinas incluyen síndrome de Cushing debido al consumo de corticosteroides a largo plazo y tiroiditis autoinmune.

El tratamiento de LES en niños es similar al de los adultos. El consumo de AINE, corticosteroides, fármacos antimalaria e inmunosupresores depende de los síntomas. Los corticosteroides pueden provocar interrupción del crecimiento y necrosis de las cabezas femorales y otras articulaciones. El programa de inmunización debe mantenerse con vacunas atenuadas en lugar de vacunas vivas. La diversidad de las manifestaciones clínicas de LES en los jóvenes requiere establecer un programa de tratamiento o manejo integrales.

Dermatomiositis juvenil

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una miopatía inflamatoria rara que afecta principalmente la piel y los músculos, y se relaciona con un exantema característico. Este padecimiento afecta sólo 2 o 3 por millón de los niños menores de 17 años de edad[48]. La DMJ puede afectar niños de todas las edades, con una edad promedio de inicio de 8 años. Hay una incidencia incrementada en las niñas. La causa se desconoce. La debilidad muscular proximal simétrica, las enzimas musculares incrementadas, la evidencia de vasculitis y los cambios electromiográficos que confirman una miopatía inflamatoria son diagnósticos de DMJ. La vasculitis generalizada no se observa en la forma adulta de la enfermedad. En niños, la debilidad de los músculos proximales, un exantema en heliotropo alrededor de los ojos y las pápulas de Gottron con frecuencia se consideran la triada sintomática[49]. El exantema puede preceder o seguir al inicio de la debilidad de los músculos proximales. El edema periorbitario, eritema y telangiectasias palpebrales son frecuentes. Se utilizan los criterios de Bohan y Pila para diagnosticar este padecimiento. El niño debe contar con 3 de los 5 criterios (debilidad proximal simétrica progresiva, cifras aumentadas de

enzimas musculares, resultados anómalos en la biopsia de músculo, resultados anómalos en la electromiografía [EMG] y enfermedad cutánea compatible) para obtener un diagnóstico de DMJ[45].

Pueden ocurrir calcificaciones en el 30% al 50% de los niños con DMJ y son, por mucho, el síntoma más debilitante. Las calcificaciones aparecen en puntos de presión o sitios de traumatismos previos. La DMJ se trata de manera primaria con corticosteroides para disminuir la inflamación.

Espondiloartropatías juveniles

La espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis psoriásica y las espondiloartropatías relacionadas con colitis ulcerativa y enteritis regional pueden afectar a los niños tanto como a los adultos. En niños, la espondiloartropatía se manifiesta primero en las articulaciones periféricas y es parecida a la AIJ pauciarticular. No hay evidencia de afección sacroilíaca o de la columna vertebral hasta etapas ulteriores de la enfermedad, meses o años después de su inicio. Las espondiloartropatías son más comunes en niños y ocurren con mayor frecuencia en niños que tienen antecedentes familiares positivos. La tipificación de ALH-B27 es útil para diagnosticar niños debido a la presentación inusual de la enfermedad.

El manejo del padecimiento implica fisioterapia, educación y atención a la escuela y a problemas de crecimiento y desarrollo. Los medicamentos incluyen salicilatos, AINE y modificadores biológicos.

Enfermedades reumáticas en adultos mayores

La artritis es la molestia más frecuente de los adultos de edad avanzada. El dolor, la rigidez y la debilidad muscular afectan la vida diaria, con frecuencia ponen en riesgo la independencia y la calidad de vida. Los síntomas de las enfermedades reumáticas también pueden tener efectos indirectos e incluso poner en riesgo la duración de la vida para los adultos de edad avanzada. La debilidad y la alteración de la marcha que acompañan con frecuencia a las enfermedades reumáticas pueden contribuir a la probabilidad de caídas y fracturas, lo que provoca sufrimiento, incremento de los costos en atención a la salud, pérdida subsecuente de la independencia y el potencial de una esperanza de vida disminuida.

Los adultos de edad avanzada no enfrentan las enfermedades leves a moderadamente graves tan bien como las personas más jóvenes, en las cuales es menos probable que provoque discapacidad grave para el mismo grado de

disfunción. Es desafortunado que los adultos de edad avanzada y con frecuencia el personal de atención a la salud que los atiende, piensen que los problemas relacionados con artritis son una consecuencia inevitable del envejecimiento y no toman ventaja de las medidas que pueden mejorar la calidad de vida.

Con frecuencia, los adultos mayores tienen problemas que complican el diagnóstico y el tratamiento. El diagnóstico de un adulto de edad avanzada con un problema musculoesquelético debe considerar una amplia gama de padecimientos que por lo general se consideran fuera del espectro de enfermedades reumáticas típicas. Entre estas patologías se encuentran las neoplasias malignas metastásicas, el mieloma múltiple, los padecimientos musculoesqueléticos que acompañan a alteraciones endocrinas o metabólicas, afecciones ortopédicas y enfermedades neurológicas. El diagnóstico puede errarse si se da por hecho que los problemas musculoesqueléticos en el adulto de edad avanzada es resultado de la OA.

Hay una incidencia incrementada de resultados falsos positivos en las pruebas de FR y ANA en la población de edad avanzada con o sin enfermedad reumática debido a que las personas de este grupo de edad producen mejor autoanticuerpos que las personas más jóvenes. Hay diferencias en las manifestaciones, diagnóstico y tratamiento de algunas de las enfermedades reumáticas en adultos mayores. La presentación habitual de estos padecimientos se explicó con anterioridad en este capítulo. Una forma de enfermedad reumática que tiene una predilección por los adultos mayores es la polimialgia reumática, que por lo general afecta individuos de más de 60 años de edad.

Artritis reumatoide

La prevalencia de la AR se incrementa con la edad quizá debido a la disminución de la generación de células T^3. Las personas seropositivas tienen mayor probabilidad de haber presentado un inicio agudo con características sistémicas y mayor actividad de la enfermedad. Las personas con AR seronegativa de inicio en la vejez tienen una enfermedad que tiene una evolución leve en muchos de los casos. Puede ser que la AR en adultos de edad avanzada es una afección variada que incluye diversos subconjuntos con manifestaciones, evolución y desenlaces característicos.

Lupus eritematoso sistémico

El LES es otra enfermedad con diferentes manifestaciones en adultos de edad

avanzada. La enfermedad se acompaña con menor frecuencia por afección renal. Sin embargo, son más frecuentes la pleuresía, la pericarditis, artritis y los síntomas que simulan polimialgia reumática en comparación con personas más jóvenes. Las características de LES en adultos mayores son muy parecidas a aquellas de LES inducida por fármacos.

Osteoartritis

La OA es, por mucho, la forma más frecuente de artritis en adultos de edad avanzada. Es la causa principal de discapacidad y limitación de la actividad en poblaciones de adultos mayores. Se ha sugerido que la OA comienza a muy temprana edad y se expresa en adultos de edad avanzada sólo después de un largo período de latencia.

Artropatías inducida por cristales

Gota. La incidencia de la gota clínica se incrementa con la edad, en parte debido a la mayor afección de las articulaciones después de años de hiperuricemia continua. Es raro que las concentraciones séricas elevadas de urato ocurran en mujeres, en especial antes de la menopausia, pero pueden encontrarse después de ésta[44]. Los ataques gotosos en adultos de edad avanzada se precipitan en ocasiones por el consumo de diuréticos. Con frecuencia, el tratamiento de la gota es más difícil en este grupo de edad.

Pseudogota. Como parte del proceso de envejecimiento de los tejidos, se desarrolla OA relacionada con degeneración cartilaginosa y la efusión de cristales de pirofosfato de calcio hacia la cavidad articular. Estos cristales pueden producir una inflamación crónica de bajo grado: el síndrome de pseudogota crónica. La acumulación de pirofosfato de calcio y los depósitos cristalinos relacionados en el cartílago articular es frecuente en la vejez. No se cuenta con medicamentos que puedan eliminar los cristales de las articulaciones. A pesar de que puede ser asintomática, la presencia de los cristales puede contribuir a un deterioro más rápido del cartílago. Este padecimiento puede coexistir con OA grave.

Polimialgia reumática

La polimialgia reumática es un padecimiento inflamatorio de origen desconocido caracterizado por dolor y rigidez matutina en las áreas pélvica y de los hombros[51]. De las formas de artritis que afectan a los adultos de edad avanzada, es una de las más difíciles de diagnosticar y una de las más importantes a identificar. Las mujeres de edad avanzada se encuentran en

riesgo particular. La polimialgia reumática es un síndrome frecuente del adulto mayor, que es raro que ocurra antes de los 50 años de edad y, por lo general, ocurre después de los 60 años de edad[51]. El inicio puede ser abrupto, ya que la persona puede irse a dormir sintiéndose bien y despertar con dolor y rigidez en el cuello, los hombros y las caderas.

El diagnóstico se basa en el dolor y la rigidez que persisten por lo menos un mes y una velocidad de sedimentación eosinofílica (VSG). El diagnóstico se confirma cuando los síntomas responden de manera radical a dosis pequeñas de prednisona, un corticosteroide. Las biopsias han demostrado que los músculos son normales, a pesar de su nombre, pero que sí hay una inflamación inespecífica que afecta el tejido sinovial. Es posible que varias personas se diagnostiquen de manera equivocada como con la AR o la OA. Para pacientes sintomáticos con VSG elevada, es usual realizar el diagnóstico. En general, la persona recibe esteroides orales. De manera típica, los pacientes con polimialgia reumática presentan una mejoría clínica notable alrededor del segundo día de comenzado el esteroide oral[51]. Las personas con AR también muestra mejoría, pero es habitual que no sea tan rápida.

El tratamiento con AINE proporciona alivio para algunas personas, pero la mayoría requiere tratamiento continuo con prednisona, con disminución gradual de la dosis en un lapso de 2 a 6 años, con los síntomas individuales como guía primaria. El paciente debe vigilarse de manera estrecha durante la fase de mantenimiento del tratamiento con prednisona. Debido a que los síntomas se han aliviado, con frecuencia se deja de tomar el medicamento y los síntomas recurren, o se omiten dosis y la disminución de la misma provoca un incremento de los síntomas. A menos que una evaluación cuidadosa revele la frecuencia o la omisión de las dosis, se puede confundir al médico, el cual puede incrementar la dosis cuando no es necesario. Debido a los efectos colaterales de los corticosteroides, el objetivo es utilizar la dosis mínima necesaria del fármaco para controlar los síntomas. La discontinuación gradual del tratamiento con dosis bajas de prednisona después de este lapso de tiempo puede ser difícil y ser un proceso extenso.

Cierto porcentaje de las personas con polimialgia reumática también desarrolla arteritis de células gigantes (es decir, arteritis temporal) con afección de las arterias oftálmicas. Se considera que los 2 padecimientos representan diferentes manifestaciones de la misma enfermedad. La arteritis de células gigantes, una forma de vasculitis sistémica, es un padecimiento inflamatorio sistémico de las arterias de calibre mediano y grande[51]. La respuesta inflamatoria parece ser una respuesta de las células T a algún

antígeno.

Las manifestaciones clínicas de la arteritis de células gigantes por lo general tiene un inicio insidioso y puede existir por cierto tiempo antes de reconocerse[51]. Tiene el potencial de ser peligrosa si se omite o no se trata, en especial si la arteria temporal u otros vasos que irrigan el ojo están afectados, en cuyo caso la ceguera puede establecerse con rapidez sin tratamiento. La dosificación se continúa durante 4 a 6 semanas y luego se disminuye de manera gradual.

Manejo de las enfermedades reumáticas en adultos mayores

Además del tratamiento específico para cada diagnóstico, los adultos mayores requieren consideraciones especiales. Las técnicas de manejo que se basan en modalidades distintas a las farmacológicas tienen importancia particular. Éstas incluyen dispositivos auxiliares, ejercicios de fortalecimiento muscular y calor local. Los ejercicios de fortalecimiento y estiramiento muscular son efectivos en particular en el adulto mayor con pérdida de la función de los músculos relacionada con la edad y deben instituirse con prontitud.

La artroplastía articular también puede utilizarse para aliviar el dolor e incrementar la función. La edad cronológica no es una contraindicación para el tratamiento quirúrgico de la artritis. En candidatos de edad avanzada que se seleccionan de manera adecuada, los desenlaces de supervivencia y función después de la cirugía son equivalentes a aquellos de grupos de menor edad. Un grado de actividad sedentario en el adulto mayor lo hace incluso un mejor candidato para reemplazo articular debido a que aplican menor estrés y demanda en la nueva articulación.

EN RESUMEN

Las enfermedades reumáticas que afectan a los niños pueden ser similares a los padecimientos adultos, pero también hay manifestaciones únicas y

específicas de la población de menor edad. Los niños con enfermedades crónicas también deben manejarse según prioridades distintas a las valoradas en adultos. El manejo de las enfermedades reumáticas en niños requiere una estrategia en equipo para abarcar aspectos familiares, escolares, de crecimiento y desarrollo, y estrategias de adaptación y superación, y requiere un programa de manejo integral de la enfermedad.

La artritis es la molestia más común de la población de adultos mayores. El dolor, la rigidez y la debilidad muscular afectan las actividades cotidianas, y con frecuencia ponen en riesgo la independencia y la calidad de vida. Hay una diferencia en las manifestaciones, diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades reumáticas en adultos mayores en comparación con aquellos en la población más joven. La OA es la forma más frecuente de artritis entre los adultos mayores. La prevalencia de la AR y la

gota aumenta conforme lo hace la edad. Una forma de enfermedad reumática que tiene predilección por este grupo de edad es la polimialgia reumática. Cierto porcentaje de personas con polimialgia reumática también tiene arteritis de células gigantes, con frecuencia acompañada de afección de las arterias oftálmicas. Si este padecimiento no se trata, conlleva un riesgo serio de ceguera.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 30 años de edad con diagnóstico reciente de artritis reumatoide (AR) se queja de fatiga general y pérdida ponderal acompañados de tumefacción, rigidez y dolor articulares simétricos. La rigidez es más prominente durante la mañana y disminuye durante el día. Los estudios de laboratorio revelan un factor reumatoide de (FR) 120 IU/ml (no reactivo, 0 IU/ml a 39 IU/ml; poco reactivo, 40 IU/ml a 79 IU/ml; reactivo, >80 IU/mL) y anticuerpos anti-PCC positivos.
   A. Describa la inmunopatogénesis de los cambios articulares que ocurre en la AR.
   B. ¿Cómo se relacionan estos cambios con los síntomas de la mujer?
   C. ¿Cuál es la importancia de sus resultados de la prueba de FR?
   D. ¿Cuál es el significado de su prueba positiva de anticuerpos anti-PCC?
   E. ¿Cómo se relacionan sus molestias de fatiga general y pérdida ponderal con el proceso patológico de AR?
2. Una mujer obesa de 65 años de edad con diagnóstico de osteoartritis (OA) ha presentado dolor creciente en la rodilla derecha que

empeora con el movimiento y el soporte de peso, y se alivia con reposo. La exploración física revela una articulación aumentada de tamaño con deformidad de varo; se palpa crepitación tosca sobre la articulación al movimiento pasivo.

A. Compare la patogénesis y las estructuras articulares implicadas en la OA con aquellas de la AR.

B. ¿Cuál es el origen del aumento de tamaño de la articulación afectada, la deformidad en varo y la crepitación palpada al movimiento de la rodilla afectada?

C. Explique la predilección por afectar la rodilla en personas como esta mujer.

D. ¿Qué tipos de tratamiento están disponibles para esta mujer?

3. Una mujer de 75 años de edad acude con su médico por presentar fiebre, malestar general y pérdida ponderal. Tiene dificultad para cepillarse el cabello, ponerse el abrigo y levantarse de la silla debido a rigidez y dolor en los hombros, cadera y región inferior de la espalda. Debido a estos síntomas, el médico sospecha que la mujer presenta polimialgia reumática.

A. ¿Qué prueba de laboratorio puede utilizarse para apoyar el diagnóstico?

B. ¿Qué otras estrategias diagnósticas se utilizan para confirmar el diagnóstico?

C. ¿Cómo se trata esta enfermedad?

Referencias

1. Arthritis Foundation. (2011). Osteoarthritis, rheumatoid arthritis, & juvenile arthritis. [Online]. Available: http://www.arthritis.org/who-gets-osteoarthritis.php. Accessed November 5, 2011.
2. Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Lindstrom T. M., Robinson W. H. (2011). Rheumatoid arthritis: A role for immunosenescence? *Journal of the American Geriatrics Society* 58(8), 1565–1575.
4. Villa-Blanco J. I., Calvo-Alen J. (2009). Elderly onset rheumatoid arthritis: Differential diagnosis and choice of first-line and subsequent treatment. *Drugs & Aging* 26(9), 739–750.
5. Dollah R., Yaacob A., Ismail A. H., et al. (2011). Anti-PCC antibodies: A better diagnostic tool for rheumatoid arthritis. *International Medical Journal* 18(1), 53–57.
6. Miller M. C., Manning H. B., Jain A., et al. (2009). Membrane type 1 matrix metalloproteinase is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 60(3), 686–697.
7. Scott D. L., Wolfe F., Huizinga T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. *Lancet* 376(9746), 1094–1108.
8. Jensen S. (2012). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

9. Cooles F. A. H., Isaacs J. D. (2011). Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 23(3), 233–240.
10. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism Association. (2010). 2010 ACR–EULAR classification criteria of rheumatoid arthritis. [Online]. Available: http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/ra/ra_2010.asp. Accessed November 11, 2011.
12. Woo T. M., Wynne A. L. (2011). *Pharmacotherapeutics for nurse practitioner prescribers* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Al-Aly Z., Pan H., Zeringue A., et al. (2011). Tumor necrosis factor [alpha] blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Translational Research: The Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 157(1), 10–18.
14. Sebasten S. J., Chung K. C. (2011). Reconstruction of digital deformities in rheumatoid arthritis. *Hand Clinics* 27(1), 87–104.
15. American College of Rheumatology. (2011). Systemic lupus erythematosus. [Online]. Available: http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/lupus.asp. Accessed November 5, 2011.
16. Lupus Foundation of America. (2011). SLE statistics. [Online]. Available: http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new_newsroomreporters.aspx?articleid=247&zoneid=60. Accessed November 5, 2011.
17. Dunphy L., Winland-Brown J., Porter B., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
18. James J. A., Dedeke A. B. (2007). How to diagnose and treat systemic lupus erythematosus. *Arthritis Practitioner* 3(1), 16–20.
19. Bernkaop A., Rowley K., Bailey T. (2011). A review of SLE and current treatment options. *Formulary* 46(5), 178–194.
20. Postal M., Costallat L. T., Appenzeller S. (2011). Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 25(9), 721–736.
21. American College of Rheumatology. (2011). Systemic lupus erythematosus. [Online]. Available: http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/SLE/sle.asp. Accessed November 6, 2011.
22. Phung O. J. (2011). Belimumab: A B lymphocyte stimulator inhibitor for systemic lupus erythematosus. *Formulary* 46(118), 127–129.
23. Werner R. (2009). Pathology perspectives: CREST syndrome. *Massage and Bodywork* 24(6), 106–109.
24. Khan S., Christopher-Stine L. (2011). Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: Clinical features. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 37(2), 143–158.
25. Quan D. (2011). Muscle dystrophies and neurologic diseases that present as myopathy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 37(2), 233–244.
26. Peluso R., Lupoli G. A., Del Puente A., et al. (2011). Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. *Journal of Rheumatology* 38(7), 1371–1377.
27. Elyan M., Khan M. A. (2006). Diagnosing ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology* 33(Suppl. 78), 12–23.
28. Toussirot E. (2010). Late onset ankylosing spondylitis and spondylarthritis: An update on clinical manifestations, differential diagnosis, and pharmacological therapies. *Drugs & Aging* 27(7), 523–531.
29. Horre T. (2004). Fingertip floor distance and Schober test—do these tests merit scientific standards? *Manuelle Therapie* 8(2), 55–65.
30. Dougados M., Baeten D. (2011). Spondylarthritis. *Lancet* 377(9783), 2127–2137.
31. Clegg D. O. (2006). Treatment of ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology* 33(Suppl. 78), 24–31.

32. Eroschenko K., Cleveland K. W., Gunter K. (2009). Psoriatic arthritis: A review. *Journal of Pharmacy Practice* 22(1), 86–103.
33. Sharma A., Dogra S. (2010). Management of psoriatic arthritis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 76(6), 645–657.
34. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lefaber F. P. (2011). Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet* 377(9783), 2115–2126.
35. Patra D., Sandell L. J. (2011). Recent advances in biomarkers in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 23(5), 465–470.
36. American College of Rheumatology. (2011). Osteoarthritis. [Online]. Available: http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/index.asp. Accessed November 13, 2011.
37. Benke M., Shaffer B. (2009). Viscosupplementation treatment of arthritis pain. *Current Pain & Headache Reports* 13(6), 440–446.
38. Hochberg M. C. (2006). Nutritional supplements for knee osteoarthritis: Still no resolution [editorial]. *New England Journal of Medicine* 354, 858–860.
39. Felson D. T. (2006). Osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 354, 841–848.
40. Zychowicz M. E., Pope R. S., Graser E. (2010). The current state of care in gout: Addressing the need for better understanding of an ancient disease. *Journal of American Academy of Nurse Practitioners* 22, 623–636.
41. Perez-Ruiz F., Atxotegl J., Hernando I., et al. (2006). Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate lowering therapy: A prospective study. *Arthritis Care and Research* 55, 786–790.
42. Dadig B. E. (2011). Gout: A clinical overview. *Clinician Reviews* 21(7), 29–35.
43. Terkeltaub R. (2010). Update on gout: New therapeutic strategies and options. *Nature Reviews: Rheumatology* 6, 30–38.
44. Vannucchi P. (2011). Understanding, diagnosing, and treating gout. *Podiatry Management* 30(1), 167–174.
45. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K., et al. (2011). 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care & Research* 63(4), 465–482.
46. Center for Disease Control. (2007). Estimates of childhood arthritis. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/Features/dsPediatricArthritis/. Accessed November 17, 2011.
47. Klein-Gitelman M. S. (2011). Pediatric systemic lupus erythematosus. [Online]. Medscape. Available: http://emedicine.medscape.com/article/1008066-overview#showall. Accessed November 17, 2011.
48. Compeyrst-Lacassagne S., Feldman B. M. (2005). Inflammatory myopathies in children. *Pediatric Clinics of North America* 52, 493–520.
49. Addwani R., Kord R., Azri F. A., et al. (2010). Anasarca as the presenting feature of juvenile dermatomyositis. *Journal of Pediatric Neurology* 8, 433–435.
50. Bohan A., Peter J. B. (1975). Polymyositis and dermatomyositis. *New England Journal of Medicine* 292, 403–407.
51. Salvacani C., Cantini F., Hunder G. G. (2008). Polymyalgia rheumatic and giant arteritis. *Lancet* 372(9634), 234–245.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 15

Trastornos de la función tegumentaria

Lauren Ronde, de 18 años, es una estudiante universitaria que presenta una tumoración en la región inferior del pabellón auricular derecho y exantema digital que describe como «muy pruriginoso». Indica que el exantema apareció 2 días antes y que en realidad le molesta. Después de examinar el exantema, la enfermera lo describe con base eritematosa, con edema discreto, sin dolor a la palpación y papular, con vesículas de 1 mm. Predomina en los dedos de ambas manos, pero no es posible tomar una muestra para cultivo. Algunas de las vesículas se encuentran cerradas, pero la mayor parte de ellas está decapitada y en resolución, según lo que refiere Lauren. Después de realizar un interrogatorio clínico y una exploración física completos, se asume que el exantema deriva de la hipersensibilidad a una sustancia con la que acaba de comenzar a trabajar en el laboratorio de química. El exantema se debe a una dermatitis por contacto de tipo alérgico. Se le indica que utilice guantes cuando trabaje en el laboratorio de química y que aplique una capa delgada de crema de hidrocortisona al 1% sobre el exantema después de el baño diario y tras lavarse las manos después de cada sesión de laboratorio. Unos cuantos días después llama para informar que luego de seguir este proceso su exantema casi ha desaparecido y que la hidrocortisona ha logrado un control efectivo del prurito.

La tumoración que presenta en el lóbulo auricular derecho tiene forma irregular, muestra elevación y se percibe indurada a la palpación. Se localiza al lado de su última perforación auricular. Se le indica que se trata de una cicatriz queloide y que derivó de la formación excesiva de colágeno en el estrato córneo durante la reparación del tejido conectivo dérmico tras la perforación del lóbulo. Se trata de su primera perforación y estaba programada para la realización de tres perforaciones adicionales. Después de escuchar la información sobre la etiología del queloide, ella canceló sus citas

para perforación. Se le indica que no es posible hacer nada para retirar la cicatriz queloide, debido a que al hacerlo se requeriría otra incisión y esto desencadenaría la formación adicional de queloide. En los capítulos 60 y 61 se presentan más detalles acerca de la Srita. Ronde.

Estructura y función de la piel

60

Sheila Grossman

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL
- Estructuras cutáneas
  - *Epidermis*
  - *Membrana basal*
  - *Dermis*
  - *Tejido subcutáneo*
- Faneras
  - *Glándulas sudoríparas*
  - *Glándulas sebáceas*
  - *Pelo*
  - *Uñas*
- Funciones de la piel

MANIFESTACIONES DE LOS TRASTORNOS CUTÁNEOS
- Lesiones y exantemas
- Prurito
- Xerosis
- Variaciones cutáneas en personas con piel oscura

La piel, también denominada tegumento, es uno de los órganos más versátiles del organismo y le corresponde casi el 16% del peso corporal. Constituye la

interfase principal entre los órganos internos y el ambiente externo. El grosor de la piel puede variar desde menos de 1 mm hasta más de 5 mm[1]. Por ejemplo, el grosor epidérmico en el párpado se aproxima a 0,5 mm, en tanto el grosor en la planta del pie es de 1,5 mm[2]. Como primera línea de defensa del organismo, la piel se encuentra expuesta de manera continua a agentes ambientales con potencial dañino, lo que incluye la materia sólida, los líquidos, los gases, la luz solar y los microorganismos. Si bien puede macerarse, lacerarse, quemarse o infectarse, tiene propiedades notables que le permiten un ciclo continuo de exfoliación, cicatrización y regeneración celular.

Como cubierta externa del organismo, la piel puede revelar al exterior lo que ocurre dentro del organismo. Distintas patologías sistémicas se manifiestan a manera de trastornos cutáneos (p. ej., exantema malar relacionado con el lupus eritematoso sistémico, piel de bronce de la enfermedad de Addison e ictericia en la hepatopatía). Así, es importante reconocer que si bien las erupciones cutáneas muchas veces derivan de trastornos primarios de la piel, también pueden representar manifestaciones de algún trastorno sistémico.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los cambios que sufre el queratinocito desde su formación en la lámina basal hasta su llegada a la superficie externa de la piel.
- Describir las faneras siguientes y sus funciones: glándula sebácea, glándula ecrina, glándula apocrina, uñas y pelo.
- Caracterizar la piel en relación con sus funciones sensorial e inmunitaria.

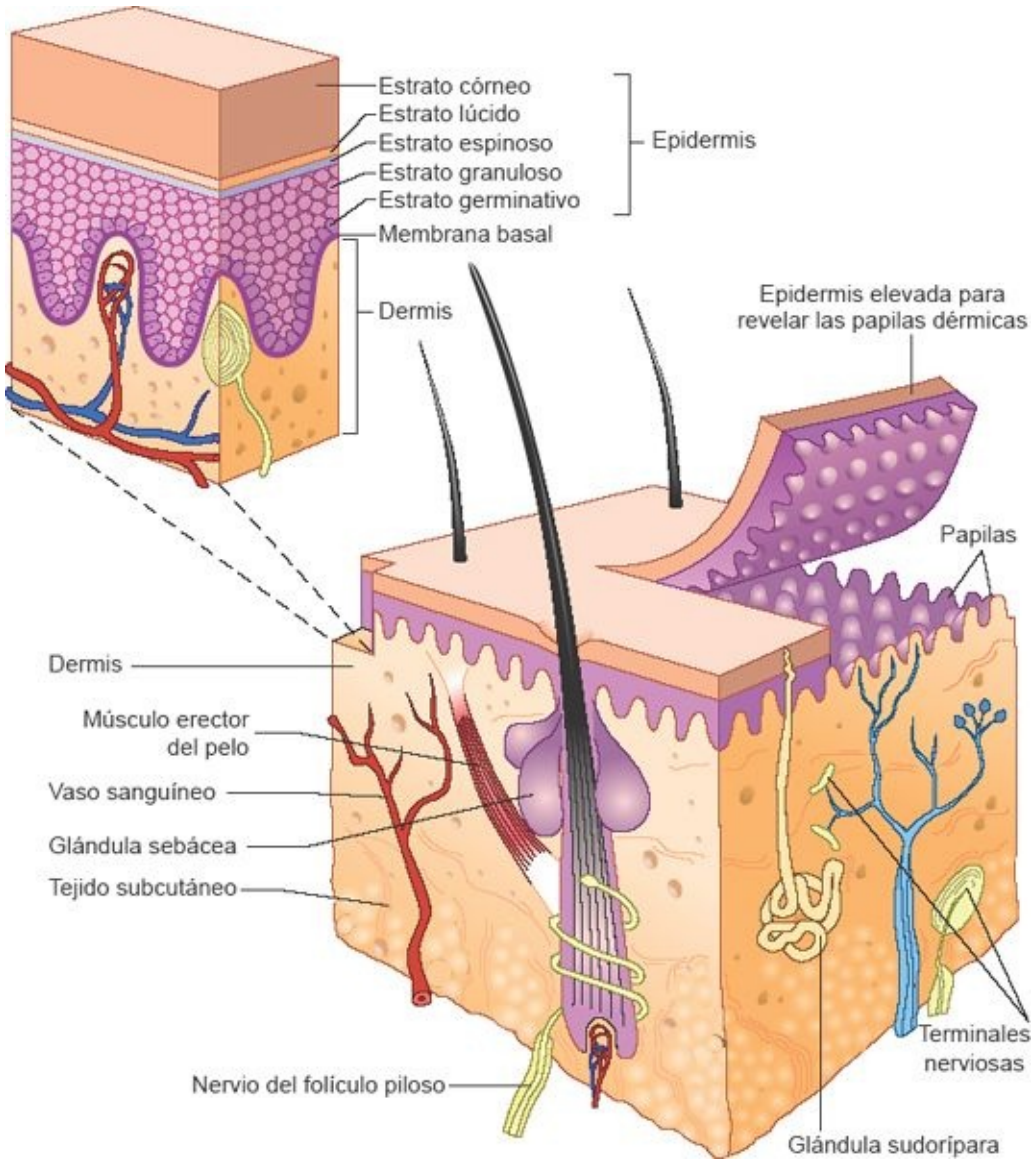


FIGURA 60-1 • Esquema tridimensional de la piel.

Estructuras cutáneas

Existen grandes variaciones en la estructura cutánea en distintas partes del organismo. Así, es difícil describir la «piel normal» a partir de una sola superficie del cuerpo. Las variaciones se relacionan con las propiedades de la piel, como el grosor de sus capas, la distribución de las glándulas sudoríparas, y el número y el tamaño de los folículos pilosos. Por ejemplo, la epidermis es más gruesa en las palmas de las manos y las plantas de los pies que en cualquier otro sitio del organismo. La dermis, por otra parte, alcanza su grosor máximo en la espalda, en tanto la capa de grasa subcutánea es más

gruesa en el abdomen y los glúteos. Los folículos pilosos tienen distribución densa en la piel cabelluda, las axilas y los genitales, pero son escasos en la cara interna de los brazos y en el abdomen. Las glándulas sudoríparas apocrinas se confinan a las axilas y a la región anogenital. De manera independiente a esto, ciertas propiedades estructurales de la piel se comparten en todas las regiones del organismo.

La piel está conformada por 3 capas:

1. Epidermis (capa externa).
2. Dermis (capa interna).
3. Capa de tejido adiposo subcutáneo.

La membrana basal separa a las 2 primeras capas. El tejido subcutáneo, una capa de tejido conectivo laxo y los tejidos grasos, une a la dermis con los tejidos subyacentes del cuerpo (figura 60-1).

PUNTOS CLAVE

ORGANIZACIÓN DE LAS ESTRUCTURAS CUTÁNEAS

- La epidermis, que es avascular, está compuesta por 4 o 5 capas de células de epitelio plano estratificado queratinizado, que se forman en la región más profunda de la epidermis y migran hacia la superficie cutánea para reemplazar a las células que se pierden durante la exfoliación normal de la piel.
- La membrana basal es una capa adherente que fija la epidermis a la dermis. Esta capa es la que se afecta durante la formación de ampollas.
- La dermis es una capa de tejido conectivo que separa a la epidermis de su capa subyacente de grasa subcutánea. Aloja los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas que suplen a la epidermis.

Epidermis

Las funciones de la piel dependen de las propiedades de su capa más externa, la epidermis. La epidermis cubre al cuerpo. Se encuentra especializada en ciertas áreas para constituir las distintas faneras cutáneas, entre las que se encuentran el pelo, las uñas y las estructuras glandulares[3]. Los queratinocitos de la

epidermis generan una proteína fibrosa denominada *queratina*, que es esencial para la función protectora de la piel. Además de los queratinocitos, la epidermis cuenta con otros 3 tipos de células que derivan de su capa basal: melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. Los melanocitos sintetizan un pigmento denominado *melanina*, responsable de conferir color a la piel, el bronceado y la protección contra la radiación ultravioleta. Las células de Merkel aportan información sensorial y las células de Langerhans vinculan a la epidermis con el sistema inmunitario. La epidermis contiene las aberturas de 2 tipos de glándulas: las glándulas sudoríparas, que producen secreciones acuosas, y las glándulas sebáceas, que forman una secreción oleosa denominada *sebo*.

Queratinocitos. El *queratinocito* es la célula principal en la epidermis, y comprende el 95% de las células de esta capa. La epidermis está compuesta por un epitelio plano estratificado queratinizado, que al observarse bajo el microscopio se reconoce conformado por 5 capas diferentes, o estratos, que representan la diferenciación progresiva o maduración de los queratinocitos:

1. Estrato germinativo, o capa basal.
2. Estrato espinoso.
3. Estrato granuloso.
4. Estrato lúcido.
5. Estrato córneo.

La capa más profunda, el *estrato germinativo* o *estrato basal*, está conformado por una sola capa de células basales que se unen a la lámina basal. Las células basales, que son cilíndricas, sufren mitosis para dar origen a queratinocitos nuevos, que se desplazan hacia la superficie cutánea para reemplazar a las células perdidas durante el proceso normal de exfoliación de la piel. A diferencia de otras capas de la epidermis, las células basales no migran hacia la superficie cutánea, sino que se mantienen estáticas en el estrato germinativo.

La siguiente capa, el *estrato espinoso*, está constituido por una progenie de la capa de células basales, que se desplaza hacia el exterior en dirección a la superficie cutánea. El estrato espinoso tiene entre 2 y 4 capas de grosor, y sus células se diferencian al tiempo que migran hacia el exterior. Puesto que desarrollan un aspecto espinoso que deriva de la interconexión de sus bordes celulares, las células en esta capa en muchas ocasiones se denominan *células espinosas*[1].

El *estrato granuloso* cuenta con sólo unas cuantas células de grosor (su

grosor varía entre 1 y 3 células)[1]. Está conformado por células granulosas, que son las células más diferenciadas de la piel viviente. Las células de esta capa son únicas en el sentido de que en ellas se verifican 2 funciones opuestas de manera simultánea. Mientras algunas células pierden citoplasma y estructuras nucleares, otras siguen sintetizando queratina.

El *estrato lúcido*, que se ubica en un punto superficial al estrato granuloso, es una capa delgada y transparente que se localiza de manera primordial en la piel gruesa, como en las palmas de las manos y las plantas de los pies[1]. Está constituido por células transicionales que retienen algunas de las funciones de las células de la piel viviente provenientes de las capas más profundas, pero en otros sentidos se asemejan a las células del estrato córneo.

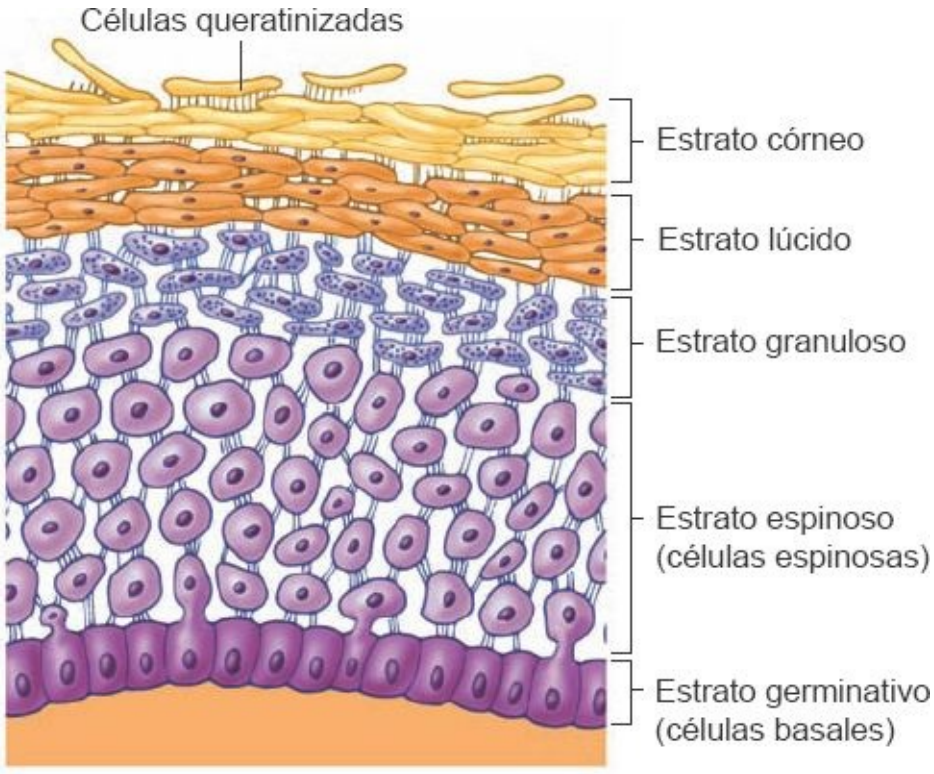


FIGURA 60-2 Células epidérmicas. Las células basales sufren mitosis, y dan origen a queratinocitos que modifican su tamaño y configuración al tiempo que se desplazan hacia el exterior, para reemplazar a las células que se pierden durante la exfoliación celular normal.

La capa superior o superficial, el *estrato córneo*, está constituido por células muertas y queratinizadas. Esta capa contiene la mayoría de las capas celulares y las células más grandes de la epidermis. Su grosor varía entre 15 capas en regiones como la cara, a 25 capas o más en los brazos. Algunas áreas especializadas, como las palmas de las manos o las plantas de los pies, cuentan

con 100 capas o más.

Los queratinocitos que se originan en la capa basal cambian de morfología al tiempo que son impulsados hacia la capa externa de la epidermis. Por ejemplo, en la capa basal el queratinocito es redondo. Al tiempo que alcanza el estrato espinoso, desarrolla lados numerosos. Se vuelve más plano en el estrato granuloso, y se aplana y elonga en el estrato córneo (figura 60-2). Los queratinocitos también cambian la estructura y la composición de su citoplasma al tiempo que son empujados hacia el exterior. Esta transformación de células viables en células muertas del estrato córneo se denomina *queratinización*. El tiempo de migración de un queratinocito desde la capa basal hasta el estrato córneo varía entre 20 y 30 días. La velocidad de formación de queratinocitos nuevos necesita ser congruente con la velocidad de desprendimiento de los queratinocitos viejos. Cuando estas velocidades no se encuentran equilibradas se presentan anomalías cutáneas.

El movimiento de los queratinocitos hasta la superficie de la piel se describe de mejor manera como aleatorio o no sincronizado. Los queratinocitos rebasan a otros queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans al tiempo que migran con un patrón que parece aleatorio. Sin embargo, las células se encuentran conectadas en puntos diminutos de fijación, denominados *desmosomas*. Los desmosomas son parches o placas localizados que mantienen a 2 células en unión estrecha. Son puntos terminales en las paredes celulares de los queratinocitos, constituidos por materiales fibrosos unidos en haces denominado *tonofilamentos*. Los desmosomas evitan que las células se desprendan y confieren cierta estructura a la piel mientras ésta se encuentra en movimiento constante. La capa basal aporta la estructura subyacente y la estabilidad a la epidermis.

Además de los desmosomas, existen otros 3 tipos de uniones celulares que unen a los queratinocitos: las uniones adherentes, las uniones en brecha y las uniones estrechas. Las *uniones adherentes* son estructuras especializadas que proveen conexiones mecánicas fuertes entre las células. Son responsables de la ad he ren cia entre las células, aportan comunicación en torno a la presencia de células vecinas y anclan a las células cutáneas. Las *uniones en brecha* son canales cilíndricos que permiten que iones y moléculas pequeñas pasen entre las células. Están compuestas por proteínas denominadas conexinas.

Los queratinocitos producen la queratina, una proteína compleja que conforma la superficie de la piel, y que también es la proteína estructural del pelo y las uñas. En alguna época se consideraron células pasivas mientras presentaban modificaciones morfológicas, los queratinocitos se reconocen

ahora como células con secreción activa que desempeñan un papel importante en la inmunobiología de la piel al comunicar y regular a las células de la respuesta inmunitaria, así como secretar citocinas y mediadores inflamatorios.

Melanocitos. Los *melanocitos* son células que sintetizan pigmento, diseminadas en la capa basal y responsables del color de la piel[1, 2]. Su función es la síntesis de gránulos de un pigmento denominado *melanina*, la sustancia que confiere el color a la piel. Existen 2 variedades principales de melanina: la *eumelanina* y la *feomelanina*. Los colores de la eumelanina son pardo y negro; la feomelanina varía entre amarilla a rojiza. El tipo de melanina que se sintetiza depende de la estimulación por hormonas o proteínas específicas, y de la unión de estas sustancias a receptores en el melanocítico. La eumelanina es la más abundante en el humano. La exposición a los rayos ultravioletas del sol incrementa la síntesis de eumelanina, lo que hace que la piel se broncee. La función principal de este tipo de melanina es proteger a la piel al absorber y diseminar los rayos ultravioleta lesivos, que se encuentran implicados en los cánceres cutáneos. Las concentraciones localizadas de eumelanina también son responsables de la formación de las efélides (pecas) y las molas (lunares).

La feomelanina, el pigmento amarillo a rojizo, se encuentra en todos los humanos. Se concentra en particular en los labios, los pezones, el glande del pene y la vagina. Además de encontrarse en la piel, se identifica en el pelo, en particular en el pelirrojo. Se ha sugerido que la razón por la cual las personas de piel clara son más susceptibles a los cánceres cutáneos pudiera derivar en la mayor fotorreactividad de la feomelanina, en comparación con la eumelanina.

La capacidad para sintetizar melanina depende de la habilidad de los melanocitos para producir una enzima denominada *tirosinasa*, que convierte al aminoácido tirosina en un precursor de la melanina. La carencia genética de esta enzima da origen a una condición clínica denominada *albinismo*. Las personas con este trastorno carecen de pigmentación en la piel, el pelo y el iris. La tirosinasa se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de los melanocitos, y luego se dirige hacia vesículas membranosas del aparato de Golgi denominadas *melanosomas*. La melanina se sintetiza de manera subsecuente en los melanosomas. Los melanocitos cuentan con procesos dendríticos largos rellenos de citoplasma, que contienen cúmulos de melanosomas y se extienden entre los queratinocitos. Si bien los melanocitos permanecen en la capa basal, los melanosomas se trasladan a los queratinocitos por medio de sus procesos dendríticos. La punta de la dendrita que contiene el melanosoma es rodeada por un queratinocito cercano, al que traslada la melanina (figura 60-3).

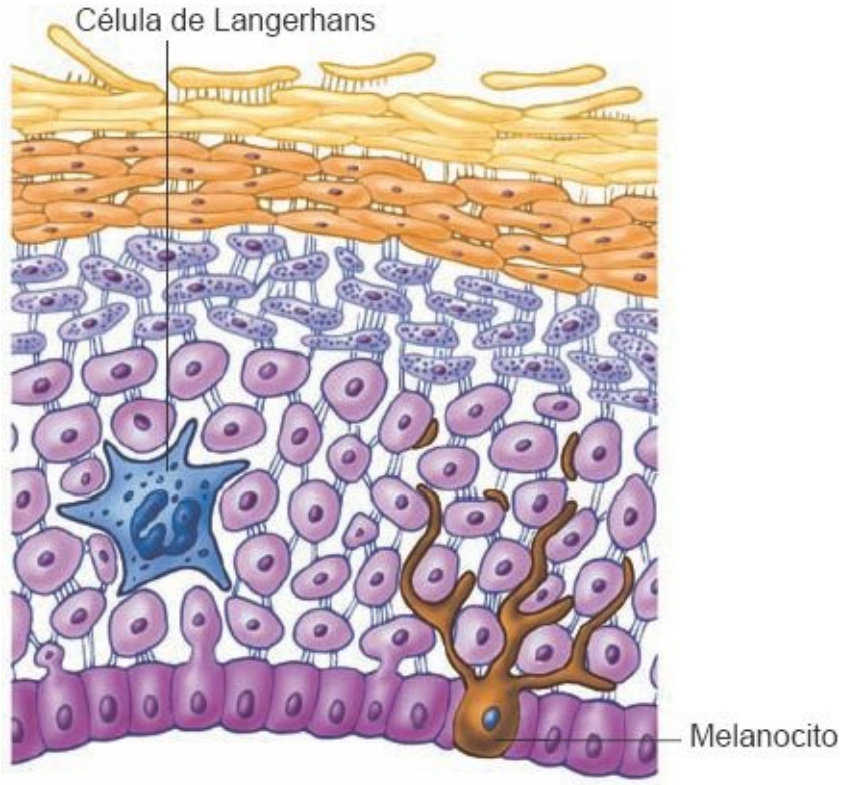


FIGURA 60-3 • Los melanocitos se ubican en la capa basal de la piel y sintetizan gránulos del pigmento de melanina que confiere a la piel su color; cuentan con extensiones similares a hilos que contienen citoplasma, utilizados para trasladar gránulos de pigmento a los queratinocitos.

La cantidad de melanina en los queratinocitos determina el color de la piel de la persona[2]. Los individuos con piel oscura y piel clara tienen casi el mismo número de melanocitos, pero la síntesis y el empacado del pigmento es distinto. En las personas con piel oscura se producen melanosomas más *grandes* que contienen melanina, y se trasladan de manera individual al queratinocito. En las personas con piel clara, se producen melanosomas *más pequeños*, y luego se empacan juntos en una membrana antes de ser trasladadas al queratinocito. Todas las personas, de mane ra independiente al color de la piel, cuentan con pocos melanocitos en la epidermis de las palmas de las manos o las plantas de los pies, o bien carecen de ellos. En las personas con piel clara, el número de melanocitos disminuye al avanzar la edad; la piel se vuelve más clara y es más susceptible al cáncer cutáneo cuando se expone a la luz ultravioleta. Sin embargo, los individuos con vitiligo, un problema cutáneo en que se destruyen los melanocitos, no son susceptibles a los cánceres cutáneos distintos al melanoma, mientras que las personas con albinismo sí lo son[4].

Células de Merkel. Las células de Merkel son células claras que se identifican en el estrato basal de la epidermis. Se conectan con otras células de la piel por medio de desmosomas. Cada célula de Merkel se encuentra conectada con una terminal nerviosa aferente, que constituye una estructura conocida como *disco de Merkel*. Son las células más escasas de la epidermis, y se encuentran en todo el organismo, no obstante son más abundantes en la capa basal de los dedos de las manos, los dedos de los pies, los labios y la cavidad oral, así como en la vaina más externa de los folículos pilosos (es decir, las regiones para el tacto). La función precisa de las células de Merkel no está bien definida, pero se piensa que son células neuroendocrinas (es decir, que liberan hormonas a la sangre en respuesta a estímulos neurales), y que su función es la de receptores sensoriales específicos de tacto con adaptación lenta que participan en la sensibilidad cutánea[1]. Las células de Merkel también pudieran estar involucradas en el apoyo metabólico a las neuronas que se asocian con ellas, el desarrollo neuronal y la regeneración tras la lesión, y la neurotransmisión de los nervios autonómicos, los vasos sanguíneos y las células inflamatorias.

Células de Langerhans. Las células de Langerhans se encuentran diseminadas en las capas suprabasales de la epidermis, entre los queratinocitos. Son menos numerosas (del 3% al 5% de las células epidérmicas) que los queratinocitos. Derivan de células precursoras que se originan en la médula ósea y repueblan de manera continua la epidermis. Al igual que los melanocitos, cuentan con una configuración dendrítica y un citoplasma claro. Su característica microscópica más distintiva son los *gránulos de Birbeck*, que se asemejan con frecuencia a raquetas de tenis[1].

Las células de Langerhans son células inmunitarias responsables de reconocer a los antígenos extraños dañinos para el organismo (figura 60-4). Como tales, las células de Langerhans desempeñan un papel importante en la defensa del cuerpo contra los antígenos extraños. Las células de Langerhans unen al antígeno a su superficie y lo procesan, y mientras portan el antígeno procesado migran de la epidermis hacia los vasos linfáticos y luego a los ganglios linfáticos regionales, donde se conocen como *células dendríticas*. En su proceso de migración por el sistema linfático, las células de Langerhans se convierten en células presentadoras de antígenos potentes[1]. Las células de Langerhans se encuentran inervadas por fibras nerviosas simpáticas, lo que pudiera explicar la razón por la cual el sistema inmunitario de la piel se altera cuando existe estrés. Un ejemplo de este fenómeno corresponde a las exacerbaciones del acné en personas que se encuentran bajo tensión. Las células de Langerhans y los queratinocitos sintetizan distintas citocinas que

estimulan la maduración de los linfocitos T que se localizan en la piel.

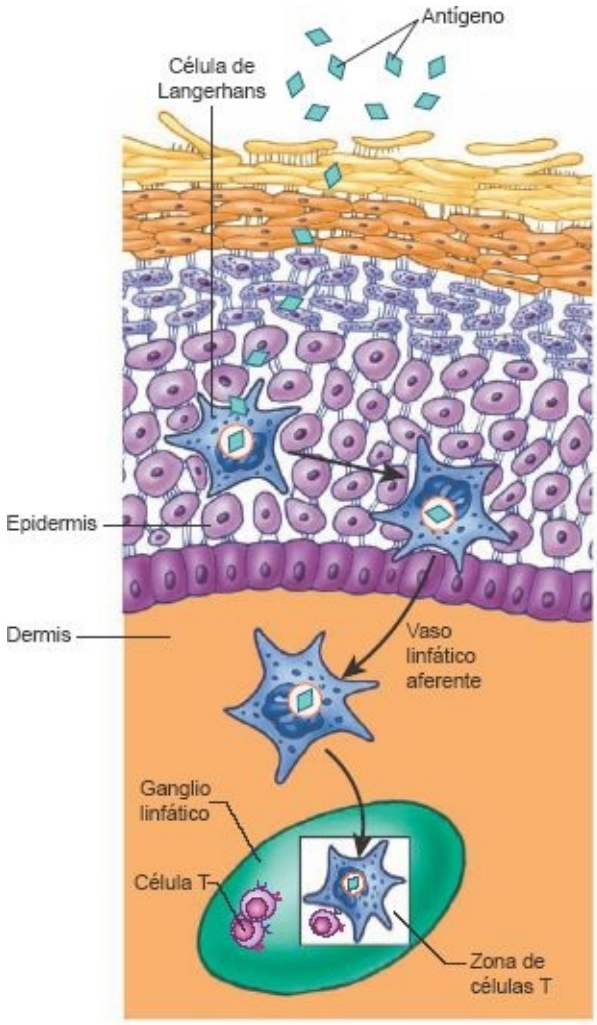


FIGURA 60-4 • Células de Langerhans.

Membrana basal

Los conceptos de *membrana basal* y *lámina basal* se utilizan muchas veces de manera intercambiable. Sin embargo, desde la perspectiva técnica la lámina basal es un componente de la membrana basal. La membrana basal es una capa de matrices intercelulares y extracelulares que sirve como interfase entre la dermis y la epidermis (figura 60-5). Separa al epitelio del tejido conectivo subyacente, lo ancla al tejido conectivo laxo que se encuentra bajo él y funge como un filtro selectivo para las moléculas que se desplazan entre las 2 capas. También es un sitio importante para el depósito de inmunoglobulinas y complemento en la enfermedad cutánea. La membrana basal se afecta en los trastornos cutáneos que generan la formación de bulas o ampollas[1].

La membrana basal está conformada por 3 zonas o capas distintas: la lámina lúcida, la lámina densa y la lámina fibrorreticula, todas las cuales contribuyen a la adherencia de las 2 capas de la piel. La *lámina lúcida* es una capa electrolúcida en que se ubican proteínas de adherencia. Está constituida por filamentos de anclaje finos y una glucoproteína de adhesión celular denominada *laminina*, que participa en la organización de las macromoléculas en la zona de la membrana basal y promueve la adherencia de las células a la matriz extracelular. La *lámina densa* contiene un adhesivo denominado *colágeno tipo IV*, así como laminina. Tiene relevancia en la fijación dermoepidérmica. En combinación, la lámina lúcida y la lámina densa constituyen lo que se conoce como *lámina basal*. La *lámina fibrorreticular* completa entonces la membrana basal. Esta capa contiene muchas microfibrillas de anclaje. Se trata de estructuras cortas y curvas que se insertan en la lámina densa y la parte externa de la dermis (dermis superficial), donde se conocen como *fibrillas de anclaje*. El colágeno tipo VII, otra sustancia adherente, se ha identificado en las fibrillas y en las placas de anclaje. Otro componente de la lámina fibrorreticular son los haces de fibras elásticas que se extienden hacia la dermis[3].

Los *hemidesmosomas* son similares a mitades de desmosomas tanto en estructura como en función. Se localizan justo en la membrana plasmática basal y constituyen el sitio de ubicación, o el origen de los tonofilamentos, que unen a la dermis y la epidermis (figura 60-5)[3]. Debido a que constituyen un vínculo continuo entre la red de filamentos intracelulares de queratina y la membrana basal extracelular, también participan en el reenvío de señales entre los sistemas cutáneos.

Dermis

La dermis es la capa de tejido conectivo que separa a la epidermis de la capa de tejido adiposo subcutáneo (figura 60-1). Da soporte a la epidermis y actúa como su fuente principal de nutrición. Las 2 capas de la dermis, la dermis papilar y la dermis reticular, están compuestas por células, fibras, sustancias de la matriz extracelular, nervios y vasos sanguíneos. El principal componente de la dermis es el colágeno, un grupo de proteínas fibrosas. El colágeno se encuentra inmerso en una sustancia de la matriz denominada ácido hialurónico.[3] Las fibras de colágeno se mantienen en disposición laxa en la dermis papilar, pero forman haces apretados en la dermis reticular.

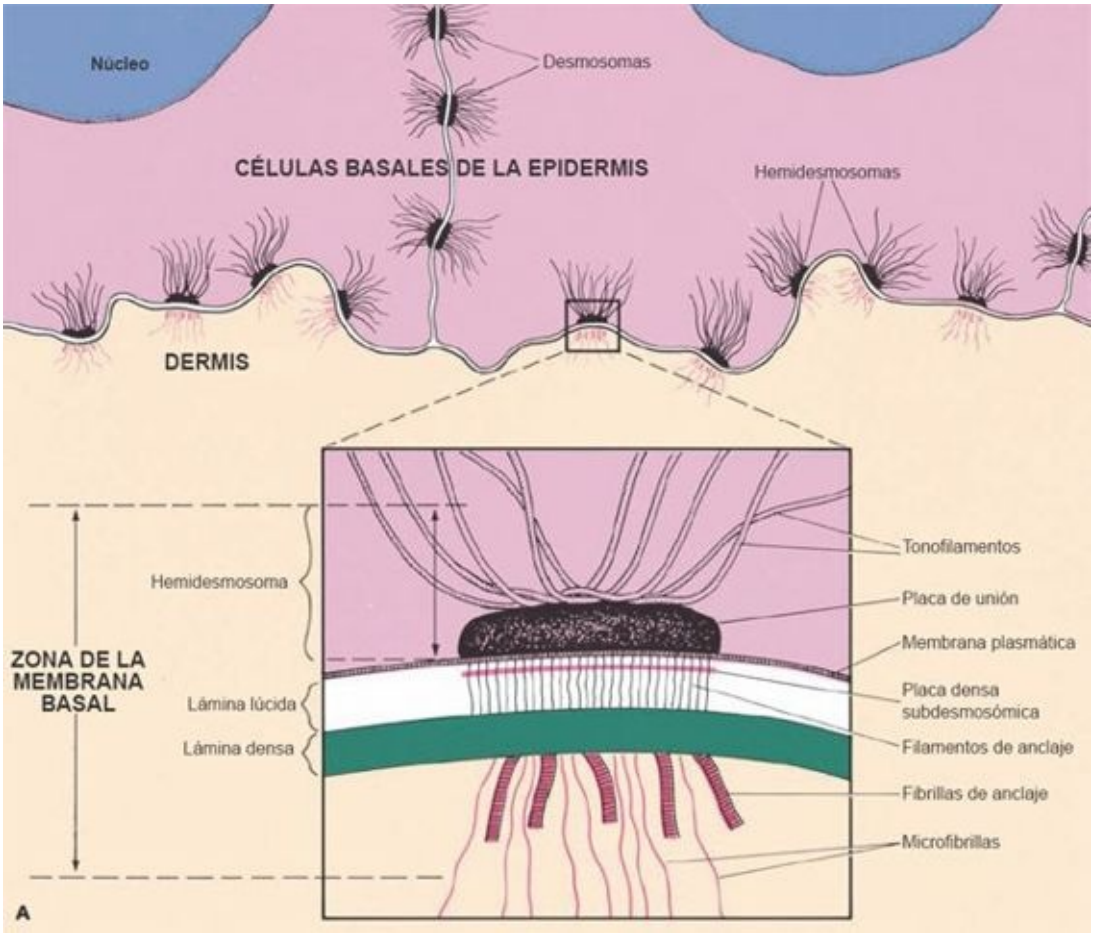


FIGURA 60-5 • Interfase dermoepidérmica y zona de la membrana basal. La interfase entre el epitelio y el mesénquima comprende la zona de la membrana basal. Esta estructura se sintetiza en su mayoría a partir de las células basales de la epidermis. Se trata del sitio de cambio en la mayor parte de los trastornos, desde los tonofilamentos y las placas de unión de las células basales hasta las microfibrillas y las fibrillas (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine (6ª ed., p. 1117). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las estructuras pilosas (cabello) y las glandulares se encuentran contenidas en esta capa y se extienden a través de la epidermis. En general, una dermis oscura es más compacta que una dermis clara y en consecuencia las personas con piel oscura desarrollan menos arrugas.

Dermis papilar. La *dermis papilar* (*pars papillaris*) es una capa delgada y superficial que se ubica en adyacencia a la epidermis. Está constituida por fibras de colágeno y sustancia de la matriz. Esta capa muestra una cubierta densa de proyecciones cónicas denominadas *papilas dérmicas* (figura 60-1). Las células basales de la epidermis se proyectan hacia la dermis papilar, para formar las *crestas reticulares*. Desde la perspectiva microscópica, la unión entre la epidermis y la dermis tiene el aspecto de crestas y valles ondulantes. Se

piensa que la estructura densa de las papilas dérmicas sirve para minimizar la separación entre la dermis y la epidermis. Las papilas dérmicas contienen capilares, arteriolas terminales y vénulas que nutren a las capas epidérmicas de la piel. Esta capa de la dermis tiene gran vascularidad. Los vasos linfáticos y el tejido nervioso también se encuentran en esta capa.

Dermis reticular. La *dermis reticular* (*pars reticularis*) es el área más gruesa de la dermis y constituye el grueso de la capa dérmica. Se trata de la capa resistente de las pieles de los animales, a partir de la cual se obtiene el cuero. La dermis reticular se caracteriza por una red compleja formada por haces de colágeno tridimensionales interconectados con fibras elásticas grandes y sustancia de la matriz, un gel viscoso rico en mucopolisacáridos. Las fibras de colágeno se encuentran orientadas en paralelo a la superficie corporal en cualquier región. Los haces de colágeno pueden estar organizados en sentido longitudinal, como en el abdomen, o formando cúmulos redondos, como en los talones. La dirección de las incisiones quirúrgicas con frecuencia se determina a partir de este patrón organizativo.

Células inmunitarias. La dermis reticular se ha sometido a muchos estudios en el transcurso del tiempo. Se consideró en alguna época que estaba compuesta de manera primordial por fibroblastos, en la actualidad se piensa que las células principales de esta capa son las células dendríticas, denominadas *dendrocitos dérmicos*. Los dendrocitos dérmicos son células con forma de huso que tienen propiedades tanto fagocíticas como dendríticas. Se supone que cuentan con funciones de presentación de antígenos y desempeñan un papel importante en la inmunobiología de la dermis. Además, es posible que los dendrocitos dérmicos sean capaces ya sea de iniciar o de responder a los sucesos inmunitarios que tienen lugar en la epidermis. También se piensa que los dendrocitos dérmicos participan en procesos como la cicatrización de las heridas, la coagulación sanguínea y la inflamación.

Entre las células inmunitarias que se encuentran en la dermis puede mencionarse a macrófagos, células T, células cebadas y fibroblastos. Los macrófagos dérmicos pueden presentar antígenos a las células T en la dermis. La mayor parte de estas células T corresponde a células T activadas o de memoria. Las respuestas de las células T a los antígenos asociados a los macrófagos o al endotelio en la dermis quizá sean más importantes para la generación de una respuesta inmunitaria ante un reto antigénico en personas con exposición previa que para desencade nar una respuesta contra un antígeno nuevo. El tipo principal de respuesta inmunitaria mediada por células T en la

piel es la hipersensibilidad de tipo tardío.

Las células cebadas, que juegan un papel prominente en la hipersensibilidad inmediata mediada por inmunoglobulina E, también están presentes en la dermis. Estas células tienen una ubicación estratégica en las interfases del organismo, como la piel y las membranas mucosas, y se piensa que interactúan con antígenos que entran en contacto con la piel.

Vasos sanguíneos. Los vasos arteriales que nutren a la piel integran 2 plexos (es decir, acumulaciones de vasos sanguíneos), uno de los cuales se ubica entre la dermis y el tejido subcutáneo, y otro entre las capas papilar y reticular de la dermis. El color rosado de la piel deriva ante todo de la sangre que pasa por los vasos de este último plexo. El flujo capilar que deriva de los vasos de este plexo también alcanza y nutre a la epidermis suprayacente mediante difusión. La sangre sale de la piel por venas pequeñas que acompañan a las arterias subcutáneas. El sistema linfático de la piel, que ayuda a combatir ciertas infecciones cutáneas, también se encuentra limitado a la dermis.

La piel tiene una provisión rica de anastomosis arteriovenosas en que la sangre fluye en forma directa entre una arteria y una vena, para evitar el paso por la circulación capilar. Estas anastomosis son importantes para la regulación de la temperatura. Pueden abrirse y permitir que la sangre fluya por los vasos cutáneos cuando existe necesidad de disipar el calor corporal, y cerrarse, para conservar el calor corporal si la temperatura ambiental es fría.

Inervación. La inervación de la piel es compleja. La piel, con sus estructuras accesorias, sirve como un órgano para la recepción de información sensorial a partir del ambiente. La dermis tiene una provisión adecuada de neuronas sensoriales y también de fibras que inervan a los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y los músculos erectores del pelo. Los músculos erectores del pelo conectan a la dermis con los folículos pilosos[1].

Los receptores para el tacto, la presión, el calor, el frío y el dolor tienen una distribución amplia en la piel. La capa papilar de la dermis se encuentra provista con terminaciones nerviosas libres que sirven como nociceptores (es decir, receptores de dolor) y termorreceptores. La dermis también contiene receptores encapsulados sensibles a la presión, que detectan la presión y el tacto. Los más grandes de éstos son los *corpúsculos de Pacini*, que tienen una distribución amplia en la dermis y el tejido subcutáneo. Las terminales nerviosas aferentes del corpúsculo de Pacini se encuentran circundadas por capas concéntricas de células de Schwann modificadas, de tal manera que se asemejan a una cebolla en el corte transversal. Los corpúsculos de Pacini son

responsables de detectar los cambios gruesos de presión y las vibraciones. La presión hace que el corpúsculo de Pacini modifique su configuración, con lo que desencadena impulsos nerviosos. Los corpúsculos de Pacini son adaptativos, y responden más a los cambios que a la presión o la vibración sostenidas.

En las superficies palmares de los dedos de las manos y las manos, así como en las superficies plantares de los pies, se identifican terminales nerviosas encapsuladas planas que se denominan *corpúsculos de Meissner* y que actúan como receptores del tacto[1]. Se concentran en las puntas de los dedos de las manos, las palmas, las plantas, los labios, la lengua, la cara y los genitales. Son cápsulas ovoides gruesas y laminadas, cada una de las cuales contiene hasta 6 terminales nerviosas. Cuando el corpúsculo se deforma por la acción de la presión, las terminales nerviosas se estimulan y envía señales al área somatosensorial de la corteza ce rebral, con lo que informan a la persona en torno a la localización y la fuerza del estímulo. Se adaptan con rapidez y no reaccionan a la estimulación sostenida e invariable.

La dermis profunda está provista por mecanorreceptores pequeños y ovalados llamados corpúsculos de Ruffini. Los *corpúsculos de Ruffini* se ubican en el tejido subcutáneo de la piel con vello o glabra. Varias terminales nerviosas expandidas se ramifican a partir de una fibra aferente mielinizada única[1]. Son receptores de adaptación lenta, y responden a la presión intensa y a la movilización articular. También se piensa que detectan el frío.

La mayor parte de los vasos sanguíneos de la piel se encuentra bajo el control del sistema nervioso simpático. Las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras colinérgicas, pero son controladas por el sistema nervioso simpático. De igual forma, el sistema nervioso simpático controla a los músculos erectores del pelo (pilomotores), que levantan el pelo de la piel. La contracción de estos músculos tiende a generar elevaciones de la piel similares a pápulas, lo que produce la «carne de gallina»[1].

Tejido subcutáneo

La capa de tejido subcutáneo es la tercera capa de la piel, y está constituida ante todo por adipocitos y tejidos conectivos que proveen soporte a las estructuras vasculares y neurales que llegan a las capas más externas de la piel. Existe controversia en torno a si la capa de tejido subcutáneo en realidad pertenece a la piel. Puesto que las glándulas exocrinas y los folículos pilosos profundos se extienden hasta esta capa y varios trastornos cutáneos afectan al tejido subcutáneo, éste puede considerarse parte de la piel.

La capa subcutánea puede tener niveles diversos de grosor, lo que depende de su ubicación. La fascia puede ser más delgada sobre una prominencia ósea, y más gruesa al cubrir otros órganos. Por ende, si existe una pérdida de continuidad de la piel, que tiene más probabilidad de presentarse sobre una prominencia ósea y se desarrolla infección en el tejido subcutáneo, los macrófagos proliferaran para combatir a los agentes infecciosos[1, 3]. De ahí que la capa subcutánea contribuya a la función inmunitaria de la piel.

Faneras

La piel alberga distintos apéndices, lo que incluye a las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas, el pelo y las uñas. La distribución y las funciones de las faneras son variables.

Glándulas sudoríparas

Existen 2 tipos de glándulas sudoríparas: ecrinas y apocrinas. Las *glándulas sudoríparas ecrinas* son estructuras tubulares simples que se originan en la dermis y se abren de manera directa en la superficie cutánea. Son numerosas (varios millones), varían en densidad y se ubican sobre toda la superficie corporal, excepto en los labios y en parte de los genitales externos[1]. Su propósito es transportar el sudor hasta la superficie externa de la piel para regular la temperatura corporal. Las *glándulas sudoríparas apocrinas* son menos abundantes que las ecrinas. Son de mayor tamaño y se alojan en un sitio profundo de la capa dérmica. Se abren en un folículo piloso, incluso si pudiera no existir el pelo, y se identifican más que nada en las axilas y la región inguinal. La diferencia principal entre estas glándulas y las glándulas ecrinas es que las glándulas apocrinas secretan una sustancia oleosa. En los animales, las secreciones apocrinas dan origen a olores distintivos que permiten a los animales reconocer la presencia de otros. En el humano, las secreciones apocrinas son estériles hasta que se mezclan con las bacterias de la superficie cutánea. Entonces producen lo que se conoce como «aroma corporal».

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas se ubican sobretodo en la superficie cutánea, excepto en las palmas, las plantas y los lados de los pies. Forman parte de la *unidad pilosebácea*. Secretan una mezcla de lípidos, que incluye triglicéridos, colesterol y cera. Esta mezcla se denomina *sebo*, y lubrica el pelo y la piel[1]. El

sebo no es lo mismo que la película lipídica superficial. El sebo impide la evaporación inapropiada de la humedad del estrato córneo cuando existe clima frío y ayuda a conservar el calor corporal. El control de la producción de sebo se encuentra bajo la influencia genética y hormonal. Las glándulas sebáceas son relativamente pequeñas e inactivas hasta que el individuo se aproxima a la etapa de la adolescencia. Entonces, las glándulas crecen, estimuladas por el incremento de las hormonas sexuales. El tamaño de la glándula tiene influencia directa sobre la cantidad de sebo que se produce, y la concentración de andrógenos influye sobre el tamaño de la glándula. Las glándulas sebáceas son las estructuras que se inflaman en el acné.

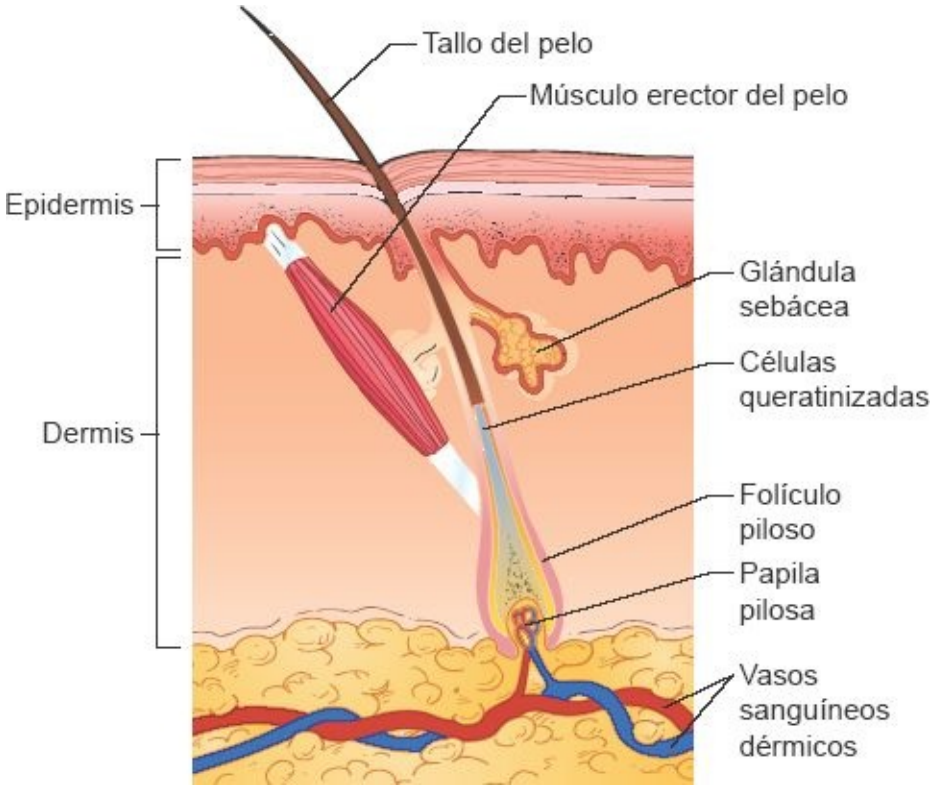


FIGURA 60-6 • Partes de un folículo piloso.

Pelo

El pelo es una estructura que se origina a partir de los folículos pilosos en la dermis. Casi todos los folículos pilosos se asocian a glándulas sebáceas, y estas estructuras se combinan para constituir la unidad pilosebácea. La estructura completa del pelo está conformada por el folículo piloso, la glándula sebácea, el músculo piloso (erector del pelo) y, en algunos casos, la glándula apocrina (figura 60-6). El pelo es una estructura queratinizada que es

impulsada hacia arriba a partir del folículo piloso. El crecimiento del pelo se centra en el bulbo (es decir, la base) del folículo piloso, y el pelo sufre cambios al tiempo que se le impulsa hacia el exterior. El pelo pasa por 3 fases cíclicas que se identifican como anágena (la fase de crecimiento), catágena (la fase de atrofia) y telógena (la fase de reposo, o sin crecimiento). Al igual que la mayor parte de los animales, los humanos pierden el pelo en forma cíclica. Sin embargo, los folículos pilosos humanos trabajan de manera independiente, por lo que a diferencia de la mayor parte de los animales, la caída del pelo del humano es asincrónica.

Una red vascular ubicada en el bulbo folicular nutre y mantiene al folículo piloso. Los melanocitos en el bulbo trasladan melanosomas a las células de la matriz del bulbo, en gran medida de la misma manera en que ocurre en la piel, por lo que son responsables del color del pelo. En similitud a la piel, se identifican melanosomas grandes en el pelo de las personas con piel más oscura. En las personas con piel clara se encuentran melanosomas confluentes y encapsulados. El pelo rojo cuenta con melanosomas esféricos, en tanto el pelo gris deriva de la disminución del número de melanocitos productores de melanosomas. El músculo erector del pelo, que se ubica bajo la glándula sebácea, cumple una función termorreguladora al contraerse para generar elevaciones papulares, con lo que reduce el área de superficie cutánea disponible para la disipación del calor corporal.

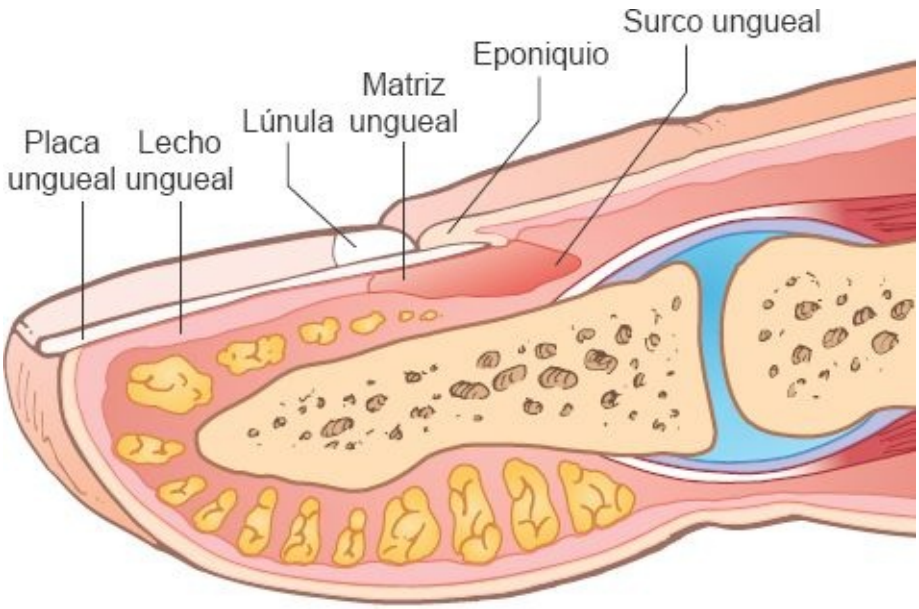


FIGURA 60-7 • Partes de una uña de la mano.

Uñas

Las uñas son placas queratinizadas induradas, llamadas *uñas y uñas de los pies*, que protegen a los dedos de las manos y los pies, y aumentan la destreza. Las uñas crecen a partir de una muesca transversa y curva denominada *surco ungueal*. El piso de esta muesca, que se conoce como *matriz ungueal*, es la región germinal de la placa ungueal (figura 60-7). La epidermis subyacente, adherida a la placa ungueal, se conoce como *lecho ungueal*. Al igual que el pelo, las uñas son el producto terminal de las células muertas de la matriz, que son impulsadas hacia fuera a partir de la matriz ungueal. A diferencia del pelo, las uñas crecen en forma continua y no cíclica, a menos que presenten daño permanente o enfermedad. El epitelio del pliegue que circunda la uña está conformado por las capas cutáneas usuales. El estrato córneo conforma el *eponiquio* o cutícula. La casi transparente placa ungueal constituye una ventana útil para apreciar la cantidad de oxígeno de la sangre, al revelar una imagen del color de la sangre en los vasos dérmicos. Los cambios o las anomalías de las uñas también pueden servir para facilitar el diagnóstico de las enfermedades cutáneas o sistémicas.

Funciones de la piel

La piel y sus faneras integran un órgano complejo con muchos tipos de células. La diversidad de los tipos celulares y su capacidad para actuar en conjunto determina distintas alternativas para proteger a una persona de los elementos del ambiente externo. Los microorganismos hallan casi imposible penetrar la piel desde el exterior y la pérdida de agua se limita a partir del interior. La superficie cutánea está cubierta por una película lipídica delgada que contiene ácidos grasos bactericidas que protegen contra el ingreso de microorganismos lesivos, y alberga una flora constante de cepas más bien inocuas de microorganismos que protegen contra otras cepas más virulentas. La piel también desempeña un papel importante en la regulación inmunitaria gracias a la participación de los tejidos linfoides asociados a ella, lo que incluye a las células de Langerhans, las células cebadas y los linfocitos. Las células de Langerhans, las células presentadoras de antígenos de la epidermis, no sólo protegen contra patógenos dañinos, sino desempeñan un papel importante en el desarrollo de las condiciones cutáneas alérgicas. Al tiempo que el antígeno se fagocita, se presenta en la superficie de las células de Langerhans y la célula se desplaza hacia el ganglio linfático regional, donde interactúa con los linfocitos T^1.

PUNTOS CLAVE

FUNCIONES DE LA PIEL

- La piel impide que los líquidos corporales salgan del organismo, protege al cuerpo de agentes ambientales con potencial lesivo y funge como un área para el intercambio del calor. Además, las células del sistema inmunitario de la piel confieren pro tección contra los microorganismos invasores.
- Los receptores de la piel reenvían las sensaciones de tacto, presión, temperatura y dolor hacia el sistema nervioso central, para su localización y discriminación.

La piel ejecuta varias otras funciones vitales, lo que incluye la función somatosensorial, la regulación de la temperatura y la síntesis de la vitamina D. La piel tiene una inervación rica en receptores de do lor, temperatura y tacto. Los receptores cutáneos reenvían información sobre las distintas cualidades del tacto, como la pre sión, la calidad cortante, roma y placentera, hacia el sistema ner vioso central, para su localización y discriminación fina. La mayor parte del calor que se produce en el organismo se genera en los órganos profundos, como el hígado, el corazón y los músculos esque léticos, y luego se traslada hacia la piel, donde se libera hacia el ambiente circundante. La velocidad a la cual se disipa el calor a partir del organismo depende de la constricción o la dilatación de las arteriolas que llevan la sangre hacia la piel, y por la evaporación de la humedad y el sudor a partir de la superficie cutánea. La piel también actúa como un órgano endocrino, en la que el 7-deshidrocolesterol, una sustancia que de ordinario se identifica en las células epidérmicas, se convierte en colecalciferol (una forma inactiva de la vitamina D) por la acción de los rayos ultravioleta del sol. La piel se está reconociendo cada vez más como un sistema complejo y dinámico que tiene interacciones neuroendocrinas, inmunitarias y cutáneas.

EN RESUMEN

La piel es principalmente un órgano para protección. Es el órgano más grande del cuerpo y forma la barrera principal entre los órganos internos y el ambiente exterior. La piel tiene una inervación rica, con receptores para dolor, temperatura y tacto. Sintetiza la vitamina D y juega un papel esencial en el equilibrio de los líquidos y los electrolitos. Contribuye al metabolismo de la glucosa por efecto de sus reservas de glucógeno.

La piel está compuesta por 2 capas, la epidermis y la dermis, a las que separa una membrana basal. Una capa de tejido subcutáneo une a la dermis con los órganos y los tejidos subyacentes del organismo. La epidermis, la capa más externa de la piel, contiene entre 4 y 5 capas o estratos. Las células principales de la epidermis son los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. El estrato germinativo, o capa basal, es la fuente de las células que pertenecen a las 5 capas de la epidermis. Los queratinocitos, que son las

células principales de la epidermis, se transforman de queratinocitos viables en queratina muerta al tiempo que se desplazan desde la capa más interna de la epidermis (es decir, el estrato germinativo) hasta la capa más externa (es decir, el estrato córneo). Los melanocitos son células que sintetizan pigmento y confieren a la piel su color. La dermis provee soporte a la epidermis, a la vez que nutre, y origina los vasos sanguíneos, los nervios y las faneras (es de cir, folículos pilosos, glándulas sebáceas, uñas y glándulas sudoríparas). Los receptores sensoriales para tacto, presión, calor, frío y dolor tienen distribución amplia en la dermis. La piel sirve como una primera línea de defensa contra los microorganismos y otros agentes lesivos. La epidermis contiene células de Langerhans, que procesan antígenos extraños para presentarlos a las células T, en tanto la epidermis contiene macrófagos, células T, células cebadas y

fibroblastos, todos los cuales contribuyen a las defensas inmunitarias del organismo.



MANIFESTACIONES DE LOS TRASTORNOS CUTÁNEOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los siguientes exantemas y lesiones cutáneas: mácula, parche, pápula, placa, nódulo, tumor, roncha, vesícula, bula y pústula.
- Citar 2 explicaciones fisiológicas para el prurito.
- Describir las causas y el tratamiento de la xerosis.

No existen 2 trastornos cutáneos que tengan un aspecto idéntico, ni son generados de manera necesaria por un mismo agente. El prurito excesivo, la infección o los efectos del autotratamiento pueden influir en mayor medida sobre el aspecto de muchos trastornos cutáneos. El color de la piel puede influir también sobre su aspecto. De manera independiente a esto, la mayor parte de los trastornos cutáneos tiene algunas características comunes que pueden utilizarse para describirlos. Esta sección del capítulo analiza las lesiones y los exantemas, la sequedad cutánea, el prurito, los trastornos cutáneos debidos a fuerzas mecánicas y las variaciones en la piel oscura.

Lesiones y exantemas

Los *exantemas* son erupciones temporales en la piel, como las que se relacionan con las enfermedades propias de la niñez, el calor, la irritación que produce el pañal o las reacciones inducidas por fármacos. El término *lesión* hace referencia a una pérdida traumática o patológica de la continuidad, la estructura o la función normales del tejido. Con frecuencia se hace referencia a los componentes del exantema como *lesiones*. Los exantemas y las lesiones pueden variar en tamaño, desde una fracción de milímetro (p. ej., las manchas puntiformes que generan las petequias) hasta muchos centímetros (p. ej., las úlceras por presión). Pueden ser hipocrómicas (blancas), eritematosas

(enrojecidas), hemorrágicas o purpúricas (que contienen sangre) o pigmentadas (hipercrómicas o que tienen color). El frotamiento y el rascado de repetición pueden dar origen a la liquenificación (piel engrosada, similar al cuero y áspera, que se caracteriza por marcas prominentes) o a la excoriación (área cruenta y denudada que se genera por la ruptura de la epidermis). Las lesiones cutáneas pueden presentarse como lesiones primarias que derivan de una piel antes normal, o desarrollarse como lesiones secundarias que se producen por otras afecciones patológicas. La tabla 60-1 ilustra distintos tipos de lesiones cutáneas.

Una *ampolla* es una vesícula o pápula llena de fluido. Las ampollas de origen mecánico se deben a la fricción por el frotamiento repetido sobre un área única de la piel. Las ampollas por fricción se desarrollan la mayoría de las veces en las superficies palmares y plantares en manos y pies, donde la piel se expone de manera constante a traumatismos mecánicos, como los debidos a los zapatos y a instrumentos y dispositivos caseros. Las ampollas también se desarrollan en los trastornos bulosos cutáneos o por quemaduras. Desde la perspectiva histológica, existe degeneración de las células epidérmicas e interrupción de las uniones intercelulares, lo que hace que las capas de la piel se separen. La consecuencia es la acumulación de líquido y el desarrollo de una bula visible en la superficie cutánea. Es posible utilizar vendas y gasa para proteger las ampollas por fricción y prevenir la irritación y el frotamiento adicionales. La ruptura de la piel de una ampolla para extraer el fluido que contiene no es recomendable debido a que conlleva un riesgo de infección secundaria.

Un *callo* es una placa hiperqueratósica de la piel que se forma por la presión o la fricción crónica. Representa la hiperplasia de las células queratinizadas muertas que constituyen la capa cornificada o córnea de la piel. Una cohesión mayor entre las células da origen a la hiperqueratosis y a la disminución de la exfoliación de la piel. Un callo puede lijarse, pero existe probabilidad de que reincida si la presión persiste en esa misma área.

Los *helomas* (cuernos o cornificaciones) son engrosamientos pequeños y bien circunscritos de la piel, con forma cónica. Suelen aparecer en los dedos de los pies por el frotamiento o por un calzado mal ajustado. El heloma puede ser duro (*heloma durum*), con un núcleo central duro y cornificado, o blando (*heloma molle*), como los que se identifican con frecuencia entre los dedos de los pies. Pueden aparecer en las manos como un riesgo ocupacional. El tejido indurado en el centro del heloma tiene un aspecto similar al de un embudo con un borde superior ancho y una base puntiforme, de ahí la denominación «cornificación». Los helomas de los pies pueden ser dolorosos, en tanto los de

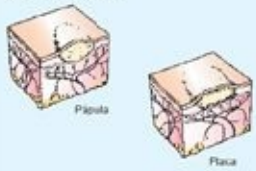
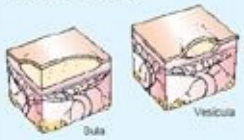
las manos pueden ser asintomáticos. Los helomas pueden cortarse o retirarse por medios quirúrgicos, pero pueden reincidir si el estímulo causal no se elimina.

Prurito

El prurito, o sensación de comezón, es un síntoma frecuente entre los trastornos cutáneos. El prurito puede ser leve o intenso. En algunas personas la condición puede ser tan intensa que interrumpa el sueño y comprometa la calidad de vida en general. Si bien el prurito coincide con frecuencia con otros trastornos cutáneos, también puede aportar una clave valiosa para el diagnóstico de trastornos internos, como la nefropatía crónica, la diabetes o la enfermedad biliar.

A pesar del hecho de que la mayor parte de los trastornos cutáneos se manifiesta con prurito, se sabe muy poco acerca de este síntoma. Suele aceptarse que el prurito es una sensación que se origina a partir de terminales nerviosas libres en la piel, que es transmitida por fibras nerviosas tipo C mielinizadas y delgadas hasta el cuerno dorsal de la médula espinal, y luego se reenvía a la corteza somatosensorial por el tracto espinotalámico. Hasta fecha reciente se consideraba que el dolor y el prurito viajaban por las mismas vías nerviosas y que el prurito era una respuesta de dolor de bajo grado. Por medio de registros micrográficos se demostró que existen vías neurales específicas para el prurito en el tracto espinotalámico y el sistema nervioso central, que procesan los estímulos periféricos de prurito[5]. Al paso de los años, la evidencia ha respaldado este hallazgo. Por ejemplo, se ha demostrado que el prurito y el dolor son antagónicos, el dolor y la inflamación periférica suprimen el prurito, en tanto los opioides con frecuencia lo desencadenan. Por otra parte, el prurito induce rascado, no obstante el dolor genera retiro, y es posible percibir en forma simultánea prurito y dolor. Por último, la creencia de que existan receptores polimodales de dolor-prurito puede descartarse gracias al conocimiento de que el masaje o el frotamiento de la piel, que son sensaciones que se conducen a través de fibras distintas a las del prurito, con frecuencia dan origen a la sensación de prurito. En otras palabras, si bien el frotamiento de un área dolorosa tiende a disminuir las sensaciones de dolor, aumenta la sensación de prurito.

TABLA 60-1 LESIONES CUTÁNEAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

LESIÓN	DESCRIPCIÓN	EJEMPLOS
Lesiones primarias		
MÁCULA, PARCHE 	Cambio del color cutáneo sin elevación, no palpable (el color puede ser pardo, blanco, bronceado, violeta, rojo) • *Mácula*: <1 cm, borde circunscrito • *Parche*: >1 cm, puede tener borde irregular	Efélides, nevos planos, petequias, rubéola, vitiligo, manchas en vino de Oporto, equimosis
PÁPULA, PLACA 	Masa sólida elevada y palpable, con borde circunscrito La placa puede corresponder pápulas coalescentes • *Pápula*: <0,5 cm • *Placa*: >0,5 cm	*Pápulas*: nevos elevados, verrugas, liquen plano *Placas*: psoriasis, queratosis actínica
NÓDULO, TUMOR 	Masa sólida palpable y elevada que se extiende hasta un plano más profundo en la dermis que la pápula • *Nódulo*: 0,5 cm a 2 cm; circunscrito • *Tumor*: >1 cm a 2 cm; los tumores no siempre tienen bordes bien delimitados	*Nódulos*: lipoma, carcinoma de células escamosas, inyección con absorción insuficiente, dermatofibroma *Tumores*: lipoma grande, carcinoma
VESÍCULA, BULA 	Masa palpable elevada y circunscrita que contiene fluido seroso • *Vesícula*: <0,5 cm • *Bula*: >0,5 cm	*Vesículas*: herpes simple/zóster, varicela, hiedra venenosa, quemadura de segundo grado (flictena) *Bula*: pénfigo, dermatitis por contacto, ampollas grandes por quemadura, hiedra venenosa, impétigo bulboso
RONCHA 	Masa elevada con bordes transitorios; con frecuencia irregular; tamaño y color variables Se forma por el desplazamiento de líquido seroso hacia el interior de la dermis; no contiene líquido libre en una cavidad (como en el caso de una vesícula)	Urticaria (ronchas), mordeduras de insectos
PÚSTULA 	Vesícula o bula ocupada por pus	Acné, impétigo, forúnculos, carbuncles

QUISTE  Quiste	Masa encapsulada ocupada por líquido o semisólida, que se ubica en el tejido subcutáneo la dermis	Quiste sebáceo, quistes epidermoides
Lesiones secundarias		
EROSIONES  Erosión	Pérdida de la epidermis superficial que no se extiende hacia la dermis; área deprimida, húmeda	Vesículas decapitadas, marcas de rascado
ÚLCERA  Úlcera	Pérdida de la piel que se extiende más allá de la epidermis; pérdida de tejido necrótico; son posibles la hemorragia y la cicatrización	Úlcera por estasia de la insuficiencia venosa, úlcera por presión
FISURA  Fisura	Agrietamiento lineal de la piel que puede extenderse hasta la dermis	Labios o manos agrietados, pie de atleta
DESCAMACIÓN  Escamas	Escamas formadas por el epitelio descamado y muerto que pueden adherirse a la superficie cutánea; color variable (plateadas, blancas); grosor variable (gruesa, delgada)	Caspa, psoriasis, xerosis, pitiriasis rosada
COSTRA  Costra	Residuo seco de suero, sangre o pus ubicado sobre la superficie cutánea La costra adherente y grande se denomina escara	Residuo que queda tras la ruptura de una vesícula: impétigo, herpes, eccema

CICATRIZ 	Marca cutánea que persiste tras la curación de una herida o lesión; representa la sustitución del tejido lesionado por tejido conectivo • *Cicatrices recientes*: rojas o violáceas • *Cicatrices maduras*: blancas o brillantes	Herida cicatrizada o incisión quirúrgica
QUELOIDE 	Tejido cicatrizal hipertrófico que deriva de la formación excesiva de colágeno durante la cicatrización; lesión elevada, irregular, roja Mayor incidencia en afroamericanos	Queloide por una perforación del lóbulo auricular o una incisión quirúrgica
ATROFIA 	Aspecto adelgazado, seco y transparente de la epidermis; pérdida de los pliegues superficiales; secundaria a la pérdida del colágeno y la elastina; los vasos subyacentes pueden ser visibles	Piel envejecida, insuficiencia arterial
LIQUENIFICACIÓN 	Engrosamiento de la piel con desarrollo de textura rugosa, o acentuación de los pliegues cutáneos, que pueden ser secundarios al frotamiento, la irritación y el rascado de repetición	Dermatitis por contacto

Smeltzer S., Bare B. G., Hinkle J., y cols., (2010). *Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., pp. 1668–1670). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Dados estos hallazgos nuevos, se ha postulado que el prurito existe tanto a nivel local como central. Esto es, que además del prurito localizado existe un «centro del prurito» en la corteza somatosensorial. Por ejemplo, en la mayor parte de las personas una picadura de mosquito genera prurito momentáneo, que luego cede. Sin embargo, un prurito de origen central puede ser similar al dolor central en el sentido de que el cerebro lo percibe pero no existe un cambio local.

También se han hecho avances en torno al conocimiento sobre los mediadores periféricos (es decir, sustancias que generan el prurito) distintos a la histamina. La triptasa de las células cebadas puede ser un mediador importante del prurito debido a que activa a un receptor específico en los nervios sensoriales. Los opioides actúan a nivel central y periférico para producir prurito, en tanto los neuropéptidos, como la sustancia P, inducen prurito por su acción sobre las células cebadas. Sustancias como la bradicinina y las sales biliares tienen acción local para estimular la sensación de prurito. Las prostaglandinas son moduladoras de la respuesta de prurito, y reducen el umbral para otros mediadores.

El rascado, la respuesta bien conocida al prurito, es una acción refleja medular que la persona puede controlar en grado variable. Muchos tipos de

prurito no se localizan o alivian con facilidad mediante el rascado. Se desarrollan excoriaciones y áreas de engrosamiento papular en el sitio en que existe rascado o frotamiento de repetición, y en algunos trastornos cutáneos, como la xerosis, el rascado intensifica la sensación de prurito. Las variantes crónicas del prurito pueden afectar en gran medida la calidad de vida de una persona.

La mayor parte de las medidas terapéuticas para controlar el prurito son inespecíficas. Estrategias como el empleo de toda la mano para frotar áreas grandes y mantener las uñas recortadas pueden aliviar con frecuencia el prurito y evitar el daño cutáneo. Los casos autolimitados o estacionales de prurito pueden responder a tratamientos como la aplicación de lociones humectantes, aceites de baño y empleo de humidificadores. Puesto que la vasodilatación tiende a intensificar el prurito, las aplicaciones de frío pudieran dar alivio. Los baños fríos antes de ir a dormir, el empleo de ropa para dormir ligera y las temperaturas frescas en el hogar también pueden ser de ayuda. Los corticoesteroides tópicos pueden ser de utilidad en algunos casos, como en el prurito relacionado con la urticaria de origen alérgico. Sin embargo, a diferencia de algunos otros problemas cutáneos no existe algún armamentario farmacológico efectivo contra el prurito. Otra estrategia alternativa que ha sido efectiva para el manejo del prurito del eccema es la utilización de una combinación de extractos de aceites de plantas[6].



¿Recuerda a la Srita. Ronde del caso de estudio con que abre la unidad? Refería «mucha comezón» (prurito) en sus dedos, en el sitio en que se ubicaba el exantema. Al parecer padece una dermatitis por contacto secundaria a las sustancias químicas con las que había trabajado en fecha reciente en el laboratorio de química. Afirmó con facilidad: «Rara vez utilizó guantes en el laboratorio». Después de aplicarse el esteroide hidrocortisona al 1% (que tiene propiedades antiinflamatorias) en los dedos durante 24 h, el prurito se alivió.

Los trastornos cutáneos leves, como las mordeduras de insectos, se encuentran mediados por histamina. Por ende, los antihistamínicos no sedantes tienden a ser el tratamiento de elección. Sin embargo, puesto que no todos los casos de prurito guardan relación con la histamina, su manejo debe dirigirse a la causa subyacente. Por ejemplo, los antihistamínicos y los corticoesteroides sistémicos pueden estar indicados para individuos con prurito intenso o dermatitis atópica. La naltrexona ha demostrado ser un fármaco

antipruriginoso efectivo para los pacientes con quemaduras que son refractarios a todos los tipos de medicamentos que por lo regular alivian el prurito[7].

Además, entre el 80% y el 100% de las personas experimenta prurito intenso después de una quemadura y, por lo general, se recurre al manejo de un antihistamínico y un emoliente para resolver el síntoma. A pesar de esto, un estudio piloto de mostró que es posible lograr un control adecuado del prurito con la sola administración de gabapentina y sin el consumo de un antihistamínico[5]. Por ende, se requieren más estudios para Definir las prácticas más apropiadas para el control del prurito. Se han utilizado la crema de capsaicina tópica y el ácido acetilsalicílico tópico para tratar los trastornos pruriginosos crónicos localizados. Los antagonistas opioides pueden utilizarse para el manejo del prurito que desencadenan los medicamentos opioides como la morfina. Otras modalidades que se han utilizado para todos los casos de prurito con grados diversos de éxito son la fototerapia, la acupuntura, el consumo de fármacos antidepresivos, la modificación conductual y los tratamientos alternativos (tratamiento herbolario, nutricional y reflejo). En las personas con prurito de origen sistémico, el síntoma cede de manera gradual al tiempo que se resuelve la enfermedad de base.

Dados los avances recientes de la ciencia en torno al prurito, se espera que los profesionales de la atención de la salud cuenten con fármacos antipruriginosos nuevos, efectivos y específicos para la enfermedad en un futuro cercano. También pueden estar por llegar los esquemas de clasificación del prurito. De manera semejante a lo que ocurre con las escalas de dolor, pudieran desarrollarse escalas analógicas visuales, y utilizarse para el diagnóstico y el tratamiento del prurito.

Xerosis

La sequedad cutánea, o *xerosis*, puede ser un fenómeno natural, como en el caso de la sequedad de la piel que se relaciona con el envejecimiento, o puede corresponder a una manifestación de un padecimiento sistémico subyacente o un trastorno cutáneo como la diabetes mellitus o la dermatitis por contacto. Las personas con diabetes mellitus experimentan con frecuencia xerosis, en particular en las extremidades. Muchas veces se debe al ambiente invernal extremo, cuando existe poca humedad en el aire.[8] Casi todos los casos de xerosis se deben a la deshidratación el estrato córneo. Los efectos del envejecimiento sobre la sequedad de la piel incluyen una modificación de la

composición de las secreciones de las glándulas sebáceas y una disminución de la generación de humedad a partir de las glándulas sudoríparas. El envejecimiento también se acompaña de una disminución de los capilares cutáneos, así como del aplanamiento de las crestas reticulares de la dermis, lo que da origen a un área menor de superficie para el intercambio de los líquidos entre la dermis, la epidermis y la superficie de la piel[9].

Las personas con xerosis con frecuencia experimentan prurito intenso y malestar, por lo general en las extremidades. Otras áreas afectadas con frecuencia son la espalda, el abdomen y la cintura. La piel seca se aprecia rugosa y escamosa, y puede observarse un mayor número de arrugas. El secamiento de la piel también predispone al rascado, lo que da origen al agrietamiento, la formación de fisuras y a varias afecciones cutáneas más.

Algunos medicamentos que se utilizan para el manejo de las enfermedades comórbidas pueden inducir xerosis. Por ejemplo, se encontró en fecha reciente que los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico inducen con frecuencia sucesos adversos dermatológicos, como la xerosis en mayor medida que los efectos sistémicos[10].

Los agentes humectantes son la piedra angular del tratamiento para la xerosis. Estos agentes ejercen su efecto al reparar la barrera cutánea, incrementar el contenido de agua en la piel, reducir la pérdida hídrica transepidérmica, y restaurar la capacidad de la barrera lipídica para atraer, conservar y redistribuir el agua. Los *emolientes* son lociones que contienen ácidos grasos que restituyen los aceites en la superficie cutánea, pero por lo general no dejan un residuo en la piel. Tienen una acción de corta duración y necesitan aplicarse con frecuencia. Los *humectantes* son los aditivos de las lociones, como los α-hidroxiácidos y la urea, que atraen el agua a partir de las capas más profundas de la piel y la mantienen en la superficie cutánea. Sin embargo, el agua que se extrae hacia la superficie de la piel es agua transepidérmica, y no agua atmosférica. Así, la evaporación persistente a partir de la piel puede de hecho exacerbar la sequedad. Los α-hidroxiácidos derivan de frutas, de ahí la abundancia de aditivos frutales en los shampoos y las lociones que se venden sin receta. La urea es una sustancia nitrogenada que ha sido bastante efectiva para disminuir la xerosis cuando se combina con lociones. Es un humectante cuando se encuentra en concentraciones menores (10%) y en concentraciones más altas (del 20% al 30%) tiene un efecto queratolítico leve. Los *agentes oclusivos* son cremas espesas que contienen petrolato o algún material impermeable a la humedad, capaz de formar una barrera. Impiden la pérdida de agua a partir de la piel. Son los agentes más

efectivos para el alivio de la xerosis, pero debido a su naturaleza grasosa y a la carencia de aceptación cosmética, algunas personas no desean utilizarlos.

Los aditivos de lociones o cremas incluyen a los corticoesteroides o anestésicos leves, como el alcanfor, el mentol, la lidocaína y la benzocaína. Estos agentes actúan al suprimir el prurito al tiempo que humectan la piel. El empleo de humidificadores y el mantenimiento de temperaturas ambientales tan bajas como sea posible para prevenir la pérdida hídrica partir de la piel también pueden resultar útiles. Los jabones de glicerina, si bien populares y con aspecto atractivo, son secantes y pueden exacerbar los síntomas.

Variaciones cutáneas en personas con piel oscura

El color de la piel lo determina la melanina que sintetizan los melanocitos. Si bien el número de melanosomas en la piel oscura y clara es el mismo, la piel negra sintetiza más melanina con más rapidez que la piel clara. Debido al color de su piel, las personas con piel oscura se encuentran mejor protegidas contra el cáncer de la piel, el desarrollo prematuro de arrugas y el envejecimiento cutáneo que se presenta por la exposición al sol.

Algunos trastornos cutáneos comunes a las personas con ascendencia africana, hispana o del este de la India no se identifican con frecuencia en personas de ascendencia europea. De manera similar, algunos trastornos cutáneos, como los cánceres de la piel, afectan a personas de piel clara con más frecuencia que a individuos con piel oscura. Por efecto de estas diferencias pueden pasarse por alto trastornos cutáneos graves, y las variaciones normales de la piel más oscura pueden confundirse con anomalías.

Una afección común en personas con piel oscura es la presencia de hiperpigmentación o hipopigmentación. Las áreas de la piel pueden oscurecerse después de una lesión, como tras una herida cortante o laceración, o tras padecer algún trastorno como el acné. Estas regiones oscurecidas pueden requerir muchos meses o años para aclararse. La piel seca o «ceniza» también puede ser un problema para las personas con piel oscura. Se observa con gran facilidad debido a que confiere a la piel un aspecto cenizo o grisáceo. También es muy incómodo. Si bien el empleo de un humectante puede ayudar a aliviar el malestar, puede inducir intensificación del acné en personas con predisposición.

Las variaciones normales de la estructura cutánea y los tonos de la piel con frecuencia dificultan la valoración de la piel oscura. La pigmentación más oscura puede hacer que la palidez cutánea, la cianosis y el eritema sean más

difíciles de observar. Por ende, debe dependerse de la anamnesis para valorar los cambios cutáneos. La anamnesis debe incluir la descripción que hace la persona de sus tonos cutáneos normales. Los cambios en el color de la piel, en particular la hipopigmentación y la hiperpigmentación, con frecuencia acompañan a trastornos de la piel oscura y son signos muy importantes a observar para el diagnóstico de las afecciones cutáneas.

EN RESUMEN

Las lesiones cutáneas y los exantemas son las manifestaciones más comunes de los trastornos cutáneos. Los exantemas son erupciones cutáneas temporales. Las lesiones derivan de la pérdida traumática o patológica de la continuidad, la estructura o la función normales de la piel. Las lesiones pueden ser de origen vascular. Pueden ocurrir como lesiones primarias en una piel antes normal, o desarrollarse como lesiones secundarias derivadas de lesiones primarias. Las ampollas, callos y cornificaciones derivan del frotamiento, la presión y las fuerzas de fricción que se aplican sobre la piel. El prurito y la xerosis son síntomas comunes de muchos

trastornos cutáneos. El rascado por la presencia de prurito puede generar excoriación, infección y otras complicaciones. Las variaciones normales de la piel oscura muchas veces dificultan la evaluación y tienen como consecuencia la falta de detección de algunos trastornos. Los cambios de la coloración, en particular la hipopigmentación y la hiperpigmentación, acompañan muchas veces a los trastornos cutáneos en las personas con piel oscura.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. El penfigoide buloso es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria que deriva de la presencia de autoanticuerpos contra los constituyentes de la unión dermoepidérmica.
   A. Explique la forma en que los anticuerpos, que atacan a las glucoproteínas de la lámina lúcida y su unión a los hemidesmosomas, pueden generar la formación de ampollas (pista: figura 60-5).
2. Las «pruebas de alergia» implican la aplicación de un antígeno en la piel, ya sea por medio de un arañazo pequeño o por inyección intradérmica.
   A. Explique la forma en que el sistema inmunitario del organismo es capaz de detectar estos antígenos y reaccionar contra ellos.

Referencias

1. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Habif T. P. (2010). *Clinical dermatology: A color guide to diagnosis and therapy* (5th ed). St. Louis, MO: Mosby.
3. Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Norlund J. J. (2011). Vitiligo: A review of some facts lesser known about depigmentation. *Indian Journal of Dermatology* 56(2), 172–181.
5. Ahuja R. B., Gupta R., Gupta G., et al. (2011). A comparative analysis of cetirizine, gabapentin, and the combination in the relief of post-burn pruritis. *Burns* 37(2), 203–207.
6. Vyas A. P., Rastogi P. K., Jarswal V., et al. (2010). Herbavate an alternative approach for the management of eczema? *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 7(1), 7p.
7. Jung S. I., Seo C. H., Jang K., et al. (2009). Efficacy of naltrexone in the treatment of chronic refractory itching in burn patients: Preliminary report of an open trial. *Journal of Burn Care and Research* 30(2), 257–261.
8. Goyal A., Raina S., Kaushal S. S., et al. (2010) Cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian Journal of Dermatology* 55(1), 39–41.
9. Gandhi A., Gandhi M., Kalra S. (2010). Dermatology in geriatrics. *Internet Journal of Geriatrics and Gerontology* 5(2), 15.
10. Wu P. A., Balagula Y., Lacouture E., et al. (2011). Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. *Current Opinion in Oncology* 23(4), 343–351.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la integridad y la función de la piel

61

Sheila Grossman

TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA PIEL
- Trastornos pigmentarios de la piel
  - *Vitiligo*
  - *Albinismo*
  - *Cloasma*
- Procesos infecciosos
  - *Infecciones micóticas superficiales*
  - *Infecciones bacterianas*
  - *Infecciones virales*
- Acné y rosácea
  - *Acné vulgar*
  - *Acné conglobata*
  - *Rosácea*
- Dermatosis alérgicas y por hipersensibilidad
  - *Dermatitis por contacto y alérgica*
  - *Dermatitis atópica y eccema numular*
  - *Urticaria*
  - *Erupciones cutáneas inducidas por fármacos*
- Dermatosis papuloescamosas

Psoriasis
Pitiriasis rosada
Liquen plano
Liquen simple crónico
Infestaciones por artrópodos
Escabiasis
Pediculosis
LESIÓN POR RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, TÉRMICA Y POR PRESIÓN
Daño cutáneo inducido por radiación ultravioleta
Fotosensibilidad inducida por fármacos
Quemadura solar
Prevención del daño cutáneo inducido por radiación ultravioleta
Lesión térmica
Clasificación de las quemaduras
Complicaciones sistémicas
Tratamiento de urgencia y a largo plazo
Úlceras por presión
Mecanismos de desarrollo
Prevención
Estadiaje y tratamiento
NEVOS Y CÁNCERES CUTÁNEOS
Nevos
Cáncer cutáneo
Melanoma maligno
Carcinoma de células basales
Carcinoma de células escamosas
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA EDAD
Manifestaciones cutáneas del neonato, el lactante y el niño
Trastornos cutáneos del neonato y el lactante
Manifestaciones cutáneas de enfermedades infecciosas frecuentes
Manifestaciones cutáneas y trastornos en adultos mayores
Cambios normales relacionados con la edad
Lesiones cutáneas frecuentes en adultos mayores

La piel es un órgano único en el sentido de que signos numerosos de enfermedad o lesión son en ella observables de inmediato. La piel funge como una interfase entre los órganos internos del cuerpo y el ambiente exterior. Por ende, los trastornos cutáneos representan la culminación de la interacción de

las fuerzas ambientales y la función interna del organismo. Luz solar, insectos, otros artrópodos, organismos infectantes, químicos y agentes físicos desempeñan algún papel en la patogénesis de los trastornos cutáneos. Si bien casi todos los trastornos son propios de la piel, muchos corresponden a manifestaciones externas de la enfermedad sistémica. Así, la piel constituye una ventana valiosa para el reconocimiento de muchas afecciones sistémicas.

Es a través de la piel que se proveen y reciben calidez y otras respuestas. La piel transmite un sentido de salud, belleza, integridad y emoción. Los seres humanos hacen énfasis en el cuerpo y, en particular, en la piel, hasta el grado de que incluso las imperfecciones discretas pueden evocar una gran variedad de respuestas.

TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA PIEL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la patogénesis del acné vulgar y relacionarla con las medidas que se aplican para el tratamiento del trastorno.
- Diferenciar la dermatitis alérgica y la de contacto, así como el eccema atópico y el numular.
- Definir el término *papuloescamoso* y utilizarlo para describir las lesiones que se relacionan con la psoriasis, la pitiriasis rosada y el liquen plano.

Los trastornos primarios de la piel son aquéllos que se originan en ella. Incluyen a los trastornos cutáneos pigmentarios, los procesos infecciosos, el acné, la rosácea, las dermatosis papuloescamosas, los trastornos alérgicos, las reacciones medicamentosas y las infestaciones por artrópodos. Si bien la mayor parte de estos trastornos no pone en riesgo la vida, puede afectar su calidad.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA PIEL

- Los trastornos cutáneos infecciosos son producidos por virus,

bacterias y hongos que invaden la piel, incitan respuestas inflamatorias y, además, generan exantemas y lesiones que alteran la superficie cutánea.

- Las respuestas alérgicas y de hipersensibilidad se deben a interacciones antígeno-anticuerpo que derivan de la sensibilización a antígenos tópicos o sistémicos.

Trastornos pigmentarios de la piel

Los trastornos pigmentarios de la piel afectan a los melanocitos. En algunos casos, no existe síntesis de melanina, como en el vitiligo o el albinismo. En otros casos existe aumento de la melanina o de algún otro pigmento, como en el caso de las manchas mongólicas o el cloasma. En cualquier caso, el impacto emocional puede generar gran preocupación y ansiedad.

Vitiligo

El vitiligo es un problema pigmentario que provoca inquietud en personas con pigmentación oscura de todas las etnias. También afecta a las personas de piel clara, pero no con tanta frecuencia, y sus efectos no suelen generar una problemática social. El vitiligo aparece a cualquier edad. Sin embargo, casi la mitad de los casos inicia antes de los 20 años[1]. En todo el mundo, afecta a personas de todas las etnias, de manera independiente al sexo.

Etiología. La causa del vitiligo se desconoce. Sin embargo, existen muchas explicaciones potenciales en cuanto a su etiología, lo que incluye las de tipo genético y autoinmunitario.[1] En algunos casos, se informa que el vitiligo fue precipitado por el estrés emocional o un traumatismo físico, como una quemadura solar. La evidencia también sugiere que las concentraciones séricas altas de homocisteína pueden inducir destrucción de los melanocitos y desarrollo de vitiligo[2]. Además, el vitiligo se relaciona con ciertas enfermedades concurrente, como el hipotiroidismo, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison, la anemia perniciosa, la diabetes mellitus tipo 2 y el melanoma[3, 4].

Manifestaciones clínicas. La manifestación clásica del vitiligo es la aparición súbita de parches blancos en la piel[5]. La lesión es una mácula despigmentada con bordes regulares y bien definidos en la cara, las axilas, el cuello o las extremidades. Los parches varían en tamaño, desde las máculas pequeñas hasta

las que afectan superficies cutáneas grandes. La variedad con máculas grandes es más frecuente. Las áreas despigmentadas se observan blancas, de color pálido o, en ocasiones, con tono gris-azulado. Los sitios despigmentados pueden contar con melanocitos que ya no sintetizan melanina, carecer de melanocitos funcionales o tener muy pocos de ellos[5]. Estas áreas se queman con facilidad con la exposición a la luz solar, y aumentan de tamaño al transcurrir el tiempo. El vitiligo con frecuencia es asintomático, no obstante puede relacionarse con prurito.

Existen 2 tipos de vitiligo: vitiligo A y vitiligo B. El vitiligo A se identifica con más frecuencia, y sus parches blancos son simétricos y tienen bordes discretos[3]. El vitiligo A evoluciona con lentitud a lo largo de los años para cubrir primero el dorso de las manos, la cara y los pliegues corporales[3]. El vitiligo B es la variedad segmentaria, lo que implica que los parches blancos no son simétricos sino tienen distribución aleatoria en cualquier sitio del cuerpo. El desarrollo del vitiligo B ocurre a una edad más temprana que el del vitiligo A[3].

Tratamiento. Si bien existen muchos regímenes terapéuticos para el vitiligo, ninguno es curativo. Las lociones de autobronceado, los pigmentos cutáneos y los cosméticos se utilizan para camuflar las lesiones. La administración tópica, intralesional y oral de corticoesteroides ha tenido éxito. También se ha recurrido con éxito a la aplicación de radiación ultravioleta B (UVB) de banda ancha (áreas grandes) y banda limitada (enfocada) para el tratamiento del vitiligo.

Se han utilizado distintas técnicas para injerto cutáneo en personas que no responden a otros tratamientos. Las técnicas para injerto cutáneo que tienen éxito varían desde el injerto mínimo (injertos de grosor total de 2 mm obtenidos mediante punción en sacabocados y trasplantados a las áreas afectadas), hasta el injerto de melanocitos en las áreas afectadas. Se ha recurrido a la micropigmentación (tatuajes) en zonas más pequeñas y refractarias, pero con frecuencia es difícil de obtener una correspondencia adecuada del color.

Si se encuentran afectadas superficies cutáneas amplias, el tratamiento puede invertirse y blanquear las áreas pigmentadas para que coincidan con el color del resto de la piel. Se utiliza un agente melanocitotóxico para eliminar los melanocitos remanentes en la piel. Este proceso, que se denomina *despigmentación*, es permanente e irreversible. Las personas deben ser informadas en cuanto a esto y en relación con su necesidad de evitar la exposición al sol y de la utilización de protectores solares durante el resto de

su vida.

Albinismo

El albinismo, un trastorno genético en el que se presenta ausencia completa o parcial congénita del pigmento de la piel, el pelo y los ojos, se presenta en todas las etnias. Si bien existen más de 10 tipos distintos de albinismo, el tipo más frecuente es el albinismo oculocutáneo con patrón de herencia recesivo, en el que existe un número normal de melanocitos que cuentan con cantidades bajas de tirosinasa, la enzima necesaria para la síntesis de la melanina, o carecen de ella[4]. Afecta la piel, el pelo y los ojos. Las personas presentan piel pálida o rosada, cabello blanco o amarillo, y ojos de color claro o, en ocasiones, rosas. Las personas con albinismo tienen problemas oftálmicos, como una sensibilidad extrema a la luz, errores de refracción, hipoplasia de la fóvea y nistagmo[4]. La variante más grave es el albinismo oculocutáneo tipo 1A, que se considera tirosinasa negativo, puesto que estos individuos padecen una carencia completa de la enzima[4]. No existe curación para el albinismo. Los esfuerzos terapéuticos en los pacientes con albinismo se dirigen a reducir su riesgo de cáncer cutáneo por medio de la protección contra la radiación solar y la detección de cambios malignos en la piel.

Cloasma

El cloasma se caracteriza por máculas faciales oscurecidas[6]. Es común en todos los tipos de piel, pero es más prominente en personas con piel morena provenientes de Asia, la India y Sudamérica. Se presenta en varones pero es más frecuente en mujeres, en particular durante el embarazo o mientras se utilizan anticonceptivos orales[6, 7]. Puede o no resolverse después del parto o de la suspensión de la anticoncepción hormonal. El cloasma se exacerba con la exposición al sol[6 a 8]. Las medidas terapéuticas son paliativas y, en su mayoría, consisten en la limitación de la exposición al sol y al empleo de protectores solares. Los agentes blanqueadores, que contienen hidroquinona del 2% al 4%, son tratamientos estandarizados. La crema de tretinoína y el ácido azelaico han sido útiles para el manejo de casos graves.

Procesos infecciosos

La piel se encuentra sujeta a la invasión por distintos microorganismos, lo que incluye a hongos, bacterias y virus. De ordinario, la flora cutánea, el sebo, las respuestas inmunitarias y otros mecanismos protectores protegen a la piel

contra la infección. De acuerdo con la virulencia del agente infeccioso y la competencia de la resistencia del hospedero, pueden desarrollarse infecciones.

Infecciones micóticas superficiales

Los hongos son organismos saprófitos de vida libre similares a las plantas, de los que ciertas cepas se consideran parte de la flora cutánea normal. Algunos hongos inducen infecciones profundas y otros son superficiales. Existen 2 tipos de hongos, las levaduras y los mohos. Las levaduras, como *Candida albicans*, crecen como células independientes y muestran reproducción asexual (figura 61-1)[9]. Los mohos crecen en filamentos largos, denominados hifas[9]. Existen miles de especies conocidas de levaduras y mohos, pero sólo cerca de 100 de ellas inducen enfermedad en humanos y animales[9]. Las infecciones fúngicas o micóticas de la piel de manera tradicional se clasifican como superficiales o profundas. Las micosis superficiales conocidas con más frecuencia como *tiña*, invaden sólo el tejido queratinizado superficial (piel, cabello y uñas). Las infecciones micóticas profundas afectan a la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. Las infecciones que de manera característica son superficiales pueden generar afectación profunda en individuos con inmunosupresión[4].

La mayor parte de las micosis superficiales, conocidas también como dermatofitosis, es producida por los dermatofitos, un grupo de hongos con relación estrecha. Estos hongos se clasifican en 3 géneros:

- *Microsporum* (*M. audouinii, M. canis, M. gypseum*).
- *Epidermophyton* (*E. floccosum*).
- *Trichophyton* (*T. schoenleinii, T. violaceum, T. tonsurans*)[4].

Entre éstos, *Microsporum* y *Trichophyton* afectan el pelo[4].



FIGURA 61-1 • Infección micótica superficial. Candidiasis en pliegue cutáneo (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 306). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Otra alternativa para clasificar a los dermatofitos es con base en su origen ecológico: humano, animal o suelo. Las especies antropofílicas (*M. audouinii, M. tonsurans, T. violaceum*) son parasitarias para el humano y son diseminadas por otros humanos. Las especies zoofílicas (*M. canis* y *T. mentagrophytes*) inducen infecciones parasitarias en animales, algunas de las cuales pueden contagiarse al humano. Las especies geofílicas se originan a partir del suelo, pero pueden afectar a animales, que a su vez infectan a los humanos.

Patogénesis y manifestaciones clínicas. Los hongos que inducen micosis superficiales viven sobre las células queratinizadas muertas de la epidermis. Emiten una enzima que les permite digerir la queratina, situación que genera una descamación cutánea superficial, la desintegración ungueal o la ruptura del pelo, lo que depende de la ubicación de la infección[4]. Una excepción a esto es el hongo invasor de la tiña versicolor, que no sintetiza una enzima queratolítica. Las reacciones más profundas que se caracterizan por vesículas, eritema e infiltración, se deben a la inflamación que es producto de las exotoxinas que libera el hongo. Los hongos también son capaces de inducir una respuesta alérgica o inmunitaria[4]. Las infecciones micóticas superficiales afectan distintas partes del organismo y las lesiones varían con base en el sitio y las especies micóticas. La tiña puede afectar al cuerpo (*tinea corporis*), la cara y el cuello (*tinea faciale*), la piel cabelluda (*tinea capitis*), las manos (*tinea manus*), los pies (*tinea pedis*), las uñas (*tinea unguium*) o los genitales (*tinea cruris*)[4].

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de las infecciones micóticas superficiales se establece ante todo mediante un examen microscópico de raspados cutáneos en búsqueda de esporas micóticas, los cuerpos de reproducción de los hongos. Se utilizan preparaciones con hidróxido de potasio (HOP) para alistar las muestras de los raspados cutáneos. El HOP desintegra el tejido humano y permite la permanencia de filamentos similares a hilos, o hifas, que crecen a partir de las esporas micóticas. También pueden realizarse cultivos mediante la utilización de un medio de prueba para dermatofitos o un portaobjetos para microcultivo, que desarrolla cambios de color y permite la identificación mediante microscopia directa. El empleo de la lámpara de Wood (luz UV) es otra técnica que puede facilitar el diagnóstico de la tiña. Algunos tipos de hongos (p. ej., *M. canis* y *M. audouinii*) muestran una fluorescencia amarilloverdosa cuando la luz se dirige hacia el área afectada[4].

Las infecciones micóticas superficiales pueden tratarse con la aplicación de agentes antimicóticos tópicos o sistémicos. El tratamiento suele administrarse tras el diagnóstico confirmado mediante una prueba con HOP o cultivo, en particular si va a utilizarse un agente sistémico. Los agentes tópicos, tanto de venta libre como controlada, se usan con frecuencia para el tratamiento de las infecciones por tiña. Sin embargo, con frecuencia el éxito es limitado debido a la duración prolongada del tratamiento, un apego insuficiente y las tasas altas de recaída en sitios corporales específicos.

Entre los fármacos antimicóticos sistémicos orales se encuentran la griseofulvina, los azoles y las alilaminas. La griseofulvina es un medicamento fungicida que se obtiene a partir de una especie de *Penicillium* y se utiliza sólo para el tratamiento de las dermatofitosis. Actúa al unirse a la queratina de la piel recién formada y evita que se infecte. Puesto que su acción es prevenir el desarrollo de infección, debe administrarse durante 2 a 6 semanas para permitir el reemplazo cutáneo. Los azoles son un grupo de fármacos antimicóticos sintéticos que actúan al inhibir a las enzimas micóticas necesarias para la síntesis del ergosterol, que es parte esencial de las membranas de la célula micótica. Los azoles se clasifican como imidazoles o triazoles. Los imidazoles son ketoconazol, miconazol y clotrimazol. Estos últimos 2 fármacos se utilizan sólo como tratamiento tópico. Los triazoles incluyen al itraconazol y el fluconazol, que se utilizan para el manejo sistémico de las infecciones micóticas. La terbinafina, una alilamina sintética, actúa al interrumpir la síntesis de ergosterol, lo que provoca la acumulación de un metabolito que es tóxico para el hongo. En contraste con la griseofulvina, los agentes sintéticos son fungicidas (es decir, matan al hongo),

por lo que son más efectivos en períodos terapéuticos más cortos. Algunos de los fármacos orales pueden desencadenar efectos colaterales graves, como hepatotoxicidad, o tener interacciones adversas con otros medicamentos. Distintos fungicidas sintéticos (p. ej., ketoconazol, miconazol, clotrimazol y terbinafina) se encuentran disponibles en formulaciones tópicas que generan menos efectos colaterales graves. Los corticoesteroides tópicos pueden utilizarse junto con los agentes antimicóticos para aliviar el prurito y el eritema secundarios a la inflamación.



FIGURA 61-2 • Dermatofitosis: esta infección micótica es superficial. Tiña del cuerpo (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 864). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tiña del cuerpo o la cara. La *tinea corporis* (tiña del cuerpo) puede ser producida por cualquiera de los dermatofitos, no obstante se debe con más frecuencia a *M. canis* en Estados Unidos y a *T. rubrum* en todo el mundo (figura 61-2). También se ha presentado un incremento de la incidencia de *T. tonsurans* como agente causal de la tiña del cuerpo. Si bien la tiña del cuerpo afecta a personas de cualquier edad, los niños parecen tener más tendencia a la infección. La transmisión ocurre con mayor frecuencia a partir de cachorros de gatos y perros, y de otros niños que presentan infecciones.

Las lesiones varían según el agente micótico. Los tipos más frecuentes de lesiones son los parches ovalados o circulares en las superficies cutáneas

expuestas, y el tronco, la espalda o los glúteos. Menos frecuentes son las infecciones en los pies y la región inguinal. La lesión inicia como una pápula eritematosa y crece, con frecuencia, con aclaramiento central. Los parches presentan bordes eritematosos elevados conformados por vesículas, pápulas o pústulas. Los bordes se encuentran bien definidos, pero las lesiones pueden coalescer (figura 61-3). El prurito, una sensación ardorosa leve y el eritema con frecuencia acompañan a la lesión cutánea.



FIGURA 61-3 • La tiña del cuerpo es una infección cutánea por dermatofitos, que se caracteriza por una lesión anular con borde elevado y aclaramiento central (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 306). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La *tinea faciale*, o tiña de la cara, es una infección producida por *T. mentagrophytes* o *T. rubrum*. La tiña de la cara puede simular a las lesiones anulares, eritematosas, descamativas y pruriginosas que caracterizan a la tiña del cuerpo. También puede caracterizarse por parches eritematosos planos. Los agentes antimicóticos tópicos suelen ser efectivos para el tratamiento de la tiña del cuerpo y de la cara. Los agentes antimicóticos orales pueden utilizarse en casos resistentes.

Tiña de la piel cabelluda. Existen 2 variedades frecuentes de *tinea capitis* (tiña de la piel cabelluda): primaria (no inflamatoria) y secundaria (inflamatorias). En Estados Unidos, la mayor parte de los casos de tiña de la cabeza no inflamatoria se debe a *T. tonsurans*, que no presenta fluorescencia verde con iluminación con lámpara de Wood. La infección se disemina las más de las veces entre miembros del hogar que comparten peines y cepillos, en que las esporas se desprenden y permanecen viables durante períodos prolongados. Según el hongo invasor, las lesiones de tipo no inflamatorio pueden variar

entre parches grisáceos, redondos y carentes de pelo, hasta zonas de alopecia, con o sin puntos negros en la cabeza. Las lesiones muestran tamaño variable y se observan las más de las veces en la parte posterior de la cabeza. Pueden presentarse eritema leve, formación de costras o descamación. El individuo suele encontrarse sintomático, no obstante, pudiera presentar prurito.

La variedad inflamatoria de la tiña de la cabeza es producida por cepas virulentas de *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* y *M. gypseum*. Su inicio es rápido y las lesiones inflamadas suelen limitarse a una región de la cabeza. Se piensa que la inflamación corresponde a una reacción de hipersensibilidad tardía contra el hongo invasor. La lesión inicial consiste en un parche pustuloso, descamativo y redondo, con cabellos rotos. Es frecuente la infección bacteriana secundaria y puede generar una lesión dolorosa, circunscrita, renitente e indurada denominada *querión*.

El tratamiento tanto de la variedad no inflamatoria como de la inflamatoria de la tiña de la cabeza consiste en la administración oral de griseofulvina o antimicóticos sintéticos. La griseofulvina ha sido el tratamiento primario para los niños porque se consideraba que generaba menos efectos colaterales que los antimicóticos sintéticos.

Tiña del pie y de la mano. La *tinea pedis* (pie de atleta) es la dermatosis micótica más frecuente y afecta de manera primordial los espacios entre los dedos, las plantas o los lados de los pies. Se debe a *T. mentagrophytes* y *T. rubrum*. Las lesiones varían desde las que presentan descamación leve hasta las lesiones dolorosas, exudativas, erosivas e inflamadas, con fisuras. Las lesiones con frecuencia se acompañan de prurito, dolor y un olor desagradable. Algunas personas tienden a la tiña del pie crónica. Las variantes leves son más comunes cuando existen condiciones ambientales secas.

La *tinea manus* suele ser una infección secundaria, siendo la tiña del pie la infección primaria. En contraste con otras afecciones cutáneas, como la dermatitis por contacto y la psoriasis, que afectan ambas manos, la tiña de la mano suele presentarse sólo en una mano. La lesión característica es una ampolla en la palma o el dedo, circundada por eritema. Las lesiones crónicas son descamativas y secas. Pueden presentarse agrietamiento y fisuras. Las lesiones pueden diseminarse hacia las superficies palmares de la mano. De ser crónica, la tiña de la mano puede dar origen a tiña de las uñas. Las variantes simples de la tiña del pie y la tiña de la mano se manejan con la aplicación tópica de antimicóticos.

Tiña de la uña. La tinea unguium es una infección por dermatofitos que tiene

lugar en las uñas. Se trata de un subgrupo de *onicomicosis*, que incluye a las infecciones ungueales producidas por dermatofitos, no dermatofitos y *Candida*. Se ha registrado una mayor incidencia de las infecciones micóticas de las uñas en los años recientes, lo que quizá derive de un mayor diagnóstico, del aumento del número de personas con inmunocompromiso que presenta más susceptibilidad, de la utilización creciente de fármacos inmunosupresores, de la cifra creciente de adultos mayores, de los viajes por todo el mundo y del mayor empleo de instalaciones comunitarias para baño.

La onicomicosis subungueal distal y lateral, la variante más común de la tiña de las uñas, suele ser producida por *T. rubrum* o *T. mentagrophytes*. Las uñas de los dedos de los pies se afectan con más frecuencia que las de las manos, toda vez que estas últimas tienen mayor exposición al aire. La infección con frecuencia inicia en la punta de la uña, donde el hongo digiere la queratina ungueal. En algunos casos, la infección puede comenzar a partir de una lesión por el trituramiento de la uña del pie o por la diseminación de la tiña del pie. Al inicio, la uña se aprecia opaca, blanca o de tono plateado. La uña adquiere entonces un color amarillo o café. Con frecuencia la condición permanece sin cambios durante años. En ese período, puede afectar tan sólo 1 o 2 uñas, y generar malestar escaso o nulo. De manera gradual, la uña se engrosa y se rompe al tiempo que la infección se disemina y afecta a la placa ungueal. Se presentan decoloración y deformación permanentes al tiempo que la placa ungueal se separa del lecho ungueal. Algunas variedades menos frecuentes de tiña de las uñas son la onicomicosis superficial blanca, en que algunas porciones de las uñas se vuelven blanquecinas y se pulverizan y erosionan, y la onicomicosis subungueal proximal, en que existe una invasión rápida de la uña, lo que la vuelve blanca pero no genera algún engrosamiento adicional. Si bien se trata de una de las variedades menos frecuentes de la tiña de las uñas, la onicomicosis subungueal proximal se ha incrementado en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Para el tratamiento de la tiña de las uñas suelen requerirse fármacos antimicóticos orales. Las infecciones en las uñas de los pies suelen manejarse con itraconazol y terbinafina. El fluconazol ha sido efectivo, en particular cuando existe participación de *Candida*. El itraconazol se administra en pulsos (tratamiento semanal intermitente), en tanto la terbinafina o el fluconazol se administran sin interrupción durante 12 a 15 semanas. Las infecciones de las uñas de las manos se controlan con más facilidad, en parte debido a que se encuentran más expuestas al aire. El itraconazol, la terbinafina y, en menor grado, la griseofulvina han resultado efectivos para el tratamiento de las infecciones de las uñas de las manos. Se requiere vigilancia cuidadosa con

todos los agentes orales para la detección de efectos colaterales. Pueden requerirse entre 3 y 12 meses para que crezca una uña nueva. Así, es necesario recordar a las personas tratadas con fármacos antimicóticos que la resolución de la infección toma entre 4 y 6 meses en el caso de las uñas de las manos, y un período mayor cuando se trata de las uñas de los pies.

Si bien se ha presentado un incremento en la tasa de curación de las infecciones micóticas de las uñas de los pies, de manera primordial por la existencia de antimicóticos sintéticos, siguen existiendo casos refractarios. Algunas autoridades recomiendan el retiro de las uñas infectadas. Sería posible prevenir muchos de los casos de tiña de las uñas si se diagnosticaran y trataran con prontitud las infecciones primarias de la tiña del pie.

Tiña versicolor. La tiña versicolor es un infección micótica que afecta la región superior del pecho, la espalda y, en ocasiones, los brazos. Es producida por las levaduras lipofílicas dimórficas *Pityrosporum orbiculare* (variante redonda) y *P. ovale* (variante oval)[3]. La levadura vive en el estrato córneo y los folículos pilosos, en regiones con glándulas sebáceas en las que es fácil obtener triglicéridos y ácidos grasos libres[3]. La lesión característica es una lámina amarilla, rosada o café de piel descamada (figura 61-4). El nombre *versicolor* deriva de las variaciones de color múltiples de la lesión. Los parches muestran despigmentación y no se broncean cuando se exponen a la luz ultravioleta.

El sulfuro de selenio, que se incluye en la fórmula de distintos champús, ha constituido una medida terapéutica fungistática efectiva. El miconazol o el ketoconazol en crema o champú, por efecto de sus propiedades fungicidas, se han convertido en los fármacos de elección. Se administran antimicóticos orales en pacientes con lesiones numerosas. La infección puede reincidir después de la tratamiento farmacológico.

Tiña incógnita. La *tinea incognito* es una variante de infección por dermatofitos que se desarrolló con el empleo diseminado de corticoesteroides tópicos. Con frecuencia se identifica en los casos en que las infecciones de la tiña se diagnostican en forma errónea como eccema y reciben manejo con corticoesteroides. Debido a que estos medicamentos suprimen la inflamación, pudieran no existir descamación y eritema, o las lesiones pudieran no asemejarse a las de una infección micótica en lo absoluto después de varias aplicaciones de cortisona. Se ha incrementado la incidencia de la tiña incógnita en personas con infección por VIH. Los individuos con el trastorno con frecuencia se presentan con placas engrosadas con liquenificación, pápulas,

pústulas y nódulos. Pueden existir telangiectasias, atrofia y estrías. La tiña incógnita se identifica las más de las veces en la región inguinal, las palmas y el dorso de la mano.



FIGURA 61-4 • Tiña versicolor (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 306). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las medidas terapéuticas incluyen la suspensión de la aplicación tópica de corticoesteroides, al tiempo que se recurre a los corticoesteroides orales en dosis bajas para prevenir la activación que se relaciona con la suspensión de los esteroides tópicos potentes. Se utilizan agentes antimicóticos tópicos u orales, lo que depende de la gravedad de la infección.

Dermatofítides. Puede presentarse una erupción cutánea secundaria en personas alérgicas al hongo responsable de la dermatofitosis. Esta dermatofítide o reacción alérgica puede presentarse durante un episodio agudo de infección micótica. La reacción más frecuente se desarrolla en las manos en respuesta a la tiña de los pies. Las lesiones corresponden a vesículas con eritema, que se distribuyen sobre las palmas y los dedos de las manos, y en ocasiones se extienden hacia otras áreas. Con menos frecuencia se desarrolla una reacción más generalizada, en que se identifican pápulas o vesículas en el tronco o las extremidades. Estas erupciones pueden asemejarse a la tiña del cuerpo. Las lesiones pueden desarrollar excoriación e infección bacteriana. El tratamiento se dirige a corregir la infección primaria. La reacción intradérmica se resuelve en la mayor parte de los casos sin intervención una vez que se logra la curación del sitio primario.

Infecciones por *Candida*. La candidiasis (moniliasis) es una infección

micótica producida por *C. albicans* y, en ocasiones, por algunas otras especies de *Candida*. Este hongo similar a la levadura es un habitante normal del tubo digestivo, la boca y la vagina. Se producen problemas cutáneos por la liberación de toxinas irritantes en la superficie de la piel. *Candida albicans* se identifica, casi siempre, en la superficie de la piel. Rara vez penetra hasta las capas cutáneas más profundas. Algunos individuos muestran predisposición a las infecciones por cándida como consecuencia de condiciones como diabetes mellitus, tratamiento antibiótico, embarazo, utilización de anticonceptivos orales, nutrición insuficiente y enfermedades inmunosupresoras. La candidiasis oral puede ser el primer signo de infección por VIH.

Candida albicans se desarrolla en las regiones cálidas, húmedas e intertriginosas del cuerpo. El exantema es eritematoso y cuenta con bordes bien definidos. Los parches erosionan la epidermis y existe descamación. Con frecuencia a la infección la acompañan el prurito y el ardor, que pueden ser leves o intensos. Las variantes graves de la infección pueden acompañarse de pústulas, o de vesículas y pústulas. Además de la microscopia, es común que sea factible diferenciar una infección por cándida de una tiña por la presencia de lesiones satelitales. Estas lesiones satelitales son de tipo maculopapular y se identifican fuera de los bordes bien definidos de la infección por cándida. Las lesiones satelitales con frecuencia son diagnósticas de la dermatitis del pañal complicada por *Candida*. El aspecto de las infecciones candidiásicas varía de acuerdo con el sitio en que ocurren.

El diagnóstico suele depender del análisis microscópico de los raspados cutáneos o de las membranas mucosas, tratados con una solución de HOP. Las medidas terapéuticas varían según la localización. En individuos con infecciones en las manos se recomiendan algunas medidas preventivas, como la utilización de guantes de hule. Las áreas de intertrigo se separan con frecuencia utilizando una tela de algodón limpia y se les permite secar al aire como medio para disminuir los efectos macerantes del calor y la humedad. Para el tratamiento se utilizan agentes antimicóticos tópicos y orales, como el clotrimazol, el econazol y el miconazol, lo que depende de la ubicación y la extensión de las lesiones.

Infecciones bacterianas

Las bacterias se consideran parte de la flora normal de la piel. La mayor parte de ellas no es patogénica, pero cuando las bacterias patogénicas invaden la piel pueden desarrollarse infecciones superficiales o sistémicas. Las infecciones cutáneas bacterianas se clasifican con frecuencia como primarias o secundarias. Las infecciones primarias son infecciones cutáneas superficiales,

como el impétigo o el ectima. Las infecciones secundarias corresponden a infecciones cutáneas más profundas, como las úlceras infectadas. El diagnóstico suele depender de los cultivos que se toman a partir del sitio afectado. Las medidas de tratamiento incluyen el consumo de antibióticos y medidas para promover el bienestar y prevenir la diseminación de la infección.

Impétigo. El impétigo es una infección bacteriana superficial frecuente causada por estafilococos, estreptococos β-hemolíticos del grupo A o ambos[3]. El impétigo es frecuente en lactantes y niños pequeños, no obstante, en ocasiones los niños mayores y los adultos contraen la enfermedad. Su incidencia alcanza un máximo durante los meses cálidos del verano o en los climas cálidos y húmedos.

El impétigo se observa al inicio como una vesícula o pústula pequeña, o como una bula grande en la cara o en algún otro sitio del organismo. La lesión primaria se rompe, lo que deja un área denudada que excreta un líquido seroso del color de la miel, que se endurece sobre la superficie cutánea y se seca para formar una costra color miel (figura 61-5). En el transcurso de algunas horas surgen vesículas. Es frecuente que el prurito acompañe a las lesiones y las excoriaciones cutáneas que derivan del rascado multiplican los puntos de infección. Si bien existe un riesgo muy bajo, una complicación potencial del impétigo estreptocócico no tratado es la glomerulonefritis posestreptocócica. La aplicación tópica de mupirocín es efectiva para el tratamiento del impétigo y tiene pocos efectos colaterales. En la mayor parte de los casos se trata de la primera elección, pero pudiera requerirse tratamiento antibiótico sistémica si el área afectada es mayor[11].

Existe otra variedad del impétigo, el *impétigo buloso*, que suele ser producido por *Staphylococcus aureus*[3]. El impétigo buloso es frecuente en niños. Se debe a una toxina epidermolítica y no suele estar contaminado por estreptococos[3, 10]. Se desarrollan bulas delgadas con aspecto claro o turbio, que coalescen. Las bulas se abren y dejan el borde buloso original con costras centrales delgadas planas del color de la miel o, en algunos casos, áreas denudadas. Es frecuente que se afecte la cara, pero el impétigo buloso puede desarrollarse en cualquier sitio del cuerpo. Las medidas terapéuticas son las mismas que para el impétigo no buloso.



FIGURA 61-5 • Impétigo facial producido con frecuencia por *Staphylococcus aureus* (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 304). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El *ectima* es una variante no ulcerativa del impétigo, que suele ser secundaria a un traumatismo menor. Es producido por estreptococos β-hemolíticos del grupo A, *S. aureus* o especies de *Pseudomonas*. Con frecuencia se localiza en los glúteos y los muslos de los niños. Las lesiones son similares a las del impétigo. Una vesícula o pústula se rompe y deja una erosión o úlcera cutánea que exuda líquido que se seca para formar un parche con costra, que muchas veces da origen a la formación de cicatriz. Cuando el ectima es extenso, existe febrícula y la infección se extiende a otros órganos. El tratamiento suele implicar el consumo de antibióticos sistémicos.

Una variante menos común de la infección por *S. aureus*, denominada *enfermedad de Ritter*, se manifiesta por un exantema difuso similar al de la escarlatina, al que siguen el desprendimiento y la exfoliación cutáneos. También se conoce como *síndrome de estafilocócico de la piel escaldada*, debido a que ese es el aspecto que adquiere la piel (figura 61-6). La enfermedad de Ritter suele afectar a niños menores de 5 años de edad. Sin embargo, los adultos inmunosuprimidos también se encuentran en riesgo. El trastorno, que se considera una infección cutánea más profunda debido a que las capas superficiales de la epidermis se separan y desprenden en capas, deriva de la diseminación hematológica de toxinas a partir de una infección localizada, como en la nasofaringe o en una abrasión cutánea superficial. El desarrollo del exantema puede ir precedido de malestar general, fiebre, irritabilidad e hipersensibilidad extrema sobre la piel. Las conjuntivas con frecuencia muestran inflamación, con drenaje purulento. Si bien el líquido que se encuentra dentro de las bulas es estéril, los cultivos suelen obtenerse a partir

de los sitios en que se sospecha se ubica la infección local y de la sangre. Los antibióticos sistémicos, ya sean orales o parenterales, se utilizan para el manejo del trastorno. La resolución suele ocurrir en 10 a 14 días, sin dejar cicatriz.

La *celulitis* es una infección más profunda que afecta a la dermis y a los tejidos subcutáneos. Suele deberse al estreptococo β-hemolítico del grupo A o a *S. aureus*, pero puede derivar de bacterias que son específicas de ciertas actividades, como la manipulación de pescado, el nado en agua fresca o el nado en agua salada, o de mordeduras o arañazos de animales. Las heridas preexistentes (p. ej., úlceras y erosiones) y la tiña del pie son con frecuencia los portales de entrada. Las piernas son la estructura que se afecta con más frecuencia, seguidas por las manos y el pabellón auricular, no obstante puede identificarse celulitis en muchas partes corporales. La lesión consiste en una placa eritematosa, edematosa y con hipersensibilidad a la palpación que se expande, con un borde mal definido, que cubre un área que puede ser pequeña o grande (figura 61-7). La celulitis con frecuencia se acompaña de fiebre, eritema, calor, edema y dolor. Es frecuente que la celulitis afecte al sistema linfático y, una vez que existe compromiso, las infecciones de repetición pueden comprometer el drenaje linfático y dar origen al edema crónico en las piernas y, con el tiempo, a la fibrosis dérmica y el linfedema. Si no recibe un tratamiento apropiado, puede generar septicemia, nefritis o muerte. Las medidas terapéuticas (antibióticos orales e intravenosos) se dirigen contra los microorganismos invasores y buscan limitar la extensión de la infección.



FIGURA 61-6 • Síndrome estafilocócico de la piel escaldada (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 864). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).



FIGURA 61-7 • Celulitis en la pierna, con infección por *Staphylococcus aureus y Pseudomonas.*

Infecciones virales

Los virus son patógenos intracelulares que dependen de las células vivas del hospedero para reproducirse. Carecen de una estructura celular organizada, pero están conformados por una cápside de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), circundada por una capa de proteínas. Los virus que se observan en los trastornos cutáneos tienden a ser virus de ADN. Los virus invaden al queratinocito, comienzan a reproducirse y causan proliferación o muerte celulares. El incremento rápido de las afecciones cutáneas virales se ha atribuido al consumo de fármacos corticoesteroides, que tienen características inmunosupresoras, y el consumo de antibióticos, que modifican la flora bacteriana de la piel. Al tiempo que disminuyó el número infecciones bacterianas, se presentó un aumento proporcional de las afecciones cutáneas virales.

Verrugas. Las verrugas son papilomas benignos comunes producidos por virus del papiloma humano (VPH), que contiene ADN. La transmisión de la infección por VPH ocurre, en gran medida, a partir del contacto directo entre individuos o por autoinoculación. Al igual que los papilomas benignos, las verrugas representan una exageración de las estructuras cutáneas normales. Existe un engrosamiento irregular del estrato espinoso y un engrosamiento

muy intenso del estrato córneo. La clasificación de las verrugas depende, en gran medida, de su morfología y localización.

Si bien las verrugas varían en aspecto según su ubicación, se reconoce ahora que los distintos tipos clínicos de verrugas no sólo dependen de los sitios anatómicos en los que surgen las lesiones, sino de los distintos tipos de VPH. Existen casi 90 tipos de VPH en el humano y producen diferentes tipos de verrugas, entre otras las verrugas cutáneas y las verrugas genitales[3]. Muchos de los tipos de VPH que generan verrugas genitales se transmiten por vía sexual y algunos de ellos (tipos 6, 11, 16 y 18) pueden incrementar el riesgo de cáncer cervicouterino[3, 12, 13].

Las verrugas que no son genitales con frecuencia se desarrollan en las manos y los pies. Es común que se deban a los VPH de los tipos 1, 2, 3, 4, 27 y 57, y no se consideran lesiones premalignas. Se clasifican como verrugas comunes, verrugas planas y verrugas plantares o palmares. Las verrugas comunes, o verrugas vulgares, son el tipo más frecuente. Las lesiones pueden desarrollarse en cualquier sitio, pero con mayor frecuencia se identifican en el dorso de las manos, en particular en la región periungueal, donde se aprecian como pápulas planas o convexas pequeñas de color blanco grisáceo o bronceado, con una superficie rugosa similar al empedrado. Las verrugas planas son frecuentes en la cara o las superficies dorsales de las manos. Las verrugas son pápulas con elevación discreta, planas, lisas y de tono bronceado, un poco mayores que las verrugas vulgares (figura 61-8). Las verrugas plantares y palmares se desarrollan en las plantas de los pies y las palmas de las manos, respectivamente. Se observan como lesiones rugosas y descamativas que pueden alcanzar entre 1 cm y 2 cm de diámetro, coalescer y confundirse con callos ordinarios. La transmisión del VPH suele ocurrir a través de zonas con pérdida de la integridad cutánea.

El tratamiento suele dirigirse a la inducción de un período «libre de verrugas», sin que se genere cicatrización. Las verrugas se resuelven de manera espontánea cuando se desarrolla inmunidad contra el virus. Sin embargo, la respuesta inmunitaria puede tardar varios años. Debido a su aspecto o el malestar producen, las personas suelen preferir su eliminación, más que esperar a que la inmunidad se desarrolle. Su eliminación suele lograrse mediante la aplicación de un agente queratolítico, como el gel o la pasta de ácido salicílico, que degrada el tejido de la verruga, o mediante congelamiento con nitrógeno líquido. El ácido salicílico actúa al disolver el cemento intercelular y generar descamación de la capa córnea de la piel sin afectar a las células epidérmicas normales. Distintos tipos de cirugía láser,

electrocirugía, crioterapia, inmunoterapia (p. ej., sulfato de zinc oral) y tratamiento antiviral (p. ej., cidofovir) también han permitido una erradicación exitosa de las verrugas.



FIGURA 61-8 • Verrugas comunes (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 304). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Herpes simple. Las infecciones por el virus del herpes simple (VHS) de la piel y las membranas mucosas (es decir, fuegos) son frecuentes. Dos tipos de VHS infectan al humano: el tipo 1 y el tipo 2. El VHS-1 suele relacionarse con las infecciones orofaríngeas y el microorganismo se disemina por medio de gotitas de secreciones respiratorias o por el contacto directo con la saliva infectada. El VHS-1 también puede transmitirse a otras regiones del cuerpo por efecto de riesgos laborales, como los que imponen los deportes con contacto cutáneo, la odontología y la medicina. El herpes genital suele ser causado por el VHS-2. Las infecciones genitales por VHS-1 y las infecciones orales por VHS-2 se están volviendo más comunes.

La infección por VHS-1 puede manifestarse como una infección primaria o recurrente. Los síntomas primarios de la infección por VHS-1 incluyen fiebre, irritación faríngea, desarrollo de vesículas dolorosas y úlceras en la lengua, el paladar, las encías, la mucosa bucal y los labios. La infección

primaria induce la producción de anticuerpos contra el virus, de tal manera que las infecciones recurrentes son más localizadas y menos graves. Después de una infección inicial, el virus del herpes permanece en los ganglios del trigémino y otros de las raíces dorsales en fase de latencia, para reactivarse manera periódica y generar infecciones recurrentes. Puede ocurrir que la reactivación de la infección herpética se presente tanto en el ganglio de la raíz dorsal como a nivel local y se ha determinado que afecta tanto a la epidermis como a otros órganos. Los síntomas de la infección primaria por VHS-1 se observan las más de las veces a niños pequeños (de 1 a 5 años de edad). Es probable que muchos adultos se expusieran al VHS-1 durante la niñez y, por ende, que cuenten con anticuerpos contra el virus.

Las lesiones recurrentes por VHS-1 suelen iniciar con una sensación de ardor u hormigueo. A continuación aparecen vesículas umbilicadas y eritema, que evolucionan a pústulas, úlceras y costras antes de resolverse (figura 61-9). Las lesiones son más frecuentes en los labios, la cara, la boca, el tabique nasal y la nariz. Cuando una lesión se encuentra activa elimina VHS-1 y existe riesgo de que el virus se transmita a otras personas. El dolor es frecuente y la resolución toma entre 10 y 14 días. Entre los factores precipitantes se encuentran el estrés, la menstruación o la lesión. En particular, la exposición a los rayos UVB parece ser un desencadenante frecuente de la recurrencia. No existe curación para el herpes orofaríngeo. La mayor parte de las medidas terapéuticas son paliativas. La crema de penciclovir o de docosanol, agentes antivirales tópicos, aplicada en el momento en que aparecen los síntomas y luego varias veces al día, reduce la duración del cuadro. Es posible recurrir a la aplicación de preparaciones tópicas de venta sin receta que contienen antihistamínicos, antipruriginosos y anestésicos, junto con ácido acetilsalicílico o acetaminofén para el control del dolor. El aciclovir oral, un fármaco antiviral que inhibe la multiplicación del virus del herpes, puede utilizarse con fines profilácticos para prevenir las recurrencias. También es posible utilizar los fármacos antivirales valaciclovir y famciclovir con fines profilácticos.



FIGURA 61-9 • Herpes simple tipo 1 en la mucosa bucal (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 441). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Herpes zóster. El herpes zóster es una erupción vesicular aguda localizada que se distribuye sobre un segmento dermatómico de la piel. Es producido por el mismo virus del herpes que produce la varicela, el virus varicela-zóster. Se piensa que deriva de la reactivación de una infección latente por el virus de la varicela-zóster, que se encontraba en estado latente en los ganglios sensitivos de la raíz dorsal desde el desarrollo de una infección primaria durante la niñez. Durante un cuadro de herpes zóster, el virus reactivado viaja desde los ganglios hasta la piel del dermatoma correspondiente. Si bien el herpes zóster no es tan contagioso como la varicela, el virus reactivado puede transmitirse a los contactos que carecen de inmunidad.

El herpes zóster afecta a entre el 10% y el 20% de la población[3]. Puede ocurrir en cualquier momento de la vida, pero tiende a desarrollarse con más frecuencia en adultos mayores. La incidencia es mucho menor entre afroamericanos. Otras personas en riesgo por efecto de los trastornos de la inmunidad mediada por células T son quienes padecen afecciones como la infección por el VIH y ciertas enfermedades malignas, quienes reciben corticoterapia crónica, y las que se someten a quimioterapia y radioterapia.

Las lesiones del herpes zóster de manera característica son precedidas por un pródromo, que se caracteriza por un dolor ardoroso, una sensación de hormigueo, una sensibilidad extrema de la piel al tacto y el desarrollo de

prurito en el trayecto del dermatoma afectado. Entre los dermatomas, los que se afectan con más frecuencia son los torácicos, los cervicales, los del trigémino y los lumbosacros. Los síntomas prodrómicos pueden persistir entre 1 y 3 días o más antes de que aparezca el exantema. En este período, el dolor puede confundirse con distintas afecciones, como cardiopatía, pleuritis, trastornos musculoesqueléticos o trastornos gastrointestinales.

La lesiones se observan como un exantema vesicular con base eritematosa que se limita a las regiones cutáneas inervadas por las neuronas sensitivas de un solo ganglio de la raíz dorsal o un grupo de ganglios asociados. En las personas con inmunosupresión las lesiones pueden rebasar los límites del dermatoma. Las erupciones suelen ser unilaterales en la región torácica, el tronco o la cara. Aparecen nuevos grupos de vesículas durante 3 a 5 días a lo largo del trayecto nervioso. Las vesículas se secan, forman costras y, con el tiempo, se desprenden. Las lesiones suelen resolverse en 2 a 3 semanas, no obstante, pueden persistir hasta 6 semanas en algunos adultos mayores.

Algunas complicaciones graves pueden acompañar a las erupciones. La afectación oftálmica puede generar ceguera permanente, y ocurre en un porcentaje elevado de casos en que se afecta la rama oftálmica del nervio trigémino (figura 61-10). La *neuralgia posherpética*, que es un dolor que persiste más de 1 a 3 meses una vez que se resuelve el exantema, es una complicación importante del herpes zóster. Se observa con más frecuencia en individuos mayores de 60 años de edad, siendo la edad creciente el factor de riesgo más importante. Dada la población estadounidense que se encuentra en envejecimiento, se espera que la incidencia del herpes zóster aumente en forma radical en las próximas 2 décadas. Los individuos afectados refieren un dolor agudo y ardoroso que muchas veces ocurre en respuesta a estímulos que no son nocivos. Incluso la presión más ligera por la vestimenta y la ropa de cama puede inducir dolor. Suele tratarse de una condición autolimitada que persiste varios meses y sus síntomas ceden al transcurrir el tiempo.



FIGURA 61-10 • Distribución dermatómica del exantema del herpes zóster generado por el virus varicela-zóster (de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., p. 1689). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento de elección del herpes zóster es la administración de un agente antiviral (p. ej., aciclovir, valaciclovir y famciclovir). El tratamiento es más efectivo si se inicia en el transcurso de 72 h del desarrollo del exantema. Cuando se administran en la fase vesicular aguda, se ha demostrado que los fármacos antivirales disminuyen el número de lesiones que se desarrolla y el dolor. Se ha recurrido a los analgésicos narcóticos, los antidepresivos tricíclicos, la gabapentina, los anticonvulsivos y los bloqueos nerviosos para controlar la neuralgia posherpética. Es posible recurrir en casos específicos a la aplicación local de crema de capsaicina o parches de lidocaína. La vacuna contra el zóster es efectiva, ya sea para prevenir o disminuir la intensidad del herpes zóster[14]. Esta vacuna se recomienda con intensidad para personas mayores de 50 años y para cualquier persona con riesgo de desarrollar herpes zóster[14].

Acné y rosácea

El acné es un trastorno de la unidad pilosebácea, que está conformada por un pelo velloso pequeño, un folículo piloso y una glándula sebácea[15, 16]. El folículo piloso es una invaginación tubular de la epidermis, en la que se forma un vello. Las glándulas sebáceas drenan hacia el interior del folículo piloso y la unidad pilosebácea se abre en la superficie cutánea por medio de una abertura muy dilatada denominada *poro*. Las glándulas sebáceas producen una mezcla compleja de lípidos conocida como *sebo*. El sebo consiste en una mezcla de ácidos grasos libres, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ésteres de colesterol, ésteres de cera y escaleno. La producción de sebo ocurre por medio de lo que se conoce como *proceso holocrino*, en el que las células de las glándulas sebáceas que producen el sebo se degradan en su totalidad y sus componentes lipídicos drenan a través del conducto sebáceo hacia el interior del folículo piloso. La cantidad de sebo que se produce depende de 2 factores: el tamaño de la glándula sebácea y la velocidad de proliferación de las células sebáceas. Las glándulas sebáceas alcanzan una mayor dimensión en la cara, la piel cabelluda y el escroto, pero se identifican en todas las regiones de la piel, excepto en las plantas y las palmas. La proliferación de las células sebáceas y la producción de sebo tienen una capacidad de respuesta única a la estimulación hormonal directa que generan los andrógenos. En el varón, los andrógenos testiculares son el estímulo principal para la actividad de las glándulas sebáceas; en las mujeres, los andrógenos suprarrenales y los ováricos mantienen la actividad sebácea.

Las lesiones del acné se dividen en no inflamatorias e inflamatorias[17].



¿Recuerda a Lauren del caso de estudio que abre la unidad, quien presentaba una «tumoración en la región inferior del pabellón auricular derecho» y un exantema pruriginoso en las manos? Ella parece pensar que la primera lesión pudiera corresponder a un problema de acné. Pregunta: «¿qué es precisamente lo que tengo en la oreja? Me dijeron que era un queloide, pevro nunca había oído algo así». Se le aporta información sobre el queloide que se formó después de su perforación y ella dice: «bueno, supongo que no es acné, pero ¿usted cree que pudiera ser cáncer de la piel?»

Las lesiones no inflamatorias corresponden a *comedones* (puntos blancos y puntos negros). Los *puntos negros* son tapones de material que se acumulan en las glándulas sebáceas que drenan en la superficie cutánea. El color de los puntos negros deriva de la melanina que se desplaza hacia el interior de las

glándulas sebáceas a partir de las células epidérmicas cercanas. Los *puntos blancos* son pápulas pálidas con elevación discreta, que carecen de orificio visible. Las lesiones inflamatorias consisten en pápulas, pústulas, nódulos y, en los casos graves, quistes.[17] Las *pápulas* son lesiones elevadas con menos de 5 mm de diámetro. Las *pústulas* tienen un núcleo central de material purulento. Los *nódulos* miden más de 5 mm de diámetro y pueden desarrollar supuración o hemorragia. Los nódulos supurativos con frecuencia se denominan quistes por su similitud con los quistes epidérmicos inflamados. Se piensa que las lesiones inflamatorias se desarrollan por el escape del sebo hacia la dermis y los efectos irritantes de los ácidos grasos que contiene esa sustancia.

Se presentan 2 tipos de acné durante las distintas fases del ciclo de vida: acné vulgar, que es la variedad más frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes, y acné conglobata, que se desarrolla en una fase posterior de la vida. Otros tipos de acné se desarrollan en relación con agentes etiológicos diversos, como medicamentos (p. ej., esteroides y yoduros), compuestos ocupacionales, cosméticos y otros agentes irritantes. Las medidas terapéuticas para estos tipos de acné dependen del agente precipitante y de la extensión de las lesiones.



A



B

FIGURA 61-11 • (**A**) Acné pustuloso y (**B**) acné quístico (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 304). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Acné vulgar

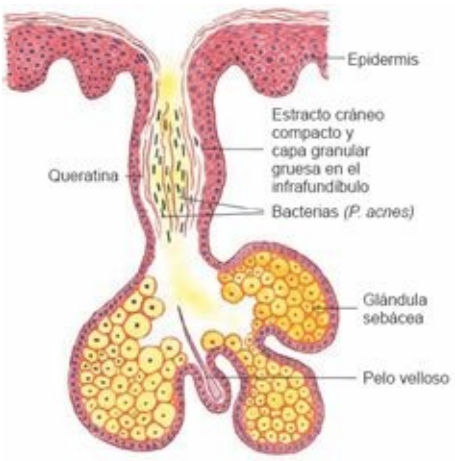
El acné vulgar se considera una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea. Se trata de un trastorno propio de adolescentes y adultos jóvenes, que afecta a más del 80% de las personas entre los 11 y los 30 años de edad en países occidentalizados[18]. En las mujeres, el acné puede iniciar a una edad más temprana y persistir más tiempo. Sin embargo, en general, la incidencia y la gravedad del acné vulgar son mayores en el varón. Las lesiones del acné vulgar se forman de manera primordial en la cara y el cuello y, en menor grado, en la espalda, el tórax y los hombros (figura 61-11). Las lesiones

pueden consistir en comedones (puntos blancos y puntos negros) o lesiones inflamatorias (pústulas, nódulos y quistes).

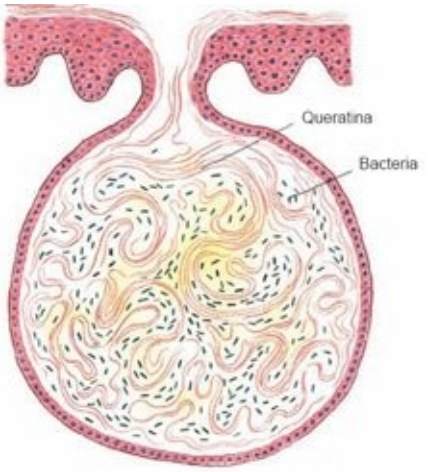
Etiología. La causa del acné vulgar sigue sin identificarse. Sin embargo, existe un factor genético. Es frecuente que los miembros de generaciones familiares múltiples experimenten la enfermedad. Se piensa que varios factores contribuyen al acné, entre otros:

- Incremento de la producción de sebo.
- Incremento de la proliferación de las células epidérmicas queratinizantes que constituyen las células sebáceas.
- Colonización y proliferación de *Propionibacterium acnés.*
- inflamación.

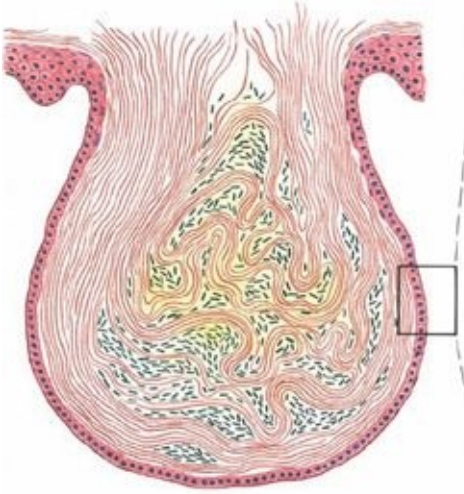
Es probable que estos factores estén interrelacionados. El aumento de la producción de andrógenos determina la intensificación de la actividad de las células sebáceas, con taponamiento secundario de los conductos pilosebáceos. El sebo excesivo constituye un medio para el crecimiento de *P. acnes. Propionibacterium acnes* cuenta con lipasas que degradan los ácidos grasos libres que producen la inflamación en el acné. Además, se han hecho hallazgos nuevos relativos a la fisiología del acné (figura 61-12). Un ejemplo es que *P. acnes* forma una biopelícula (un recubrimiento polisacárido extracelular en el que se incluyen las bacterias) que impide el tratamiento antibiótico. Dado este y otros descubrimientos, surgirán nuevos fármacos y tratamientos para enfrentar de manera selectiva esos fenómenos.



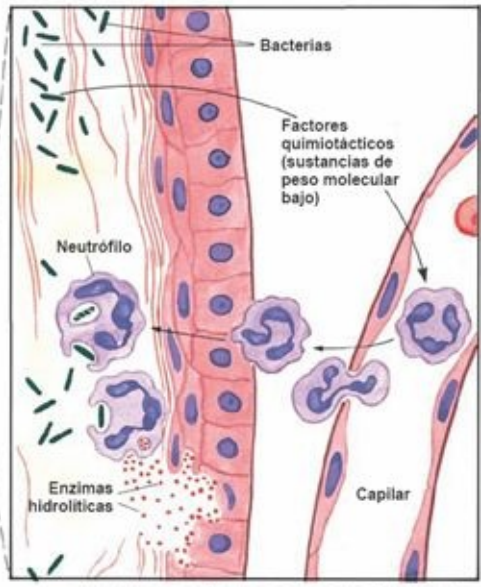
A. MICROCOMEDÓN



B. COMEDÓN CERRADO



C. COMEDÓN ABIERTO



D. INVASIÓN DEL FOLÍCULO POR LOS NEUTRÓFICOS

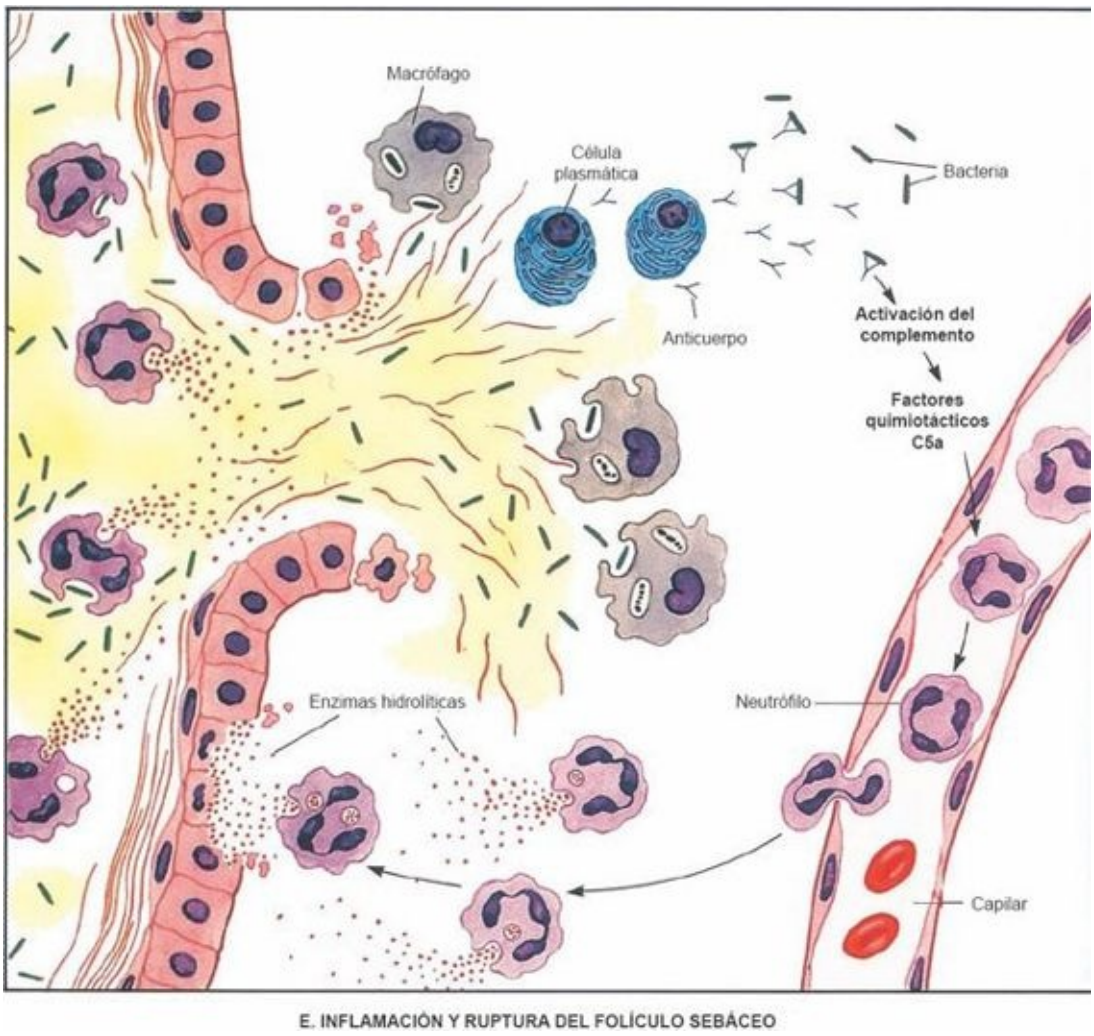


FIGURA 61-12 • Acné vulgar. Se ilustra la patogénesis de la distensión, la ruptura y la inflamación del folículo. Se forman microcomedones (**A**) y comedones cerrados (**B**) y abiertos (**C**). Es posible la secreción de sebo excesivo y la proliferación de *Propionibacterium acnes*. Se liberan enzimas neutrofílicas y el comedón se rompe, lo que da origen a un ciclo de inflamación intensa (**D**, **E**) (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1145–1146). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Con el pasar de los años se han estudiado desde la perspectiva empírica varios factores, como la higiene deficiente, el acné como un proceso infeccioso, las dietas ricas en contenido graso y el consumo de ciertos alimentos (p. ej., chocolate y comidas fritas), y se les ha rechazado como factores etiológicos del acné. Si bien las medidas higiénicas generales son importantes, el frotamiento obsesivo puede traumatizar la piel y agravar la condición. En lugar de esto, se recomienda que las áreas afectadas se laven con gentileza y se sequen con toques ligeros.

Diagnóstico. El diagnóstico del acné depende del interrogatorio clínico y la exploración física. Por lo general, el tipo y la cantidad de lesiones ayuda a determinar la gravedad del acné (leve, moderado y moderadamente grave)[15, 18 a 20]. El *acné leve* suele caracterizarse por la presencia de un número bajo (por lo general, <10) de comedones abiertos y cerrados, con pápulas inflamatorias escasas. El *acné moderado* se caracteriza por la presencia de un número moderado (10 a 40) de pápulas eritematosas y pústulas, que suelen limitarse a la cara. El acné moderadamente grave se caracteriza por la presencia de pápulas y pústulas numerosas (40 a 100) y, en ocasiones, lesiones nodulares inflamadas más grandes y profundas, que afectan la cara, el pecho y la espalda (figura 61-13).

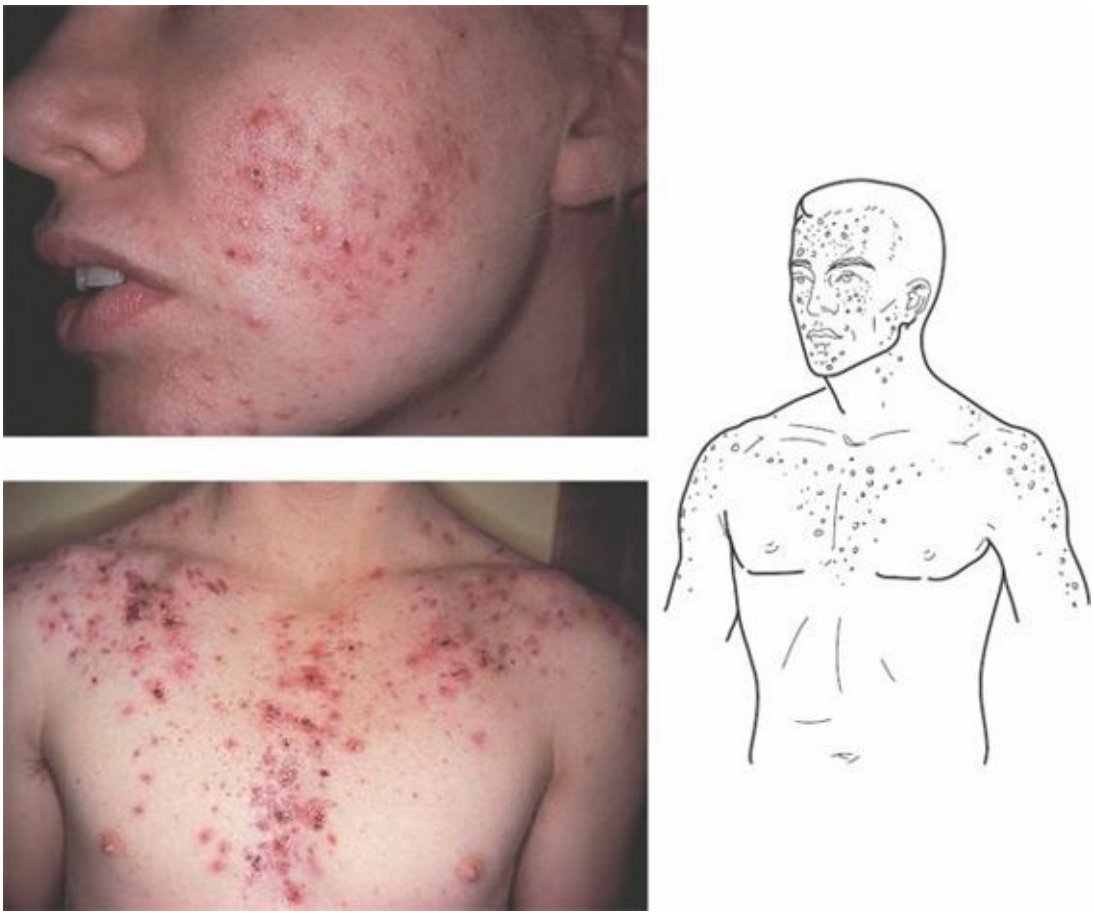


FIGURA 61-13 • (**A**) Acné facial y (**B**) acné del pecho (de Hall B.J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10ª ed., p. 152). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tratamiento. El tratamiento del acné se concentra en eliminar las lesiones existentes, prevenir la aparición de lesiones nuevas y limitar la formación de cicatrices. Con base en la gravedad del acné, un plan terapéutico podría incluir

fármacos tópicos, sistémicos o ambos. Suele requerirse tratamiento a largo plazo. Pudiera no ser aparente una mejoría significativa durante las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento y los efectos máximos pudieran no evidenciarse durante meses. Algunas personas carecen de respuesta efectiva a los tratamientos disponibles. Sin embargo, el acné es la condición cutánea más frecuente en todo el mundo[19]. Así, resulta realista creer que seguirán desarrollándose medidas terapéuticas nuevas y más efectivas.

Se dispone de distintos agentes tópicos para el tratamiento del acné, entre otros retinoides, peróxido de benzoílo, ácido azelaico y antibióticos. Los retinoides tópicos, el peróxido de benzoílo y el ácido azelaico son tratamientos efectivos para el acné leve. El acné moderado o grave requiere con frecuencia un tratamiento combinado con un agente tópico y antibióticos sistémicos. La formulación tópica (crema, gel o loción) puede ser una consideración importante para la selección del agente. Las personas con piel más seca pueden beneficiarse con la utilización de cremas, en tanto los individuos con piel grasosa pueden tener resultados más adecuados tras el empleo de un gel o una loción. Se dispone de muchas cremas y lociones de venta sin receta para acné, que contienen agentes queratolíticos como el azufre, el ácido salicílico, el fenol y el resorcinol. Estos agentes actúan por medios químicos para degradar la queratina, desintegrar los comedones y ejercer un efecto de exfoliación cutánea[15, 17].

El *peróxido de benzoílo* es un agente tópico que tiene propiedades antibacterianas y comedolíticas. Se trata del fármaco tópico más efectivo para disminuir la población de *P. acnes*. Las proteínas bacterianas se oxidan por la acción de los radicales libres de oxígeno que se liberan a partir del metabolismo del peróxido de benzoílo en la piel. Por su mecanismo de acción, no se desarrolla resistencia bacteriana contra el peróxido de benzoílo. El efecto irritante del fármaco también genera vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo, que pueden acelerar la resolución de las lesiones inflamatorias. El *ácido azelaico*, obtenido a partir del trigo, el centeno y la cebada, tiene acciones similares al peróxido de benzoílo. Limita la proliferación de los queratinocitos y tiene acción antibacteriana contra *P. acnes*. La crema de ácido azelaico es humectante y sólo genera irritación cutánea mínima.

La *tretinoína tópica*, un derivado ácido de la vitamina A, actúa en el sitio para disminuir la cohesión de las células epidérmicas e incrementar su recambio. Se piensa que genera un incremento de la extrusión de los comedones abiertos y la transformación de los comedones cerrados en abiertos. La tretinoína se inactiva por la acción de la luz UV y se oxida para

obtener peróxido de benzoílo y debe aplicarse únicamente por la noche y de manera independiente al peróxido de benzoílo. Todas las formulaciones de tretinoína irritan la piel, efecto que se intensifica con la exposición al sol. Otra formulación de la tretinoína recurre a la utilización de microesferas para atrapar al fármaco, estructuras que se desplazan hacia el interior del folículo y sirven como reservorios para la liberación del medicamento. Otros retinoides, como el adapaleno y el tazaroteno, tienen acciones similares a las de la tretinoína. El adapaleno parece ser tan efectivo como la tretinoína, pero pudiera ser menos irritante para la piel.

Los *antibióticos tópicos* también son efectivos para el tratamiento del acné leve o moderado. La tetraciclina tópica, la eritromicina y la clindamicina se utilizan con más frecuencia. No actúan sobre las lesiones existentes pero previenen la formación de otras nuevas al disminuir la población de *P. acnes* de la piel, con lo que limitan la inflamación que inducen al generar metabolitos de los ácidos grasos sebáceos. Puede ocurrir fallo terapéutico por el desarrollo de resistencia a antibióticos. También han resultado efectivas las combinaciones de medicamentos, como la de peróxido de benzoílo y eritromicina o minociclina.

Los *antibióticos orales* se encuentran indicados para el manejo de la enfermedad moderada o grave, y para el manejo del acné en el pecho, la espalda o los hombros. La tetraciclina en dosis bajas se ha utilizado de manera efectiva durante muchos años. La tetraciclina carece de efecto sobre la producción de sebo, pero disminuye el crecimiento bacteriano y la cantidad de ácidos grasos libres que se produce. Con la tetraciclina se requiere un período terapéutico suficiente para obtener niveles efectivos en sangre. Sus efectos colaterales son mínimos, lo que constituye la razón por la cual el medicamento ha seguido siendo tan útil. Sin embargo, genera efectos teratogénicos que afectan el desarrollo esquelético y dental, y no debe administrarse a las mujeres embarazadas o en lactancia, ni a los niños. Los derivados de la tetraciclina, minociclina y doxiciclina, se toleran mejor que el fármaco original. La doxiciclina puede inducir reacciones de fotosensibilidad. La eritromicina también es efectiva para el tratamiento del acné, en particular cuando la tetraciclina y sus derivados no pueden utilizarse.

La *isotretinoína*, un retinoide sintético de administración oral, o forma ácida de la vitamina A, revolucionó el tratamiento de los casos refractarios de acné y acné quístico. En dosis bien planificadas, la isotretinoína oral ha eliminado casos importantes de acné e inducido remisiones a largo plazo de la enfermedad. Se administra en ciclos terapéuticos de 3 a 4 meses. Si bien se desconoce su mecanismo preciso de acción, disminuye la actividad de las

glándulas sebáceas, previene la formación de comedones nuevos y reduce el conteo de *P. acnes* por efecto de la disminución del sebo, y cuenta con un efecto antiinflamatorio. Sin embargo, debido a sus muchos efectos colaterales, sólo se utiliza en individuos con acné grave y únicamente cuando el resto de los tratamientos no son efectivos. Entre sus efectos colaterales se encuentran la sequedad bucal y de otras membranas mucosas, la conjuntivitis y las anomalías del sistema musculoesquelético. Si bien no se encuentra confirmado a partir de estudios poblacionales, existen informes de casos de depresión e intentos de suicidio en individuos que recibían isotretinoína[21]. Se requiere una vigilancia clínica y de laboratorio cuidadosa, puesto que el medicamento puede inducir elevación de las concentraciones séricas de lípidos, anomalías de las enzimas hepáticas y trastornos hematológicos. La isotretinoína es un teratógeno que induce malformaciones cerebrales, cardíacas y óticas. A las mujeres que reciben isotretinoína se les recomienda con intensidad evitar el embarazo.

Los estrógenos reducen el tamaño y la secreción de las glándulas sebáceas, pero debido a las dosis altas en que se requieren se encuentran contraindicados en varones. En la mujer pueden utilizarse anticonceptivos orales que combinan estrógenos con un progestágeno con actividad androgénica baja.

Otras medidas terapéuticas para el acné incluyen la cirugía, la radiación UV, la crioterapia (es decir, el congelamiento con soluciones de dióxido de carbono nitrógeno líquido), el tratamiento con láser y la inyección intralesional de corticoesteroides. La inyección intralesional de corticoesteroides mediante el empleo de una jeringa o de un aplicador sin aguja se limita a las variedades noduloquísticas graves del acné. Ha sido efectiva para favorecer la resolución del quiste, pero suele tener que repetirse con frecuencia.

Acné conglobata

El acné conglobata se presenta en una fase posterior de la vida y es una variedad crónica de acné quístico grave[4]. Se desarrollan comedones, pápulas, pústulas, nódulos, abscesos, quistes y cicatrices en la espalda, los glúteos y el pecho. Las lesiones se desarrollan en menor grado en el abdomen, los hombros, el cuello, la cara, la región proximal de los brazos y los muslos. Los comedones o quistes tienen aberturas múltiples, abscesos grandes y tractos sinusales de interconexión. No son raros los nódulos inflamatorios. Su drenaje tiene olor intenso, seroso o mucoide, y purulento. La cicatrización con frecuencia deja lesiones queloides profundas. Las personas afectadas

desarrollan anemia con leucocitosis y neutrofilia, y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Cuando las personas con acné conglobata también presentan leucocitosis, fiebre y artralgias, este tipo de acné se denomina acné fulminante[4]. Su tratamiento suele incluir desbridación, corticoterapia sistémica, administración oral de retinoides y antibióticos sistémicos.

Rosácea

La rosácea es un proceso inflamatorio crónico que se presenta en los adultos de entre 40 y 60 años de edad[4]. Se confunde con facilidad con el acné y puede coexistir con el mismo. La rosácea es más frecuente en personas con piel clara. La rosácea afecta a cerca de 16 millones de personas en Estados Unidos[22]. La mayor parte de la población afectada por rosácea la constituyen las mujeres mayores de 30 años de edad.

Etiología. La causa de la rosácea se desconoce. Sin embargo, se piensa que se trata de un proceso inflamatorio al que acompaña la inestabilidad vascular con fuga de fluidos y mediadores inflamatorios hacia la dermis[23, 24]. Con frecuencia se acompaña de síntomas gastrointestinales y, si bien se ha implicado a la infección por *Helicobacter pylori* como causa potencial, cierta evidencia no respalda este hallazgo[25]. Además de los microorganismos, otros factores etiológicos propuestos son los genéticos, ambientales y vasculares.

Tipos y manifestaciones clínicas. La rosácea se clasifica ahora en 4 tipos:

1. Eritematotelangiectásica (congestión y eritema facial central persistente).
2. Papulopustulosa (inflamatoria).
3. Fimatosa (engrosamiento de la piel con nodularidad superficial irregular y aumento de volumen).
4. Oftálmica (que afecta a los ojos)[26].

En la fase temprana del desarrollo de la rosácea se identifican episodios repetidos de congestión vascular. La congestión transforma en un eritema oscuro permanente en la nariz y las mejillas, que en ocasiones se extiende hasta la frente y la barbilla. Esta fase con frecuencia se verifica antes de los 20 años de edad. Los problemas oculares ocurren en por lo menos el 50% de las personas con rosácea y pueden determinar pérdidas visuales. Síntomas prominentes incluyen prurito, ardor o sequedad oftálmica, sensación de arena o cuerpo extraño, y eritema y edema del párpado[26]. Al tiempo que la persona

envejece, el eritema persiste y se desarrollan telangiectasias, con o sin componentes propios del acné (es decir, comedones, pápulas, pústulas, nódulos, eritema y edema). Después de varios años de evolución, el acné rosácea puede transformarse en una hiperplasia bulosa irregular (engrosamiento de la piel) de la nariz, que se conoce como *rinofima*[16]. Los folículos sebáceos y sus aberturas de drenaje en la nariz aumentan de tamaño, el color de la piel cambia a rojo-violáceo, y el resultado es la hipertrofia nasal y el compromiso de la respiración. Si bien la rosácea es mucho más frecuente en mujeres, la rinofima es más frecuente en varones. Las personas con rosácea son sensibles al calor. Se les instruye evitar la exposición a agentes estimulantes vasculares, como el calor, la luz solar, los líquidos y los alimentos calientes, y el alcohol.

Tratamiento. Las medidas terapéuticas son semejantes a las que se utilizan para el acné vulgar. El empleo tópico de metronidazol y ácido azelaico ha sido efectivo. Los antibióticos tópicos (p. ej., clindamicina y eritromicina) han sido de utilidad, así como los antibióticos sistémicos (p. ej., tetraciclina y sus derivados). La rinofima puede tratarse con distintos métodos quirúrgicos, lo que incluye electrocirugía, ablación con láser, dermoabrasión, criocirugía y excisión.

Dermatosis alérgicas y por hipersensibilidad

Las dermatosis alérgicas y por hipersensibilidad implican una reacción inflamatoria contra agentes exógenos y endógenos múltiples. El trastorno, que suele caracterizarse por edema epidérmico con separación de las células de la epidermis, abarca a la dermatitis por contacto de tipo irritativo, la dermatitis por contacto alérgica, el eccema atópico y el numular, la urticaria y las erupciones cutáneas inducidas por fármacos.

Dermatitis por contacto y alérgica

La dermatitis por contacto es una inflamación común de la piel. Existen 2 tipos de dermatitis por contacto: dermatitis por contacto alérgica e irritativa.

Dermatitis por contacto alérgica. La dermatitis por contacto alérgica deriva de una respuesta de hipersensibilidad tipo IV mediada por células, a la que induce la sensibilización a un alergeno, como la toxina de la hiedra venenosa. Se han identificado más de 2 000 alergenos capaces de inducir una respuesta cutánea inflamatoria. Las variantes crudas de muchas sustancias de origen

natural son en general menos alergénicas que las combinaciones y los productos sintéticos. Los aditivos, como los colorantes y los perfumes, constituyen las fuentes principales de alergenos conocidos. Algunos de los agentes tópicos comunes que inducen exantemas alérgicos son fármacos antimicrobianos (en particular, la neomicina), antihistamínicos, agentes anestésicos locales (benzocaína), los conservadores (p. ej., parabenos) y la cinta adhesiva. Algunos ejemplos adicionales son la hiedra venenosa, el roble venenoso y las aleaciones de metales que se encuentran en la joyería. Igual inquietud genera el incremento de la incidencia de la dermatitis por contacto por la utilización intensa de productos de látex sintético, de manera específica los guantes de látex y los condones, que se utilizan para prevenir el contagio de enfermedades.

Las 9 causas principales de la dermatitis por contacto alérgica son, en orden de frecuencia, el níquel, el oro (joyería), el bálsamo del Perú (fragancia de perfumes), el timerosal (conservador en los cosméticos), el sulfato de neomicina, la mezcla de fragancias (8 fragancias que se utilizan para probar las alergias a fragancias), el formaldehído (conservador del papel, la pintura, los medicamentos y las telas), el cloruro de cobalto (metal que contienen los productos médicos, los tintes para el pelo y los antitranspirantes) y la bacitracina[27, 28].

Las lesiones de la dermatitis por contacto alérgica varían desde el eritema leve con edema hasta la formación de vesículas o bulas grandes (figura 61-14). Pueden desarrollarse lesiones secundarias por infección bacteriana. Las lesiones pueden desarrollarse casi en cualquier sitio del organismo y las muchas variedades del eccema con frecuencia se clasifican con base en su localización (p. ej., eccema auricular y eccema de las manos). La ubicación y el patrón con frecuencia ayudan a identificar los agentes causales. Por ejemplo, la lesión típica de la hiedra venenosa está constituida por vesículas o bulas que siguen un patrón lineal (del contacto con la planta) en áreas expuestas. Las vesículas y las bulas se rompen y exudan, lo que deja un área cruenta.

Dermatitis por contacto irritativa. Las sustancias químicas (jabones, detergentes y solventes orgánicos) que irritan la piel inducen una dermatitis por contacto irritativa. Puede presentarse por la participación de medios mecánicos, como el frotamiento (p. ej., lana y fibra de vidrio), los irritantes químicos (p. ej., productos de limpieza casera) o los irritantes ambientales (p. ej., plantas y orina). En contraste con la dermatitis por contacto alérgica, no es posible identificar alérgenos.



FIGURA 61-14 • Dermatitis por contacto. Exantema eritematoso y pruriginoso clásico en el brazo, que deriva de una respuesta inflamatoria contra un antígeno que entró en contacto con la piel de la extremidad (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 307). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El exantema pruriginoso de Lauren se ajusta bien a la descripción de la dermatitis por contacto irritativa. Su exantema se evidenció por primera vez después de la exposición a una sustancia química con la que había trabajado en su curso de Laboratorio de química.

El antecedente de dermatitis atópica, ya sea previa o activa, constituye un factor importante de riesgo para el desarrollo de la dermatitis por contacto irritativa. Existen 4 tipos de dermatitis por contacto irritativa: subjetiva, aguda, crónica y por quemaduras químicas. Los casos objetivos carecen de manifestaciones clínicas, pero el individuo refiere sensaciones ardorosas o punzantes al exponerse al irritante y puede reproducirse el efecto. Los episodios agudos con frecuencia se deben a exposiciones únicas al irritante.

La dermatitis por contacto irritativa de Lauren parece derivar de un episodio agudo desencadenado por un químico. Su exantema tiene una base eritematosa, muestra edema discreto, no presenta dolor a la palpación y tiene pápulas de cerca de 1 mm de origen vesicular. Nunca había trabajado con esta sustancia química antes ni había presentado esta respuesta a algún otro químico o irritante. Encuentra que la hidrocortisona al 1% es efectiva y el exantema se resuelve sin reincidir (en tanto no se expone de nuevo al

químico).

Pueden desarrollarse sequedad y eritema o edema, inflamación y vesículas. La dermatitis irritativa crónica deriva de la exposición persistente al irritante. Incluso cuando la sustancia se retira, la reacción puede persistir varios días. Además de la sequedad y el eritema, pueden presentarse descamación, fisuras y vesículas (figura 61-15).

Diagnóstico y tratamiento. Tanto en la dermatitis por contacto alérgica como en la irritativa, la localización de las lesiones es de gran ayuda para la identificación del agente causal. Las pruebas con parche, en que se aplica sobre la piel una dosis pequeña del antígeno sospechoso, se utiliza para identificar los alergenos[29].

Las medidas terapéuticas para los 2 tipos de dermatitis por contacto se dirigen a la eliminación de la fuente del irritante o el alergeno. Los casos leves se manejan mediante el lavado de las áreas afectadas, para evitar cualquier contaminación adicional por el irritante o el alergeno, la aplicación de cremas o lociones antipruriginosos, y la cobertura de las áreas expuestas. Los corticoesteroides tópicos pueden ser útiles en estos casos. Los regímenes terapéuticos sistémicos se ajustan con base en el irritante o el alergeno, y en la gravedad de la reacción. Los casos moderados o extremos se manejan con cubiertas húmedas, antihistamínicos orales y corticoesteroides sistémicos.

Dermatitis atópica y eccema numular

Dermatitis atópica. La dermatitis atópica (eccema atópico) es un trastorno cutáneo pruriginoso e inflamatorio que se caracteriza por la presencia de eritema mal definido, con edema, vesículas y exudación durante la fase aguda, así como engrosamiento cutáneo (liquenificación) en la fase crónica[30]. Si bien se describe muchas veces como una enfermedad (atópica) por hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E (IgE), es difícil documentar una causa alérgica, y el trastorno se considera cada vez más una dermatopatía que predispone a las alergias[30]. Más de 50% de los niños con dermatitis atópica desarrolla asma y alergias durante la adolescencia y la edad adulta[31].



FIGURA 61-15 • Eccema, también denominado dermatitis atópica. El eccema puede ocurrir en cualquier sitio del organismo (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 307). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La dermatitis atópica muestra manifestaciones distintas a diferentes edades (infantil y del adulto) y en personas de distintas etnias. Alrededor de 70% de los casos de alergia atópica comienza en niños menores de 5 años de edad[32]. La variante infantil de la dermatitis atópica se caracteriza por la formación de vesículas, la exudación y el desarrollo de costras con excoriaciones. Suele iniciar en las mejillas y pudiera avanzar para afectar la frente, los brazos, el tronco y las piernas (figura 61-16). La piel de las mejillas puede presentar palidez, con formación de pliegues adicionales bajo los ojos, que se denominan *pliegues de Dennie-Morgan*. La variante infantil puede volverse más leve al tiempo que el niño crece, para desaparecer con frecuencia antes de los 15 años. Sin embargo, muchas personas tienen trastornos eccematosos y síntomas de rinitis durante toda la vida.

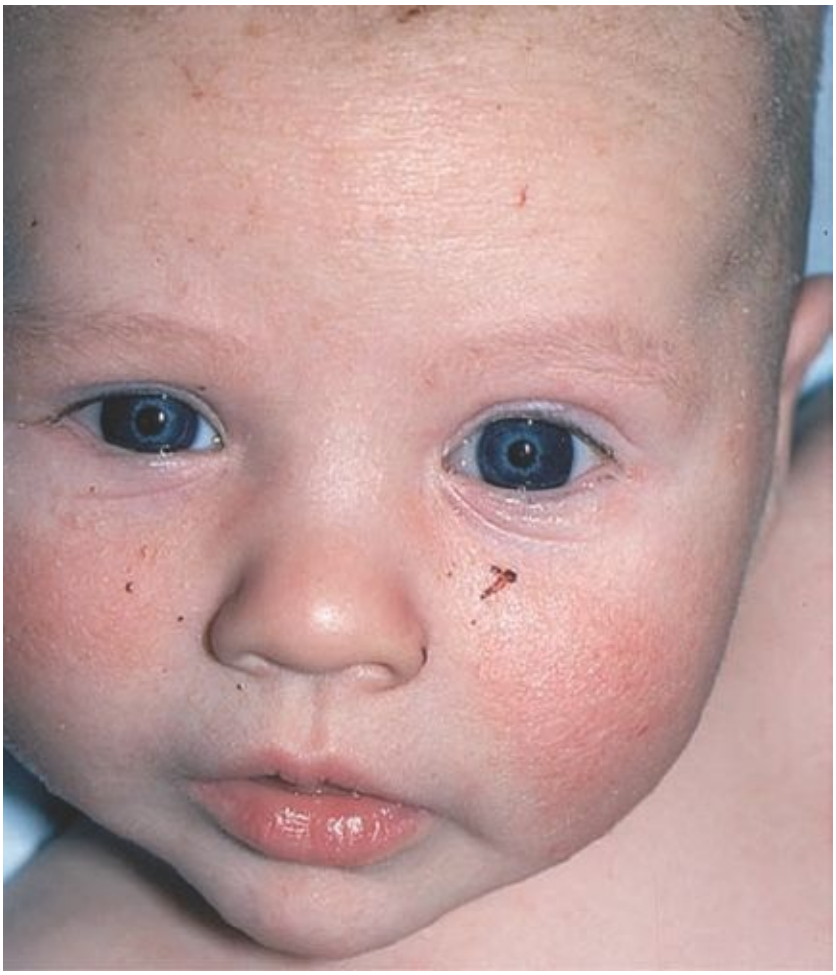


FIGURA 61-16 • Eccema atópico en la cara de un lactante (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 866). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los adolescentes y los adultos suelen presentar parches eritematosos secos, que afectan la cara, el cuello y la porción superior del tronco, pero sin el engrosamiento y la demarcación discreta que se vinculan con la psoriasis. Suelen afectarse los pliegues de los codos y las rodillas. En los casos crónicos la piel se encuentra seca, con consistencia de cuero y liquenificada. Las personas con piel oscura pueden presentar una erupción papular y parches hipopigmentados mal delimitados en las mejillas y las extremidades. En las personas con piel negra, puede perderse la pigmentación por la liquenificación de la piel. Pueden ocurrir agudizaciones, con aparición de parches eritematosos exudativos, brillantes o liquenificados (es decir, engrosados y con marcas más prominentes), y con placas y pápulas. El prurito puede ser intenso y prolongado tanto en la variante de la niñez como del adulto de la dermatitis atópica. Las infecciones secundarias son frecuentes.

El tratamiento del eccema atópico se encuentra integrado para resolver

las anomalías subyacentes: sequedad, prurito, infección e inflamación. Las directrices de consenso integrados por equipos de expertos estadounidenses y europeos incluyen una estrategia escalonada para el manejo de la dermatitis atópica, que depende de la intensidad del proceso patológico[33]. A todas las medidas terapéuticas las subyacen un programa de instrucción integral en relación con la causa del trastorno, medidas terapéuticas y evitar los cambios térmicos y el estrés para reducir al mínimo las respuestas vasculares y de sudoración. El tratamiento básico inicia con un cuidado óptimo de la piel, en que se atiende el defecto de la barrera cutánea mediante el empleo continuo de emolientes e hidratación cutánea, al tiempo que se evita la exposición a irritantes ambientales y alimentos que induzcan exacerbación sintomática. Debe reducirse al mínimo el contacto con el agua. La persona debe bañarse con agua caliente y jabón neutro. El baño seca la piel, no obstante, es importante para mantener una concentración baja de microorganismos y prevenir así la infección. Si bien no existe evidencia de que los emolientes generen una mejoría directa de la dermatitis atópica, se utilizan en forma amplia para aliviar el problema de la xerosis y el prurito[34]. Una característica clave de la dermatitis atópica es la sequedad intensa de la piel que deriva de la disfunción de la barrera cutánea, con pérdida transepidérmica de agua. A ésta la acompañan un prurito intenso e inflamación.

Los corticoesteroides tópicos siguen siendo un tratamiento importante para las activaciones agudas, pero pueden inducir efectos colaterales locales y sistémicos. La potencia de los corticoesteroides tópicos se clasifica a partir del potencial que tienen para inducir vasoconstricción. En general, sólo las preparaciones que tienen potencia leve o moderada se utilizan en la cara y las regiones genitales, en tanto las que cuentan con potencia moderada o alta se utilizan en otras áreas del organismo[32]. Los corticoesteroides con potencia baja pueden ser suficientes en todas las regiones del cuerpo en niños más pequeños. Una de las inquietudes principales de la utilización tópica de corticoesteroides es el adelgazamiento de la piel. Otra problemática es la supresión suprarrenal secundaria y la detención del crecimiento en niños, por efecto de la absorción sistémica del medicamento[32].

El tratamiento con cubiertas húmedas, en que se aplican materiales de curación húmedos sobre los emolientes en combinación con antisépticos tópicos (p. ej., triclosán y clorhexidina) o corticoesteroides tópicos, ha de mostrado aportar beneficio en algunos casos de dermatitis atópica grave[33]. La infección secundaria por *S. aureus* es común y suele tratarse con ciclos cortos de antibióticos[32]. También se utilizan corticoesteroides a corto plazo durante

las activaciones agudas en los pacientes adultos. La ciclosporina y la azatioprina, ambos agentes inmunosupresores, también pueden utilizarse en tanto se tenga en mente su potencial de efectos lesivos. Los antihistamínicos son útiles por sus efectos sedantes y pueden resultar beneficiosos durante los episodios de prurito intenso. Se recurre con frecuencia a la fototerapia aislada o combinada con corticoesteroides durante las activaciones agudas, con resultados beneficiosos.

Menos estudio tiene el empleo de *probióticos*, alimentos que contienen microorganismos vivos como *Lactobacillus acidophilus* o *Bifidobacterium bifidum*[33]. Se piensa que los probióticos reducen las reacciones mediadas por IgE[33]. Estos alimentos incluyen a la fórmula de leche de vaca hidrolizada (péptidos predigeridos de suero de leche y caseína), las fórmulas de suero de leche y los yogures.

Eccema numular. Las lesiones del eccema numular son parches papulovesiculares con forma de moneda (de ahí su nombre alternativo, eccema discoide) que afectan ante todo los brazos y las piernas. Son comunes la liquenificación y las infecciones bacterianas secundarias. No resulta inusual que las lesiones iniciales parezcan resolverse, a lo que sigue un brote secundario de lesiones en espejo en el lado opuesto del cuerpo. El eccema numular es en su mayoría crónico, con semanas o años entre exacerbaciones. Las exacerbaciones son más frecuentes en los meses fríos de invierno. La causa precisa del eccema numular se desconoce, no obstante muchos individuos tienen antecedente de atopia (trastornos relacionados con alergias) y existe una colonización intensa de las lesiones por estafilococos. La ingestión de yoduros y bromuros suele intensificar la condición y debe evitarse. El manejo es similar al de otros tipos de dermatitis. El baño frecuente y el estrés deben reducirse, en tanto debe aumentarse la humedad ambiental. Pueden prescribirse emolientes tópicos, corticoesteroides, preparaciones de alquitrán de hulla y tratamientos con luz UV según se requiera.

Urticaria

La urticaria, o ronchas, se caracterizan por la presencia de pápulas o placas pálidas, elevadas y pruriginosas, que se ubican en la región más superficial de la dermis de cualquier sitio de la piel[16]. Estas ronchas pequeñas palidecen con la presión y varían en tamaño desde pocos milímetros hasta varios centímetros (figura 61-17). Pueden presentarse ya sea como una reacción inmunitaria contra un antígeno que forma parte de una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE, o como una reacción de origen no inmunitario contra algún

agente desconocido. El angioedema se diagnostica cuando se presenta edema en la región más profunda de la dermis, y se producen roncha grandes[16]. En ocasiones puede existir edema de la lengua y de la vía respiratoria superior. Tanto la urticaria como el angioedema pueden variar desde la irritación hasta un caso de anafilaxia que amenace la vida.



FIGURA 61-17 • Urticaria, también conocida como ronchas. Se observa la acumulación de líquido que deriva de la liberación de histamina (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 307). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis. La urticaria puede ser aguda o crónica, y derivar de causas conocidas o desconocidas. Factores numerosos, tanto inmunitarios como de otros tipos, pueden participar en su patogénesis. La roncha urticariana deriva de la liberación de histamina a partir de las células cebadas y los basófilos. La histamina genera permeabilidad excesiva de los vasos más pequeños de la piel y el tejido circundante, lo que permite que el líquido escape hacia los tejidos, situación que da origen al edema y la formación de ronchas.

Las causas más frecuentes de la urticaria aguda son los alimentos o las bebidas, los medicamentos (entre los que resaltan la penicilina y las cefalosporinas), las mordeduras de insectos, las infecciones virales, los ácaros del polvo y la exposición a pólenes o químicos. Los alimentos son la etiología más frecuente de la urticaria aguda en los niños.

La urticaria crónica afecta ante todo a los adultos y es 2 veces más frecuente en mujeres que en varones. Su causa no suele poder determinarse a pesar de numerosos estudios de laboratorio. Al parecer se trata de un trastorno autoinmunitario en un número sustancial de personas. Alrededor de la mitad de los pacientes con urticaria crónica presenta anticuerpos tipo IgG circulantes,

que desencadenan la liberación de histamina a partir de las células cebadas. En casos infrecuentes, la urticaria es una manifestación de alguna enfermedad subyacente, como ciertos cánceres, enfermedades del colágeno y hepatitis. Se piensa que pudiera existir un vínculo entre la urticaria y la presencia de alguna enfermedad autoinmunitaria de la tiroides[35]. Además, la insuficiencia de origen genético del inhibidor de C1 (proteína 1 del complemento) también puede inducir urticaria y angioedema.

Las urticarias físicas también constituyen otra variedad de urticaria crónica[36, 37]. Las urticarias físicas son intermitentes; suelen durar menos de 2 h, se generan por el ejercicio, el frío, la luz solar, la vibración, el calor o la presión persistentes, tienen aspecto y distribución distintivos, y se identifican las más de las veces en adultos jóvenes.

Diagnóstico y tratamiento. Se recurre a pruebas de reto apropiadas (p. ej., aplicación de un cubo de hielo sobre la piel para desencadenar el desarrollo de la urticaria al frío), con el objetivo de diferenciar la urticaria física de la urticaria crónica secundaria a otras causas.

La mayor parte de las variedades de urticaria se maneja con antihistamínicos de segunda generación que bloquean a los receptores tipo 1 de la histamina (H_1). Estos medicamentos no inducen somnolencia, de tal manera que se recomiendan de preferencia a los de primera generación. Controlan la urticaria al inhibir la vasodilatación y la fuga de líquido hacia el tejido circundante. También alivian el prurito. Si los antihistamínicos no son efectivos, se recurre a los bloqueadores de los receptores de leucotrienos (zafirlukast y montelukast)[36]. Los baños coloidales pueden utilizarse como medidas de alivio. A las personas que experimentan angioedema laríngeo y faríngeo se les recomienda con intensidad portar consigo adrenalina precargada. Los corticoesteroides orales pueden utilizarse para el control de la urticaria refractaria.

Erupciones cutáneas inducidas por fármacos

La mayor parte de los medicamentos puede inducir alguna erupción cutánea localizada o generalizada. Los fármacos tópicos suelen ser responsables de exantemas similares a las dermatitis por contacto localizadas, en tanto los fármacos sistémicos inducen lesiones cutáneas generalizadas. Si bien muchas erupciones de origen farmacológico son morbiliformes (es decir, similares a los que produce el sarampión) o exantematosas, pueden imitar a casi cualquier trastorno cutáneo entre los descritos en este capítulo. Puesto que las lesiones

varían en gran medida, su diagnóstico depende casi por completo de una anamnesis precisa. El manejo de los casos clínicos se dirige a la eliminación del fármaco lesivo, al tiempo que se controlan los síntomas. En los casos graves se requiere atención médica rápida y tratamiento con corticoesteroides sistémicos y antihistamínicos.

Algunas reacciones medicamentosas dan origen al desprendimiento de la epidermis y la formación de lesiones bulosas. Tres tipos de reacciones farmacológicas que dan origen a lesiones bulosas son el *eritema multiforme menor* (figura 61-18), el *síndrome de Stevens-Johnson* y la *necrólisis epidérmica tóxica* (NET).

Etiología y patogénesis. El eritema multiforme menor suele ser autolimitado y sus manifestaciones varían desde las máculas eritematosas anulares escasas hasta las ampollas. Si la reacción incluye la ulceración sistémica de todas las membranas mucosas y la piel se denomina eritema multiforme mayor o *síndrome de Stevens-Johnson*, que puede ser una reacción ya sea contra un fármaco o contra un virus, como el VHS[16, 38]. La tercera patología en que se observan lesiones cutáneas bulosas y se desencadena por una reacción farmacológica adversa es la NET, o enfermedad de Lyell, que pone en riesgo la vida[16].

El eritema multiforme menor es autolimitado, con desprendimiento discreto de la piel en los sitios en que brotan las lesiones. El síndrome de Stevens-Johnson y la NET se deben a una reacción de hipersensibilidad a los medicamentos, entre los que son más comunes las sulfonamidas, los anticonvulsivos, los antiinflamatorios no esteroideos, los antipalúdicos y el alopurinol. La recuperación depende de la gravedad del cuadro y del tratamiento rápido y agresivo.

El desprendimiento de la piel que se observa en las lesiones bulosas difiere de la descamación (es decir, exfoliación) propia de otros trastornos cutáneos. Por ejemplo, en la escarlatina existe descamación de la capa queratinizada muertas del estrato córneo. En los trastornos bulosos ocurre un desprendimiento de grosor total de la epidermis a partir de la dermis. Esto deja a la persona vulnerable a problemas diversos, entre otros la pérdida de líquidos y electrolitos, el compromiso para el control de la temperatura corporal y un riesgo de infección muy alto.



FIGURA 61-18 • Eritema multiforme en la mano. Este exantema en «blanco de tiro» muestra una ampolla central circundada por eritema, que apareció tras el tratamiento antibiótico (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 1133). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. Las lesiones del eritema multiforme menor y del síndrome de Stevens-Johnson son semejantes. La lesión primaria en ambas es una pápula eritematosa de configuración redondeada, que se asemeja a una picadura de insecto. En el transcurso de horas o días estas lesiones cambian para originar patrones distintos. Las lesiones pueden aumentar de tamaño y coalescer, para dar origen a placas pequeñas o pueden modificarse para constituir áreas concéntricas de color que se observan como lesiones «en blanco de tiro» o en «iris». Los anillos más externos de las lesiones blanco suelen ser eritematosos; la porción central suele observarse opaca, con tono blanco, amarillo o gris (cenizo). En el centro pueden formarse ampollas pequeñas sobre las máculas violáceas cenicientas, lo que determina el aspecto de blanco de tiro característico. Si bien las lesiones tienen una distribución amplia en toda la superficie corporal, existe propensión al desarrollo de las lesiones en la cara y el tronco.

La NET es la reacción farmacológica más grave. La persona experimenta un período prodrómico de malestar general, febrícula e irritación faríngea. En pocos días aparecen un eritema diseminado y bulas grandes y flácidas, y se aúna a esto la pérdida de la epidermis, que deja a la dermis denudada y dolorosa. La piel que circunda las áreas denudadas grandes puede mostrar las lesiones típicas en blanco de tiro que se observan en el síndrome de Stevens-

Johnson. La presión lateral hace que la piel circundante se separe con facilidad en la dermis (signo de Nikolsky)[38]. Por lo general, el epitelio de las superficies mucosas, en particular de la boca y los ojos, también se afecta y, en el segundo caso, puede dar origen a la ceguera.

Tratamiento. El tratamiento del eritema multiforme menor y los casos menos graves de síndrome de Stevens-Johnson incluye el alivio sintomático con compresas, fármacos antipruriginosos y anestésicos tópicos. Los episodios recurrentes de eritema multiforme se han prevenido mediante el tratamiento continuo con aciclovir, dado el hecho de que con frecuencia los desencadena el VHS. El tratamiento con corticoesteroides puede estar indicada en los casos moderados, no obstante su empleo es controversial. Para los casos graves de síndrome de Stevens-Johnson y NET se requiere hospitalización para la restitución hídrica, los cuidados respiratorios, la administración de antibióticos y analgésicos, y la aplicación de curaciones húmedas. Cuando se desprenden áreas extensas de piel, los cuidados son similares a los que reciben las personas con lesiones por quemaduras térmicas. La inmunoglobulina intravenosa puede acelerar la respuesta de cicatrización de la piel. Por lo general, la resolución es un proceso lento y se requieren 6 semanas o más para lograr la regeneración de la piel. Las membranas mucosas cicatrizan con lentitud y, con frecuencia, es necesario el tratamiento de seguimiento para el manejo de las complicaciones oftálmicas y mucosas[39]. Resulta esencial evitar el consumo del fármaco desencadenante y los compuestos con relación química.

Dermatosis papuloescamosas

La dermatosis papuloescamosas son un grupo de trastornos cutáneos que se caracterizan por la presencia de pápulas y placas con descamación. Entre los trastornos papuloescamosos principales pueden mencionarse la psoriasis, la pitiriasis rosada y el liquen plano.

Psoriasis

La psoriasis es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico y frecuente, que se caracteriza por la presencia de placas engrosadas, eritematosas y circunscritas, con descamación de tono blanco o plateado. La psoriasis se presenta en todo el mundo no obstante su incidencia es menor en los climas más cálidos y soleados. En Estados Unidos e Inglaterra afecta a entre 2% y 3% de la

población[40]. La edad promedio de inicio es la tercera década de la vida y su prevalencia aumenta con la edad.

Etiología. Alrededor de una tercera parte de los individuos cuenta con un antecedente genético, lo que revela que existe un factor hereditario. El inicio de la enfermedad durante la niñez se relaciona con más intensidad con el antecedente familiar que la psoriasis que se identifica en adultos mayores de 30 años de edad. El trastorno, que puede persistir durante toda la vida y exacerbarse en momentos impredecibles, se clasifica como un problema crónico. Sin embargo, se sabe que en pocos casos se ha resuelto y no reincide. Al parecer existe una relación entre la psoriasis y la artritis.

La causa primaria de la psoriasis es incierta. Se piensa que los linfocitos T activados (de manera primordial, células ayudadoras $CD4^+$) sintetizan mensajeros químicos que estimulan un crecimiento anómalo de los queratinocitos y de los vasos sanguíneos de la dermis[40]. Cambios inflamatorios concurrentes derivan de la infiltración por neutrófilos y monocitos. El traumatismo cutáneo es un factor precipitante frecuente en individuos con predisposición al trastorno. La reacción de la piel al traumatismo original de cualquier tipo se denomina *reacción de Koebner*. Estrés, infecciones, traumatismo, xerosis y consumo de fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores β-adrenérgicos, el litio y el agente antipalúdico hidroxicloruroquina, pueden precipitar o exacerbar la condición[40, 41].

Patogénesis. Desde la perspectiva histológica, la psoriasis se caracteriza por un incremento del recambio de las células epidérmicas, con engrosamiento epidérmico intenso, proceso conocido como hiperqueratosis. La capa granulosa (estrato granuloso) de la epidermis se adelgaza o desaparece, y se identifican neutrófilos en el estrato córneo. También existe un adelgazamiento concurrente de la capa de células epidérmicas que se ubican sobre las puntas de las papilas dérmicas (placa suprapapilar) y los vasos sanguíneos en las papilas dérmicas se vuelven tortuosos y dilatados. Estos lechos capilares muestran un daño permanente incluso cuando la enfermedad remite o se resuelve. La gran proximidad entre los vasos de las papilas dérmicas y la escama hiperqueratósica da origen a los puntos sangrantes diminutos y múltiples que se observan cuando aquélla se levanta.

Tipos de psoriasis. Existen distintas variedades o tipos de psoriasis, entre otras la psoriasis en placas, la psoriasis gutata, la psoriasis pustulosa

(localizada y generalizada) y la psoriasis eritrodérmica.[40, 41] La *psoriasis en placas (psoriasis vulgar)*, que es la variante más frecuente, es una forma estable crónica de psoriasis. Las lesiones pueden desarrollarse en cualquier sitio de la piel, pero con más frecuencia afectan a los codos, las rodillas y la piel cabelluda (figura 61-19). Las lesiones primarias son placas eritematosas gruesas y bien delimitadas, con una escama plateada que varía en tamaño y configuración. En las personas con piel más oscura, las placas pueden tener aspecto purpúreo. Pueden existir excoriación, engrosamiento o exudación a partir de las lesiones. Un hallazgo diferencial diagnóstico es el hecho de que al separar la escama se presenta sangrado a partir de puntos diminutos en la placa, lo que se conoce como *signo de Auspitz* o del rincón sangrante.

La *psoriasis gutata* se identifica en niños y adultos jóvenes, y se caracteriza por la presencia de lesiones descamativas con forma de lágrima y coloración rosada o asalmonada. Sus lesiones suelen limitarse a la porción superior del tronco y las extremidades. Esta variedad de psoriasis suele desencadenarse por una infección estreptocócica[41]. Tiende a responder a tratamientos como la fototerapia UVB, sólo para reincidir con las infecciones estreptocócicas recurrentes. La *psoriasis pustulosa* se caracteriza por la presencia de pápulas o placas ocupadas por pústulas (figura 61-20). La psoriasis pustulosa localizada suele limitarse a las palmas de las manos y las plantas de los pies. La psoriasis pustulosa generalizada se caracteriza por una afectación más amplia y puede relacionarse con síntomas sistémicos como fiebre, malestar general y diarrea. La persona puede o no tener antecedente de psoriasis.



FIGURA 61-19 • Psoriasis. (**A, B**) Psoriasis en el torso y la piel cabelluda en un lactante de 2.5 meses de edad. (**C**) Psoriasis gutata posterior a una faringitis estreptocócica (de Hall B. J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10ª ed., p. 435). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La *psoriasis eritrodérmica* es una variedad rara de psoriasis que afecta todas las superficies corporales, entre otras las manos, los pies, las uñas, el tronco y las extremidades. Se caracteriza por un proceso en el que las lesiones se descaman y se vuelven confluentes, lo que hace que gran parte de la superficie corporal adquiera una coloración roja brillante, con descamación constante de la piel. Muchas veces la acompañan el prurito y el dolor intensos. Pueden desarrollarse complicaciones graves relacionadas con la pérdida de líquidos corporales, proteínas y electrolitos, así como con trastornos de la regulación térmica.



FIGURA 61-20 • Psoriasis pustulosa ungueal (de Hall B. J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10ª ed., p. 351). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tratamiento. No existe curación para la psoriasis. La meta del tratamiento es suprimir los signos y los síntomas de la enfermedad: hiperqueratosis, inflamación epidérmica y diferenciación anómala de los queratinocitos. Su tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, así como de la edad, el sexo, el antecedente terapéutico y el nivel de apego terapéutico de la persona. No existe una herramienta estandarizada para valorar la gravedad de la psoriasis[41]. Las medidas terapéuticas se clasifican como estrategias tópicas y sistémicas. Por lo general, se utilizan primero agentes tópicos en cualquier régimen terapéutico y siempre que se encuentra afectada menos de 5% en la superficie corporal[41]. Los tratamientos combinados ajustadas según las necesidades del paciente son las más efectivas. De igual forma, la rotación de distintos tratamientos puede disminuir los efectos colaterales de uno solo de ellos.

Entre los agentes tópicos figuran los emolientes, los agentes queratolíticos, los productos de alquitrán de hulla, la antralina, los corticoesteroides y el calcipotrieno. Los emolientes hidratan y reblandecen las placas psoriásicas. Los productos con base de petrolato son más efectivos que los que tienen base de agua, pero con frecuencia son menos aceptables desde la perspectiva cosmética para las personas con psoriasis. Los agentes queratolíticos son agentes exfoliantes. El ácido salicílico es el de utilización

más amplia. Reblandece y elimina las escamas. Se ha utilizado sólo o combinado con otros agentes tópicos. El alquitrán de hulla, un producto derivado del procesamiento de coque y el gas del carbón, es una de las alternativas más antiguas y efectivas de tratamiento. La piel se cubre con una película de alquitrán de hulla durante varias semanas. El mecanismo de acción preciso de los productos del alquitrán se desconoce, pero los efectos colaterales del tratamiento son escasos.

La antralina, un producto sintético del polvo de Goa que se obtiene de la corteza del árbol brasileño araroba, sigue siendo un tratamiento tópico de elección. Ha sido efectiva para resolver lesiones en cerca de 2 semanas. Una desventaja de la antralina es que mancha la piel sana, y también la vestimenta, con tono pardo o morado. Una variación terapéutica, denominada *método Ingram*, implica la aplicación de alquitrán de hulla y radiación UVB, seguida por la aplicación de una pasta de antralina.

Los corticoesteroides tópicos se utilizan en forma amplia y tienen efectividad relativa. Por lo general, resultan más aceptables debido a que no manchan y son fáciles de utilizar. Los corticoesteroides tópicos se encuentran disponibles en formulaciones con potencia baja, intermedia y alta. El tratamiento suele iniciarse con un agente de potencia intermedia. Los medicamentos con baja potencia suelen utilizarse en la cara y las regiones del cuerpo en que la piel tiende a ser más delgada, como en las regiones inguinales y axilares. Las preparaciones de potencia alta se reservan para el tratamiento de las placas crónicas gruesas que no responden a preparaciones menos potentes. Si bien los corticoesteroides surten efecto con rapidez en el tratamiento de la psoriasis, se relacionan con activaciones una vez que se suspenden y pueden tener muchos efectos colaterales potenciales. Su efectividad se incrementa cuando se utilizan junto con cubiertas oclusivas, pero esto incrementa el riesgo de efectos colaterales. El *calcipotrieno*, un derivado de la vitamina D de empleo tópico, ha sido efectivo para el manejo de la psoriasis. Inhibe la proliferación de las células epidérmicas y favorece la diferenciación celular. El *tazaroteno*, un retinoide sintético, también ha sido efectivo, pero es teratogénico y debe evitarse en mujeres en edad reproductiva.

Entre los tratamientos sistémicos están la fototerapia, la fotoquimioterapia y la administración de metotrexate, retinoides, corticoesteroides y ciclosporina. Los efectos positivos de la luz solar se reconocen desde hace mucho tiempo. La fototerapia con rayos UVB es un tratamiento de empleo amplio. La fotoquimioterapia implica la utilización de una forma del medicamento metoxaleno que se activa con la luz.

Los corticoesteroides sistémicos han sido efectivos para el tratamiento de

la psoriasis pustulosa o grave. Sin embargo, inducen efectos colaterales intensos, entre otros síndrome de Cushing. La inyección intralesional de triamcinolona ha probado ser efectiva en las lesiones refractarias. Los retinoides son otro tipo de tratamiento sistémico contra la psoriasis. Estos medicamentos, que son derivados de la vitamina A, tienen efectividad moderada como monoterapia y se relacionan con efectos colaterales mucocutáneos numerosos, como la pérdida del pelo, la queilitis y el adelgazamiento de las uñas. La teratogenicidad limita el empleo de los retinoides en las mujeres con potencial reproductor.

El metotrexate, que se utiliza para el tratamiento del cáncer, es un antimetabolito que inhibe la síntesis del ADN e impide la mitosis celular. El metotrexate oral ha sido efectivo para el manejo de la psoriasis cuando fallan otras estrategias. El fármaco tiene muchos efectos colaterales, entre otros náuseas, malestar general, leucopenia, trombocitopenia y anomalías de la función hepática. La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor potente que se utiliza para prevenir el rechazo de los órganos trasplantados. Suprime la inflamación y la proliferación de las células T en personas con psoriasis. Su utilización se limita a la psoriasis grave como consecuencia de sus efectos colaterales graves, que incluyen nefrotoxicidad, hipertensión y aumento del riesgo de cáncer. La ciclosporina intralesional también ha sido efectiva. Los agentes biológicos (p. ej., infliximab, etanercept, efalizumab y alefacept) que tienen como blanco la actividad de los linfocitos T y las citocinas responsables de la naturaleza inflamatoria de la psoriasis han probado ser efectivos, no sólo para las lesiones cutáneas, sino para detener los efectos de la artritis asociada a la psoriasis[41].

Pitiriasis rosada

La pitiriasis rosada es un exantema que afecta ante todo a los niños y los adultos jóvenes. El origen del exantema se desconoce, pero existe la hipótesis de que es desencadenado por una infección viral[42]. Se ha investigado a virus numerosos, sin que exista hasta el momento evidencia concluyente, excepto por ciertos datos que respaldan la participación del virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) o tipo 7 (VHH-7)[4, 43]. Su incidencia alcanza un máximo en la primavera y el otoño[4]. Se presentan casos en brotes y en personas que viven o trabajan en cercanía, lo que sugiere una diseminación de tipo infeccioso. Sin embargo, no existen datos para Afirmar su contagiosidad. Puede tratarse de una respuesta inmunitaria a distintos agentes.

La lesión característica es una mácula oval o una pápula con eritema

circundante (figura 61-21). La lesión se extiende y sufre aclaramiento central, en gran medida similar a la tiña del cuerpo. Esta lesión inicial es solitaria y se denomina *parche heráldico*, y suele localizarse en el tronco o el cuello. Sin embargo, no siempre se observa un parche heráldico[4]. Al tiempo que la lesión aumenta de tamaño y comienza a palidecer (en 2 a 10 días), aparecen brotes sucesivos de lesiones en el tronco y el cuello, en un transcurso de 2 a 3 semanas[4]. Las lesiones en la espalda muestran un patrón característico en «rama de árbol de Navidad»[4]. Las extremidades, la cara y la piel cabelluda puede afectarse en mayor medida en niños y personas afroamericanas[4]. Puede presentarse prurito leve a intenso. La enfermedad es autolimitada y suele desaparecer en el transcurso de 6 a 8 semanas[4]. Las medidas terapéuticas son paliativas e incluyen la aplicación de esteroides tópicos, antihistamínicos y baños coloidales. Puede existir indicación para la utilización de corticoesteroides sistémicos en los casos graves.



FIGURA 61-21 • Pitiriasis rosada. Se trata de una infección viral en la que es posible observar un parche

heráldico en la región superior derecha del pecho, por debajo de la clavícula (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 305). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Liquen plano

El liquen plano es un trastorno cutáneo que se caracteriza por pápulas violáceas pequeñas (2 mm a 10 mm) con superficie plana y bordes angulados e irregulares (figura 61-22)[4]. El liquen plano es una enfermedad pruriginosa crónica rara. Implica la presencia inflamación y de una erupción papular en la piel y las membranas mucosas. Existen variaciones en el patrón de las lesiones (es decir, anular y lineal) y diferencias de distribución (p. ej., membranas mucosas, genitales, uñas y piel cabelluda). La lesión característica es una pápula poligonal de tono violeta, cubierta por un patrón brillante, blanco y similar a un listón. Las lesiones aparecen las más de las veces en las muñecas, los tobillos y el tronco. Casi todas las personas que desarrollan lesiones cutáneas también cursan con lesiones orales, que se observan como aplicaciones de listón con tono blanco lechoso en la mucosa bucal o la lengua[4]. Otras superficies mucosas, como la genital, la nasal, la laríngea, la ótica, la gástrica y la anal, también pueden afectarse. Al igual que en la psoriasis, las lesiones del liquen plano pueden desarrollarse sobre rasguños o lesiones cutáneas, de manera que pueden ser lesiones secundarias o primarias. La etiología del liquen plano se desconoce, pero se piensa que se trata de una respuesta inmunitaria anómala en que las células epiteliales se reconocen como extrañas. El trastorno afecta a la unión dermoepidérmica, con daño a la capa de células basales. En algunos casos de liquen plano[4] se ha identificado un vínculo con la infección por los virus de la hepatitis C o B.

El diagnóstico depende del aspecto clínico de las lesiones y de los hallazgos histopatológicos que arroja una biopsia en sacabocados. En la mayor parte de los individuos el liquen plano es una enfermedad autolimitada. Las medidas terapéuticas incluyen la suspensión de todos los medicamentos, seguida por el tratamiento con corticoesteroides tópicos y cubiertas oclusivas. La oclusión puede utilizarse para mejorar el efecto de los fármacos tópicos. Los agentes antipruriginosos son útiles para reducir el prurito. Los corticoesteroides sistémicos pueden estar indicados en los casos graves. También pueden utilizarse inyecciones intralesionales de corticoesteroides. La acitretina, un agente retinoide de administración oral, también puede resultar efectivo. Puesto que los retinoides son teratogénicos, deben evitarse en mujeres en edad reproductiva. La ciclosporina, el tacrolimus y otros fármacos inmunosupresores han sido de utilidad.

Liquen simple crónico

El liquen simple crónico o neurodermatitis circunscrita es una dermatitis pruriginosa liquenoide localizada que deriva del frotamiento y el rascado repetidos[3]. El concepto de *liquen simple* denota la ausencia de un trastorno cutáneo predisponente conocido en la persona afectada. Se caracteriza por el desarrollo de parches descamativos pruriginosos, eritematosos y engrosados de piel seca. Las personas con el trastorno pueden presentar una sola lesión o, con menos frecuencia, lesiones múltiples. Las lesiones se identifican las más de las veces en la parte posterior del cuello, las muñecas, los tobillos o la región anal. Las mujeres pueden experimentar esta dermatosis en la vulva y referir un prurito vulvar molesto que se intensifica con el rascado constante[43]. La lesión suele iniciar como un parche pruriginoso pequeño, que después de un ciclo repetido de prurito y rascado se convierte en una dermatosis crónica. Debido al prurito y el rascado crónicos se desarrollan excoriaciones y liquenificación, con engrosamiento de la piel, que con frecuencia adquiere un aspecto en corteza de árbol. El tratamiento consiste en la aplicación de medidas para reducir el rascado en el área. Es frecuente la prescripción de corticoesteroides de potencia intermedia para disminuir el prurito y el proceso inflamatorio subsecuente.

Infestaciones por artrópodos

La piel es susceptible a distintos trastornos que son consecuencia de la invasión o la infestación por artrópodos, lo que incluye a ácaros y piojos. El tipo de exantema o, en ocasiones, de lesión única, varía según el agente causal.

Escabiasis

Un ácaro, *Sarcoptes scabiei*, que se entierra en la epidermis, produce la escabiasis. Una vez que el ácaro hembra queda cargado, se entierra en la piel y deposita 2 o 3 huevos cada día durante 4 a 5 semanas. Los huevos eclosionan después de 3 o 4 días, y las larvas migran hacia la superficie cutánea. En ese momento, se entierran en la piel sólo para obtener alimento o protección. Las larvas mudan y se convierten en ninfas; mudan una vez más y se convierten en adultas. Una vez que las hembras adultas nuevas quedan cargadas, el ciclo se repite. La escabiasis se transmite mediante contacto directo entre personas, lo que incluye el contacto sexual. También se transmite por el contacto con sábanas infestadas por ácaros en hospitales o asilos, debido a que el insecto puede vivir hasta 2 días en la ropa de cama o la vestimenta.

Tipos de escabiasis. Existen 2 tipos de escabiasis: la escabiasis clásica y la escabiasis noruega (costrosa). La *escabiasis clásica* se caracteriza por una lesión pequeña en surco (p. ej., 2 mm), que puede tener color rojo o rojo pardo[4, 44]. Los surcos pueden estar cubiertos por vesículas pequeñas. Las áreas que se afectan con más frecuencia son el pliegue interdigital de las manos, las superficies flexoras de la muñeca, la superficie interna del codo, las axilas, los pezones, el pene, la línea del cinturón y el pliegue glúteo (figura 61-23). El prurito es frecuente y puede derivar de la formación de surcos, la materia fecal del ácaro o ambos. Pueden desarrollarse excoriaciones por rascado y dejar al hospedero vulnerable a las infecciones bacterianas secundarias y a las lesiones cutáneas graves en caso de no recibir tratamiento. Un segundo tipo de escabiasis es la noruega o costrosa, que es una variante grave de la afección que implica la presencia de millones de ácaros. Difiere de la escabiasis común en relación con el número elevado de ácaros que habitan en el hospedero, así como por la formación de costras sobre la región infestada[44].

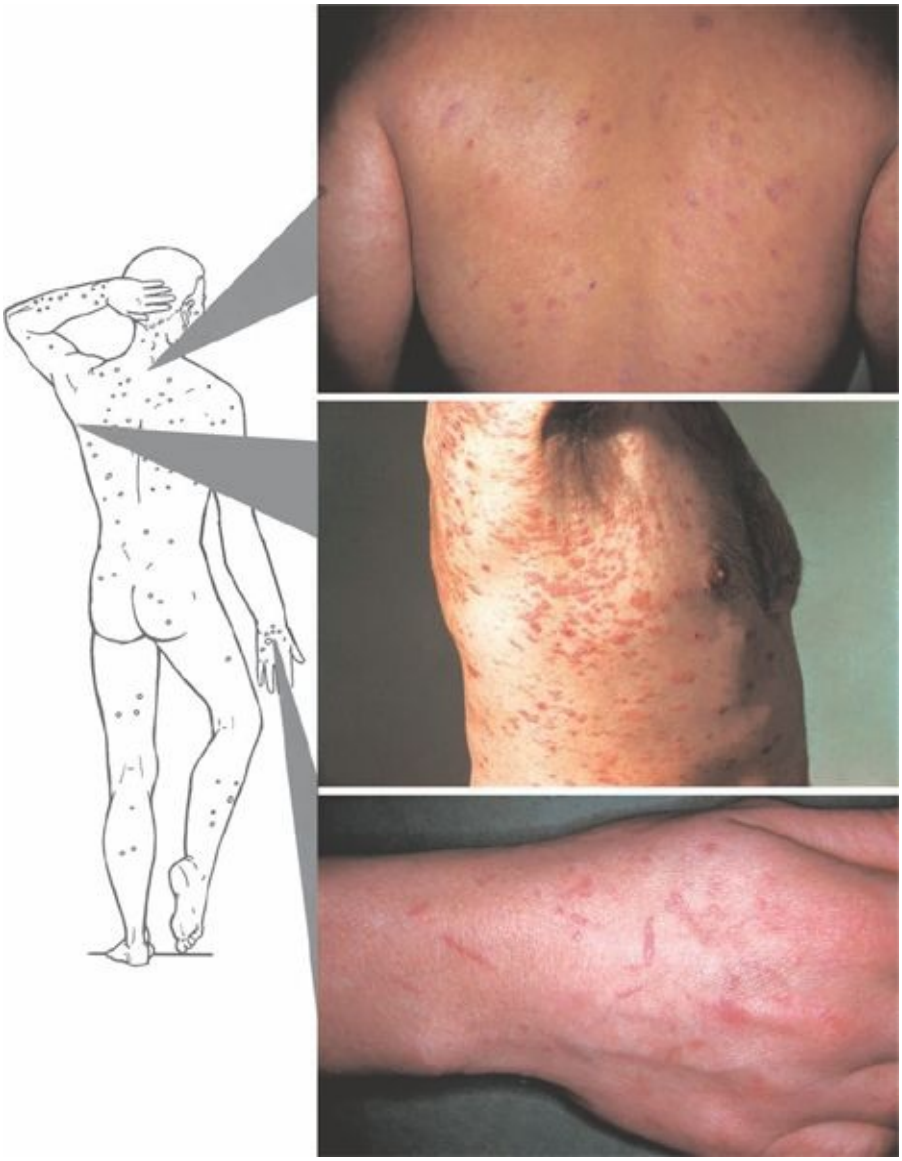


FIGURA 61-22 • Liquen plano en la espalda, el torso y la mano (de Hall B. J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10ª ed., p. 171). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se realiza mediante raspados cutáneos. El diagnóstico positivo depende de la presencia de ácaros, huevos o heces. El tratamiento es simple y curativo. Despuée del baño, se aplican sobre toda la superficie cutánea permetrina, malatión u otros agentes efectivos para la eliminación de los ácaros y se permite que permanezcan aplicados durante 12 h. En algunos casos pudiera recomendarse su administración repetida, pero suele ser suficiente un solo tratamiento. Debe tenerse cuidado de tratar a los contactos cercanos. La ropa y las toallas se desinfectan con agua caliente y detergente, o pueden aislarse en una bolsa oscura durante 2 semanas. Si los

síntomas persisten después del tratamiento, debe recomendarse a la persona que no vuelva a tratar la afección sin consultar a un proveedor de atención de la salud. La ivermectina oral, un agente antiparasitario de amplio espectro, también se ha utilizado con éxito.



FIGURA 61-23 • Exantema papular de la escabiasis, que produce el ácaro *Sarcoptes scabiei.* (**A**) Axila y (**B**) planta del pie (de Hall B. J., Hall J. C. (2010). Sauer's manual of skin diseases (10ª ed., p. 480). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Pediculosis

La *pediculosis* es el término que se utiliza para hacer referencia a la infestación por piojos (género *Pediculus*). Los piojos son insectos sin alas de color gris, gris-pardo o rojo-pardo, de forma ovalada, que viven de la sangre del humano y los animales (figura 61-24). Los piojos son específicos del hospedero; los que viven en animales no se transfieren al humano y viceversa. Los piojos también dependen del hospedero; no pueden vivir alejados del húesped más que unas cuantas horas.

Existen 3 tipos de piojos que afectan al humano: *Pediculus humanus corporis* (piojos del cuerpo), *Pthirus pubis* (piojo del pubis o ladilla) y *Pediculus humanus capitis* (piojo de la cabeza)[4]. Si bien estos 3 tipos difieren desde la perspectiva biológica, tienen ciclos de vida similares. El ciclo de vida de un piojo transcurre por una fase de «liendres» o huevo, 3 etapas larvarias y una fase reproductiva adulta, a las que sigue la muerte. Antes de alcanzar la edad adulta, los piojos viven fuera del hospedero y son incapaces de reproducirse. Después de la fertilización, el piojo hembra deposita sus huevos a lo largo de los tallos del pelo. Las liendres tienen una coloración que va del gris aperlado hasta el tono pardo. Según el sitio, una hembra puede depositar entre 150 y 300 liendres en su vida. El período de vida de un piojo que se alimenta es de 30 a 50 días[4]. Los piojos están equipados con estiletes que perforan la piel. Su saliva contiene un anticoagulante que impide que la sangre del hospedero coagule mientras el piojo se alimenta. Un piojo puede ingerir hasta 1 ml de sangre cuando se alimenta.

Pediculosis corporal. La pediculosis del cuerpo es una infestación generada por *P. humanus corporis*, o piojo del cuerpo. Los piojos se transfieren ante todo por medio del contacto con una persona infestada, la vestimenta y la ropa de cama. Los piojos viven en las fibras de la vestimenta, y sólo salen para alimentarse - por lo general, durante la noche, lo que determina el prurito nocturno. A diferencia de los piojos del pubis y de la cabeza, los del cuerpo son capaces de sobrevivir entre 10 y 14 días sin el hospedero.

La lesión típica corresponde a una mácula en el sitio de la mordedura. Pueden desarrollarse pápulas y ronchas. La infestación es pruriginosa e induce el rascado, que genera una excoriación lineal característica. Es frecuente encontrar parches eccematosos. Las lesiones secundarias pueden desarrollar descamación e hiperpigmentación y dejar cicatrices. Las áreas que se afectan de manera característica son los hombros, el tronco y los glúteos. El hallazgo de liendres en los dobladillos de la ropa confirma la presencia de piojos del

cuerpo.

Las medidas terapéuticas consisten en la erradicación del piojo y las liendres del cuerpo y la vestimenta. El lavado en seco o en agua caliente, o el planchado con vapor de la ropa son técnicas que se recomiendan. El simple hecho de guardar la ropa en bolsas plásticas durante 2 semanas también elimina los piojos de las ropas. Muchos médicos prefieren evitar el tratamiento del cuerpo, a menos que exista evidencia de liendres en el tallo del pelo. Si existe indicación para administrar tratamiento, se prefieren los champús o las formulaciones tópicas que contienen malatión u otros pediculicidas.

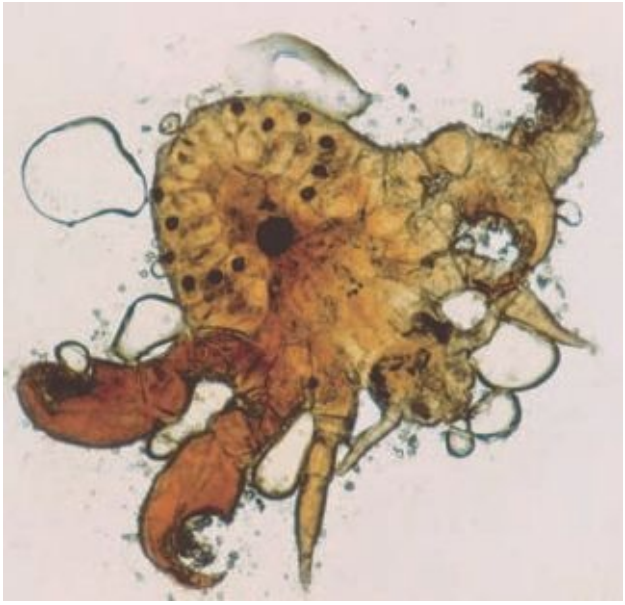


FIGURA 61-24 • Imagen aumentada de un piojo (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 802). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Pediculosis del pubis. La pediculosis del pubis es una enfermedad que se disemina mediante el contacto íntimo con una persona que alberga a *P. pubis*, también conocido como ladilla. Los piojos y las liendres suelen identificarse en la región del pubis en varones y mujeres, donde sus mordeduras generan prurito y lesiones eritematosas. En ocasiones pueden identificarse en zonas con características sexuales secundarias, como la barba en el varón o las axilas en ambos sexos. Su sintomatología incluye el prurito intenso y la irritación cutánea. El diagnóstico se establece con base en los síntomas y la exploración microscópica. El tratamiento es el mismo que para el piojo de la cabeza.

Pediculosis de la cabeza. La incidencia de la pediculosis capitis, o afectación por piojos de la cabeza, es más frecuente en niñas, no obstante no se señala a la

longitud del cabello como un factor que contribuya a esto. Las infestaciones por piojos de la cabeza suelen limitarse a la región del occipucio y la retroauricular. Con menos frecuencia, el piojo de la cabeza se identifica en la barba, las regiones púbicas, las cejas y el vello corporal. Si bien el piojo de la cabeza puede transmitirse al compartir peines y sombreros, por lo general, se disemina de cabello a cabello por medio del contacto personal estrecho. El diagnóstico positivo depende de la presencia de liendres que se fijan con firmeza o piojos adultos vivos en el pelo. El prurito y el rascado de la cabeza son indicadores importantes de la posible presencia de piojos. La piel cabelluda puede observarse enrojecida y escoriada por el rascado (figura 61-25). En los casos graves, los cabellos se adhieren entre si para conformar una «cubierta» costrosa y con mal olor. En ocasiones puede presentarse un exantema morbiliforme, que pudiera interpretarse por error como rubeola, aunado a linfadenopatía.

Los piojos de la cabeza se tratan con permetrina o malatión en champú. Pueden requerirse tratamientos repetidos para eliminar a las liendres que eclosionan. Las liendres muertas pueden retirarse con un cepillo con dientes finos o con enjuagues de venta libre para eliminarlas. Al pasar de los años han surgido liendres resistentes a la permetrina y el malatión.



FIGURA 61-25 • Pediculosis de la cabeza (piojos de la cabeza). Es posible visualizar a las liendres en el tallo del cabello (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 864). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

EN RESUMEN

Los trastornos primarios de la piel incluyen a las anomalías pigmentarias, los procesos infecciosos, las condiciones inflamatorias, los trastornos inmunitarios, las reacciones alérgicas y las infestaciones por artrópodos. Los trastornos pigmentarios de la piel incluyen al vitiligo, el albinismo y el cloasma. Si bien las causas de estos trastornos varían, todos implican cambios en la cantidad de melanina que se sintetiza en los melanocitos. Estos padecimientos se observan en personas con cualquier tipo de piel. Sin embargo, las manifestaciones de los trastornos varían entre los individuos con piel clara y piel oscura.

Las infecciones superficiales por hongos se denominan *dermatofitosis* y, con frecuencia, se conocen como *tinea* o *tiña*. La tiña puede afectar todo el cuerpo (*tinea corporis*),

la cara y el cuello (*tinea faciale*), la piel cabelluda (*tinea capitis*), las manos (*tinea manus*), los pies (*tinea pedis*) o las uñas (*tinea unguium*). Las infecciones micóticas profundas invaden la piel a mayor profundidad y alcanzan el tejido vivo, y también son capaces de involucrar a otros órganos. El impétigo, que se debe a los estafilococos o a los estreptococos β-hemolíticos, es la infección bacteriana superficial más frecuente. Los virus son responsables de la formación de verrugas, lesiones por herpes simple tipo 1 (fuegos) y herpes zóster.

Las afecciones cutáneas inflamatorias no infecciosas, como el acné, el liquen plano, la psoriasis y la pitiriasis rosada, son de origen desconocido. Suelen limitarse a la piel y rara vez se relacionan con algún trastorno interno específico. Las respuestas cutáneas alérgicas implican al sistema inmunitario del organismo y se deben a reacciones de hipersensibilidad contra alergenos, como agentes

ambientales, fármacos y otras sustancias. Incluyen a la dermatitis por contacto, la dermatitis atópica y las erupciones cutáneas inducidas por fármacos (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y NET). La piel también puede sufrir invasión o infestación por distintas especies de artrópodos, lo que incluye a un ácaro (*S. scabiei*) que induce la escabiasis y al piojo que causa la pediculosis. Existen 3 tipos de piojos que afectan al humano: *P. humanus corporis* (piojo del cuerpo), *Pthirus pubis* (piojo del pubis) y *P. humanus capitis* (piojo de la cabeza).



LESIÓN POR RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, TÉRMICA Y POR PRESIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la afectación tisular en las quemaduras de primer grado, segundo grado y de tercer grado.
- Describir las complicaciones sistémicas de las quemaduras.
- Citar 2 etiologías de las úlceras por presión.

Daño cutáneo inducido por radiación ultravioleta

La piel es la capa protectora contra los rayos UV dañinos que provienen del sol. Los cánceres cutáneos y otros trastornos de la piel, como la formación temprana de arrugas y el envejecimiento cutáneo, se han atribuido a los efectos lesivos de la luz solar.

La luz solar se mide en longitudes de onda, que se expresan en nanómetros (nm; mil millonésimas de 1 m) y sus valores se distribuyen desde cerca de 290 nm en la región UV hasta alrededor de 2 500 nm en la región infrarroja. La radiación UV (UVR) se divide en 3 tipos: UVC, UVB y UVA[3]. Los rayos UVC son cortos (100 nm a 290 nm) y no atraviesan la atmósfera terrestre. Sin embargo, pueden generarse por medios artificiales y dañan los ojos. Los rayos UVB tienen entre 290 nm y 320 nm. Denominados con frecuencia rayos de la quemadura solar, son responsables de casi todos los efectos cutáneos de la luz del sol, lo que incluye el *fotoenvejecimiento*: la formación de arrugas, cambios pigmentarios, xerosis y pérdida del tono cutáneo, que se presentan y se intensifican por efecto de la exposición a la luz solar. Los rayos UVA tienen entre 320 nm y 400 nm, y pueden atravesar el vidrio de las ventanas. Se dividen a su vez en UVAII de onda corta (320 nm a 339 nm) y UVA1 de onda larga (340 nm a 400 nm)[3]. A pesar de esto, los rayos UVA, en particular los UVA2, contribuyen en gran medida a las alteraciones cutáneas. Las fuentes artificiales de UVA, como las camas para bronceado y las intervenciones terapéuticas con luz solar (PUVA) para manejar ciertas condiciones cutáneas, también producen los mismos efectos que la radiación UVB.

Los efectos agudos de la UVA y la UVB tienen poca duración y son reversibles. Incluyen eritema, pigmentación y lesión a las células de Langerhans y los queratinocitos epidérmicos. Estas reacciones difieren con base en el agente incitante, que puede corresponder a rayos UVA o UVB. Por ejemplo, el eritema inducido por rayos UVA se desarrolla de inmediato, cede en 2 h y se piensa que se debe a una «carga de calor». El eritema que inducen los rayos UVB tiene una respuesta tardía, para alcanzar un máximo entre 6 h y 24 h después de la exposición a la luz solar y cede en alrededor de 1 o 2 días. La pigmentación o el bronceado que inducen los rayos UVA y los UVB derivan de un incremento tardío del número de melanocitos, de la elongación y la extensión de los procesos dendríticos, y de la transferencia de la melanina a los queratinocitos. Para que se presente bronceado, debe presentarse el eritema inducido por los rayos UVB. El bronceado que inducen los rayos UVB confiere protección contra exposiciones subsecuentes, en tanto el bronceado

que inducen los UVA sólo proveen protección limitada.

Se piensa que el daño cutáneo inducido por rayos UVB es consecuencia de la generación de especies reactivas de oxígeno y por el daño a la melanina. Este tipo de daño se denomina fotoenvejecimiento[3]. La elastosis solar se produce por una gran cantidad de material elástico anómalo que se ubica en la parte superficial de la dermis y genera un engrosamiento epidérmico y pérdida de la elasticidad[3]. Esto da origen a arrugas profundas y toscas que nunca desaparecen[3]. Las proteínas celulares y el ADN se dañan ante todo por su abundancia y capacidad para absorber la UVR. Tanto los rayos UVA como los UVB depletan también las células de Langerhans y las células inmunitarias. En la actualidad se considera tanto a los rayos UVA como a los UVB como causas de cáncer[3]. Los rayos UVA pueden de hecho tener mayor capacidad carcinógena que los UVB. Si bien produce menos quemadura solar, existe radiación UVA durante todas las horas de luz diurna, a lo largo de todo el año. Por otra parte, la radiación UVB varía según la estación, la ubicación y la hora del día. La radiación UVA penetra a profundidad y produce mayor daño en los queratinocitos, de donde se origina la mayor parte de los cánceres cutáneos[3].

PUNTOS CLAVE

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, TÉRMICA Y LESIÓN POR PRESIÓN

- Los rayos ultravioleta de la luz solar tienen potencial para causar daño directo a las células cutáneas, acelerar el efecto del envejecimiento sobre la piel y predisponer al desarrollo del cáncer cutáneo.
- La lesión térmica puede dañar la piel y el tejido subcutáneo, y destruir la función de barrera de la piel para impedir la pérdida de líquidos corporales y proteger contra la entrada de microorganismos infecciosos.

Fotosensibilidad inducida por fármacos

Algunos medicamentos se clasifican como fotosensibles debido a que inducen una respuesta exagerada a la UVR cuando se combina su utilización con la exposición a la luz solar. Algunos ejemplos incluyen ciertos agentes antiinfecciosos (sulfonamidas, tetraciclinas y ácido nalidíxico),

antihistamínicos (ciproheptadina y difenhidramina), agentes antipsicóticos (fenotiazinas y haloperidol), diuréticos (tiazidas, acetazolamida y amilorida), fármacos hipoglucemiantes (sulfonilureas) y antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona, ketoprofeno y naproxeno).

La suspensión del fármaco y el cambio por otro que no induzca fotosensibilidad por lo general permite controlar el daño solar inducido por fármacos[3]. Sin embargo, en algunos casos la fotosensibilidad puede persistir durante meses o años incluso después de que el medicamento se suspende.[3]

Quemadura solar

La quemadura solar se debe a la exposición excesiva de las capas epidérmica y dérmica de la piel a la UVR, lo que da origen a una reacción inflamatoria eritematosa. La quemadura solar varía desde la leve hasta la grave. La quemadura leve corresponde a distintos grados de eritema cutáneo. La quemadura puede seguir avanzando durante 1 o 2 días, y en ocasiones le sigue el desprendimiento de la piel[3]. Puede persistir cierto grado de exfoliación y prurito durante varias semanas. Inflamación, formación de ámpulas, debilidad, escalofríos, fiebre, malestar general y dolor acompañan con frecuencia a las variantes graves de la quemadura solar. La descamación y la exfoliación siguen a cualquier exposición excesiva a la luz solar. La piel oscura también se quema y puede observarse grisácea o grisnegruzca. Las quemaduras solares graves son las que cubren porciones grandes del cuerpo con ampollas o se acompañan de fiebre alta o dolor intenso.

Las quemaduras solares leves o moderadas reciben tratamiento con medicamentos antiinflamatorios, como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno, hasta que el eritema y el dolor ceden. La aplicación de compresas frías, baños fríos y crema humectante, como la que contiene aloe, sobre la piel afectada ayudan a controlar los síntomas. Las ampollas no deben abrirse para conservar la capa protectora de la piel, acelerar el proceso de resolución y disminuir el riesgo de infección. Las quemaduras extensas de segundo y tercer grado requieren hospitalización y técnicas de atención especializada para quemaduras.

Prevención del daño cutáneo inducido por radiación ultravioleta

Los rayos UV de la luz solar o de otras fuentes pueden bloquearse del todo o de manera parcial mediante la utilización de protectores solares. Existen 3 tipos principales de protectores solares disponibles en el mercado: los que reducen o impiden por medios químicos el eritema generado por rayos UV,

que permiten que las sustancias químicas que contiene la formulación absorban la UVR; los que actúan por medios físicos al reflejar la UVR; y los que tienen acción biológica de bloqueo de la reacción inflamatoria[3].

Los productos protectores solares ya no contienen ácido paraaminobenzoico (PABA), un químico bloqueador que protege contra los rayos UVB, por efecto de sus propiedades alergénicas y pigmentarias. Sin embargo, los derivados del PABA tienen empleo amplio, no obstante sólo protegen contra los rayos UVB. Los productos bloqueadores solares de amplio espectro protegen tanto contra UVA como contra UVB. El bloqueador solar debe utilizarse con diligencia y de acuerdo con la tendencia personal a la quemadura, más que al bronceado. Las cremas para bronceado sin exposición al sol, como las que contienen dihidroxiacetona, inducen el bronceado sin que exista exposición al sol. Se dispone de cremas para desarrollar distintos tonos, a las que se agregan emolientes o humectantes para humectación, o productos con base de alcohol para desecación.

Lesión térmica

Alrededor de 450 000 personas en Estados Unidos requieren atención médica por quemaduras cada año, entre las que 45 000 necesitan hospitalizarse[45]. Los efectos y las complicaciones de las quemaduras ilustran en su totalidad la función esencial que desempeña la piel al tiempo que protege al organismo de los elementos dañinos del ambiente y sirve para mantener constante el ambiente interno del cuerpo. La pérdida masiva de tejido cutáneo no sólo predispone al ataque por microorganismos presentes en el ambiente, sino que permite la fuga masiva de líquidos corporales y sus contenidos, interfiere con la regulación de la temperatura, reta al sistema inmunitario e impone demandas excesivas sobre los procesos metabólicos y de reparación que se requieren para restaurar la interfase entre el cuerpo y el ambiente.

Las quemaduras tienen distintos orígenes. Se presentan quemaduras por flama por efecto de la exposición directa al fuego. Las escaldaduras se deben a la quemadura por líquidos calientes que salpican o caen sobre la superficie cutánea. En un niño, una escaldadura puede revelar el maltrato infantil. Las quemaduras químicas ocurren por la acción de agentes industriales que se utilizan en los centros laborales. Las quemaduras eléctricas pueden derivar del contacto con cables eléctricos sin aislamiento en el campo o en el hogar. Las quemaduras eléctricas suelen ser más extensas debido a que generan lesión tisular interna y por la presencia de heridas de entrada y salida. Los

relámpagos, la radiación electromagnética y la radiación ionizante también pueden inducir quemaduras cutáneas.

Clasificación de las quemaduras

De manera característica, las quemaduras se clasifican con base en la profundidad de afectación, como de primer grado, segundo grado y tercer grado (figura 61-26A). La profundidad de una quemadura recibe influencia intensa de la duración de la exposición a la fuente de calor y la temperatura del agente que induce el calentamiento.

Quemaduras de primer grado. Las *quemaduras de primer grado* (quemaduras de grosor parcial superficiales) afectan tan sólo las capas externas de la epidermis. Tienen coloración roja o rosada, son secas y dolorosas. Por lo general, no se acompañan de la formación de ampollas. Un ejemplo es la quemadura solar leve. La piel conserva su capacidad para actuar como una barrera al vapor de agua y las bacterias, y sana en 3 a 10 días. Las quemaduras de primer grado suelen requerir sólo tratamiento paliativo, como medidas para alivio del dolor y un consumo hídrico adecuado. Las quemaduras de primer grado extensas en neonatos, lactantes, adultos mayores y personas que reciben radioterapia por cáncer pueden requerir más atención.

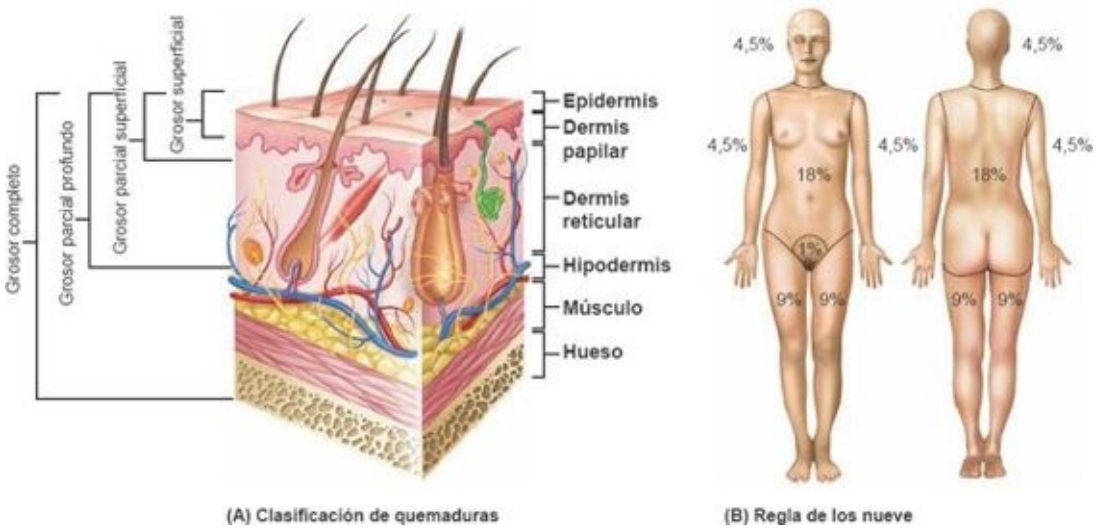


FIGURA 61-26 • clasificación de las quemaduras. (**A**) Las quemaduras se clasifican con base en su grosor. (**B**) Regla de los 9 (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 159). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Quemaduras de segundo grado. Las *quemaduras de segundo grado* afectan tanto a la epidermis como a la dermis. Las *quemaduras de segundo grado de*

grosor parcial afectan a la epidermis y a la dermis en grados variables. Son dolorosas, húmedas, eritematosas y forman ampollas. Bajo las ampollas se identifica una piel con tono rosado brillante o rojo que presenta exudación y es sensible a los cambios de la temperatura, la exposición al aire y la palpación. Las ampollas impiden la pérdida del agua corporal y de las células dérmicas superficiales. Con la exclusión de la excisión de las áreas quemadas grandes, es importante mantener la integridad de las ampollas después de la lesión, puesto que actúan como un vendaje apropiado y pueden facilitar la cicatrización de la herida. Estas quemaduras se resuelven en alrededor de 1 o 2 semanas.

Las *quemaduras de segundo grado de grosor* total afectan a toda la epidermis y la dermis. Las estructuras que se originan en la capa subcutánea, como los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, permanecen intactas. Estas quemaduras pueden ser muy dolorosas debido a que los receptores de dolor se conservan. Puede faltar la sensación táctil o encontrarse muy disminuida en las regiones en que la destrucción es más profunda. Estas quemaduras se observan como regiones con moteado rosa, rojo o blanco ceroso, y cuentan con ampollas y edema. Las flictenas tienen un aspecto similar al papel de baño aplanado y seco, a diferencia de las ampollas bulosas que se identifican en la lesión superficial de grosor parcial. Una vez resueltas, en alrededor de un mes, estas quemaduras conservan su consistencia blanda y elasticidad, no obstante pudiera perderse cierto grado de sensibilidad. Es común la formación de cicatriz. Estas quemaduras se resuelven con atención médica de apoyo dirigida a la prevención del daño tisular adicional, mediante la provisión de una hidratación adecuada y al asegurar que el lecho de granulación sea apropiado para dar soporte a la reepitelización.

Quemaduras de tercer grado. Las *quemaduras de tercer grado de grosor* total se extienden hacia el tejido subcutáneo y pueden afectar al músculo y al hueso. Es posible observar vasos trombosados bajo la piel quemada, lo que revela la afectación de los vasos sanguíneos subyacente. Las quemaduras de tercer grado varían en color, desde el blanco ceroso o amarillo hasta el tono pardo, café, rojo intenso o negro. Estas quemaduras tienen consistencia dura, seca y similar al cuero. El edema en la región quemada es intenso, así como los tejidos circundantes. No existe dolor debido a que los receptores nerviosos se destruyen. Sin embargo, no existe una quemadura de tercer grado «pura». Las quemaduras de tercer grado casi siempre se encuentran circundadas por quemaduras de segundo grado, a su vez circundadas por un área con quemaduras de primer grado. La lesión en ocasiones tiene un aspecto que casi

simula a un blanco de tiro, por los distintos grados de quemadura. Las quemaduras de grosor total que tienen más de 7,5 cm suelen hacer necesarios los injertos cutáneos, debido a que todos los elementos regenerativos (es decir, dérmicos) se destruyen. Las lesiones más pequeñas suelen cicatrizar de los bordes hacia el centro, con la regeneración de los elementos dérmicos a partir de los bordes conservados. Sin embargo, la regeneración puede tomar muchas semanas y deja una cicatriz permanente, incluso en las quemaduras más pequeñas (tabla 61-1).

Extensión de la quemadura. Además de la profundidad de la herida, el área de la quemadura también es importante. La extensión se mide al calcular el área de superficie corporal (ASC) afectada. Existen varios instrumentos para calcular el ASC. Por ejemplo, la regla de los 9s asigna a las regiones anatómicas valores que son múltiplos de 9% (la cabeza corresponde 9%, cada brazo a 9%, cada pierna a 18%, la cara anterior del tronco a 18%, la cara posterior del tronco a 18%), en tanto el periné corresponde a 1% (figura 61-26B)[46]. Otros factores, como la edad, la localización y otras lesiones y condiciones preexistentes, deben valorarse para manejar de la mejor manera la lesión por quemadura. Estos factores pueden incrementar la gravedad definida de la quemadura y la duración del tratamiento. Por ejemplo, una quemadura de primer grado se reclasifica como una quemadura más grave si existen otros factores, como quemaduras en las manos, la cara y los pies, lesión por inhalación, quemaduras eléctricas, otros traumatismos o presencia de problemas psicosociales. Las quemaduras genitales casi siempre requieren hospitalización debido a que el edema puede inducir dificultad para la micción y la localización de la herida complica el mantenimiento de un ambiente libre de bacterias.

Complicaciones sistémicas

Las víctimas de quemaduras con frecuencia experimentan complicaciones múltiples que ponen en riesgo la vida, como inestabilidad hemodinámica, fallo respiratorio, infección e incluso disfunción orgánica múltiple. La magnitud de la respuesta es proporcional a la extensión de la lesión y suele alcanzar una meseta cuando alrededor de 60% del cuerpo se quema. Además de la pérdida de la piel, los individuos con quemaduras presentan con frecuencia lesiones o enfermedades asociadas. El reto terapéutico es proveer de inmediato maniobras para reanimación y para el mantenimiento a largo plazo de las funciones corporales. El dolor y los problemas emocionales son retos adicionales que enfrentan los pacientes con quemaduras.

Inestabilidad hemodinámica. La inestabilidad hemodinámica comienza casi de inmediato, por la lesión a los capilares en la región quemada y el tejido circundante. Se pierde líquido a partir de los compartimientos vascular, intersticial y celular. Debido a la pérdida del volumen vascular, las personas con quemaduras importantes con frecuencia ingresan al servicio de urgencias con una variante de *shock* hipovolémico que se denomina *shock por quemadura*. La evidencia sugiere que la concentración sérica de lactato en el momento del ingreso permite predecir qué pacientes que se encuentran en *shock* por quemadura se beneficiarán mediante la realización de un recambio plasmático terapéutico[47]. La persona muestra disminución del gasto cardíaco, aumento de la resistencia vascular periférica y anomalías de la perfusión de los órganos vitales. Las lesiones eléctricas pueden generar quemaduras que induzcan arritmias que requieran atención inmediata.

Disfunción del sistema respiratorio. Otra lesión que se relaciona con frecuencia con las quemaduras es la inhalación de humo y la lesión pulmonar posterior a la quemadura. Es frecuente que las personas queden atrapadas en una estructura que arde e inhalen cantidades importantes de humo, monóxido de carbono y otros humos tóxicos. Los gases solubles en agua, como el amoníaco, el dióxido de azufre y el cloruro que contiene el humo producido por los plásticos y el hule quemados reaccionan con las membranas mucosas para formar ácidos y álcalis fuertes, que originan la ulceración de la membrana mucosa, broncoespasmo y edema. Los gases liposolubles, como el óxido nitroso y el cloruro de hidrógeno, se transportan hacia las vías aéreas inferiores, donde dañan el tejido pulmonar. También puede presentarse lesión térmica a las vías respiratorias. Las manifestaciones de la lesión por inhalación incluyen disfonía, sialorrea, incapacidad para manejar las secreciones, tos perruna y respiración laboriosa y superficial. Las gasometrías seriadas revelan una caída de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2). Los signos de lesión de la mucosa y obstrucción de la vía aérea con frecuencia se desfasan entre 24 h y 48 h respecto de la quemadura. Es necesario mantener en vigilancia continua al paciente para detectar signos tempranos de dificultad respiratoria. Otras condiciones pulmonares, como la neumonía, la embolia pulmonar o el neumotórax, pueden ocurrir en forma secundaria a la quemadura.

TABLA 61-1 CLASIFICACIÓN DE LAS QUEMADURAS

CLASIFICACIÓN NUEVA	CLASIFICACIÓN CLÁSICA	EJEMPLO	REGIONES CUTÁNEAS AFECTADAS	SENSACIÓN	ASPECTO	ILUSTRACIÓN
Superficial	Primer grado	Quemadura solar	Epidermis	Dolorosa	Eritema, edema	(a) 
Superficial de grosor parcial	Segundo grado	Escaldaduras (salpicadura con agua hirviendo)	Epidermis, dermis papilar	Dolor con el contacto con el aire y la temperatura	Ampolla, líquido claro	(b) 
Profunda de grosor parcial	Segundo grado	Quemadura por fuego	Epidermis, dermis reticular	Sólo se percibe la presión	Palidez	(c) 
Grosor total	Tercer grado	Quemadura eléctrica	Epidermis, dermis, tejidos subyacentes	Sólo se percibe la presión	Indurada, negra o violácea	(d) 

De McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (figura 5-2, p. 158). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Respuesta hipermetabólica. El estrés que genera la lesión por quemadura aumenta los requerimientos metabólicos y nutricionales. La secreción de hormonas relacionadas con el estrés, como catecolaminas y cortisol, se incrementa, en un esfuerzo por mantener la homeostasis. La producción de calor se eleva con el objetivo de equilibrar las pérdidas de calor a partir del área quemada. El hipermetabolismo, que se caracteriza por aumento del consumo de oxígeno, aumento del consumo de glucosa y utilización de proteínas y grasas, es una respuesta característica al trauma por quemadura y a la infección. El estado hipermetabólico alcanza un máximo entre 7 y 17 días después de la quemadura y la degradación tisular disminuye al tiempo que las heridas cicatrizan. El apoyo nutricional resulta esencial para la recuperación de una lesión por quemadura. Puede recurrirse a la hiperalimentación enteral y parenteral durante este período, con el objetivo de aportar nutrimentos suficientes para prevenir la degradación tisular y la pérdida ponderal posterior a la quemadura.

Disfunción de otros sistemas orgánicos. El *shock* por quemadura da origen al compromiso de la perfusión de los órganos vitales. La persona puede presentar anomalías de la función renal, del tubo gastrointestinal y del sistema nervioso. Si bien el insulto inicial con frecuencia corresponde al *shock* hipovolémico y al compromiso de la perfusión orgánica, la septicemia puede contribuir a las anomalías de la función de los órganos después del período de reanimación inicial.

Puede presentarse insuficiencia renal en personas con quemaduras, como consecuencia del estado hipovolémico, el daño renal en el momento de la quemadura o los fármacos que se administran. Justo después de la quemadura, la persona entra en un período breve de anuria relativa, al que sigue una fase de hipermetabolismo que se caracteriza por un aumento del gasto urinario y la pérdida de nitrógeno.

Los efectos de la lesión por quemadura en el tubo digestivo incluyen la dilatación gástrica y la disminución de la peristalsis. A estos fenómenos se agregan los efectos de la inmovilidad y los analgésicos narcóticos. Las personas con quemaduras se mantienen en observación estrecha para detectar vómito e impactación fecal. Una complicación potencial en las víctimas de quemadura es la ulceración aguda del estómago y el duodeno (lesiones que se denominan *úlceras de Curling*), y se piensa deriva del estrés y de la isquemia gástrica. En gran medida se controla por medio de la administración profiláctica de inhibidores de la bomba de protones. Casi de inmediato se insertan sondas para alimentación enteral. La alimentación por sonda pretende mitigar la formación de úlceras, mantener la integridad de la mucosa intestinal, y aporta calorías y proteínas suficientes para responder al estado hipermetabólico.

Pueden presentarse cambios neurológicos como consecuencia de los períodos de hipoxia. El daño neurológico puede deberse a lesiones craneoencefálicas, al consumo excesivo de drogas o alcohol, al intoxicación con monóxido de carbono, a insuficiencias del volumen hídrico y a la hipovolemia. En la quemadura eléctrica puede existir daño directo al cerebro o la médula espinal. Las respuestas ante el daño neurológico pueden incluir confusión, pérdida de la memoria, insomnio, letargo y combatividad.

Los efectos musculoesqueléticos incluyen fracturas ocurridas en el momento del accidente, quemaduras profundas que alcanzan a los músculos y el hueso, cicatrización hipertrófica y contracturas. El estado hipermetabólico incrementa el catabolismo tisular y da origen al consumo intenso de proteínas y lípidos.

Septicemia. Una complicación importante de la fase aguda de la lesión por quemadura es la septicemia. Puede derivar de la herida por quemadura, la neumonía, la infección de las vías urinarias, la infección en otros sitios del cuerpo o la utilización de procedimientos invasivos o dispositivos para monitoreo. Desde la perspectiva inmunitaria, la piel es la primera línea de defensa del cuerpo. Cuando pierde integridad, el cuerpo queda abierto a la infección bacteriana. La destrucción de la piel también impide la llegada de componentes celulares del sistema inmunitario hasta el sitio de la lesión. También existe pérdida de la flora cutánea protectora normal y un cambio a la colonización por flora con mayor capacidad patogénica.

Tratamiento de urgencia y a largo plazo

De manera independiente al tipo de quemadura, la primera prioridad es detener el fuego y dar alivio a las personas afectadas. La fuente de calor debe retirarse y las llamas deben apagarse con agua o ahogarse con una colcha. El enfriamiento activo retira el calor y previene la progresión de la quemadura. La inmersión o la irrigación con agua tibia durante por lo menos 20 min pueden ser de extrema ayuda. Este período debe prolongarse en individuos con quemaduras químicas. La inmersión inmediata en agua es más importante que el retiro de la ropa, que puede retrasar el enfriamiento de las áreas afectadas. La aplicación de hielo o agua fría no se recomienda debido a que puede limitar aún más el flujo sanguíneo a la región y convertir a una quemadura de grosor parcial en una de grosor total.

Puede requerirse tratamiento médico con base en la profundidad y la extensión de la quemadura. Los cuidados de urgencia consisten en la reanimación y la estabilización con soluciones intravenosas, al tiempo que se mantienen las funciones cardíaca y respiratoria. Una vez hospitalizado el paciente, el régimen terapéutico inmediato se concentra en el mantenimiento constante de la función cardiorrespiratoria, el alivio del dolor, el cuidado de la herida y el apoyo emocional. Los tratamientos a mediano y largo plazos dependen de la extensión de la lesión.

Una vez que se logra la estabilidad hemodinámica y la pulmonar, el tratamiento se dirige a la atención inicial de la herida. El tratamiento de la herida por quemadura se concentra en la protección de la desecación y de la lesión adicional a las regiones quemadas que se reepitelizan en 7 a 10 días (quemaduras de segundo grado superficiales). La mejor protección para estas quemaduras es «la ampolla de la Naturaleza». Las preparaciones antimicrobianas tópicas (p. ej., sulfadiazina argéntica) y el material de curación se utilizan para cubrir la herida una vez que se rompe la ampolla.

Las heridas que no sanan de manera espontánea en 7 a 10 días (quemaduras de segundo grado profundas y de tercer grado) suelen manejarse mediante la excisión y la aplicación de injertos cutáneos. El tejido desprendido, o escara, que genera la herida se retira tan pronto como es posible. Esto disminuye la posibilidad de infección y permite a la piel regenerarse con mayor rapidez.

Las quemaduras que circundan toda la superficie del cuerpo o una parte corporal (p. ej., brazos, piernas y torso) actúan como torniquetes y pueden generar daño tisular importante a los músculos, los tendones y los vasos sanguíneos ubicados bajo una escara cutánea indurada. Estas quemaduras se denominan *quemaduras circunferenciales*. La escara se escinde en sentido longitudinal (escarotomía), y en ocasiones se lleva a cabo una fasciotomía (incisión quirúrgica que atraviesa la fascia del músculo). El momento en que se realizan estas incisiones es importante. La incisión se practica una vez que la condición circulatoria del paciente se estabiliza en cierto grado, lo que limita en parte la pérdida hídrica masiva. Sin embargo, las incisiones deben realizarse antes de que la formación de escaras genere hipoxia y necrosis de los tejidos y los órganos subyacentes. Esto es en extremo importante cuando se presentan quemaduras en el torso, puesto que la presión que se ejerce sobre el tórax puede producir incapacidad para respirar y disminuir el retorno sanguíneo al corazón.

La infección sistémica sigue siendo una causa importante de morbilidad en las personas con quemaduras extensas. La vigilancia microbiológica continua es necesaria; con frecuencia se instituyen medidas protectoras para aislamiento. Existe un incremento de la tendencia a la administración de antibioticoterapia profiláctica en individuos con quemaduras importantes.

Los injertos de piel se implantan por medios quirúrgicos tan pronto como es posible, muchas veces en el mismo momento en que se desbrida el tejido quemado, para favorecer el crecimiento de piel nueva, limitar la pérdida hídrica y actuar como una cubierta. Los injertos cutáneos pueden ser permanentes o temporales, de grosor parcial o total. Los injertos cutáneos permanentes se colocan sobre el tejido recién desbridado. Los injertos cutáneos temporales se utilizan para cubrir un área quemada hasta que cicatriza el tejido subyacente.

Existen distintas fuentes para la obtención de injertos cutáneos: *autoinjerto* (piel que se obtiene del cuerpo del propio paciente), o como *injerto* (piel que se obtiene de otro ser humano, vivo o recién muerto), y *heteroinjerto* (piel que se obtiene de otra especie, como del cerdo). La mejor alternativa es el autoinjerto, cuando existe una cantidad suficiente de piel no afectada en el

cuerpo de la persona. El *grosor* de estos injertos depende del sitio donador y de las necesidades del paciente quemado. Un *injerto cutáneo de grosor parcial* es el que incluye a la epidermis y aparte de la dermis. Un injerto de este tipo puede someterse al procesamiento con un dermatomo para mallado, que hace pequeños cortes en la piel, para permitir que ésta se expanda para alcanzar hasta 9 veces su tamaño original. El empleo de estos injertos es frecuente, puesto que permiten cubrir áreas de superficie grandes y experimentan menos rechazo. Los *injertos cutáneos de grosor total* incluyen todo el grosor de la capa dérmica. Se utilizan principalmente para la cirugía reconstructiva o para cubrir áreas profundas más pequeñas. El sitio donador de un injerto cutáneo de grosor total requiere la aplicación de un injerto cutáneo de grosor parcial para facilitar su cicatrización.

Los injertos sintéticos de piel, por lo general, están compuestos por una capa de silicona, que simula las propiedades de la epidermis, y una capa o matriz de fibras. Las células cutáneas se adhieren a las fibras, lo que permite el crecimiento dérmico. Una vez que se regenera la dermis, la capa de silicona se retira y se aplica un injerto delgado de epidermis, por lo que en general se requiere el injerto de una menor cantidad de piel.

Otras medidas terapéuticas incluyen los cambios de posición, el uso de férulas, y la fisioterapia para prevenir las contracturas y mantener el tono muscular. Debido a que la respuesta corporal normal ante el desuso es la flexión, las contracturas que se desarrollan tras una quemadura son desfigurantes y determinan la pérdida de la función de una extremidad o apéndice. Una vez que las heridas cicatrizan en grado suficiente, es frecuente la aplicación de vendajes elásticos para compresión, en ocasiones para todo el cuerpo, para prevenir la cicatrización hipertrófica.

Úlceras por presión

Las úlceras por presión son lesiones isquémicas de la piel y de las estructuras subyacentes, que se generan por una presión constante que compromete el flujo sanguíneo y linfático. Las úlceras por presión con frecuencia se denominan *úlceras por decúbito* o de la *cama*. Las úlceras por presión tienen más probabilidad de desarrollarse sobre las prominencias óseas, pero pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo que se sujete a una presión externa, fricción, o fuerzas de desgarro. Varias subpoblaciones se encuentran en riesgo peculiar, entre otras personas con cuadriplejía, adultos mayores con actividad restringida y fracturas de cadera, y pacientes en ambientes de atención crítica.

La Agency for Healthcare Research and Quality desarrolló un conjunto de instrumentos para ayudar a los trabajadores hospitalarios para disminuir la incidencia de las úlceras por presión[48]. Más de 2,2 millones de personas en Estados Unidos desarrollan una úlcera por presión cada año[48]. La prevención y el tratamiento de las úlceras por presión constituyen problemas de salud pública, y se mencionan en el *Healthy People 2020*, una declaración de políticas de salud pública estadounidenses[49].

Mecanismos de desarrollo

Existen factores múltiples que contribuyen al desarrollo de las úlceras por presión, entre otras afecciones comórbidas como la diabetes tipo 2, la compresión por la posición y el peso corporal, la sudoración o la incontinencia, por mencionar algunas. Las presiones externas que exceden la presión capilar interrumpen el flujo sanguíneo en los lechos capilares. Cuando la presión entre una prominencia ósea y una superficie de apoyo excede la presión de llenado capilar normal, el flujo capilar en esencia se detiene. Si esta presión se aplica de manera constante durante 2 h, la privación de oxígeno acoplada a la acumulación de productos metabólicos finales determina un daño tisular irreversible. Las personas con compromiso de la circulación requieren menos presión para interrumpir la circulación, de tal manera que se encuentran en un riesgo incluso más alto para el desarrollo de una úlcera por presión. La misma cantidad de presión produce más daño cuando se distribuye sobre un área pequeña que sobre un área grande.

Ya sea que una persona se encuentre sentada o recostada, el peso del cuerpo es soportado por los tejidos que cubren las prominencias óseas. La mayor parte de las úlceras por presión se ubican en la región inferior del cuerpo, las más de las veces sobre el sacro y las prominencias óseas. La presión sobre un área ósea se transmite desde la super-ficie hasta el hueso denso subyacente, para comprimir todo el tejido interpuesto. Como consecuencia, la presión más intensa se registra en la superficie del hueso y se disipa hacia el exterior siguiendo un patrón similar a un cono, para dirigirse hacia la superficie de la piel. Así, puede existir un daño extenso en el tejido subyacente cuando se observa por primera vez una lesión cutánea superficial pequeña.

El desplazamiento de la distribución de la presión de un área de piel hacia otra impide la lesión tisular. Las úlceras por presión las más de las veces se observan en individuos con trastornos como la lesión medular, en la que existe compromiso de la sensibilidad normal y del movimiento para redistribuir el

peso corporal. De ordinario, las personas de manera inconsciente cambian la distribución de su peso para modificar la presión sobre la piel y los tejidos subyacentes. Por ejemplo, durante la noche la gente gira mientras está dormida, lo que impide la lesión isquémica de los tejidos que cubren las prominencias óseas que dan apoyo al peso del cuerpo; lo mismo es válido cuando se permanece sentado durante cualquier período. Los movimientos que se requieren para desplazar el peso del cuerpo se realizan de manera inconsciente y las personas sólo perciben el malestar cuando su movimiento se encuentra restringido.

Las *fuerzas de desgarre* derivan del deslizamiento de una capa de tejido sobre otra, con el estiramiento y la formación angulada de los vasos sanguíneos, lo que induce lesión y trombosis. El desgarre ocurre cuando el esqueleto se mueve, pero la piel permanece fija a una superficie externa, como lo que ocurre durante la transferencia de una camilla a una cama o al sentar a una persona en la cama. Esto mismo ocurre cuando se eleva la cabecera de la cama, lo que hace que el torso se desplace hacia el pie de la cama mientras la fricción y la humedad hacen que la piel permanezca fija a las sábanas. La *fricción* contribuye a la ulceración por presión al dañar la piel en la interfase dermoepidérmica. Ocurre cuando una persona que se encuentra confinada a la cama utiliza sus codos y los talones para facilitar su movimiento. La *humedad* contribuye a la formación de úlceras por presión al debilitar la pared celular de cada una de las células cutáneas y al modificar el pH protector de la piel. Esto hace a la piel más susceptible a la lesión por presión, desgarro y fricción.

Prevención

La prevención de las úlceras por presión es preferible a tener que tratarlas. La Agency for Healthcare Research and Quality es firme en su convicción de que el empleo de la serie Prevention of Pressure Ulcers Tool permitirá disminuir el número de úlceras por decúbito[48].

Los factores de riesgo que se identifican como contribuyentes al desarrollo de las úlceras por presión son los relacionados con la percepción sensitiva (es decir, la capacidad para responder en forma significativa al malestar generado por la presión), el grado de humedad cutánea, la continencia urinaria y la fetal, la nutrición y el estado de hidratación, la movilidad, la condición circulatoria y la presencia de fuerzas de desgarro y fricción.

Las estrategias para prevenir las úlceras por presión incluyen el cambio de posición frecuente, el cuidado meticuloso de la piel, y la observación frecuente y cuidadosa para detectar signos tempranos de compromiso cutáneo.

La humedad macera y lesiona la piel. Las fuentes de humedad incluyen el sudor, el drenaje de las heridas, la orina y las heces. Tanto la incontinencia urinaria como la fecal intensifican el riesgo de desarrollo de úlceras por presión. Las migajas de alimentos, los tubos de las venoclisis y otros residuos en la cama pueden incrementar en gran medida los puntos de presión locales en la piel. La prevención de la deshidratación mejora la circulación. También reduce la concentración de la orina, con lo que reduce al mínimo la irritación cutánea en individuos que presentan incontinencia y disminuye problemas urinarios que contribuyen a la incontinencia. El mantenimiento de una nutrición adecuada es importante (tabla 61-2). La anemia y la desnutrición contribuyen a la degradación tisular y pueden retrasar la cicatrización una vez que se presenta la lesión tisular.

TABLA 61-2 REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES EN INDIVIDUOS CON ÚLCERAS POR PRESIÓN

NUTRIMENTO	LÓGICA QUE RESPALDA EL EMPLEO	CANTIDAD RECOMENDADA
Proteínas	Reparación tisular	1,25 a 1,50 g/kg/día
Calorías	Conservación de las proteínas Recuperación del peso normal	30 a 35 calorías/kg/día
Agua	Mantenimiento de la homeostasis	1 ml/cal provista o 30 ml/kg/día
Multivitamínico	Favorecer la síntesis de colágeno	1 día
Vitamina C	Promover la síntesis de colágeno Dar respaldo a la integridad de la pared capilar	500 a 1 000 mg/día
Sulfato de zinc	Cofactor para la síntesis de colágeno y de proteínas Respuesta normal de linfocitos y fagocitos	220 mg/día
Vitamina A	Estimula a las células epiteliales Estimula la respuesta inmunitaria Precaución: un exceso puede generar una respuesta inflamatoria exagerada que pudiera comprometer la cicatrización	

De Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2010). Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing (12ª ed., tabla 11-4, p. 189). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Estadiaje y tratamiento

Las úlceras por presión pueden clasificarse en 4 estadios[50]. Las *úlceras en estadio* I se caracterizan por un área definida de eritema persistente en regiones de piel con pigmentación leve o un área de eritema persistente con tonos azules o purpúricos en piel es más oscura. Las *úlceras en estadio* II representan una pérdida de grosor parcial de la piel, que afecta a la epidermis, la dermis o ambas. La úlcera es superficial y desde la perspectiva clínica se presenta como una abrasión, una ampolla o un cráter poco profundo. Las *úlceras en estadio* III representan una pérdida cutánea de grosor total, que incluye el daño o la necrosis del tejido subcutáneo, que puede extenderse hasta la fascia subyacente, pero no rebasarla. La úlcera se observa como un cráter profundo, con o sin daño en el tejido adyacente. Las *úlceras en estadio* IV implican la pérdida cutánea de grosor total y la necrosis, con destrucción o daño amplios en los tejidos subcutáneos subyacentes, que pueden extenderse

hasta afectar el músculo, el hueso y las estructuras de soporte (p. ej., tendones o cápsula articular; tabla 61-3).

Una vez que se pierde la integridad cutánea, se necesitan medidas terapéuticas especiales para prevenir un daño isquémico adicional, reducir la contaminación bacteriana y la infección, y promover la cicatrización. Las úlceras en estadio I suelen manejarse mediante el cambio frecuente de posición y medidas para eliminar la presión. Las úlceras en estadios II o III con exudado escaso se manejan mediante la aplicación de cubiertas semipermeables u ocluyentes. Un parche oclusivo puede facilitar la migración de las células epiteliales al conservar el fluido de la herida. Se piensa que el fluido de la herida contiene distintos factores de crecimiento que favorecen la cicatrización. Las curaciones oclusivas también pueden aliviar el dolor en la herida y prevenir su contaminación bacteriana. Existen distintos tipos de parches oclusivos disponibles, lo que incluye películas poliméricas, hidrogeles, hidrocoloides, biomembranas y gránulos absorbentes. Los productos disponibles difieren en cuanto a su permeabilidad al vapor de agua y la protección de la herida, y cada uno tiene ventajas y desventajas.

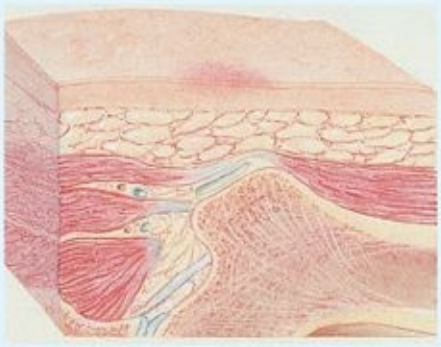
El detrito necrótico incrementa el riesgo de infección bacteriana y retrasar la cicatrización de la herida. Las úlceras en estadio III con exudado y detrito necrótico, y las úlceras en estadio IV, suelen requerir desbridación (es decir, retiro del tejido necrótico y la escara). Esto puede realizarse por medios quirúrgicos, con cubiertas transicionales (húmedas a secas), o por medio de la aplicación de enzimas proteolíticas. Las heridas en estadio IV requieren con frecuencia el empaquetamiento para obliterar el espacio muerto y se cubren con curaciones no adherentes. Las úlceras en estadio IV pueden requerir intervenciones quirúrgicas, como los injertos de piel o los colgajos miocutáneos.

EN RESUMEN

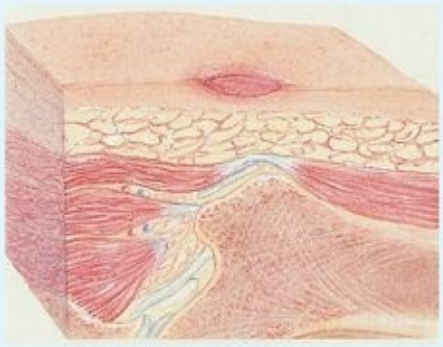
La exposición repetida a los rayos UV del sol predispone a la quemadura solar, al envejecimiento prematuro de la piel (formación de arrugas,

elastosis solar e irregularidades de la pigmentación), así como al cáncer cutáneo. Las fuentes solares y artificiales de UVR, como las que derivan de las camas de bronceado, contribuyen a la cantidad de radiación a la que los seres humanos se exponen. Las quemaduras solares, que se deben a una exposición excesiva a la UVR, corresponden a una reacción inflamatoria eritematosa, que varía desde ser leve hasta grave. Los medicamentos fotosensibles también pueden inducir una respuesta exagerada a la UVR cuando se les combina con la exposición al sol. Los bloqueadores solares son agentes protectores que actúan ya sea al reflejar la luz solar o impedir su absorción.

TABLA 61-3 ESTADIOS EN EL DESARROLLO DE LAS ÚLCERAS POR PRESIÓN



Estadio I
- Área de eritema.
- El eritema no cede con la compresión.
- Elevación de la temperatura cutánea.
- Edema y congestión tisulares.
- El paciente refiere malestar.
- El eritema avanza hasta alcanzar un tono azul-grisáceo cenizo.



Estadio II
- Ruptura de la piel.
- Abrasión, ampolla o cráter superficial.
- Persistencia del edema.
- Drenaje de la úlcera.
- Puede desarrollarse infección.
- Herida de grosor parcial.



Estadio III
- La úlcera se extiende hasta el tejido subcutáneo.
- Necrosis y drenaje persistentes.
- Desarrollo de infección.
- Herida de grosor total.



Estadio IV
- La úlcera se extiende hasta el músculo y el hueso subyacentes.
- Desarrollo de infección en conejeras.
- Persistencia de la necrosis y el drenaje.
- Herida de grosor total.

De Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed., tabla 11-11, p. 187). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las quemaduras generan daño a las estructuras cutáneas y varían desde las quemaduras de primer grado, que dañan la epidermis, hasta las quemaduras de tercer grado de grosor total, que se extienden hasta el tejido subcutáneo y pueden afectar al músculo y el hueso. La extensión de la lesión se determina a partir del grosor de la quemadura y de la ASC afectada. Además de la afectación cutánea, la lesión por quemadura puede inducir inestabilidad hemodinámica con *shock* hipovolémico, lesión por inhalación con afectación respiratoria, un estado hipermetabólico, disfunción orgánica, supresión inmunitaria y septicemia, dolor y trauma emocional. Las técnicas de manejo varían a la par de la gravedad de la lesión e incluyen la reanimación inmediata y el mantenimiento de las funciones normales, la limpieza de las heridas y su desbridación, la aplicación de agentes antimicrobianos y de material de

curación, y el injerto cutáneo. Los esfuerzos se dirigen a prevenir o limitar la desfiguración y la discapacidad.

Las úlceras por presión se deben a la isquemia cutánea y de los tejidos subyacentes. Se producen por una presión externa, que interrumpe el flujo sanguíneo, o por fuerzas de desgarro, que generan estiramiento y lesión a los vasos sanguíneos. Las úlceras por presión se clasifican en 4 estadios, con base en la profundidad de la afectación tisular. La prevención de las úlceras por presión es preferible a su tratamiento. Las metas de la prevención deben incluir la identificación de las personas en riesgo que requieren prevención, junto con los factores específicos que las ponen en riesgo; el mantenimiento y el mejoramiento de la tolerancia tisular a la presión para prevenir la lesión; y la protección contra los efectos adversos de las fuerzas mecánicas externas (es decir, presión, fricción y desgarro).

NEVOS Y CÁNCERES CUTÁNEOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el origen de los nevos e indicar su relación con los cánceres cutáneos.
- Comparar el aspecto y la evolución del carcinoma de células basales (CCB), el carcinoma de células escamosas (CCE) y el melanoma maligno.

Nevos

Los nevos, molas o lunares, son tumores congénitos o adquiridos frecuentes de la piel, que son benignos. Casi todos los adultos presentan nevos, algunos en mayor cantidad que otros. Los nevos pueden ser pigmentados o no pigmentados, planos o elevados, y pilosos o no pilosos.

Los *nevos nevocelulares* son lesiones cutáneas pigmentadas que se forman por la proliferación de los melanocitos en la epidermis o la dermis[50]. Los nevos nevocelulares tienen un tono pardo a café oscuro, muestran pigmentación uniforme, y son pápulas pequeñas con bordes redondos bien definidos (figura 61-27). Son formados al inicio por los melanocitos con sus extensiones dendríticas largas, que de ordinario se encuentran dispersos entre

los queratinocitos basales. Los melanocitos se transforman en células redondas u ovales que contienen melanina y crecen en nidos o cúmulos a lo largo de la unión dermoepidérmica. Debido a su ubicación, estas lesiones se denominan *nevos de unión* o nevos activos[4]. Con el tiempo, la mayor parte de los nevos de unión se extiende hacia la dermis circundante a manera de nidos o cordones de células. Los *nevos compuestos* contienen componentes epidérmicos y dérmicos[4]. En las lesiones más antiguas, los nidos epidérmicos pueden desaparecer en su totalidad, lo que da origen a un *nevo dérmico residual*. Los nevos compuestos y dérmicos suelen presentar mayor elevación que los nevos de unión.



FIGURA 61-27 • Nevo normal (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 309). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Otra variante del nevo, en *nevo displásico*, tiene relevancia por su capacidad para transformarse en un melanoma maligno[51, 52]. Los nevos displásicos suelen ser más grandes que otros nevos (con frecuencia >5 a 15 mm de diámetro). Su aspecto es el de una placa plana, con elevación discreta y superficie semejante a un empedrado, o una lesión similar a un blanco de tiro con un centro más oscuro y elevado, y bordes irregulares. Varían en tonalidad, desde el tono pardo con rojo hasta los tonos encarnados. Una persona puede tener cientos de estas lesiones. A diferencia de las molas o nevos, se presentan tanto en áreas expuestas al sol como en regiones cubiertas. Los síndromes relacionados con los nevos displásicos se han documentado en miembros numerosos de familias que tienden al desarrollo de melanoma maligno y la condición se conoce como melanoma maligno familiar atípico[4], en tanto una persona que presenta este síndrome sin antecedente familiar se diagnostica un melanoma maligno esporádico atípico[4]. Las personas con este síndrome

tienden a mostrar nevos más grandes con bordes irregulares, y el color de las lesiones corresponde a una mezcla aleatoria de tono negro, rosa y pardo[4].

Debido a la posibilidad de que exista transformación maligna, cualquier mola que sufra cambios justifica la atención médica inmediata[51]. Los cambios que deben observarse y referirse son las modificaciones de tamaño, grosor o color, así como la presencia de prurito y hemorragia.

Cáncer cutáneo

Se ha presentado un incremento alarmante de los cánceres cutáneos en las últimas décadas. En 2011 se identificaron alrededor de 70 230 casos nuevos de melanoma, de los que 40 010 se presentaron en varones y 30 200 en mujeres en Estados Unidos[53]. También se registraron alrededor de 2,2 millones de casos por año de cánceres cutáneos distintos al melanoma (de células basales y células escamosas) muy sensibles a la curación[55].

La incidencia creciente del cáncer de la piel se ha atribuido al aumento a la exposición solar que se relaciona con los cambios sociales y del estilo de vida. El adelgazamiento de la capa de ozono en la estratósfera terrestre se considera otro factor que contribuye a este aumento de la incidencia. También está implicado el énfasis social en el bronceado. Las personas tienden a contar con más tiempo de ocio e invierten cada vez más tiempo en el sol con la piel descubierta.

Si bien los factores que vinculan a la exposición solar con el cáncer cutáneo no se comprenden en su totalidad, existe una implicación intensa tanto de la exposición acumulada total como de la modificación de los patrones de exposición. El CCB y el CCE se relacionan con frecuencia con la exposición acumulada total a la UVR. Así, el CCB y el CCE se observan con más frecuencia en las regiones con exposición máxima al sol del organismo, como la cara y el dorso de las manos y los antebrazos[4]. Los melanomas se desarrollan las más de las veces en regiones corporales que se mantienen expuestas al sol de manera intermitente, como la espalda en el varón y la pierna en la mujer.

PUNTOS CLAVE

CÁNCERES CUTÁNEOS

- Los melanocitos, que protegen contra la quemadura solar por medio del aumento de la producción de melanina y el bronceado, son en particular vulnerables a los efectos adversos de la exposición a la luz ultravioleta sin protección. El melanoma maligno, que es un tumor maligno de los melanocitos, es una variante de cáncer cutáneo que evoluciona y genera metástasis con rapidez.
- El CCB y el CCE, que también refleja los efectos del incremento de la exposición al sol, son variantes menos agresivas de cáncer cutáneo y se curan con más facilidad.

Melanoma maligno

El melanoma maligno es un tumor maligno de los melanocitos[4]. Es una variante de cáncer que evoluciona y forma metástasis con rapidez. Se ha responsabilizado al incremento de la exposición a la UVR, lo que incluye la utilización de camas de bronceado, del incremento radical de la incidencia del melanoma maligno en las últimas décadas. Las medidas para detección de salud pública, el diagnóstico temprano, el aumento del conocimiento sobre las lesiones precursoras y el mayor conocimiento público del trastorno pueden explicar la intervención más temprana. El riesgo alcanza su máximo en individuos con piel clara, en particular rubios o pelirrojos que se queman con el sol y desarrollan efélides con facilidad. Otros factores de riesgo incluyen el antecedente familiar de melanoma maligno, la presencia de efélides abundantes en la región superior de la espalda, el antecedente de 3 o más quemaduras con formación de ampollas antes de los 20 años de edad y la presencia de queratosis actínica. Otros factores de riesgo relevantes para el melanoma son el síndrome de nevo displásico/mola atípica, la inmunosupresión y el tratamiento previa con PUVA.

Las quemaduras solares graves y con formación de flictenas durante una fase temprana de la niñez, y la exposición intermitente intensa a la luz solar contribuyen al incremento de la susceptibilidad al melanoma en adultos jóvenes y de edad intermedia. Casi 90% de los melanomas malignos que se presentan en personas blancas ocurre en la piel expuesta al sol. Sin embargo, en las personas con piel más oscura los melanomas muchas veces se desarrollan en áreas no expuestas al sol, como las membranas mucosas y las superficies subungueales, palmares y plantares[4].

Manifestaciones clínicas. Los melanomas malignos difieren en cuanto a tamaño y forma. Por lo general, se trata de lesiones un poco elevadas, de tono

negro o café. Sus bordes son irregulares y sus superficies también. La mayor parte de las lesiones parece derivar de nevos preexistentes o crecimientos nuevos similares a las molas[54]. Pueden presenta eritema circundante, inflamación e hipersensibilidad a la palpación. De manera periódica, los melanomas se ulceran y sangran. Los melanomas oscuros con frecuencia muestran moteado, con distintos tonos de rojo, azul y blanco. Estos 3 colores representan 3 procesos concurrentes: crecimiento de melanoma (azul), inflamación y esfuerzo del cuerpo para localizar y destruir el tumor (rojo), y formación de tejido cicatrizal (blanco).

Existen 4 tipos de melanomas, que incluyen al de extensión superficial, el nodular, en léntigo maligno y el acral lentiginoso[4]. El *melanoma de diseminación superficial* se caracteriza por ser un nevo con bordes elevados y crecimiento lateral. Tiene un aspecto desordenado en cuanto a color y forma. Esta lesión tiende a mostrar un crecimiento bifásico, tanto horizontal como vertical. De manera característica se ulcera y sangra al crecer. A estas lesiones corresponden dos terceras partes de todos los melanomas y tienen la prevalencia más elevada en personas que se queman con facilidad con el sol y tienen exposición intermitente al mismo[4]. Los *melanomas nodulares*, a los que corresponden al 15% de estos tumores, son lesiones elevadas con forma de domo, que pueden desarrollarse en cualquier sitio del cuerpo, pero son más frecuentes en el tronco, la cabeza y el cuello[4]. Es frecuente que tengan un color azul-negro uniforme y tienden a parecer ampollas llenas de sangre. Los melanomas nodulares tienden a invadir con rapidez la dermis a partir del inicio, sin tener una fase de crecimiento horizontal aparente. Los *melanomas léntigo maligno*, que corresponden al 5% de todos los melanomas, son nevos planos de crecimiento lento, que se desarrollan ante todo en las regiones expuestas al sol en adultos mayores[55]. El léntigo maligno no tratado tiende a mostrar crecimiento horizontal y radial durante muchos años antes de invadir la dermis y convertirse en un melanoma léntigo maligno. El *melanoma acral lentiginoso*, al que corresponde el 10% de los melanomas, ocurre ante todo en las palmas, las plantas, los lechos ungueales y las membranas mucosas. Esta melanoma tiene el peor pronóstico de todos, pero ocurre con poca frecuencia[55]. Tiene el mismo aspecto que el léntigo maligno.

Detección y diagnóstico. La detección temprana resulta crítica en el melanoma maligno. La autoexploración de la piel a intervalos regulares frente a un espejo y con buena iluminación constituye una estrategia para su detección temprana. Hace necesario que la persona se desnude por completo y

examine todas las áreas del cuerpo con la utilización de un espejo de cuerpo entero, un espejo de mano y una secadora de mano (para explorar la piel cabelluda). Se desarrolló una regla ABCDE para facilitar el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno del melanoma maligno (figura 61-28). Esta nemotecnia deriva de asimetría, irregularidad del borde, variación de col or, diámetro superior a 6 mm (el tamaño de una goma de lápiz) y evolución[54]. Debe enseñarse a las personas cómo buscar estos cambios en los nevos existentes o el desarrollo de nevos nuevos, así como otras alteraciones como la hemorragia o el prurito.

El diagnóstico del melanoma depende de los hallazgos de la biopsia obtenida a partir de una lesión. Al igual que otros tumores cancerosos, es frecuente que el melanoma se clasifique por estadios con el empleo del sistema TNM (tumor, ganglio linfático y metástasis), o con el 2001 American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma, en el que a un tumor se le asignan calificaciones entre 0 y 4, con subclasificaciones adicionales que dependen de factores numerosos, lo que incluye la extensión de la invasión tumoral, la ulceración y la presencia de metástasis[56]. La ulceración del tumor y su invasión del tejido cutáneo más profundo trae consigo un pronóstico menos alentador.

Tratamiento. El tratamiento suele consistir en la extirpación quirúrgica, cuya amplitud se determina a partir del grosor de la lesión, la invasión de los tejidos más profundos de la piel y la diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales. Cuando se le diagnostica en una fase previa a la formación de metástasis, el melanoma se trata en la actualidad con una estrategia ambulatoria, lo que reduce el costo y los inconvenientes de los cuidados. Las técnicas disponibles en la actualidad permiten el seguimiento del flujo linfático hasta un ganglio linfático regional que recibe el drenaje linfático partir del sitio en que se ubica el tumor en la piel. Este linfático, que se denomina *ganglio linfático centinela*, se extirpa para someterlo a estudio histológico. Si las células tumorales se diseminaran a partir del tumor primario hasta los ganglios linfáticos regionales, el ganglio centinela sería el primero en el que aparecerían las células tumorales. Así, puede recurrirse a la biopsia del ganglio centinela para identificar la presencia de células de melanoma y determinar si se requiere una linfadenectomía radical.



FIGURA 61-28 • ABCDE de la valoración del melanoma. (**A**) **Asimetría:** ¿se observa una mitad igual que la otra? (**B**) **Borde irregular:** ¿muestra el borde discontinuidad o muescas? (**C**) **Color:** ¿presenta el nevo distintos tonos o colores? (**D**) **Diámetro:** ¿es el diámetro superior a 6 mm (goma de lápiz)? (**E**) **Evolución:** ¿ha evolucionado o cambiado la lesión al transcurrir el tiempo? (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 269). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento de rutina del cáncer, como la quimioterapia, se indica cuando la enfermedad se vuelve sistémica. No obstante, las muchas intervenciones utilizadas a lo largo de los años, los esfuerzos para la curación del melanoma en sus fases tardías han sido desalentadores. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna o la inmunoterapia parecen promisorios. Las vacunas están diseñadas para prevenir la recurrencia del melanoma, en particular en los estadios II y III.



FIGURA 61-29 • Carcinoma de células basales. El cáncer cutáneo más frecuente (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 309). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Carcinoma de células basales

El CCB, que es una neoplasia de las células no queratinizantes del estrato basal de la epidermis, es el cáncer cutáneo más frecuente en personas de piel clara (figura 61-29). Al igual que otros cánceres cutáneos, la incidencia del CCB se ha incrementado en las últimas décadas. Las personas con piel clara con antecedente de exposición solar intensa a largo plazo son más susceptibles. Los individuos con piel negra y morena se afectan en ocasiones. El CCB suele presentarse en personas que se expusieron a grandes cantidades de luz solar. Entre los 2 200 000 casos cada año de cáncer cutáneo que se diagnostican, la mayor parte corresponde al CCB[54].

De ordinario, el CCB es un tumor que no genera metástasis y se extiende a lo ancho y a profundidad si no recibe tratamiento[4]. Estos tumores se identifican con mayor frecuencia en la cabeza y el cuello, y las más de las veces se observan en la piel con vello. También ocurren en las superficies cutáneas que no se encuentran expuestas al sol, no obstante con menos frecuencia. Existen varios tipos histológicos de CCB, siendo muchos de ellos de crecimiento lento y muchos otros de crecimiento rápido[4]. Algunas de las variantes más agresivas del CCB son las esclerosantes, las morfeaformes, las micronodulares y las infiltrativas[3]. Los *CCB nodulares ulcerativos y superficiales* son 2 de los tipos más frecuentes. El CCB nodular ulcerativo es el más frecuente y tiene una estructura noduloquística que se manifiesta como una pápula translúcida de tono rosado, que crece al transcurrir el tiempo. Es común la asociación de vasos telangiectásicos con el CCB nodular. Con el transcurrir de los años se forma una depresión central que evoluciona hasta

convertirse en una úlcera circundada por el borde original brillante y con aspecto céreo. El CCB en personas de piel más oscura suele mostrar pigmentación más intensa y con frecuencia se confunde con otros trastornos cutáneos, lo que incluye al melanoma.

La segunda variante en frecuencia de este tumor, menos agresiva, es el *CCB superficial*, que se identifica las más de las veces en el pecho o la espalda[3]. Aparece como una placa plana, no palpable, eritematosa. Las regiones rojas y descamativas crecen con lentitud, con bordes nodulares y bases telangiectásicas. Por lo general, existe un borde blanquecino delgado y elevado que circunda al CCB[3]. Este tipo de cáncer cutáneo es difícil de diagnosticar debido a que se asemeja a muchas otras lesiones cutáneas.

Los CCB se desarrollan a partir de los queratinocitos basales de la epidermis[3]. Con el daño al ADN que deriva de la exposición a los rayos UVB, puede desencadenarse una respuesta inmunitaria y presentarse cambios cancerosos en las células[3]. Si bien el CCB no suele generar metástasis a través de los vasos sanguíneos o el sistema linfático, estos tumores pueden crecer con lentitud o rapidez, tan sólo por extensión[3].

Para el diagnóstico, se obtienen biopsias de todas las lesiones en que se sospecha CCB. Es muy sensible de curación si se detecta y trata de manera temprana. El tratamiento depende del sitio y de la extensión de la lesión. La meta terapéutica más importante es la eliminación completa de la lesión. También son importantes la conservación de la función y un resultado cosmético óptimo. El curetaje con electrodesecación, la excisión quirúrgica, la radiación, la ablación con láser, la criocirugía y la quimiocirugía son efectivos para eliminar todas las células cancerosas. El tratamiento inmunitario, el tratamiento genético y el tratamiento fotodinámico son tratamientos en surgimiento. Las personas deben ser evaluadas a intervalos regulares para descartar una recurrencia.

Carcinoma de células escamosas

Los CCE son los segundos tumores malignos en frecuencia que derivan de las capas externas de la epidermis y generan entre el 10% y el 20% de todos los cánceres cutáneos[3, 54]. El incremento de la incidencia de los CCE coincide con el aumento a la exposición a la UVR. También existe un riesgo laboral intenso vinculado con el desarrollo de los CCE. Las personas expuestas al arsénico (es decir, con enfermedad de Bowen, que también se denomina CCE *in situ*) los alquitranes industriales, el carbón y la parafina definen una probabilidad más alta de que se desarrolle CCE. Los varones tienen 2 veces más riesgo que las

mujeres de desarrollar este tipo de tumor. Las personas con piel oscura rara vez se ven afectadas.

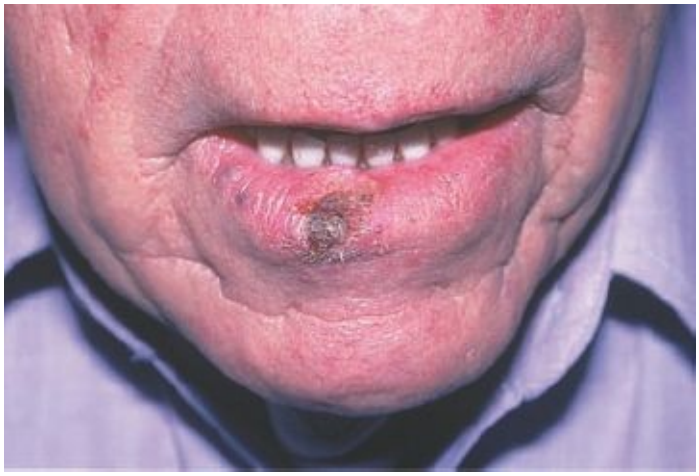


FIGURA 61-30 • Carcinoma de células escamosas. Se trata del segundo cáncer cutáneo en frecuencia y, por lo general, se identifica en las superficies expuestas al sol (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 310). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Existen 2 tipos de CCE: intraepidérmico e invasivo. El *CCE intraepidérmico* permanece confinado a la epidermis durante mucho tiempo. Sin embargo, en un momento impredecible penetra la membrana basal para alcanzar la dermis y genera metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales (figura 61-30). El CCE tiene un riesgo significativo de generar metástasis en comparación con el CCB. Se convierte entonces en un *CCE invasivo*. El tipo invasivo puede desarrollarse a partir de un carcinoma intraepidérmico o de una lesión premaligna (p. ej., queratosis actínica). Puede tener crecimiento lento o rápido con formación de metástasis.

El CCE es una lesión queratósica con descamación rojiza y elevación discreta con un borde irregular, por lo general, con una úlcera crónica poco profunda. Las lesiones suelen carecer del borde aperlado y de las telangiectasias superficiales que se identifican en los CCB. En una fase posterior, las lesiones crecen hacia la periferia, muestran ulceraciones grandes y tienen costras persistentes, así como bordes eritematosos elevados. Los CCE se desarrollan en áreas expuestas al sol de la piel, en particular la nariz, la frente, el pabellón auricular, el labio inferior y el dorso de la mano.

Lauren solicita ver a un médico en relación con el queloide. Desea asegurarse que no se trata de un cáncer de la piel, puesto que piensa que pudiera haberse diagnosticado en forma errónea como queloide. Siente

que debe ser revisado y que debe tomarse una biopsia. Dice que se parece a un tipo de cáncer de piel que vio en internet y que también está preocupada porque ha sufrido varias quemaduras solares en la cara, lo que incluye al pabellón auricular. El médico le asegura que es un queloide y que es el resultado directo de la formación excesiva de colágeno córnea secundaria a la perforación auricular. Por último, Lauren acepta el diagnóstico y promete nunca volver a practicarse una perforación. También promete que siempre utilizará protector solar y se mantendrá alejada del sol en la medida de lo posible.

En las personas con piel oscura las lesiones pueden observarse como nódulos hiperpigmentados y desarrollarse con más frecuencia en áreas no expuestas al sol. La formación de metástasis es más frecuente en personas con CCE que con CCB[57].

Las medidas terapéuticas se dirigen a la eliminación de todo el tejido canceroso con técnicas como la electrocirugía, la cirugía excisional, la quimiocirugía o la radioterapia. Después del tratamiento la persona se mantiene en observación durante el resto de su vida para descartar recurrencias.

EN RESUMEN

Los nevos o molas suelen ser benignos. Debido a que puede sufrir transformación cancerosa, cualquier mola que presenta cambios justifica una atención médica inmediata. Se ha presentado un incremento alarmante de los cánceres cutáneos en las últimas décadas. La exposición repetida a los rayos UV del sol se

encuentra implicada como la causa principal del cáncer cutáneo. Las neoplasias de la piel incluyen al melanoma maligno, el CCB y el CCE.

El melanoma maligno es un tumor maligno de los melanocitos. Es una variedad de cáncer con progresión rápida y formación de metástasis. Desde la perspectiva clínica, el melanoma maligno cutáneo suele ser asintomático. El signo clínico más importante es la modificación del tamaño, la forma y el color de las lesiones cutáneas pigmentadas, como los nevos. Como consecuencia de una mayor conciencia pública, los melanomas se diagnostican ahora en una fase más temprana, en que puede lograrse su curación por medios quirúrgicos. El CCE y el CCB son de origen epidérmico.

Los CCB son la variante más frecuente de cáncer cutáneo en personas caucásicas. Son tumores de crecimiento lento que rara vez originan metástasis. Los 2 tipos de CCE son el intraepidérmico y el invasivo. El CCE

intraepidérmico permanece limitado a la epidermis durante mucho tiempo. El CCE invasivo puede desarrollarse a partir de un carcinoma intraepidérmico o de lesiones premalignas como las queratosis actínicas.



MANIFESTACIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA EDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las características distintivas de los exantemas que se relacionan con las enfermedades infecciosas de la niñez siguientes: roséola infantil, sarampión, rubéola y varicela.
- Caracterizar los cambios fisiológicos de la piel en envejecimiento.
- Describir al aspecto de los acrocordones, las queratosis, el léntigo y las lesiones vasculares que se observan con frecuencia en adultos mayores.

Muchos problemas cutáneos se presentan con mayor frecuencia en ciertos grupos de edad. Por efecto de los cambios propios de la edad, los neonatos, los lactantes, los niños y los adultos mayores tienden a tener problemas cutáneos distintos.

Manifestaciones cutáneas del neonato, el lactante y el niño

Trastornos cutáneos del neonato y el lactante

La infancia hace pensar en la imagen de la piel perfecta e inmaculada. En general, esto es real. Sin embargo, varias lesiones cutáneas congénitas, como las manchas mongólicas, los hemangiomas y los nevos, se relacionan con el período neonatal temprano. También existen varias afecciones cutáneas

adquiridas, entre otras la dermatitis del pañal, la miliaria y la costra de leche, que son más bien frecuentes en el neonato y el lactante.

Lesiones congénitas pigmentadas y vasculares. Las lesiones pigmentadas y vasculares constituyen la mayor parte de las marcas congénitas. Las lesiones congénitas pigmentadas derivan de una migración o una proliferación anómala de los melanocitos. Por ejemplo, las *manchas mongólicas* se deben a una pigmentación selectiva. Suelen presentarse en los glúteos o en la región del sacro, y se identifican con frecuencia en personas asiáticas o con piel oscura. Los *nevos* o molas son máculas sólidas pequeñas con pigmentación uniforme, con tonos pardos, del claro al oscuro. Los *nevos nevocelulares* se forman al inicio a partir de conglomerados de melanocitos y queratinocitos distribuidos a lo largo de la unión dermoepidérmica. Los *nevos melanocíticos congénitos* corresponden a cúmulos de melanocitos presentes en el momento del nacimiento o que se desarrollan en el transcurso del primer año de vida. Se manifiestan como lesiones pigmentadas maculares, papulares o similares a placas, con distintos tonos pardos, con un tinte negro o azul. La textura de estas lesiones varía y pueden o no tener pelo. Suelen identificarse en las manos, los hombros, los glúteos, las extremidades superiores o el tronco. Algunas involucran áreas grandes del cuerpo, como si fueran una prenda. Suelen tener un crecimiento proporcional al del niño. Los nevos melanocíticos congénitos tienen relevancia clínica por efecto de su relación con el melanoma maligno.

Las lesiones congénitas vasculares son anomalías cutáneas de la formación y el desarrollo de los vasos sanguíneos. Se identifican 2 tipos de lesiones vasculares congénitas con frecuencia en los neonatos, los lactantes y los niños pequeños: hemangiomas infantiles, elevados y de tono rojo brillante, y manchas en vino de Oporto, de tono rojizo o purpúrico.

Los *hemangiomas infantiles* son lesiones rojas pequeñas que se identifican poco después del nacimiento. Los hemangiomas infantiles son, por lo general, tumores vasculares benignos que se producen por la proliferación de las células del endotelio vascular (figura 61-31)[4]. Una proporción baja de estas lesiones ya existe al nacimiento y el resto se desarrolla en el transcurso de algunas semanas del mismo[3]. Las niñas tienen 3 veces más tendencia a desarrollar hemangiomas que los niños[3].

Los *hemangiomas infantiles* de manera característica pasan por un período temprano de proliferación durante el cual aumentan de tamaño, al que le sigue un período de involución lenta, en que su crecimiento se revierte hasta alcanzar la resolución completa casi siempre entre los 5 a 8 años de edad[3]. Los hemangiomas infantiles pueden desarrollarse en cualquier sitio del cuerpo. Sin

embargo, cuando afectan a la vía aérea pueden poner en riesgo la vida. La ulceración, su complicación más frecuente, puede ser dolorosa y conlleva el riesgo de infección, hemorragia y cicatrización. Un porcentaje bajo de hemangiomas infantiles desarrolla complicaciones, como la infección o la ulceración[4]. Algunos hemangiomas infantiles se ubican en regiones anatómicas que se relacionan con otras anomalías, lo que hace necesarias su vigilancia cuidadosa y una intervención temprana.



FIGURA 61-31 • Hemangioma infantil (de Hall B. J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10ª ed., p. 429). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las manchas en vino de Oporto son parches rosados o rojos que pueden observarse en cualquier sitio del cuerpo y que son muy visibles (figura 61-32). Representan malformaciones capilares de crecimiento lento, que se desarrollan a una velocidad proporcional a la del niño y persisten durante toda la vida. Se observa dilatación progresiva de los capilares dérmicos, que al inicio se limita a la epidermis inmediata, con afectación gradual de los vasos sanguíneos más profundos de la dermis, no obstante siempre existe un número mayor de vasos afectados en la dermis superficial[4]. La distribución de las lesiones en la cara corresponde de manera general a las ramas sensitivas del nervio trigémino. El desarrollo de una mancha en vino de Oporto puede de ocurrir tras un traumatismo. Las manchas en vino de Oporto suelen limitarse a la piel, pero pueden relacionarse con malformaciones vasculares del ojo, lo que trae consigo el glaucoma primario, y otros defectos neurológicos

(síndrome de Sturge-Weber)[4]. La cirugía láser ha revolucionado el tratamiento de las manchas en vino de Oporto.



FIGURA 61-32 • Nevo en flama (marcha en vino de Oporto) en el brazo y la mano (de Hall B. J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10ª ed., p. 429, figura 41-11). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Dermatitis del pañal. La dermatitis irritativa del pañal, o exantema del pañal, es una variante de dermatitis por contacto que deriva del contacto intenso con el pañal húmedo o sucio. La utilización de pañales genera un incremento de la humedad de la piel y su pH, por la presencia de amoníaco de la orina. La humedad prolongada genera reblandecimiento y maceración cutáneos, lo que hace que la piel se vuelva más susceptible al daño por fricción que generan la super-ficie del pañal y los irritantes locales. Los contenidos de los pañales sucios, si no se cambian con frecuencia, pueden generar una dermatitis por contacto, infecciones bacterianas u otras afecciones cutáneas. Las proteasas y las lipasas que contienen las heces son en particular irritantes.

El aspecto de la dermatitis del pañal varía de los cuadros simples (es decir, máculas con distribución amplia en los glúteos y la región anogenitales)

hasta los graves (es decir, superficies cutáneas excoriadas con tono encarnado en la zona del pañal). Son frecuentes las infecciones secundarias por bacterias y levaduras; puede existir malestar marcado como consecuencia de la inflamación intensa. Deben descartarse afecciones como la dermatitis por contacto, la dermatitis seborreica, la candidiasis y la dermatitis atópica cuando la erupción persiste y es refractaria a las medidas terapéuticas simples.

La dermatitis del pañal responde con frecuencia a medidas simples, que incluyen los cambios frecuentes del pañal y la limpieza cuidadosa del área irritada para retirar todas las excretas. La exposición al aire del área irritada resulta útil. Se ha demostrado que la aplicación de un ungüento de barrera después de cada cambio de pañal es un componente valioso del tratamiento.

La selección de la formulación de barrera es importante. En la actualidad queda claro que la función de barrera de la piel la genera el estrato córneo, cuya función principal es reducir al mínimo la pérdida de agua e impedir la penetración de las sustancias tóxicas y los microorganismos. En forma idónea, una formulación de barrera debe imitar la función natural de la piel, al formar una película de duración prolongada que incremente la protección contra los irritantes y los microorganismos, y mantenga niveles de humedad óptimos. Las formulaciones deben contener lípidos similares a los que contiene de manera natural el estrato córneo.

Los casos refractarios y graves de dermatitis del pañal deben ser atendidos por un proveedor de servicios de salud para el manejo de cualquier infección secundaria. Las manifestaciones cutáneas secundarias generadas por cándida (es decir, levaduras; figura 61-33) o de otros tipos que se analizan en este capítulo pueden afectar al área del pañal. Es importante diferenciar entre una dermatitis del pañal normal y problemas cutáneos más graves.

Miliaria. La miliaria se debe a la maceración constante de la piel por efecto de una exposición prolongada al ambiente cálido y húmedo. La maceración genera obstrucción epidérmica intermedia al bloquear las glándulas ecrinas y determinar un potencial de ruptura de estas glándulas sudoríparas. Es posible que un neonato o lactante desarrolle hiperpirexia mortal si sufre una carencia congénita de glándulas ecrinas[4]. Si bien se identifica con frecuencia durante el período neonatal, la miliaria puede desarrollarse a cualquier edad. Su tratamiento incluye la eliminación de la ropa excesiva, el enfriamiento de la piel con baños de agua tibia, la desecación de la piel utilizando polvos y evitar los ambientes cálidos y húmedos.



FIGURA 61-33 • Infección micótica superficial. Dermatitis del pañal por *Candida* (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 865). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Costra de leche. La costra de leche corresponde a una costra grasosa o a la formación de escamas en la piel cabelluda. Suele atribuirse a un lavado infrecuente e inadecuado de la piel cabelluda. La costra de leche se maneja mediante el empleo de un champú neutro y el cepillado suave para retirar las escamas. En ocasiones puede colocarse aceite en la cabeza durante varios minutos u horas, lo que reblandece las escamas antes de su cepillado. Otros ungüentos o cremas emulsificantes pueden resultar útiles en los casos difíciles. La piel cabelluda puede requerir el frotamiento firme para el retiro de las células queratinizadas acumuladas. Los casos refractarios necesitan ser atendidos por un médico. Existen variantes graves o crónicas de dermatitis seborreica.

Manifestaciones cutáneas de enfermedades infecciosas frecuentes

Las enfermedades infecciosas propias de la niñez pueden generar exantemas, como el exantema súbito, la rubéola, el sarampión, la varicela y la fiebre escarlatina. Si bien estos trastornos se observan con menor frecuencia por los programas exitosos de inmunización y el consumo de antibióticos, aún existen.

Roséola infantil. La roséola infantil (exantema súbito o sexta enfermedad) es un trastorno contagioso que genera el VHH-6. Debido a que el VHH-6 es el agente etiológico, la condición con frecuencia se denomina *sexta enfermedad*. La infección primaria por VHH-6 ocurre en una fase temprana de la vida. La mayor parte de los casos de roséola se identifican en niños de entre 6 meses y

4 años de edad[3]. Es probable que los anticuerpos transplacentarios protejan a la mayor parte de los neonatos y lactantes hasta los 6 meses de edad[3]. La roséola genera un exantema maculopapular característico que cubre el tronco y se disemina hacia las extremidades. El exantema va precedido de fiebre elevada (≤40,5 °C), que se desarrolla en forma muy súbita, inflamación de las membranas timpánicas y síntomas similares al resfriado, que suelen persistir entre 3 y 4 días[3]. Estos síntomas mejoran casi al mismo tiempo que aparece el exantema (figura 61-34). Puesto que los lactantes con roséola muestran una constelación única de síntomas en un período corto, la infección puede confundirse con otros exantemas infantiles. Es posible cuantificar los títulos de anticuerpos en la sangre para determinar el diagnóstico. En la mayor parte de los casos, esta enfermedad no genera complicaciones a largo plazo. Los lactantes que desarrollan picos térmicos altos deben ser atendidos por su profesional de la salud.



FIGURA 61-34 • Roséola. Esta enfermedad viral desarrolla una combinación de máculas de 1 mm a 5 mm de diámetro y pápulas, con una región circundante pálida (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 306). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Rubéola. La rubéola (es decir, sarampión de 3 días o sarampión alemán) es una enfermedad en la niñez que genera el virus de la rubeola (un togavirus). Se caracteriza por un exantema macular puntiforme y difuso que inicia en el tronco y se extiende hacia los brazos y las piernas. Se acompaña de estados febriles leves (por lo general, <37,7 °C). Es frecuente la adenopatía retroauricular, occipital y cervical. Síntomas similares al resfriado suelen acompañar al trastorno, en forma de tos, congestión y coriza (es decir, rinorrea). La rubéola no suele generar complicaciones a largo plazo. Sin embargo, la transmisión del trastorno en la mujer embarazada en una fase

temprana del período gestacional puede dar origen al síndrome de rubéola congénita. Entre los signos clínicos del síndrome de rubéola congénita se encuentran las cataratas, la microcefalia, el retraso mental, la sordera, la persistencia del conducto arterioso, el glaucoma, la púrpura y los defectos óseos. La mayor parte de los estados en Estados Unidos cuentan con leyes que obligan a la inmunización para prevenir la transmisión de la rubéola. La vacunación se lleva a cabo mediante la inyección de un virus vivo y, por lo general, permite la inmunización exitosa del 100% de los niños en quienes se aplica.

Sarampión. El sarampión (sarampión duro, sarampión de 7 días) es una enfermedad viral aguda muy contagiosa que genera un morbilivirus. El exantema característico es macular y moteado; en ocasiones las máculas confluyen. El exantema del sarampión suele iniciar en la cara y se disemina hacia las extremidades. Existen varios síntomas acompañantes: fiebre de 37,7 °C o más, *manchas de Koplik* (es decir, manchas eritematosas pequeñas irregulares con un punto azul-blanquecino en el centro) en la mucosa bucal, y fotosensibilidad leve o intensa (figura 61-35). El paciente de ordinario presenta síntomas similares a los del resfriado, malestar general y mialgias. En los casos graves las máculas pueden generar hemorragia en el tejido cutáneo o hacia la superficie exterior del cuerpo. Esta variante se denomina *sarampión hemorrágico*. La evolución del sarampión es más grave en lactantes, adultos y niños desnutridos. Pueden existir complicaciones graves, que incluyen a la otitis media, la neumonía y la encefalitis. Para integrar un diagnóstico definitivo de sarampión se cuantifican los títulos de anticuerpos.

El sarampión es una enfermedad prevenibles mediante vacunación y en Estados Unidos la ley obliga a ella. La inmunización se logra mediante la inyección de una vacuna con virus vivos. La vacunación contra sarampión suele tener un éxito del 100%.

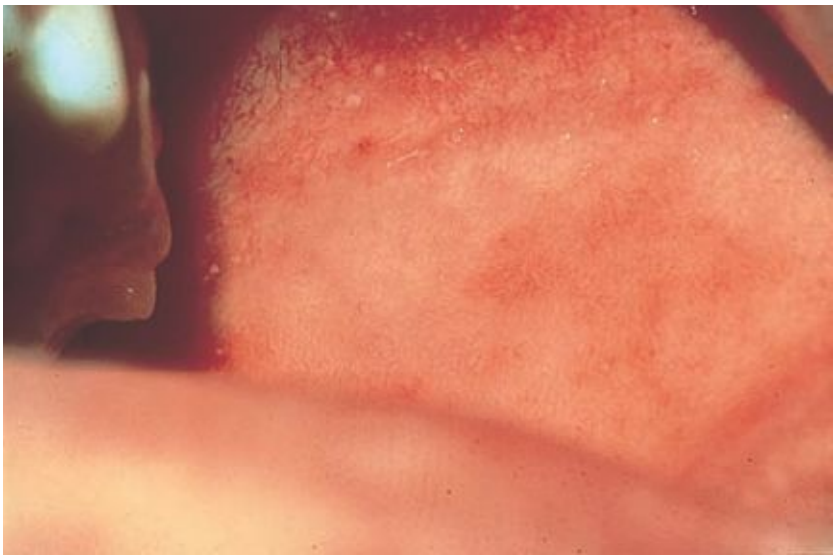


FIGURA 61-35 • Manchas de Koplik del sarampión. Estas manchas eritematosas pequeñas e irregulares con un punto azul-blanquecino en el centro se manifiestan en la mucosa bucal (de Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 429). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Varicela. La varicela (viruela loca) es una enfermedad transmisible frecuente de la niñez. La causa es el virus varicela-zóster, que también genera el herpes zóster. La lesión cutánea característica se desarrolla en 3 fases: mácula, vesícula y costra. La fase macular se caracteriza por el desarrollo en pocas horas de máculas en todo el tronco, que se extienden hacia las extremidades, la mucosa bucal, la piel cabelluda, las axilas, la vía respiratoria superior y las conjuntivas. Durante la segunda fase, las máculas se transforman en vesículas con centro deprimido. Las vesículas se abren y se forman costras durante la tercera fase. Se presentan brotes de lesiones de manera sucesiva, de tal manera que suelen poder observarse al mismo tiempo lesiones de los 3 tipos para el tercer día del cuadro.

Las lesiones se acompañan de prurito, que puede ser leve o extremo, y pueden generar el rascado y el desarrollo subsecuente de infecciones bacterianas secundarias. La varicela también se acompaña de síntomas similares a los del resfriado, entre otros tos, rinorrea y, en ocasiones, fotosensibilidad. Suelen presentarse estados febriles leves, de manera característica a partir de 24 h tras la aparición de las lesiones. Son raros algunos cuadros secundarios, como la neumonía, las complicaciones sépticas y la encefalitis.

La varicela en el adulto puede ser más grave, con una velocidad de recuperación lenta y mayor posibilidad de desarrollar neumonitis o encefalitis. Las personas con inmunocompromiso pueden experimentar una variante

crónica y dolorosa de la infección.

Manifestaciones cutáneas y trastornos en adultos mayores

Los adultos mayores experimentan distintos trastornos cutáneos relacionados con la edad, así como exacerbaciones de problemas previos de la piel. Se piensa que la piel en envejecimiento implica a un proceso complejo de daño actínico (de origen solar), envejecimiento normal e influencias hormonales. Los cambios actínicos de manera primordial determinan el incremento de la incidencia de lesiones en las superficies del cuerpo expuestas al sol.

Cambios normales relacionados con la edad

Los cambios cutáneos normales que se relacionan con el envejecimiento se identifican en las zonas del cuerpo que no han sido expuestas al sol. Incluyen el adelgazamiento de la dermis y la epidermis; la disminución del tejido subcutáneo; la disminución y el engrosamiento de los vasos sanguíneos; y una reducción del número de melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel[58]. Los queratinocitos se encogen, pero el número de células queratinizadas muertas en la superficie se incrementa. Esto trae consigo una menor cantidad de acolchonamiento y una piel más delgada, con cambios del color y la elasticidad[58]. La piel también pierde su resistencia al traumatismo ambiental y mecánico. La reparación tisular requiere más tiempo.

Con el envejecimiento también existe un menor crecimiento del pelo y las uñas, y ocurre una pérdida permanente del pigmento del pelo. Desde la perspectiva hormonal, existe menor actividad de las glándulas sebáceas, no obstante en la piel de la cara éstas pueden incrementar su tamaño. Es posible que la disminución del crecimiento del cabello también reciba influencia hormonal. Si bien su causa no se comprende en forma adecuada, la piel en la mayor parte de los adultos mayores se vuelve seca, rugosa, escamosa y pruriginosa. Cuando no existe algún proceso patológico subyacente, se denomina *prurito senil*[59]. El prurito y la sequedad se intensifican durante el invierno, cuando la necesidad de calentamiento en el hogar reduce la humedad.

Sin embargo, el envejecimiento de la piel no es tan solo una manifestación de la edad misma. La mayor parte de los cambios cutáneos relacionados con el adulto mayor deriva del daño actínico o ambiental acumulado. Por ejemplo, el aspecto arrugado y similar al cuero que adquiere la piel envejecida, así como las cicatrices antiguas y las manchas equimóticas

se deben a un cambio degenerativo de elastosis solar.

Lesiones cutáneas frecuentes en adultos mayores

La mayor parte de las lesiones cutáneas en adultos mayores la constituyen los acrocordones, las queratosis, el léntigo y las lesiones vasculares. Casi todas son manifestaciones actínicas, lo que implica que se desarrollan como consecuencia de la exposición al sol y al clima a lo largo de los años.

Acrocordones. Los acrocordones son pápulas blandas de color café o encarnado, que se identifican con frecuencia del 25% de los adultos[3]. Se presentan en cualquier superficie cutánea, pero son más frecuentes en el cuello, las axilas y las regiones de intertrigo. Varían en tamaño desde el correspondiente a la cabeza de un alfiler hasta el de un chícharo. Los acrocordones tienen la textura normal de la piel. Son lesiones benignas y pueden retirarse con el empleo de tijeras o mediante electrodesecación, con fines cosméticos.

Queratosis. Una *queratosis* es un crecimiento córneo o un crecimiento anómalo de los queratinocitos. Una *queratosis seborreica* (es decir, verruga seborreica) es una lesión similar a una verruga de tipo benigno, bien circunscrita, que parece estar adherida (figura 61-36). Tienen tamaño variable y pueden alcanzar varios centímetros. Suelen ser redondas, ovaladas, de tono pardo, pardo o negro. Las que presentan menos pigmentación pueden parecer amarillas o rosas. Las queratosis pueden identificarse en la cara o el tronco, como una lesión solitaria, o por cientos. Las queratosis seborreicas son benignas, pero deben ser vigiladas para detectar cambios de su color, textura o tamaño, que pueden ser indicadores de una transformación maligna.

Las *queratosis actínicas* son las lesiones cutáneas premalignas más frecuentes que se desarrollan en áreas expuestas al sol[3]. Las lesiones suelen tener menos de 1 cm de diámetro y observarse como regiones escamosas secas y de tono pardo, con frecuencia con un tinte rojizo. Las queratosis actínicas son muchas veces múltiples y es más fácil palparlas que verlas. Con frecuencia son indistinguibles del CCE sin la toma de una biopsia. Las queratosis actínicas pueden generar la acumulación de una escama densa sobre la superficie cutánea y desarrollar hiperqueratosis (es decir, presentación de crecimientos cutáneos con tejido similar al de las uñas, que aumentan de tamaño hasta convertirse en apéndices similares a cuernos). Esta variedad es más prominente y palpable. Con frecuencia tiene un aspecto más desgastado que la piel circundante. Los cambios discretos, como el crecimiento o la

ulceración, pueden revelar su transformación maligna. Las queratosis actínicas son CCE confinados a la epidermis[3]. Las queratosis actínicas se eliminan mediante criocirugía, electrodesecación o ablación con láser. Cuando no existe indicación para una cirugía, se manejan con agentes quimioterapéuticos tópicos, como las cremas con 5-fluorouracilo o imiquimod, que erosionan las lesiones.



FIGURA 61-36 • Queratosis seborreica (**A**) en la espalda de un varón de edad avanzada, (**B**) acercamiento de las queratosis seborreicas, (**C**) queratosis seborreica grande en la mano de una adulta mayor, (**D**) queratosis seborreicas múltiples en la región crural y (**E**) queratosis seborreicas en la cara (de Hall B. J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10ª ed., p. 447). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Léntigo. El *léntigo* es una mácula de color que va del pardo al negro, bien delimitada y, por lo general, con menos de 1 cm de diámetro. El *léntigo solar* corresponde a manchas cafés de tipo benigno en las áreas expuestas al sol. Denominadas con frecuencia *manchas hepáticas*, estas lesiones se consideran un riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo. El léntigo puede eliminarse por medios quirúrgicos (crioterapia, tratamiento láser y nitrógeno líquido). Se han utilizado cremas y lociones tópicas que contienen adapaleno o tretinoína. Su tratamiento exitoso depende de evitar la exposición al sol y del empleo constante de bloqueadores solares.

El *léntigo maligno* (es decir, peca de Hutchinson) deriva de un trastorno premaligno de evolución lenta (~20 años) de los melanocitos. Se identifica en las áreas expuestas al sol, en particular la cara. Corresponde a una mácula pigmentada con un borde bien difinido, que crece hasta alcanzar 5 cm y, en ocasiones, más. Se desarrolla a lo largo de los años y puede desarrollar elevación ligera y un aspecto similar al de una verruga. Si no recibe tratamiento suele desarrollarse un melanoma maligno verdadero. Cirugía, curetaje y crioterapia han sido efectivos para eliminar el léntigo. Es importante mantener una vigilancia cuidadosa para detectar su transformación en melanoma.

Lesiones vasculares. Entre las lesiones vasculares se encuentran angiomas, telangiectasias y lagos venosos. Los *angiomas en cereza* son pápulas con forma de domo, lisas y con color rojo cereza o violeta, que se desarrollan casi en todas las personas mayores de 30 años de edad. Suelen identificarse en el tronco y por lo general son benignas, a menos que aparezcan en forma súbita muchos angiomas en cereza. Las *telangiectasias* corresponden a vasos sanguíneos independientes dilatados, capilares o arterias terminales, que aparecen en las áreas expuestas al sol o al ambiente extremo, como las mejillas y la nariz. Son únicas o pueden aparecer en cúmulos, medir 1 cm o menos, no son palpables y palidecen con facilidad al comprimirlas. Pueden crecer y ser desfigurantes. El empleo del láser pulsátil ha sido efectivo para eliminarlas. Los *lagos venosos* son pápulas pequeñas, con elevación discreta, de color azul oscuro, que tienen un aspecto similar al de un lago. Se desarrollan en las regiones corporales expuestas, en particular en el dorso de las manos, el pabellón auricular y los labios. Son blandos y sensibles a la compresión. Los lagos venosos pueden retirarse mediante electrocirugía, tratamiento con láser o excisión quirúrgica en caso de que la persona lo desee.

EN RESUMEN

Algunos problemas cutáneos ocurren en grupos de edad específicos. En los neonatos y lactantes son comunes la dermatitis del pañal, la miliaria y la costra de leche. Los trastornos infecciosos de la niñez que se caracterizan por exantemas incluyen a la roséola infantil, el sarampión, la rubéola y la varicela, así como a la fiebre escarlatina. Se dispone de vacunas para proteger contra la rubéola, el sarampión y la varicela.

Con el envejecimiento ocurre un adelgazamiento de la dermis y la epidermis, disminución del tejido subcutáneo, pérdida y engrosamiento de los vasos sanguíneos, y disminución de la velocidad de crecimiento del pelo y las uñas. La sequedad cutánea es frecuente en los adultos mayores y se intensifica durante los meses de invierno. Entre las lesiones cutáneas que se identifican

en los adultos mayores se encuentran las verrugas cutáneas, las queratosis, el léntigo y las lesiones vasculares.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. La madre de un niño de 7 años de edad observa que se está rascando la cabeza con frecuencia. Al revisarlo con cuidado identifica un área grisácea, redonda y áspera, en la que los cabellos se rompieron y desprendieron. La exploración que realiza el pediatra permite integrar el diagnóstico de tiña de la cabeza.
   A. Explique la causa de la infección y proponga los mecanismos posibles para la transmisión de esta infección en niños en edad escolar, en particular durante los meses de invierno.
   B. Explique la preferencia que muestran las micosis superficiales (dermatofitosis) por las regiones de piel cubierta del organismo.
   C. ¿Qué estrategias se utilizan con frecuencia para el diagnóstico de las infecciones micóticas superficiales?
2. Una mujer de 75 años se presenta con un dolor ardoroso intenso y un exantema vesicular que cubre un cinturón de piel ubicado sobre la caja torácica, a un lado del pecho. Se le diagnostica herpes zóster.
   A. ¿Cuál es el origen del exantema y el dolor de esta mujer?
   B. Explique la distribución dermatómica de las lesiones.
3. La psoriasis es un trastorno cutáneo papuloescamoso crónico recurrente, que se caracteriza por la presencia de placas engrosadas rojas circunscritas con una escama suprayacente blanca-plateada.
   A. Explique el desarrollo de las placas desde la perspectiva del recambio de las células epidérmicas.
   B. Las personas con psoriasis reciben instrucción de evitar el frotamiento y el rascado de las lesiones. Explique la lógica que respalda a estas indicaciones.
   C. Entre las técnicas que se utilizan para el tratamiento de la psoriasis se encuentran la aplicación tópica de agentes queratolíticos y formulaciones dermatológicas con

corticoesteroides. Explique la forma en que estos 2 tipos de agentes ejercen su efecto sobre las lesiones en placa.

4. Durante las últimas décadas se ha observado un incremento alarmante de la incidencia de los cánceres cutáneos, lo que incluye al melanoma maligno, que se ha atribuido a una mayor exposición al sol.
   A. Explique los mecanismos posibles por los que la radiación ultravioleta favorece el desarrollo de lesiones cutáneas malignas.
   B. Cite 2 signos clínicos importantes que facilitan la diferenciación entre un nevo displásico y un melanoma maligno.

Referencias

1. Gawkrodger D. J., Omerod A. D., Shaw L., et al. (2010). Vitiligo: Concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgraduate Medical Journal* 86(1018), 466–471.
2. Singh S., Singh U., Pandey S. S. (2011). Increased level of serum homocysteine in vitiligo. *Journal of Clinical Laboratory Analyses* 25(2), 110–112.
3. Habif T. (2010). *Skin disease: Diagnosis and treatment* (5th ed.). St. Louis, MO: Mosby.
4. Hall B. J., Hall J. C. (2010). *Sauer's manual of skin diseases* (10th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Nordlund J. J. (2011). Vitiligo: A review of some facts lesser known about depigmentation. *Indian Journal of Dermatology* 56(2), 172–181.
6. Achar A., Rathi S. K. (2011). Melasma: A clinical epidemiological study of 312 cases. *Indian Journal of Dermatology* 56(4), 380–382.
7. Sheth V. M., Pandya A. G. (2011). Melasma: A comprehensive update. Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology* 65(4), 689–697.
8. Sheth V. M., Pandya A. G. (2011). Melasma: A comprehensive update. Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology* 65(4), 699–714.
9. Gould D. (2011). Diagnosis, prevalence, and treatment of fungal infections. *Nursing Standard* 25(33), 38–48.
10. Wilson J. (2006). *Infection control in clinical practice* (3rd ed.). London, UK: Balliere Tindall Elsevier.
11. Bloomquest L., Mead C. (2011). Is topical mupirocin safe and more effective than oral antibiotics for treating impetigo? *Evidence Based Practice* 14(9), 14.
12. Partridge E. E., Abu-Rustum N. R., Campos S. M., et al. (2010). Cervical cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 8(12), 1358–1386.
13. Vaccarella S., Plummer M., Franceschi S., et al. (2011). Clustering human papilloma virus (HPV) types in the men's genital tract: The HPV in men (HIM) study. *Journal of Infectious Diseases* 204(10), 1500–1504.
14. Sanford, M. & Keating, GM. (2010). Zoster vaccine (Zostavax): A review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults *Drugs & Aging 27* (2), 159–176.
15. Lavers I., Courtenay M. (2011). A practical approach to the treatment of acne vulgaris. *Nursing Standard* 25(19), 55, 56, 58, 60.
16. Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Selway J. (2010). Case review in adolescent acne: Multifactorial considerations to optimizing

management. *Dermatology Nursing, 22* (1), 1–8.
18. Buxton P. K., Morris-Jones R. (Eds.) (2009). *ABC of dermatology* (5th ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
19. Pommerville J. C. (2010). *Alcamo's fundamentals of microbiology* (9th ed.). Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers.
20. Ghali F., Koas S., Leyden J., et al. (2009). Advances in treatment of pediatric acne. *Contemporary Pediatrics* 3(Suppl.), 1–11.
21. Magen R., Sullivan J. (2010). Suicide attempts in people taking isotretinoin for acne. *British Medical Journal* 341, c5866..
22. Oliver P., Courtenay M. (2010). The red face: Recognizing and managing rosacea. *Primary Health Care* 20(3), 16–20.
23. Scheinfeld N., Berk T. (2010). A review of diagnosis and treatment. *Postgraduate Medicine* 122(1), 139–143.
24. Mobaien A. R., Zamanian A., Farshchian M., et al. (2010). Comparison of H. pylori seroprevalence between acne rosacea and health group. *Journal of Zanyan University of Medical Sciences & Health Services* 18(72), 1p.
25. National Rosacea Society. (2010). [Online]. Available: http://www.rosacea.org/rr/2010/winter/article_1.php. Retrieved November 21, 2011.
26. Powell F. (2008). Rosacea diagnosis and management. New York: Informa Healthcare.
27. Douglas J. D. (2010). Allergic contact dermatitis: Fragrance and myroxylon pereirae. *Dermatology Nursing* 22(1), 1–4.
28. Davis M. (2007). Top 10 causes of allergic contact dermatitis. *Allergy & Asthma Today* 5(1), 44.
29. Usatine R. P., Riojas M. (2010). Diagnosis and management of contact dermatitis. *American Family Physician* 82(3), 249–255.
30. Robinson J. (2011). Assessment and management of atopic eczema in children. *Nursing Standard* 26(1), 48–56.
31. Boguniewicz M. (2005). Atopic dermatitis: Beyond the itch that rashes. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 25, 333–351.
32. Williams H. C. (2005). Atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine* 352, 2314–2324.
33. Schuerman G., Vezeau T. (2007). All bugs aren't bad: Probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *American Journal for Nurse Practitioners* 11(4), 28–36.
34. Voegeli D. (2011). The vital role of emollients in the treatment of eczema. *British Journal of Nursing* 20(2), 74–80.
35. Gulec M., Kartel O., Caliskaner A. Z., et al. (2011). Chronic urticarial in patients with autoimmune thyroiditis: significance of severity of thyroid gland inflammation. *International Journal of Dermatology, Venereology, & Leprology* 77(4), 477–482.
36 Fonacier L., Aqquino M., Kim B. (2010). Clinical evaluation and treatment of chronic urticaria. *Postgraduate Medicine* 122(2), 148–156.
37. Fernando S., Broadfoot A. (2010). Chronic urticaria–assessment and treatment. *Australian Family Physician* 39(3), 135–138.
38. Tartarone A., Lerose R. (2010) Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: That do we know? *Therapeutic Drug Monitoring* 32(6), 669–672.
39. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disorders. (2009). Psoriasis. Available: http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Psoriasis/psoriasis_ff.asp. Retrieved November 21, 2011.
40. Herrier R. N. (2011). Advances in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *American Journal of Health–System Pharmacy* 68(9), 795–806.
41. Browning JC. (2009). An update on pityriasis rosea and other childhood exanthems. *Current Opinion in Pediatrics* 21(4), 481–485.
42. Book B., Crutchfield C. (2006). Clinical snapshot: Pityriasis rosea. *Dermatology Nursing* 18(4), 370.
43. Stewart K. M. (2010). Clinical care of vulvar pruritis, with emphasis on one common cause, Lichen

simplex chronicus. *Dermatologic Clinics* 28(4), 669–680.
44. Gould D. (2010). Prevention, control, and treatment of scabies. *Nursing Standard* 25(9), 42–46.
45. American Burn Association. (2011). Burn statistics. Available: http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php. Retrieved November 23, 2011.
46. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form Human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
47. Neff L. P., Allman J. M., Holmes J. H. (2010). The use of therapeutic plasma exchange in the setting of refractory burn shock. *Burns* 36(3), 372–378.
48. Agency for Healthcare Research and Quality. (2011). Preventing pressure ulcers in hospitals: A toolkit for improving quality of care. Available: http://www.ahrq.gov/research/ltc/pressureulcertoolkit/. Retrieved November 23, 2011.
49. Healthy People 2020 (2011). Pressure ulcers. Available: http://healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/objectiveslist.aspx?topicid=31. Retrieved November 23, 2011.
50. Zembowicz A., Phadke P. A. (2011). Blue nevi and variants. *Archives of Pathology Laboratory Medicine* 135(3), 327–336.
51. Mason A. R., Mohr M. R., Koch L. H., et al. (2011). Nevi of special sites. *Clinics in Laboratory Medicine* 31(2), 229–242.
52. Clarke L. E. (2011). Dysplastic nevi. *Clinics in Laboratory Medicine* 31(2), 255–265.
53. American Cancer Society. (2011). Melanoma. Available: http://www.cancer.org/Cancer/SkinCancer-Melanoma/DetailedGuide/melanoma-skin. Retrieved November 24, 2011.
54. American Cancer Society. (2011). Basal and squamous cell carcinoma. Available: http://www.cancer.org/Cancer/SkinCancer-BasalandSquamousCell/DetailedGuide/skin. Retrieved November 24, 2011.
55. Pillang M. P. (2011). Acral lentigenous melanoma. *Clinics in Laboratory Medicine* 31(2), 281–288.
56. Balch C. M., Buzaid A. C., Soong S. J., et al. (2001). Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 19, 3635–3648.
57. Miller S. J., Alam M., Andersen J., et al. (2010). Basal cell carcinoma and low cell Squamous Skin Cancer. *Journal of National Comprehensive Cancer* 8(8), 836–864.
58. Reddy M. (2008). Skin and wound care: Important considerations in the older adult. *Advances in Skin & Wound Care* 21(9), 424–438.
59. Kirkup M. (2008). Itching in elderly people. *Geriatric Medicine* 38(12), 671–672, 674.

Visite thePoint http://thePoint.lww.com, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

APÉNDICE

Valores de laboratorio

TABLA A-1 PREFIJOS QUE DENOTAN FACTORES DECIMALES

PREFIJO	SIMBOLO	FACTOR
mega	m	10^{6}
kilo	k	10^{3}
hecto	h	10^{2}
deci	d	10^{-1}
centi	c	10^{-2}
mili	m	10^{-3}
micro	µ	10^{-6}
nano	n	10^{-9}
pico	p	10^{-12}
femto	f	10^{-15}

TABLA A-2 HEMATOLOGÍA

PRUEBA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES DEL SISTEMA INTERNACIONAL
Recuento de eritrocitos (CGR)	Masculino: 4,2-5,4 × 10^{6}/mm^{3} Femenino: 3,6-5,0 × 10^{6}/mm^{3}	Masculino: 4,2-5,4 × 10^{12}/l Femenino: 3,6-5,0 × 10^{12}/l
Hematocrito (Hct)	Masculino: 40%-50% Femenino: 37%-47%	Masculino: 0,40-0,50 Femenino: 0,37-0,47
Hemoglobina (Hb)	Masculino: 14,0-16,5 g/dl Femenino: 12,0-15,0 g/dl	Masculino: 140-165 g/l Femenino: 120-150 g/l
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	27-34 cp/células	0,40-0,53 fmol/células
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	31-35 g/dl	310-350 g/l
Volumen corpuscular medio (VCM)	80-100 fl/células	
Conteo de reticulocitos	1,0%-1,5% CGR total	
Conteo de plaquetas	150-400 × 10^{3}/µl	150-400 × 10^{9}/l
Conteo leucocitario (CGB)	4,8-10,8 × 10^{3}/µl	4,8-10,8 × 10^{9}/l
Basófilos	0%-2%	
Eosinófilos	0%-3%	
Linfocitos	24%-40%	
Monocitos	4%-9%	
Neutrófilos (segmentados [segs])	47%-63%	
Neutrófilos (en banda)	0%-4%	

TABLA A-3 QUÍMICA EN LA SANGRE*

PRUEBA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES DEL SISTEMA INTERNACIONAL
Ácido úrico	Masculino: 2,4-7,4 mg/dl	0,12-0,93 µkat/l†
Alanina aminotransferasa (ALT,)	Femenino: 1,4-5,8 mg/dl	0,7-2,2 µkat/l†‡
Alcalina fosfatasa	5-40 unidades/l†	11-35 µmol/l
Amilasa	35-110 unidades/l†‡	0,33-1,83 µkat/l†
Amoníaco	20-110 unidades/l†	0-0,58 µkat/l†
Antígeno prostático específico (APE)	18-60 µg/dl	24-31 mmol/l
Aspartato aminotransferasa (AST)	0-4 ng/ml	17,1-21 µmol/l
Bicarbonato	5-40 unidades/l†	<8 µmol/l
Bilirrubina (total)	24-31 mEq/l	<12 µmol/l
Directa	0,1-1,2 mg/dl	2,1-7,1 mmol/l
Indirecta	0,1-0,5 mg/dl	2,1-2,6 mmol/l
Calcio (Ca^{2+})	0,1-0,7 mg/dl	98-106 mmol/l
Cloruro	8,5-10,5 mg/dl	0,53-4,45 µkat/l†
Creatina quinasa (CQ, CFQ)	98-106 mEq/l	<0,27 µkat/l†
Creatina quinasa (MB)	32-267 unidades/l†	53-106 µmol/l†
Creatinina (sérica)	<16 IU/l† ó 4% del total de CQ	0,15-1,42 µkat/l†
Fosforo (inorgánico)	0,6-1,2 mg/dl‡	<5,5 mmol/l
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	2,5-4,5 mg/dl	
Glucosa (plasma, en ayunas)	9-85 unidades/l†	1,46-3,82 µkat/l†
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	<100 mg/dl	
Lactato deshidrogenasa (LDH)	3,9%-6,9%	<5,2 mmol/l (óptimo)
Lipasa	88-230 unidades/l†	5,2-6,1 mmol/l (límite)
Lípidos	0-160 unidades/l†	>6,2 mmol/l (alto)
Colesterol		<3,37 mmol/l
	<200 mg/dl (óptimo)	Masculino: 91-1,68 mmol/l
	200-239 mg/dl (límite)	Femenino: 0,91-2,07 mmol/l
Colesterol LBD	≥240 (alta)	<1,8 mmol/l (ayuno)
Colesterol LAD	<130 mg/dl	0,266 µkat/l†
	Masculino: 35-65 mg/dl	0,75-1,25 mmol/l
Triglicéridos	Femenino: 35-80 mg/dl	
Magnesio	<165 mg/dl	275-295 mmol/kg H_2O
Nitrógeno ureico en la sangre (NUS)	1,8-3,0 mg/dl	0,80-1,45 mmol/l
Osmolalidad	6-20 mg/dl	3,5-5,0 mmol/l
pH (arterial)	275-295 mOsm/kg H_2O	0-4 µg/l
Potasio	7,35-7,45	60-80 g/l
Proteína total	3,5-5,0 mEq/l	34-47 g/l
Albúmina	6,0-8,0 g/dl	23-35 g/l
Globulina	3,4-4,7 g/dl	
A/G proporción	2,3-3,5 g/dl	1,0-2,2
Prueba de tiroides	1,0-2,2	64-142 nmol/l
Tiroxina total (T4)		
Tiroxina libre (FT4)	5,0-11,0 µg/dl	1,5-29 nmol/l
Triyodotironina (T3) total	9-24 pmol/l†	0,4-4,2 mU/l
Hormona estimulante de la tiroides (HET)	95-190 ng/dl	3-42 µg/l
Tiroglobulina	0,4-4,2 µU/ml	135-145 mmol/l
Sodio	3-42 ng/ml	Masculino: 143-440 µmol/l
	135-145 mEq/l	Femenino: 83-345 µmol/l

*Los valores pueden variar, dependiendo del laboratorio. Es importante considera que siempre deben utilizarse los valores suministrados por el laboratorio que realiza las pruebas, pues los rangos se especifican según el método.
†Específico del laboratorio o el método.
‡Varía con la edad y la masa muscular.
Valores obtenidos de Fischbach F. T., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic test* (8ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

GLOSARIO

Abducción Acto de abducir (mover o separar un miembro u otro órgano de la línea media del cuerpo, o la línea axial de una extremidad) o el estado de sufrir un secuestro.

Abrasión Desgaste o raspado de una sustancia o estructura, como la piel, a través de un proceso mecánico inusual o anómalo.

Absceso Acumulación de pus que se encuentra restringida a un área específica en tejidos, órganos o espacios cerrados.

Acinesia Estado anómalo en el cual existe una ausencia o disminución del movimiento.

Acomodación Ajuste del cristalino (ocular) a las variaciones en la distancia.

Acromion Prolongación lateral de la espina de la escápula, que forma el punto más alto del hombro. (Adjetivo: acromial)

Acúfenos Ruido tintineante o zumbido que se escucha en uno o ambos oídos.

Adaptación Ajuste de un organismo a su ambiente, físico o psicológico, a través de cambios en las respuestas al estrés de cualquier tipo.

Adhesina Componentes moleculares de la pared celular bacteriana implicados en los procesos de adhesión.

Adrenérgico Activado por o característico del sistema nervioso simpático o sus neurotransmisores (es decir, epinefrina y norepinefrina).

Aducción Acto de aducir (mover o acercar un miembro u otro órgano hacia la línea media del cuerpo o la línea axial de una extremidad) o el estado de ser aducido.

Aeróbico Que crece, vive u ocurre sólo en presencia de aire u oxígeno.

Afagia Estado que se caracteriza por el rechazo o la incapacidad de deglutir.

Aferente Que se dirige o se conduce hacia el interior o hacia el centro, como una neurona aferente.

Aglutinación Agregación de partículas, microorganismos o células sanguíneas en respuesta a una reacción antígeno-anticuerpo.

Agonista Músculo a cuya acción se opone la de otro músculo (antagonista) con el cual forma un par, o un fármaco o sustancia química que tiene afinidad por o estimula una función fisiológica predecible.

Agudeza Claridad o nitidez de la percepción, en especial en lo que se refiere a la visión.

Agujero u orificio Abertura natural en una estructura membranosa u ósea.

Alelo Uno de las dos o más formas diferentes de un gen que ocupa un locus particular en un cromosoma.

Alvéolo Estructura pequeña semejante a un saco, como en el alvéolo pulmonar.

Ambliopía Estado de deterioro de la visión sin una lesión orgánica detectable del ojo.

Amina Compuesto orgánico que contiene nitrógeno.

Amorfo Sin forma definida; informe.

Amortiguador Sustancia o grupo de sustancias que evitan el cambio en la concentración de otra sustancia química.

Ampolla Dilatación en forma de saco de un conducto, canal o cualquier otra estructura tubular.

Anabolismo Proceso metabólico constructivo que se caracteriza por la conversión de sustancias simples en moléculas más grandes y complejas.

Anaeróbico Que crece, vive u ocurre sólo en ausencia de aire u oxígeno.

Análogo Una parte, órgano o químico, que tiene la misma función o aspecto pero que difiere en cuanto a cierto componente, como el origen o desarrollo.

Anaplasia Cambio en la estructura de las células y en la orientación en cuanto a las otras, que se caracteriza por una pérdida de la diferenciación celular, como en el crecimiento de células cancerosas.

Anastomosis Conexión o unión entre dos vasos: o una abertura creada por medios quirúrgicos, traumáticos o patológicos.

Andrógeno Cualquier sustancia, como una hormona sexual masculina, que aumenta las características masculinas.

Anergia Estado de ausencia o disminución de la reacción a un antígeno o grupo de antígenos.

Aneuploidía Variación en el número de cromosomas dentro de una célula que implica la ausencia de uno o más cromosomas en vez de conjuntos completos.

Aneurisma Formación de una bolsa o dilatación en la pared de un vaso sanguíneo o del corazón.

Anfotérico Capaz de reaccionar químicamente como un ácido o una base.

Anorexia Carencia o pérdida del apetito de alimento. (Adjetivo: anoréxico/a).

Anoxia Estado anómalo que se caracteriza por la falta total de oxígeno.

Anquilosis Rigidez o fijación de huesos individuales de una articulación, provocadas por una enfermedad, lesión o procedimiento quirúrgico. (Verbo: anquilosar).

Antagonista Músculo cuya acción se opone en forma directa a la de otro músculo (agonista) con el cual forma un par, o un fármaco u otra sustancia química que disminuye o anula la acción de un neuromediador o función corporal.

Anterior Relativo a una superficie o parte que está situada cerca o hacia el frente.

Antígeno Sustancia que genera una respuesta inmunitaria mediante la formación de un anticuerpo o que reacciona con los anticuerpos o los receptores de las células T.

Aplasia Ausencia de un órgano o tejido debido a una falta de desarrollo.

Apnea Ausencia de respiración espontánea.

Apoptosis Mecanismo de muerte celular programada, caracterizada por encogimiento de la célula, condensación de la cromatina, formación de vesículas citoplásmicas y fragmentación de la célula en cuerpos recubiertos de membrana que se eliminan mediante fagocitosis.

Apraxia Pérdida de la capacidad de llevar a cabo actos familiares, con un propósito o de manipular objetos en ausencia de parálisis o de otro deterioro motor o sensitivo.

Árbol genealógico Presentación sistemática, como en una tabla, gráfica o lista, de los ancestros de un individuo que se utiliza en la genética humana y en el análisis de la herencia.

Articulación Sitio de conexión o unión entre dos o más huesos de una coyuntura esquelética.

Ascitis Acumulación anómala de líquido seroso en la cavidad peritoneal.

Asepsia Estado en el que se carece o se han eliminado los microorganismos patógenos.

Astereognosis Trastorno neurológico que se caracteriza por una incapacidad de identificar objetos mediante el tacto.

Asterixis Trastorno motor que se caracteriza por un temblor con aleteo de las manos, que aparece cuando la contracción prolongada de grupos musculares se interrumpe de manera intermitente.

Ataxia Condición anómala que se caracteriza por una incapacidad de coordinar el movimiento muscular voluntario.

Atetosis Padecimiento neuromuscular que se caracteriza por la aparición de

movimientos lentos, sinuosos y de retorcimiento que se realizan en forma involuntaria. (Adjetivo: atetósico).

Atopia Predisposición genética al desarrollo de una reacción de hipersensibilidad o alérgica a los alergenos ambientales comunes.

Atresia Ausencia o cierre de un orificio corporal normal o de un órgano tubular como el esófago.

Atrofia Una degeneración o disminución de tamaño, a menudo acompañada por una disminución en la función, de una célula, tejido u órgano.

Autocrina Modo de acción hormonal en la cual un mensajero químico actúa en la misma célula que la secreta.

Autofagia Separación de parte del propio material citoplásmico dañado de la célula dentro de una vacuola y su eliminación.

Autosoma Cualquier cromosoma que no sea un cromosoma sexual.

Axilar Perteneciente a la axila.

Bactericida Agente que destruye bacterias. (Adjetivo: bactericida)

Bacteriemia Presencia de bacterias en la sangre.

Bacteriostático Agente que inhibe el crecimiento bacteriano. (Adjetivo: bacteriostático).

Balismo Estado anómalo que se caracteriza por movimientos y sacudidas violentos de los brazos y en ocasiones la cabeza, provocado por lesión o destrucción del núcleo subtalámico o sus fibras de conexión.

Barorreceptor Tipo de terminación nerviosa sensitiva como las que se encuentran en la aorta y el seno carotídeo que se estimulan mediante cambios en la presión.

Basal Perteneciente a, situado en o que forma la base o lo fundamental o lo básico.

Benigno Maligno o del tipo que no pone en peligro la salud ni la vida.

Bolo Masa redondeada de alimento lista parta deglutirse, o esa masa cuando pasa a través del tubo digestivo, o una masa concentrada de material médico u otra preparación farmacéutica que se inyecta toda de una sola vez por vía intravenosa con propósitos diagnósticos.

Bolsa Saco o cavidad semejante a un saco lleno de líquido situado en lugares en los tejidos en los cuales, de no existir el saco, se habría desarrollado fricción, como entre ciertos tendones y los huesos que se encuentran debajo de ellos.

Borborigmos Ruido de borboteo o tintineo producido por la propulsión de gas a través del intestino.

Bucal Perteneciente o dirigido hacia el interior de la mejilla.

Bula Ampolla de paredes delgadas en la piel o membranas mucosas mayor de 5 mm de diámetro que contiene líquido seroso o seropurulento.

Cálculo Masa pétrea que se forma dentro de los tejidos corporales, que por lo general está formada de sales minerales.

Cancerígeno Cualquier sustancia o agente que causa el desarrollo o aumenta la incidencia de cáncer.

Cápside Recubierta proteínica que envuelve y protege el ácido nucleico de un virus.

Caquexia Estado de mala salud general y desnutrición, caracterizado por debilidad y emaciación.

Cariotipo Las características cromosómicas totales de una célula, o la micrografía de los cromosomas ordenados en pares en orden descendente de tamaño.

Caseación Forma de necrosis tisular en la cual el tejido se transforma en una masa seca, amorfa que se parece a queso desmoronado.

Catabolismo Proceso metabólico a través del cual los organismos vivos desintegran sustancias complejas hasta compuestos simples, con lo que se libera energía que se utiliza en trabajo, almacenamiento de energía o producción de calor.

Catalizador Sustancia que aumenta la velocidad de una reacción química sin consumirse en el proceso.

Catecolaminas Cualquiera del grupo de las aminas biogénicas que tienen acción simpaticomimética y que están compuestas de una molécula de catecol y la porción alifática de una amina.

Caudal Significa una posición inferior, hacia la porción distal de la columna vertebral.

Cefálico Perteneciente a la cabeza o el extremo del cuerpo correspondiente a la cabeza.

Celulitis Inflamación edematosa aguda, difusa, diseminada, de los tejidos subcutáneos profundos y en ocasiones el músculo, que se caracteriza con más frecuencia por un área con aumento de temperatura, enrojecimiento, dolor y tumefacción, y en ocasiones por fiebre, malestar general, escalofríos y cefalea.

Cerumen Secreción semejante a la cera producida por glándulas sudoríparas apocrinas rudimentarias en el conducto auditivo externo.

Cetosis Estado que se caracteriza por la acumulación anómala de cetonas

(compuestos orgánicos con un grupo carboxilo unido a dos átomos de carbono) en los tejidos y líquidos corporales.

Cianosis Coloración azulosa, en especial de la piel y membranas mucosas, causada por un aumento de hemoglobina desoxigenada en la sangre.

Cilios Prolongaciones diminutas, semejantes de cabellos que salen de la célula, compuestos por microtúbulos acomodados alrededor de un solo par. Los cilios se mueven en forma rítmica para mover a la célula dentro de su ambiente o para mover moco o líquidos a lo largo de la superficie.

Cinestesia Sentido de movimiento, peso, tensión y posición de las partes del cuerpo mediado por la información proveniente de los receptores en las articulaciones, músculos y células ciliadas. (Adjetivo: cinestésico)

Circadiano Que es, tiene, pertenece u ocurre en un período o ciclo de aproximadamente 24 h.

Circunducción El movimiento circular activo o pasivo de una extremidad o del ojo.

Cisterna Espacio encerrado, como una cavidad, que sirve de depósito para la linfa u otros líquidos corporales.

Citocina Cualquiera de una clase de sustancias polipeptídicas inmunorreguladoras secretadas por las células, por lo general del sistema inmunitario, que afectan otras células.

Citología El estudio de las células, que incluye su origen, estructura, función y patología.

Citosol Citoplasma exclusivo de los componentes con membrana (p. ej., mitocondrias, retículo endoplásmico) y componentes insolubles sin membrana.

Clon Una o un grupo de células genéticamente idénticas u organismos derivados de un solo progenitor.

Coagulación Proceso de transformar un líquido en una masa semisólida, en especial la formación de un coágulo sanguíneo.

Coartación Padecimiento de estenosis o contracción de las paredes de un vaso.

Cofactor Sustancia que debe unirse a otra sustancia para poder funcionar.

Colágena Sustancia proteínica de fibras inelásticas, de color blanco, brillantes, de la piel, tendones, hueso, cartílago y otros tejidos conectivos.

Colateral Secundario o accesorio más que directo o inmediato, o un ramo pequeño, como en un vaso sanguíneo o nervio.

Cólico Dolor abdominal, agudo, intermitente, localizado en un órgano hueco

o tubular, provocado por torsión, obstrucción o espasmo de músculo liso. (Adjetivo: cólico).

Complemento Cualquiera de las proteínas séricas complejas, enzimáticas que participan en las reacciones fisiológicas, que incluyen la reacción antígenoanticuerpo y la anafilaxia.

Condrocito Cualquiera de las células polimórficas maduras que forman el cartílago del cuerpo.

Confluente Que fluyen juntos o se unen, no aislados.

Congénito Presente en el nacimiento, y por lo general desde antes del nacimiento.

Conjugar Parear o fundir en conjugación, o una forma de reproducción sexual que se observa en organismos unicelulares en los cuales se intercambia material genético durante la fusión temporal de dos células.

Constricción Estrechamiento anómalo, temporal o permanente del lumen de un conducto, canal u otro paso, como el esófago, debido a inflamación, presión externa o formación de cicatriz.

Contiguo En contacto o casi en contacto en una secuencia sin interrupción a lo largo de los límites o en un punto.

Contralateral Perteneciente a, que afecta a o se origina en el lado opuesto al punto de referencia.

Contusión Una lesión de una parte sin que existe pérdida de la solución de continuidad de la piel, caracterizada por tumefacción, cambio de coloración y dolor.

Convolución Elevación o tortuosidad, como una de las circunvoluciones irregulares en la superficie del cerebro, formada por una estructura que se invagina sobre sí misma.

Corpúsculo Cualquier masa, célula o cuerpo pequeño como un eritrocito o un leucocito.

Costal Perteneciente a una o varias costillas.

Crepitación Sonido o sensación que se asemeja a un ruido como crujido o chasquido.

Cromátide Uno de los filamentos cromosómicos pareados, unidos en el centrómero, que constituye el cromosoma de la metafase.

Cromosoma Cualquiera de las estructuras dentro del núcleo de una célula que contiene una cadena lineal de ADN, la cual funciona en la transmisión de la información genética.

Cutáneo Perteneciente a la piel.

Decibel Unidad que expresa la intensidad de poder relativa de una señal acústica o eléctrica que es igual a una décima de un bel.

Defecación Evacuación de heces fecales provenientes del tubo digestivo a través del recto.

Deformación Proceso de adaptación en la forma; al igual que el producto de tal alteración.

Degeneración Deterioro de una célula, tejido u órgano normales hacia una forma menos funcionalmente. (Adjetivo: degenerativo)

Deglución Acto de deglutir o tragar.

Degradación Reducción de un compuesto químico hacia un compuesto menos complejo, por lo general mediante la separación de uno o más grupos.

Del carpo Perteneciente al carpo o la muñeca.

Delírium Síndrome mental orgánico reversible, agudo, que se caracteriza por confusión, desorientación, inquietud, incoherencia, miedo y a menudo alucinaciones.

Dendrita Una de las prolongaciones ramificadas que transmite impulsos hacia el cuerpo celular de una neurona. (Adjetivo: dendrítico)

Derivación Desviar o rodear un líquido corporal dese un canal, vía o parte hacia otra; un paso o anastomosis entre dos canales naturales, en especial entre vasos sanguíneos, que se establece mediante cirugía o que ocurre como una anomalía.

Dermatoma El área de la piel inervada por fibras nerviosas aferentes de una sola raíz dorsal de un nervio espinal.

Derrame El escape de líquido desde los vasos sanguíneos hacia una parte o tejido, como una exudación o una trasudoración.

Descamación Proceso normal en el cual la capa córnea de la epidermis se elimina en forma de escamas o capas delgadas.

Deshidratación Estado que es el resultado de una pérdida excesiva de agua de los tejidos corporales.

Desmosoma Un área pequeña, circular, densa dentro de un puente intercelular que forma el sitio de adhesión entre los filamentos intermedios y las membranas celulares.

Despolarización Reducción del potencial de membrana de una célula a un valor menos negativo que el del potencial fuera de la célula.

Diaforesis Sudoración, en especial la sudoración profusa relacionada con una elevación de la temperatura corporal, ejercicio físico, exposición al calor y estrés mental o emocional.

Diálisis El proceso de separar los coloides y las sustancias cristalinas en solución, lo cual implica dos procesos físicos distintos de difusión y ultrafiltración, o un procedimiento médico para la eliminación de urea y otros elementos de la sangre o la linfa.

Diapédesis El paso hacia el exterior de eritrocitos o leucocitos a través de las paredes intactas de los vasos.

Diartrosis Una articulación especializada que permite, hasta cierto grado, el movimiento libre de la articulación. (Adjetivo: diartrodial)

Diástole Dilatación del corazón o el período de dilatación, el cual es el intervalo entre el segundo y el primer ruido cardíaco y es el tiempo durante el cual la sangre, proveniente de la circulación sistémica y los pulmones entra a las cámaras cardíacas relajadas.

Diferenciación El cato o proceso en el desarrollo en el cual células o tejidos no especializados adquieren características más especializadas, que incluyen las de la forma física, y propiedades químicas y fisiológicas.

Difusión Proceso de diseminarse de manera amplia, como en el movimiento espontáneo de moléculas u otras partículas en solución desde un área de concentración más alta hacia un área de concentración más baja, lo que provoca una distribución igual de partículas en el líquido.

Dímero Compuesto o unidad formados por la combinación de dos moléculas o radicales idénticos de un compuesto más simple. (Adjetivo: dimérico)

Dioptría Unidad de medición del poder refractivo de una lente igual al recíproco de la longitud focal en metros.

Diploide Dícese de un individuo, organismo, cepa o célula que tiene dos conjuntos completos de cromosomas homólogos.

Diseminar Dispersar o distribuir en un área considerable.

Disfagia Dificultad para deglutir.

Disfonía Cualquier anomalía de la voz que se presenta como una dificultad para hablar.

Disgenesia Desarrollo defectuoso o anómalo de un órgano o parte, que por lo general ocurre durante el desarrollo embrionario.

Dislexia Trastorno en la capacidad de leer, deletrear y escribir palabras.

Dispepsia Deterioro del poder o función de la digestión, en especial la molestia epigástrica después de comer.

Displasia Alteración en tamaño, forma y organización de los tipos de células adultas.

Distal Lejos de o ser el punto más lejano de un punto de referencia.

Diurno De, en relación con o que ocurre durante el día.

Divertículo Bolsa o saco de diversos tamaños que se presentan en forma natural o por herniación de la pared muscular de un órgano tubular.

Dorso La espalda o posterior. (Adjetivo: dorsal).

Eburnación Conversión de hueso o cartílago a través de adelgazamiento o pérdida, en una masa dura y densa con una superficie semejante a marfil, pulida y desgastada.

Eclerosis Padecimiento caracterizado por induración o endurecimiento de tejido provocado por cualquiera de varias causas, que incluyen inflamación, enfermedades de la sustancia intersticial y aumento en la formación de tejido conectivo.

Ectodermo La más externa de las tres capas germinales primarias del embrión, a partir de la cual se desarrollan la epidermis y tejidos epidérmicos como uñas, cabello y glándulas de la piel.

Ectópico Relativo a o que se caracteriza por un objeto u órgano que está situado en un sitio inusual, lejos de su localización normal.

Edema Las presencia de una acumulación anómala de líquido en los espacios intersticiales de los tejidos. (Adjetivo: edematoso).

Eferente Conducido o dirigido lejos del centro.

Émbolo masa de sangre coagulada u otros elementos formados, como burbujas de aires, fragmentos de calcio o un poco de tejido o tumor, que circula en el torrente sanguíneo hasta que se aloja en un vaso y que obstruye la circulación. (Plural: émbolos).

Empiema Acumulación de pus en una cavidad del cuerpo, en especial en el espacio pleural.

Emulsionar Dispersar un líquido dentro del cuerpo de otro líquido, haciendo una suspensión coloidal o emulsión.

Endocitosis Captura o incorporación de sustancias hacia dentro de la célula mediante invaginación de su membrana plasmática, como en el proceso de fagocitosis o pinocitosis.

Endodermo La más interna de las tres capas germinales primarias del embrión, de la cual se origina el epitelio.

Endógeno Que crece dentro del cuerpo o que se desarrolla o se origina dentro del cuerpo o que se produce por causas internas.

Endoscopia Visualización de cualquier cavidad del cuerpo con un endoscopio.

Enteropático Relativo a cualquier enfermedad del tubo digestivo.

Enzima Molécula proteínica producida por células vivas que cataliza

reacciones químicas de otras sustancias orgánicas sin que se destruya o altere.

Epífisis Extremo articular ampliado de un hueso largo (cabeza) que se separa de la diáfisis del hueso por la placa epifisaria hasta que el hueso deja de crecer, se cierra la placa y la cabeza y la diáfisis se unen.

Epitelio Recubrimiento de las superficies interna y externa del cuerpo, que incluye el revestimiento de los vasos y otras cavidades pequeñas.

Epítopo La forma más sencilla de un determinante antigénico que se combina con un anticuerpo o un receptor de célula T para causar una reacción específica mediante una inmunoglobulina

Equimosis Pequeña mancha hemorrágica de mayor tamaño que una petequia, en la piel o membrana mucosa causada por la extravasación de sangre hacia los tejidos subcutáneos.

Eréctil Capaz de erguido o levantado hasta una posición erecta.

Eritema Enrojecimiento o inflamación de la piel o membranas mucosas, producido por la congestión de los capilares superficiales. (Adjetivo: eritematoso)

Escotopía Describe la visión, en especial la visión nocturna, cuando el ojo se adapta a la oscuridad.

Esfínter Banda anular de fibras musculares que constriñe un paso o cierra un orificio natural del cuerpo.

Espacial Relativo a, que tiene el carácter de, o que ocupa un espacio.

Espasticidad Estado que se caracteriza por espasmos u otras contracciones no controladas de los músculos esqueléticos. (Adjetivo: espástico).

Estenosis Estado anómalo que se caracteriza por el estrechamiento de un conducto o canal.

Estocástico Que implica un proceso aleatorio.

Estrías Franja o lesión lineal semejante a una cicatriz que a menudo es el resultado del desarrollo rápido de tensión en la piel, o una estructura delgada semejante a una banda, en especial los conjuntos longitudinales de fibras nerviosas en el cerebro.

Estroma Tejido de sostén o la matriz de un órgano que se distingue de sus elementos funcionales o parénquima.

Estupor Disminución del estado de conciencia caracterizado por letargo y falta de respuesta en el cual la persona parece no darse cuenta de lo que sucede a su alrededor.

Etiología Estudio o teoría de todos los factores que es posible que estén

implicados en el desarrollo de una enfermedad, que incluyen susceptibilidad de un individuo, la naturaleza del agente patológico y la forma en la cual el agente invade el cuerpo del individuo, o la causa de una enfermedad.

Eucariótico Se dice de un organismo con células que tienen un núcleo verdadero; es decir un núcleo altamente complejo, organizado, rodeado de una membrana nuclear y que contiene organelos y presenta mitosis.

Euploide Dícese de un individuo, organismo, cepa o célula con un conjunto o conjuntos balanceados de cromosomas, en cualquier número que es un múltiplo exacto de lo normal, el número haploide básico característico de la especie; o tal individuo, organismo, cepa o célula.

Evisceración Extirpación de las vísceras de la cavidad abdominal

Exacerbación Aumento en la gravedad de una enfermedad marcada por una mayor intensidad de cualquiera de sus signos y síntomas.

Exfoliación Desprendimiento y esfacelación de células de tejido en escamas o capas. (Adjetivo: exfoliante).

Exocitosis Eliminación de partículas celulares. Las cuales se empacan en vesículas rodeadas de membrana, mediante la fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática y la posterior liberación de partículas hacia el exterior de la célula.

Exoftalmos Prominencia marcada o anómala del globo ocular.

Exógeno Desarrollado u originado fuera del cuerpo, como una enfermedad causada por un agente bacteriano o viral ajeno al cuerpo.

Extensión Movimiento que permite que los dos elementos de cualquier parte articulada se separen, aumentando el ángulo entre ellos, como la extensión de la pierna aumenta el ángulo entre el fémur y la tibia.

Extrapiramidal Relativo a los sistemas motores inervados por fibras que se encuentran fuera de las vías corticoespinal o piramidal.

Extravasación Descarga o fuga, por lo general de sangre, suero o linfa, proveniente de un vaso hacia los tejidos.

Extubación Proceso de retirar una sonda previamente insertada desde un orificio o cavidad del cuerpo.

Exudado Líquido, células u otras sustancias que se han secretado o escapado de los vasos sanguíneos y se han depositado en tejidos o superficies tisulares.

Fagocitosis Proceso mediante el cual ciertas células engullen y consumen material extraño y detritus celulares.

Falange Cualquiera de los huesos que componen los dedos de cada mano y de cada pie.

Fascia Capa o banda de tejido conectivo fibroso que está separada de otras estructuras organizadas de manera específica, como tendones, aponeurosis y ligamentos.

Febril Relativo a, o que se caracteriza por una temperatura corporal elevada o fiebre.

Fenotipo Composición física, bioquímica y fisiológica completa de un individuo, determinada por la interacción tanto de la composición genética como de los factores ambientales.

Féresis Procedimiento en el cual se saca la sangre de un donador, se parara una porción (plasma, leucocitos, etc.) y se retiene, y el resto se vuelve a prefundir hacia el donador. Incluye plasmaféresis y leucoféresis.

Fibrilación Pequeña contracción muscular, localizada, involuntaria, provocada por la activación espontánea de una sola fibra muscular o de un haz aislado de fibras nerviosas.

Fibrina Proteína insoluble, filamentosa, formada por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno durante el proceso de coagulación sanguínea.

Fibrosis Formación de tejido conectivo fibroso, como en la reparación o reemplazo de elementos parenquimatosos.

Filtración Proceso de hacer pasar un líquido a través de un filtro, lo cual se logra mediante gravedad, presión o vacío.

Fimbria Cualquier estructura que forma un fleco, ribete o borde, o las prolongaciones que se parecen a esta estructura.

Fístula Pasaje o comunicación anómala desde un órgano interno hacia la superficie corporal o entre dos órganos internos.

Fisura Hendidura o surco, normal o no, en la superficie de un órgano o estructura ósea.

Flácido Débil, suave y laxo; que carece de tono muscular normal.

Flato Aire o gas en el tubo digestivo que se expele a través del ano. (Adjetivo: flatulento).

Flexión Movimiento que permite que dos elementos de cualquier parte articulada se junten, disminuyendo el ángulo entre ellos, como doblar el codo.

Flora Microorganismos, como bacterias y hongos, que ocurren tanto de manera normal como patológica que se encuentran dentro o sobre un órgano.

Focal Relativo a, tener u ocupar un foco.

Folículo Saco, depresión o cavidad semejante a una bolsa.

Fondo Base o el fondo de un órgano o la porción más lejana de la boca de un órgano.

Fontanela Abertura en los huesos o entre los huesos, cubierta por una membrana, como la zona blanda cubierta por membranas gruesas entre los huesos del cráneo, que no se ha osificado por completo, en los lactantes.

Fosa Área hueca o deprimida, en especial en la superficie del extremo de un hueso.

Fovea Fosa o depresión pequeñas en la superficie de una estructura o un órgano.

Ganglio Uno de los cuerpos de célula nerviosa, que se reúnen principalmente en grupos fuera del sistema nervioso central. (Plural: ganglios)

Genotipo Constitución genética completa de un individuo, según se determina mediante la combinación y localización particulares de los genes en los cromosomas, o los alelos presentes en uno o más sitios en cromosomas homólogos.

Globulina Una de un amplio grupo de proteínas clasificadas por su solubilidad, movilidad electroforética y tamaño.

Glucólisis Serie de reacciones catalizadas por enzimas que ocurren dentro de las células, por medio de la cual la glucosa se convierte en trifosfato de adenosina (ATP) y ácido pirúvico durante el metabolismo aeróbico.

Gluconeogénesis La formación de glucosa a partir de cualquiera de las sustancias de la glucólisis que no sean carbohidratos.

Gónada Glándula productora de gametos, como un ovario o un testículo.

Gradiente Tasa de aumento o disminución de un fenómeno medible expresado como una función de un segundo, o la representación visual de tal cambio.

Granuloma Pequeña masa de tejido de granulación nodular provocada por inflamación crónica, lesión o infección. (Adjetivo: granulomatoso)

Hapteno Pequeña sustancia no proteínica que no is antigénica por sí misma pero que en ocasiones actúa como un antígeno cuando se combina con una molécula más grande.

Haustro Estructura que parece un hueco o saculación. (Plural: haustros)

Hematoma Acumulación localizada de sangre extravasada que se encuentra atrapada en un órgano, espacio o tejido, provocada por una ruptura en la pared de un vaso sanguíneo.

Hematopoyesis Formación y desarrollo normal de células sanguíneas.

Hemianopsia Visión defectuosa o ceguera en la mitad del campo visual de uno o ambos ojos.

Heterocigótico Que tiene dos diferentes alelos en los locus correspondientes en cromosomas homólogos.

Heterofagia Ingreso hacia dentro de la célula de una sustancia exógena mediante fagocitosis o pinocitosis y la digestión posterior de la vacuola de reciente formación mediante un lisosoma.

Heterogéneo Que consiste o está compuesto de elementos o partes diferentes, o que no tiene una calidad uniforme en todos sus componentes. (Sustantivo: heterogeneidad).

Hibridoma Tumor de células híbridas producido por la fusión de linfocitos normales y células tumorales.

Hidrólisis Alteración química o descomposición de un compuesto en fragmentos mediante la adición de agua.

Hipercapnia Cantidad excesiva de dióxido de carbono en la sangre.

Hiperemia Exceso de sangre o ingurgitación en una parte del cuerpo.

Hiperestesia Aumento patológico o inusual en la sensibilidad de una parte, en especial la piel o de un sentido particular.

Hiperplasia Multiplicación o aumento anómalos en el número de células normales de una parte del cuerpo.

Hipertónica Solución que tiene una mayor concentración de soluto que otra solución con la cual se compara, y que por lo tanto ejerce una mayor presión osmótica que esa solución.

Hipertrofia Crecimiento excesivo de un órgano debido a un aumento en el tamaño de las células más que el aumento en el número de sus células.

Hipocapnia Insuficiencia de dióxido de carbono en la sangre.

Hipoestesia Disminución anómala de la sensibilidad en respuesta a la estimulación de los nervios sensitivos.

Hipotónica A Una solución que tiene una menor concentración de soluto que otra solución con la cual se compara, y que por lo tanto ejerce una menor presión osmótica que esa solución.

Hipoxia Suministro inadecuado de oxígeno al tejido, que se encuentra por debajo de las concentraciones fisiológicas, a pesar de una perfusión sanguínea adecuada del tejido.

Histología Rama de la anatomía que estudia la estructura, composición y función microscópicas de células y tejidos. (Adjetivo: histológico).

Homocigótico Que tiene alelos idénticos en los locus correspondientes en

cromosomas homólogos.

Homolateral Situado en, perteneciente a, o que afecta al mismo lado del cuerpo.

Homólogo Cualquier órgano o parte correspondiente en función, posición, origen y estructura a otro órgano o parte, como las aletas de una foca que corresponden a las manos humanas. (Adjetivo: homólogo)

Humoral Relativo a los elementos disueltos en la sangre o líquidos corporales.

Idiopático Que surge de manera espontánea o por una causa desconocida.

Idiosincrasia Característica física o conductual que es exclusiva de un individuo o grupo. (Adjetivo: idiosincrásico)

In situ En el lugar natural o normal, o algo como un cáncer, que está confinado a su sitio de origen y que no ha invadido tejidos adyacentes.

In vitro Reacción que ocurre en un ambiente artificial, como un tubo de ensayo.

In vivo Reacción biológica que ocurre dentro de un cuerpo viviente.

Incidencia Frecuencia con la cual ocurre un cierto acontecimiento (p. ej., el número de casos nuevos de una enfermedad específica durante un período particular de tiempo en una población en riesgo).

Inclusión Acto de confinar o la condición de estar confinado o cualquier cosa que esté confinada.

Indígena Nativo, natural u originario, de un país o región particular en donde se encuentra.

Infarto Necrosis o muerte de tejidos debida a isquemia local provocada por obstrucción del riego sanguíneo.

Inotrópico Que influencia la fuerza o la energía de las contracciones musculares.

Interferón Cualquiera de un grupo de pequeñas glucoproteínas (citocinas) producidas en respuesta a una infección viral y la cual inhibe la replicación viral.

Interleucina Cualquiera de varias citocinas multifuncionales producida por una variedad de células linfoides y no linfoides, que incluyen células inmunitarias, que estimulan o afectan de otra manera la función de las células linfopoyéticas y de otro tipo y algunos sistemas corporales.

Intersticial Relacionado con o situado entre partes o entre los espacios de un tejido.

Intramural Situado o que ocurre dentro de la pared de un órgano.

Intrínseco Perteneciente exclusivamente a una parte o situado por completo

dentro de un órgano o tejido.

Involución Acto o caso en el que un tejido u órgano se envuelve, enreda o se voltea hacia dentro.

Ionizar Separarse o convertirse en iones.

Isquemia Disminución del riego sanguíneo en un órgano o parte, por lo general debida a una constricción funcional u obstrucción real de un vaso sanguíneo.

Juxtaarticular Situado cerca de una articulación o en la región de una de ellas.

Juxtaglomerular Cercano o adyacente a un glomérulo renal.

Laguna Pequeña fosa o cavidad dentro de una estructura, en especial en el tejido óseo, o un defecto o hueco, como en el caso del campo visual.

Lateral Una posición lejana al plano medio o línea media del cuerpo o de una estructura, o situada en, proveniente de o dirigida hacia el lado.

Lesión Cualquier herida, daño o cambio patológico en un tejido corporal.

Letargo Disminución del nivel de conciencia que se caracteriza por, decaimiento, somnolencia y apatía o un estado de indiferencia.

Ligamento Una de las muchas bandas de tejido fibroso, flexible, brillante, predominantemente blanco, que une a las articulaciones y conecta los huesos y cartílagos.

Ligando Grupo, ion o molécula que se fija al átomo o molécula centrales en un complejo químico.

Lípido Cualquiera del grupo de sustancias grasas y semejantes a grasa que se caracteriza por ser insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos no polares, como el cloroformo y el éter.

Lipoproteína Cualquiera de las proteínas conjugadas que es un complejo de proteína y lípido.

Lisis Destrucción o disolución de una célula o molécula a través de la acción de un agente específico.

Lobulillo Pequeño lóbulo.

Lumen Cavidad o canal dentro de un tubo u órgano tubular del cuerpo.

Lordosis Concavidad anterior de la columna lumbar y espinal cuando se observan desde el costado.

Lúteo De o relativo a o con propiedades de cuerpo amarillo.

Maceración Reblandecimiento de tejido mediante el remojo, especialmente en soluciones ácidas.

Macroscópico Suficientemente grande para ser visible a simple vista o sin el

microscopio.

Mácula Pequeña mancha plana, engrosamiento o cambio de coloración que está al mismo nivel que la superficie de la piel. (Adjetivo: macular)

Malestar general Sensación vaga de fatiga o molestia corporal.

Manometría Medición de la tensión o presión de un líquido o gas mediante la utilización de un dispositivo denominado manómetro.

Marasmo Padecimiento provocado por desnutrición proteínico-calórica extrema que se caracteriza por retraso en el crecimiento y consunción progresiva del tejido subcutáneo y el músculo, y que ocurre sobre todo durante el primer año de vida.

Matriz Sustancia intracelular de un tejido o la sustancia básica a partir de la cual se desarrolla un órgano específico o un tipo de tejido.

Meato Abertura o paso a través de cualquier parte del cuerpo.

Medial Relativo a la parte media; situado u orientado hacia la línea media del cuerpo.

Mediastino Masa de tejidos y órganos que se encuentra en la porción media del tórax, que separa los dos sacos pleurales que contienen a los pulmones.

Meiosis División de una célula sexual durante su maduración, de manera que el núcleo de cada célula hija recibe la mitad del número de cromosomas característico de las células somáticas de la especie.

Mesodermo La capa media de las tres capas germinativas primarias del embrión en desarrollo, que se encuentra entre el ectodermo y el endodermo.

Metabolismo La suma de todos los procesos físicos y químicos mediante los cuales se producen y mantienen los organismos, y también la transformación mediante la cual se proporciona energía para los procesos y actividades vitales.

Metaplasia Cambio en el tipo de células adultas de un tejido hacia una forma que no es la normal para ese tejido.

Metástasis El traslado de enfermedad (p. ej., el cáncer) de un órgano o parte a otro no conectado directamente con él. (Adjetivo: metastásico)

Midriasis Dilatación fisiológica de la pupila del ojo.

Mioclono Espasmo de una porción de un músculo, un músculo completo o un grupo de músculos.

Mioglobina Pigmento transportador de oxígeno del músculo que consiste de una molécula heme que contiene una molécula de hierro unida a una cadena sencilla de globina.

Miopatía Cualquier enfermedad o anomalía del músculo esquelético, que suele caracterizarse por debilidad muscular, consunción y cambios histológicos dentro del tejido muscular.

Miosis Contracción de la pupila del ojo.

Miotoma Placa muscular o la porción de una somita embrionaria que se desarrolla en músculo voluntario, o un grupo de músculos inervados por un solo segmento espinal.

Mitosis Tipo de división celular indirecta que ocurre en las células somáticas y que da origen a dos núcleos celulares hijos que contienen complementos idénticos del número de cromosomas característicos de las células somáticas de la especie.

Molécula Masa más pequeña de materia que muestra las propiedades de un elemento o compuesto.

Morbilidad Padecimiento o estado patológico; la incidencia relativa de una enfermedad o de todas las enfermedades en una población.

Morfología Estudio de la forma física y estructura de un organismo, o la forma y estructura de un organismo en particular. (Adjetivo: morfológico)

Mosaicismo En genética, la presencia en un individuo o en un organismo, cultivos de células que tienen dos o más líneas celulares que difieren en su constitución genética pero que se derivan de un cigoto único.

Mutágeno Cualquier agente químico o físico que induce una mutación genética (un cambio inusual en forma, calidad o alguna otra característica) o que aumenta la tasa de mutación al causar cambios en el ADN.

Necrosis Muerte de tejido localizado que ocurre en grupos de células o en una porción de una estructura o de un órgano en respuesta a enfermedad o lesión.

Neuroglía La neuroglía o estructura de sostén del tejido nervioso.

Neurona bipolar Célula nerviosa que tiene una extensión en cada extremo, una extensión aferente y una extensión eferente.

Neutropenia Disminución anómala en el número de leucocitos neutrófilos en la sangre.

Nido El punto de origen, desarrollo o localización de un proceso patológico.

Nistagmus Movimientos rítmicos, rápidos e involuntarios del globo ocular.

Nocicepción Recepción de un estímulo doloroso por una lesión física o mecánica a los tejidos corporales a través de nociceptores (receptores que suelen encontrarse en la piel o en las paredes de las vísceras).

Nosocomial Relativo a o que se origina en un hospital, como una infección

nosocomial: una infección adquirida durante una hospitalización. O desentripamiento, o la extrusión de un órgano interno a través de una herida o incisión quirúrgica.

Oncogén Gen que es capaz de causar la conversión inicial y la continuación de ésta de las células normales hacia células cancerosas.

Oncótico Relacionado con, causado por o marcado por edema o cualquier tumefacción.

Opsonización Proceso en el que se provoca que las células, como bacterias, sean más susceptibles a la acción de los fagocitos.

Organelo Cualquiera de las diversas partículas rodeadas por membrana, de morfología y función distintivas, que están presentes en la mayoría de las células, como las mitocondrias, el complejo de Golgi y los lisosomas.

Ortopnea Anomalía en la que una persona debe estar en posición erecta para poder respirar profundo o en forma cómoda.

Ortosis Dispositivo o aparato ortopédico externo, como un soporte o férula, que se utiliza para dar sostén, alineación, prevenir o corregir deformidades o para mejorar la función de partes móviles del cuerpo.

Osmolalidad Concentración de partículas osmóticamente activas en solución expresada en osmoles o miliosmoles por kilogramo de disolvente.

Osmolaridad Concentración de partículas osmóticamente activas en solución expresada en osmoles o miliosmoles por litro de solución.

Ósmosis Movimiento o paso de un disolvente puro, como el agua, a través de una membrana semipermeable de una solución que tiene una menor concentración de solutos a una de mayor concentración de solutos.

Osteofito Excrecencia o crecimiento óseo.

Ovocito Un óvulo primordial o con desarrollo incompleto.

Ovogénesis Proceso de crecimiento y maduración de los gametos femeninos u óvulos.

Palpable Perceptible mediante el tacto.

Papila Pequeña saliente, elevación o estructura de forma de pezón, como las papilas conoides de la lengua.

Pápula Pequeña elevación sólida, circunscrita de la piel menor de 1 cm de diámetro. (Adjetivo: papular)

Paracrina Modo de acción hormonal en el cual un mensajero químico que se sintetiza y libera desde una célula que actúa sobre las células cercanas de diferente tipo y afecta su función.

Parálisis Estado anómalo que se caracteriza por el deterioro o la pérdida de la

función motora debido a una lesión del mecanismo neural o muscular.

Paraneoplásico Relacionado con alteraciones producidas en tejidos remotos desde un tumor o sus metástasis.

Parénquima Tejido o elementos básicos de un órgano que se distinguen del tejido de sostén o conectivo u otros elementos. (Adjetivo: parenquimatoso).

Paresia Parálisis ligera o parcial.

Parestesia Cualquier percepción anómala del tacto, la cual se siente como entumecimiento, hormigueo o piquetes, a menudo en ausencia de un estímulo externo.

Paridad Número de veces que una mujer ha dado a luz a productos viables.

Parietal Relativo a la pared externa de una cavidad u órgano, o perteneciente al hueso parietal del cráneo o al lóbulo parietal del cerebro.

Patógeno Cualquier microorganismo capaz de producir enfermedad.

Penetrante Relativo a algo que se difunde por todas partes.

Péptido Cualquiera de una clase de compuestos de cadena molecular constituidos de dos o más aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

Perfusión Proceso o acción de verter sobre o a través de, en especial el paso de un líquido a través de un órgano específico o un área del cuerpo.

Periférico Relativo a la parte externa, superficie o área circundante de un órgano o estructura, o localizado lejos del centro o la estructura central.

Permeable Estado que permite el paso o que es posible penetrar, de manera que los líquidos y otras ciertas sustancias pueden pasar, como una membrana permeable.

Petequia Pequeña mancha rojo purpúreo, perfectamente redonda que aparece en la piel como resultado de minúsculas hemorragias intradérmicas o submucosas. (Plural: petequias)

Pilosidades En microbiología, los minúsculos apéndices filamentosos de ciertas bacterias.

Pletórico Relativo a un exceso de cualquiera de los líquidos corporales, en especial la sangre; término que se utiliza para describir la coloración rojiza del recién nacido.

Plexo Red de nervios, vasos sanguíneos o vasos linfáticos que se intersectan.

Poligén Cualquiera de un grupo de genes no alélicas que interactúa para influenciar el mismo rasgo en la misma forma, de manera que el efecto sea acumulativo, por lo general de naturaleza cuantitativa, como tamaño, peso o pigmentación de la piel. (Adjetivo: poligénico)

Polimorfismo Una de varias, o muchas, formas de un organismo o célula.

(Adjetivo: polimorfo)

Polipéptido Cadena molecular de más de dos aminoácidos unida por enlaces peptídicos.

Pólipo Pequeño crecimiento, semejante a tumor que sobresale de la superficie de una membrana mucosa.

Presbicia Patología visual (hipermetropia), que se desarrolla con frecuencia con el envejecimiento, en la cual el cristalino pierde su elasticidad lo que causa una acomodación defectuosa y la incapacidad de enforcar la visión de cerca.

Prevalencia Púmero de casos nuevos y viejos de una enfermedad que está presente en una población en un momento dado, o ocurrencia de un acontecimiento durante un período de tiempo particular.

Procariótico Relacionado con un organismo, como una bacteria, con células que carecen de un núcleo verdadero y membrana nuclear que se reproduce mediante división simple.

Pródromo Síntoma temprano que indica el inicio de un padecimiento o enfermedad. (Adjetivo: prodrómico).

Prolapso Caída, hundimiento o deslizamiento de un órgano desde su posición normal o su localización en el cuerpo.

Proliferación Reproducción o multiplicación de formas similares, en especial células.

Pronación Asumir una posición en la cual la superficie ventral o frontal del cuerpo o parte del cuerpo está de frente al suelo o hacia abajo. (Adjetivo: prono).

Propagación Acto o acción de reproducción.

Propiocepción Recepción de estímulos que se originan dentro del cuerpo con respecto a la posición corporal y la actividad muscular a través de la actividad de los propioceptores (terminaciones nerviosas sensitivos que se encuentran en los músculos, tendones y articulaciones).

Proteoglucanos Cualquier grupo de conjugados de polisacáridos-proteínas que se encuentran principalmente en la matriz del tejido conectivo y el cartílago.

Prótesis Reemplazo artificial de una parte del cuerpo que falta, o un dispositivo diseñado y aplicado para mejorar la función, como un auxiliar auditivo.

Protooncogén Un gen celular normal que con una alteración, como mediante una mutación, se vuelve un oncogén activo.

Proximal Más cercano al punto de referencia, el que suele ser el tronco del cuerpo, con más frecuencia que otras partes del cuerpo.

Prurito Síntoma de comezón, sensación molesta que conduce a la urgencia de tallarse o rascarse la piel para obtener alivio. (Adjetivo: pruriginoso).

Púrpura Pequeña hemorragia, hasta de 1 cm de diámetro, en la piel, membranas mucosas o superficie serosa, o cualquiera de los varios trastornos hemorrágicos que se caracterizan por la presencia de lesiones purpúricas.

Purulento Que produce o contiene pus.

Queilosis Trastorno no inflamatorio de los labios y la boca que se caracteriza por sequedad y agrietamiento.

Quelante Compuesto químico compuesto de un ion metal central y una molécula orgánica con múltiples ligaduras, que forma un anillo, y que se utiliza especialmente en el tratamiento de intoxicación por metales.

Queratina Una proteína fibrosa que contiene azufre y que es el componente principal de la epidermis, cabello y tejidos córneos. (Adjetivo: queratinizado)

Queratosis Cualquier padecimiento de la piel en el cual existe un crecimiento excesivo y engrosamiento del epitelio cornificado.

Quiescente Silencioso, que no causa trastornos, actividad ni síntomas.

Quimérico Relativo a, derivado de o ser un individuo que posee sus características inmunitarias propias y las de otro individuo; un fenómeno que es posible que ocurra como resultado de procedimientos tales como el injerto de médula ósea.

Quimiorreceptor Célula nerviosa sensitiva que se activa mediante estímulos químicos, como un quimiorreceptor en la arteria carótida que es sensible a cambios en el contenido de oxígeno en la sangre y que en forma refleja aumenta o disminuye la respiración y la presión arterial.

Quimiotaxia Respuesta que afecta la orientación celular o el movimiento de las células ya sea hacia (quimiotaxia positiva) o alejándose de (quimiotaxia negativa) un estímulo químico.

Quimo Material cremoso, viscoso, semilíquido que se produce durante la digestión de un alimento que es expulsado del estómago hacia el duodeno.

Rabdomiólisis Destrucción o degeneración del músculo relacionado con mioglobinuria (excreción de mioglobina en la orina).

Reflujo Flujo anómalo, de retorno o hacia atrás, de un líquido, como el contenido del estómago, la sangre o la orina.

Regurgitación Flujo de material que es en dirección opuesta a la normal, como en el retorno de alimento deglutido hacia la boca o el flujo retrógrado de sangre a través de una válvula cardíaca defectuosa.

Remisión Desaparición parcial o completa de los síntomas de una enfermedad crónica o maligna, o el período de tiempo durante el cual ocurre la disminución de los síntomas.

Resorción Pérdida de sustancia o hueso mediante medios fisiológicos o patológicos, por ejemplo, la pérdida de dentina y cemento de un diente.

Retrógrado Que se mueve hacia atrás o en contra de la dirección usual del flujo, reversión hacia un estado anterior o peor (degeneración), catabólico.

Retroversión Patología en la cual un órgano completo se inclina hacia atrás o en una dirección posterior, por lo general sin flexión ni otra distorsión.

Rostral Situado en el pico (región oral o nasal).

Sacroilitis Inflamación de la articulación sacroilíaca.

Semipermeable Parcialmente pero no completamente permeable, en especial una membrana que permite el paso de algunas moléculas (por lo general las pequeñas) pero no otras partículas (por lo general las más grandes).

Senescencia Proceso o estado de envejecimiento.

Septicemia Presencia en la sangre u otros tejidos de microorganismos patógenos o sus toxinas, o el padecimiento provocado por la diseminación de microorganismos o sus productos. (Adjetivo: séptico)

Seroso Relativo a o parecido al suero, o que contiene o produce suero, como glándula serosa.

Simbiosis Modo de vida que se caracteriza por la asociación estrecha entre organismos de diferente especie, por lo general en una relación mutuamente beneficiosa.

Simpaticomimético Agente o sustancia que produce efectos estimuladores sobre los órganos y estructuras similares a los producidos por el sistema nervioso simpático.

Sincicio Masa de protoplasma multinucleado producida por la fusión de un grupo de células.

Síncope Breve lapso de pérdida de la conciencia debido a isquemia cerebral generalizada.

Síndrome Conjunto de signos y síntomas que ocurren juntos para presentar un cuadro clínico de una enfermedad o anomalía hereditaria.

SinérgicoÓrgano, agente o sustancia que ayuda a o coopera con otro órgano, agente o sustancia.

Síntesis Integración o combinación de diversas partes o elementos para crear un todo unificado.

Sistémico Perteneciente a todo el cuerpo y no a un área localizada o porción regional del cuerpo.

Sístole La contracción o el período de contracción, del corazón que impulsa la sangre hacia la aorta y la arteria pulmonar.

Soma Cuerpo de un organismo que se distingue de la mente; todo el organismo, excepto las células germinales; el cuerpo de una célula.

Soplo Un sonido o ruido que se escucha en la auscultación de un órgano o vaso sanguíneo, en especial si es un ruido anómalo.

Subcondral Debajo del cartílago.

Subcutáneo Debajo de la piel.

Subluxación Dislocación incompleta I parcial en la cual se altera la relación entre las superficies de la articulación, pero sigue habiendo contacto.

Supinación Asumir la posición recostado en forma horizontal con la cara hacia arriba. (Adjetivo: supino)

Supuración Formación de pus o material purulento.

Surco Muesca, depresión o ranura poco profundas en la superficie de un órgano, como un surco en la superficie del cerebro que separa las circunvoluciones.

Taponamiento Detención del flujo sanguíneo a un órgano o parte del cuerpo por una compresión patológica, como la compresión del corazón por la acumulación de líquido pericárdico.

Temblor Movimientos involuntarios de estremecimiento causado por la contracción y relajación alternadas de grupos de músculos esqueléticos opuestos.

Teratógeno Cualquier agente o factor que induce o aumenta la incidencia de anomalías del desarrollo en el feto.

Tofo Depósito semejante a gis que contiene urato de sodio que a menudo se desarrolla en el tejido fibroso periarticular, y que es típico en personas con gota. (Plural: tofos)

Torsión Acto o proceso de retorcer en dirección positiva (en el sentido de las manecillas del reloj) o negativa (contra las manecillas del reloj).

Trabécula Banda de tejido conectivo que sostiene o ancla, como los delgados filamentos fibrosos que conectan la superficie interna de la aracnoides con la piamadre.

Transmural Situado o que se presenta a través de la pared de un órgano.

Trasudado Sustancia líquida que pasa a través de una membrana o que es extrudido desde la sangre.

Trígono Área de forma triangular.

Trombo Masa estacionaria de sangre coagulada u otro elemento formado que permanece adherida al sitio de origen a lo largo de la pared de un vaso sanguíneo, con frecuencia obstruye la circulación. (Plural: trombos)

Ubicuo Estado de existir o estar en todos lados al mismo tiempo.

Úlcera Excavación circunscrita de la superficie de un órgano o tejido, la cual es el resultado de necrosis que acompaña a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos. (Adjetivo: ulceroso)

Urticaria Erupción cutánea pruriginosa de la porción superior de la dermis, por lo general transitoria, que se caracteriza por ronchas de diversas formas y tamaños.

Uveítis Inflamación de toda o parte de la úvea del ojo.

Vector Animal invertebrado (p. ej., garrapata, ácaro, mosquito) que sirve como portador, que traslada un agente infeccioso de un vertebrado a otro.

Ventral Correspondiente a una posición hacia el abdomen del cuerpo, o situado u orientado hacia el frente o la porción anterior del cuerpo.

Vértice Punto superior, el extremo estrecho o puntiagudo o el punto más alto de una estructura, como un órgano.

Vértigo La ensación aparente de que el ambiente o el propio cuerpo da vueltas.

Vesícula Pequeña vejiga o saco, como una pequeña lesión, de paredes delgadas que sobresale en la piel y que contiene líquido.

Víscera Perteneciente a las vísceras u órganos internos del cuerpo.

Viscosidad Perteneciente a la propiedad física de los líquidos, causada por la adhesión de las moléculas adyacentes, que determina la resistencia interna a las fuerzas de cizallamiento.

Xifosis Estado anómalo de la columna vertebral, que se caracteriza por aumento en la convexidad en la curvatura de la columna torácica vista desde el lado.

Yatrógeno Provocado involuntariamente mediante la actividad de un médico, tratamiento médico o procedimientos diagnósticos.

Zoonosis Enfermedad de los animales que se transmite a los humanos desde su huésped primario animal bajo condiciones naturales.

Índice alfabéticode materias

Nota: los números de página seguidos por la letra «f» se refieren a figuras, los seguidos por la letra «t» se refieren a tablas y los seguidos de la letra «r» se refieren a recuadros.

A

A, banda, del sarcómero, 94, 95f
Abatacept, artritis reumatoide, 1505
Abiertas, fracturas, 1451, 1451f
Abierto
  ángulo, glaucoma de, 586f, 587
  neumotórax, 966, 966f
Ablación, tratamiento de, arritmias, 857
ABO, grupos sanguíneos, 671, 699
Absceso, 265
  formación, 316, 317f
  glándula de Bartholin, 1383
  prostático, 1357
  pulmonar, 980
Absorciometría de rayos X de doble energía, 1492
Absorción deficiente, síndrome de, 1199, 1200t
Abuso
  infantil, 30
  sustancias. *Véase* Alcohol, consumo; Sustancias, abuso
Acalasia, 1173
Acalculosa, colecistitis, 1236-1237
Acanthamoeba keratitis, 583
Acanthosis nigricans, 186
Acarbosa, diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
Ácaros, 261, 1562
Accidente cerebrovascular, 507-515
  cardiógeno embólico, 509
  cefalea migrañosa, frente a 446

diagnóstico, 513-514
drepanocitosis, 676
etiología, 508, 508b
grandes vasos, 509
hemorragia subaracnoidea aneurismática, 510-511, 510f
hemorrágico, 510, 510f
hipertensión, 776
isquémico, 508, 509f
malformaciones arteriovenosas, 511-512
manifestaciones, 512-513
síndromes coronarios agudos, 810, 811
tipos, 508
tratamiento, 513-514
vasos pequeños (lagunar), 509
Acetaldehído, hepatotoxicidad, 1226
Acetil-coenzima A
metabolismo aeróbico, 78, 79
síntesis, 1214
N-acetilcisteína, 1218
Acetilcolina
acciones, trastornos, 463-465, 463f
glaucoma, 587
incontinencia urinaria, 1144-1145
receptores, 417-418, 417f, 418f
trastornos, 463f, 464-465
vómito, 1164
regulación circulatoria, 730
regulación de la temperatura, 220
secreción de ácido clorhídrico, 1163-1164
síntesis, 417-418
trastornos hipersensibilidad, 342
Acetilcolinesterasa, 463, 463f
Acetilsalicílico, ácido
acidosis metabólica por, 1074
alteración de la función plaquetaria, 659
cefalea migrañosa, 445
dolor, 441
eliminación, 1012
enfermedad de Kawasaki, 841

enfermedad ulcerosa péptica, 1181
fiebre, 223
gastritis, 1178
inhibición de la agregación plaquetaria, 650
isquemia de miocardio, 813
penetración a la mucosa gástrica 1177
prevención de cáncer colorrectal, 1202
prolapso de la válvula mitral, 827
sensibilidad a, asma, 971
síndromes coronarios agudos, 808
Acholeplasma, 259
Aciclovir, 271
infecciones por herpes simple, 583, 1420, 1549
neuralgia posherpética, 444
Ácido(s). *Véanse también ácidos específicos* producción, 1062-1063
Acidobásico, equilibrio
ácido no volátil y producción de base, 1065
amortiguadores 1065-1067
mecanismos respiratorios, 1067
pH
cálculo, 1065, 1066f
regulación, 1065
producción de ácido, 1063, 1063f
producción de bicarbonato, 1063-1065
pruebas de laboratorio, 1069-1070, 1070f
química, 1062-1063, 1063f
regulación del flujo sanguíneo cerebral, 507
riñón, 1067-1069
trastornos. *Véase también* Acidosis; Alcalosis
mecanismos compensadores, 1071-1072, 1071t
mixta frente a simple, 1071-1072
nefropatía crónica, 1074-1075, 1120
tipos, 1071, 1071t
Acidorresistentes, bacterias, 259, 939, 941
Ácidos grasos
metabolismo, 1304
omega-3, 314-315
Acidosis
cetoacidosis, 1074

hipercapnia, 962-963, 992
hiperclorémica, 1069
metabólica
brecha aniónica, 1072r
causas, 1073t
compensación, 1071-1072, 1071t
diabetes mellitus, 1074
hiperclorémica, 1075
láctica, 1072-1075
manifestaciones, 1073t, 1075-1076
nefropatía crónica, 1074-1075, 1120
pérdida de bicarbonato, 1075
shock, 1073
toxicidad por
etilenglicol, 1074
metanol, 1074
salicilatos, 1074
trastornos acidobásicos mixtos, 1071-1072
tratamiento, 1076
respiratoria
compensación, 1071-1072
después de alcalosis metabólica, 1071
hipercapnia, 1078
trastornos acidobásicos mixtos, 1071-1072
shock, 886
tubular renal, 1075
Acinos del páncreas, 1305, 1305f
Aclorhidria, 48
Acné, 34, 1549-1555, 1550f-1553f
conglobata, 1554
vulgar, 1550-1554, 1551f-1553f
Acomodación, trastornos, 589-590, 589f
Acondicionamiento, factores de, respuesta al estrés, 205
Acondicionamiento físico
ejercicio. *Véase* Ejercicio
valoración, 236-237
Acondroplasia, 126
Acoplamiento, estudios de, 133-134
Acral lentiginoso, 1575

Acrocéntricos, cromosomas, 129
Acromegalia, 1274, 1283-1285, 1284f
  cáncer, 1283-1285, 1284f
  diabetes, 1284-1285
  trastornos neurológicos, 1285
Acromioclavicular, articulación, lesiones, 1447
Acrosoma, 1339
Actigrafía, evaluación del sueño, 531-532
Actina, filamentos de, en la contracción, 95, 96f
Actínica, queratosis, 1585-1582
Activa
  inmunidad, 302
  inmunoterapia, cáncer, 194
Actividad alta, tratamiento antirretroviral con (TARAA), infección por VIH, 366, 371-373, 376
Actividad de onda lenta, del tracto gastrointestinal, 1155
Actividades de la vida diaria, adultos mayores, 50
Activo, transporte, secundario, función tubular renal, 1003-1006, 1005f
Acuaréticos, hiponatremia, 1039
Acumulaciones intracelulares, 104-105, 105f
Acupuntura, 440
Acústica, reflectometría, 618-619
Acústico, neuroma, 141-142, 624r, 625
Adalimumab
  artritis reumatoide, 1505
  espondilitis anquilosante, 1511
Adaptación
  celular, 101-106
  estrés, 209-211, 210f
Adaptación general, síndrome, 205
Adaptiva (específica, adquirida), inmunidad, 281, 288-303, 330
    activa frente a pasiva, 302
    adultos mayores, 304
    antígenos, 289-290, 289f-290f
    características, 277t
    células, 291-294, 291f-293f, 294t
    citocinas, 277-279, 278t
    humoral, 281, 288, 294-297, 295f, 296, 297f, 330, 330r
    mediada por células, 288, 297-299, 299f, 330

moléculas en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), 284, 285f, 293-294, 293f, 294t, 299
órganos linfoides, 300-302, 300f, 301f
pasiva frente a activa, 302
reconocimiento de patógenos, 284-285
regulación, 302
tipos, 288
Addison, enfermedad, 1297-1299, 1297f, 1297t, 1298t
Adelanto de fase del sueño, síndrome (SAFS), 532
Adenil ciclasa, 75f
Adenina, en ADN, 119f, 120, 122, 122t, 125
Adenocarcinomas, 166
colon, 1201, 1202f
esófago, 1177
páncreas, 1239
próstata, 1361
pulmón, 946
vagina, 1385-1386
vulva, 1384-1385
Adenoma(s), 166
glándula hipófisis, 1279, 1279t, 1284-1285
Adenomatosos, pólipos, colon, 1201, 1202f
Adenomiosis, 1391
Adenosina
arritmias, 862
prueba de esfuerzo, 801
regulación del flujo sanguíneo coronario, 798
Adenosina, desaminasa, insuficiencia, 336
Adenovirus, 255-256
conjuntivitis, 580, 580f
resfriado común, 929-930
vectores de tratamiento génico, 135
Adherencia, uniones, 90, 91f
queratinocitos, 1529
Adhesión, factores de, patógenos, 266
Adhesión, moléculas de, 98-99
adhesión plaquetaria, 650
célula a célula, 98
inflamación, 309f, 312

Adhesiones (tejido cicatricial), obstrucción intestinal, 1196, 1197
Adinámica, osteodistrofia, 1121
Adipocinas, 1246
Adipocitos, 93, 1245, 1320
Adiponectina, 1246, 1246f, 1320
Adiposo, tejido, 93-94
  blanco, 1245-1246
  depósito, en el síndrome de Cushing, 1299, 1299f, 1300f
  distrófico en la infección por VIH, 373
  pardo, 15, 19, 1245-1246
  perirrenal, 999
ADN (ácido desoxirribonucleico)
  análisis
    distrofia muscular, 463
    hormonas, 1274
    prenatal, 156f, 157
  bacterias, 256
  código genético, 120-121, 122t
  daño por radiación, 108, 190
  doble hélice, 119f, 120
  efectos de la quimioterapia, 192
  efectos de los radicales libres, 110
  empaquetamiento, 120, 121f
  entrecruzamiento, 128, 129f
  estabilidad, 119
  estructura, 119-121, 119f-121f, 122t
  estudios de hibridación in situ, 134
  hibridación, 269
  ligasas, 135
  mitocondrial, 70, 121, 150, 150t
  núcleo, 66
  pares de bases, 119f, 120
  polimerasas
    inhibidores, 271
    reparación, 121
  recombinante, 134-136, 136f
  reparación, 121, 177, 177f
  replicación, 120, 120f, 162, 164
  secuenciacion, diagnóstico de infecciones, 269-270, 269f

síntesis
de proteínas, 123
en replicación, 364, 364f
variabilidad, 121
virus que lo contienen, 254, 256f
virus, oncógenos, 182
Adolescencia. *Véase* Adolescentes
Adolescentes, 33-36
cáncer, 35
conducta sexual riesgosa, 35-36
crecimiento y desarrollo, 32-33
embarazo, 35-36
escoliosis, 1486
hipertensión, 784-786, 785t
Insuficiencia cardíaca, 892r
lesión, 35
obesidad, 1252, 1254
osteoporosis, 1472
requerimientos calóricos, 1248
síndrome de retraso de fase del sueño, 532
suicidio, 35
tareas, 33
Adoptiva, inmunoterapia, cáncer, 194
Adquirida, inmunidad, 281
Adquiridos, defectos, 3
α-adrenérgicos, agonistas
glaucoma, 587
incontinencia urinaria, 1144
Adrenérgicos, agonistas de receptores, de acción central, hipertensión, 779
α_1-adrenérgicos, antagonistas de receptores, hipertensión, 779
β-adrenérgicos, bloqueadores de receptores
arritmias, 860
asma, 972
glaucoma, 587
hipertensión, 778-779
Insuficiencia cardíaca, 881
isquemia del miocardio, 813
prolapso de válvula mitral, 827

síndromes coronarios agudos, 807
Adrenérgicos, receptor (es), 419-420, 419f
Adrenocorticotropina (HACT), 1268
exceso, hiperplasia suprarrenal congénita, 1296, 1297f
Insuficiencia, 1279
secreción, 1295, 1295f
síndrome de Cushing, 1300
Adrenogenital, síndrome, 1296, 1297f
Adrenopausia, 1294
Adultos mayores. *Véase también* Envejecimiento, 1581-1583, 1582f
ajustes de vida, 50
arco senil, 583
caídas, 52-53, 52t
cambios del sueño, 541
cambios relacionados con la edad, 158
cambios eritrocíticos, 665
cáncer
próstata, 1360
pulmonar, 948
características cutáneas, 1581
catarata, 591
cicatrización de heridas, 326
clasificación, 42
delírium, 56-57
demencia, 55-56
demografía, 40-42, 41f
depresión, 53-55
dolor, 449-450
ejercicio, 237
farmacológico, tratamiento, 57-59
fiebre, 223, 224
función
cardiovascular, 45-46
gastrointestinal, 48
genitourinaria, 49
inmune, 47-48
musculoesquelética, 45
neurológica, 46
renal, 48-49

respiratoria, 46
sensorial, 46-47
función inmune, 304
golpe de calor, 225
herpes zóster, 1549
hipertensión, 786
hipoglucemia, 1325
hipotensión ortostática, 788
incontinencia urinaria, 51, 1145-1146
índice de filtración glomerular, 1128
infecciones, 304
Insuficiencia cardíaca, 893-894
intolerancia de actividad, 237
Kegel, para incontinencia por esfuerzo, 1144
léntigos, 1582-1583
lesiones vasculares, 1583
nefropatía crónica, 1128-1129
ojo seco, 578
osteoporosis, 1489-1491, 1491f
pérdida de la audición, 627
problemas de salud, 50t
queratosis, 1581-1582
sistema reproductor, 1343-1344, 1349
talla, 45
trastornos tegumentarios, 43-44
valoración funcional, 50
Adyuvante (complementaria), tratamiento
cáncer de mama, 1409
dolor, 441-442
Aeróbico
acondicionamiento, valoración, 236-237
ejercicio, 231
metabolismo, 78
Aeróbico, 258
Afasia, 513, 623
con falta de fluidez, 513
Afecto, efectos de reposo en cama, 247
Aferentes, neuronas (sensitivas), 97, 383, 383f, 385, 385f, 394-396, 395f, 397t-398t

Agammaglobulinemia, ligada a x, 332-333, 332f
Agarre, reflejo de, 21
Agenesia renal, 1064
Agnosia, 408, 512-513, 623
Agua
  corporal total, 1028-1029, 1028f
  equilibrio, regulación, 1028-1029, 1028f, 1029t
  ganancias y pérdidas, 1028-1029, 1029t
  ingesta inadecuada, 1031
  intoxicación, 1039, 1040t
  requerimientos, 1028, 1029t
  transporte, en túbulos renales, 1003-1004, 1004f, 1005f, 1006
Aguda
  conjuntivitis bacteriana, 579
  Insuficiencia cardíaca, síndrome, 876
  necrosis tubular, 1114-1116, 1115f
Aguda, dificultad respiratoria (del adulto), síndrome (SDRA), 890, 905, 989-991
Agudo, estado confusional (delírium), 56-57
Agudo, síndrome torácico, 676
Agudos, síndromes coronarios, 804-812
    angina inestable, 805-808
    aterosclerosis, 802-804, 803f
    biomarcadores, 804-805
    complicaciones, 810-811, 810f, 811f
    determinantes, 804-805
    electrocardiografía, 851
    estratificación del riesgo 805
    evaluación, 807
    miocarditis, frente a 817
    patología 805-806, 806f
    período de recuperación posinfarto, 810-811, 810f, 811f
    programas de rehabilitación cardíaca, 811-812
Agudos, trastornos, 6
Aguja, lesión por picadura de, transmisión del VIH, 363
Aguja fina, biopsia por aspiración con, 188, 1409
Agujero, del cérvix, 1367f, 1368
Agujeros
  de Luschka, 411

de Magendie, 410f, 411
Alarma, etapa de, síndrome de adaptación general, 205
Alas de mariposa, exantema, lupus eritematoso sistémico, 1506
Albinismo, 339, 584, 1529, 1542
oculocutáneo, 1542
Albúmina, 639, 639t, 640
brecha aniónica, 1069-1070
insiuficiencia, edema, 1025
presión osmótica, 734
síntesis, 1213
unión a hormona tiroidea, 1287
urinaria, 1015-1016
Albuminuria
diabetes mellitus, 1328
nefropatía crónica, 1118-1119
Alcalina, fosfatasa, 1215, 1216, 1436
Alcalinización, toxicidad por salicilatos, 1074
Alcaloides vegetales para cáncer, 192
Alcalosis
hipoclorémica, 1069
metabólica
compensación, 1071-1072, 1071t
trastornos acidobásicos mixtos, 1071-1072
respiratoria
compensación, 1071t
trastornos acidobásicos mixtos, 1071
Alcohol, consumo
adaptación, 211
adolescentes, 36
cetoacidosis, 1074
efectos
carcinógenos, 181
teratógenos, 153-154, 153f
gastritis, 1178
hepatopatía, 1226
hipertensión, 775, 779t
hipofosfatemia, 1054-1055
hipomagnesemia, 1057-1058
lesión celular, 109

metabolismo del alcohol, 1226
miocardiopatía, 815
pancreatitis, 1238
penetración de mucosa gástrica, 1177
riesgo de accidente cerebrovascular, 508
Alcohol, deshidrogenasa, 1074
Aldosterona
acción, 1006, 1006f
exceso, hipertensión, 781
Insuficiencia cardíaca, 874
Insuficiencia, hiperpotasemia, 1046
intercambio de potasio-hidrógeno, 1069
pérdidas de potasio, 1044
regulación
agua, 1030
potasio, 1041
Aldosterona, antagonistas del receptor
acción, 1014
Insuficiencia cardíaca, 880
Alelos
múltiples, 131
naturales, 139
Alemán, sarampión (rubéola), 1580
Alergenos, 341
asma, 969
atopia, 343
Alérgicas, reacciones, 341-345. *Véase también* Hipersensibilidad, trastornos
anafilácticas, 887
conjuntivitis, 579, 579f
dermatitis por contacto, 348-349, 1555-1557, 1556f
dermatosis, 1555-1559, 1555f-1558f
látex, 349-350
rinitis, 343-344
urticaria, 1557-1558, 1557f
Alfa(α)
células, del páncreas, 1305, 1305f
globulina, 640
motoneuronas, 458, 459

α-fetoproteína como marcador, 187
anomalías fetales, 147
cáncer testicular, 1356
α-glucosidasa, inhibidores, diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
α-gránulos, plaquetarios, 649
α-hidroxi, preparaciones cutáneas, 1539
Algínico, ácido, enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1176
Aliento, prueba depara capacidad de difusión, 919
Alimentación, trastornos, 1256-1260
Alimentos
alergias, 344-345
efecto térmico, 1247
enfermedades transmitidas por
colitis por *Escherichia coli*, 1191
hepatitis A, 1221
ingesta
regulación, 1251, 1251f
requerimientos, 1248-1249, 1250t
trastornos, 1259-1260
Almidón, 1166, 1257
Aloanticuerpos, hemólisis, 678
Aloantígenos, 351
Alodinia, 443
Alógenos, injertos, 351
Aloinmune, neutropenia neonatal, 694
Alopecia, quimioterapia, 193
Alopurinol, gota, 1520
Alosetron, síndrome de intestino irritable, 1184
Alostasis y carga alostásica, 206
Alprostadil, disfunción eréctil, 1350
Alquilantes para el cáncer, 192, 197
Alta, talla, 1283
Alta resolución, electrocardiografía de, 801
Alteplase, síndrome coronario agudo, 808
Alterna, vía, de activación del complemento, 287
Alto, códigos de, 121
Alucinaciones
esquizofrenia, 554r
hipnagógicas, 535

Aluminio, hidróxido de, enfermedad ulcerosa péptica, 1182
Alveolar
  espacio muerto, 917
  hipoxia neonatal, 832
  período, desarrollo pulmonar, 949
  presión, 908
Alveolares, macrófagos, 939, 982
Alvéolo(s)
  difusión, 991
  fibrosis, 982
  mama, 1379
  pulmón
    difusión, 916
    macrófagos, 904
    tensión de superficie, 910
    transporte de oxígeno, 904
Alzheimer, enfermedad, 55-56
    diagnóstico y tratamiento, 565-566
    fisiopatología, 563-565, 564f
    manifestaciones clínicas, 565
Amanecer, fenómeno del, 1325-1326
Amantadina, 933
Amaurosis fugaz, 596
Ambientales, factores
    caídas, 52t, 53
    crecimiento fetal, 15
    envejecimiento, 43
    EPOC, 972
    internos, en homeostasis, 203
    obesidad, 1252
    sarcoidosis, 983
    trastornos
      autoinmunes, 355-356
      congénitos, 151, 152r, 152f, 153-154, 154f
Ambliopia, 610
Amenorrea, 1259, 1404
American College of Cardiology, clasificación de la insuficiencia cardíaca, 868
American Heart Association

clasificación de la insuficiencia cardíaca, 868
directrices de vigilancia electrocardiográfica, 851
directrices nutricionales, 746
Amifostina, radioterapia, 190
Amígdala, 212
Amigdaloide, complejo, 406f
Amilasa, 1166, 1238
Amilina, 1307, 1321
Amiloidosis, 706, 817
Amilorida, acción, 1014
Aminas, hormonas, 1265, 1267t
Aminoácidos
absorción, 1166
dieta, en la, nefropatía crónica, 1127
esenciales, 1248
hormonas, 1265, 1267t
metabolismo, 1304, 1304f
neurotransmisores, 390
requerimientos, 1248
síntesis de proteínas, 1213
transporte, túbulos renales, 1003-1004, 1004f, 1005f
tripletes codificación, 121, 122t
Aminoglucósidos, 270, 271t
efectos en la unión neuromuscular, 464
nefrotoxicidad, 1115
Aminotransferasa de alanina, 1217
Aminotransferasas, 1213
Amiodarona
arritmias, 862
toxicidad pulmonar, 983
Amiotrófica, esclerosis lateral, 111, 476
Amniocentesis, 156f, 157
Amniótico, líquido, orina, 1064
Amoníaco
encefalopatía hepática, 1232-1233
síntesis de la urea, 1213, 1213f
sistema de amortiguación, 1068-1069, 1068f
transporte, túbulos renales, 1011
Amortiguación, sistemas

equilibrio acidobásico
orina, 1011
químico, 1065-1067
medición, 1065
Ampicilina, 271t
Ampolla, sistema vestibular, 628f, 629
Ampolla de Vater, 1210f, 1212
Ampolloso, impétigo, 1546-1547
Anabolismo, 77, 1245
Anaeróbico, metabolismo, 78, 886, 889
Anaeróbicos, 258, 1423
Anafase en la mitosis, 76, 77f
Anafiláctico, *shock*, 887-888
Anafilaxis, 343, 887-888
Anal, esfínter, 1155, 1160f
Analgesia y analgésicos, 441-442
dolor, 439
endógena, 435
inducida por estímulos, 440
Anaplasia, 174
Anaplasma, 260
Anaplasmataceae, 259-260
Anaplástico, astrocitoma, 517
Anasarca, 1024
Anatómica
derivación, 918
reserva, para adaptación, 206
Anchos, ligamentos, 1368, 1400
Anclaje, dependencia de, células cancerosas, 170
Andrógenos
acciones, 1339-1040, 1340r, 1341f
cáncer de próstata, 1360
efectos indeseables, 1340
inhibidores, para cáncer de próstata, 1362-1363
insuficiencias, 1342
disfunción eréctil, 1349
mujeres, 1372
suprarrenales, 1294
Andropausia, 1344

Androstenediona
acciones, 1339
para mejorar el desempeño atlético, 1340
Anemia(s)
aplástica, 681, 694
artritis reumatoide, 1503
cáncer, 184-185
características clínicas, 674
de Cooley o anemia mediterránea, 677
disociación oxígeno-hemoglobina, 923
drepanocitosis, 675-677, 675f, 676f
enfermedad
crítica, 682
crónica, 681-682
esferocitosis, 675
fatiga, 239t, 240
fisiológica del recién nacido, 683
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 678
hemolítica, 669, 674-678
hipocrómica, 674, 674f
Insuficiencia
ácido fólico, de, 680-681
hepática, 1231
hierro, de, 678-679
vitamina B_{12}, de, 679-680
leucemia, 693
megaloblástica, 679-681
nefropatía, 1012
crónica, 1122
normocrómica, 674, 674f
pacientes/adultos mayores, 665
pérdida sanguínea, 674
perniciosa, 48, 680
prematuridad, 683
quimioterapia, 193
talasemias, 677-678
toxicidad por plomo, 109
transfusiones, 682

Anergia
degradación, 356
prueba cutánea de la tuberculina, 941
Anestesia
hipertermia maligna, 225-226
hipotermia, 226, 227
sensibilidad al dolor, 442
Aneuploidia, 146
Aneurismas
aórtico, 757-758
en baya, 510, 510f, 757
cerebral, 510-511, 510f
disecante, 758-759
falso, 756
fusiforme, 757
nefropatía poliquística, 1086
sacular, 757
verdaderos, 756
Aneurismática, hemorragia subaracnoidea, 510-511, 510f
Anfotericina B, 272
coccidioidomicosis, 944
histoplasmosis, 943
Anfotéricos, compuestos, proteínas como, 1066
Angeítis, 752
Angelman, síndrome de, 131
Angina
aterosclerosis, 802-804, 803f
estable, 812, 812f
estenosis de la válvula aórtica, 828
inestable, 805-808
miocardiopatía hipertrófica, 814
variante (vasospástica de Prinzmetal), 812-813
Angiocardiografía con radionúclidos en la enfermedad coronaria, 802
Angioedema, 1557-1558, 1557f
Angiogénesis
cáncer, 173
metástasis, 177-178
reparación tisular, 319-320
Angiografía

accidente cerebrovascular, 514
cardíaca, 802
embolismo, 985
pulmonar, 985
renal, 1017
Angiomas
aracniformes, 1231
en baya, 1583
Angioneurótico, edema, hereditario, 338
Angioplastia
enfermedad arterial oclusiva, 755
enfermedad coronaria, 809, 809f
Angiotensina
Insuficiencia cardíaca, 874
regulación de la sed, 1030-1031, 1031f
Angiotensina, enzima convertidora de la, 769, 769f, 1012
Angiotensina II, 731
bloqueadores del receptor de
hipertensión, 778-779, 1124
Insuficiencia cardíaca, 879
regulación del flujo sanguíneo renal, 1008
respuesta al estrés, 208
Angiotensinógeno, 769, 769f, 1012, 1030
Angulación en fracturas, 1455
Ángulo cerrado, glaucoma de, 586f, 588
Angustia, 205
Anidulafungina, 272
Anillo fibroso, 468, 468f
Anillos, formación de, cromosomas, 145, 146f
Animales, mordeduras, 325
Anión (es), líquidos corporales, 1020
Aniónica, brecha, 1069-1070, 1070f
Anisocitosis, 679
Anisometropia, 610
Anoikis, 170
Anopia, 605
Anorexia
cáncer, 184-185
pulmonar, 947

nefropatía crónica, 1123
nervosa, 1259, 1370
quimioterapia, 193
trastornos gastrointestinales, 1171
Anosognosia, 513
Anovulación
hemorragia, 1404
síndrome de ovario poliquístico, 1396
Anquilosante, espondilitis (EA)
diagnóstico, 1511
etiología, 1510
manifestaciones clínicas, 1510-1511, 1510f
patogénesis, 1510
tratamiento, 1511
Anquirina, 666
Ansiedad
síndrome de fatiga crónica, 242
trastornos
ansiedad generalizada, 560
fobia social, 561
pánico, 559-560
sistema de clasificación del *DSM-IV-TR*, 559
trastorno obsesivo-compulsivo, 560
Anteflexión del útero, 1403, 1403f
Anterolateral, vía, del sistema somatosensorial, 425-426, 426f
Anteversión femoral, 1478-1479, 1478f
Antiácidos
enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1176
enfermedad ulcerosa péptica, 1181
hiperfosfatemia por, 1056
unión a fosfato, 1054
Antiarrítmicos, 862
Antibióticos, 270-272, 271t
antitumor, 192
colitis por *Clostridium difficile*, 1190
endocarditis, 821
enfermedad
del legionario, 938
pélvica inflamatoria, 1394

fibrosis quística, 978-980
meningitis, 515-516
neumonía, 934
neutropenia por, 695
resistencia, 936
rinosinusitis, 931-932
shock séptico, 889
Anticíclico, péptido citrulinado, anticuerpos, en artritis reumatoide, 1500, 1504
Anticoagulantes
accidente cerebrovascular, 514
componentes sanguíneos, 638, 639f
endógenos, 654
oclusión arterial, 754
prevención de embolia pulmonar, 986
síndromes coronarios agudos, 807
trombosis venosa, 764
Anticolinérgicos
adultos mayores, 55
asma, 972
enfermedad de Parkinson, 475
incontinencia urinaria, 1144, 1145
vejiga neurógena, 1140
vértigo, 633-634
Anticolinesterasa, prueba, miastenia grave, 465
Anticonceptivos orales
cáncer endometrial, 1391
embolia pulmonar por, 985
endometriosis, 1391
enfermedad pélvica inflamatoria por, 1394
hipercoagulabilidad por, 657
hipertensión por, 782
trombosis venosa por, 763
Anticongelante (etilenglicol), toxicidad, 1074
Anticuerpo, título, en serología, 267, 268
Anticuerpo(s). *Véase también* Inmunoglobulina(s); *anticuerposespecíficos*
grupos sanguíneos ABO, 671
monoclonales, 178, 268
plaquetarios, 658

pruebas para VIH, 374, 375r
reconocimiento de antígeno, 290-291, 290f
transferencia de la madre al feto, 303-304
trastornos de hipersensibilidad, 345-346, 345f
virus
de hepatitis A, 1221, 1221f
de hepatitis C, 1223, 1223f
Anticuerpos, citotoxicidad mediada por células dependiente de, 351
Antidepresivos
depresión, 54
dolor, 437
insomnio, 534
narcolepsia, 535
Antidiabéticos, 1317-1321, 1318f-1320f, 1322t
Antidiurética, hormona (HAD, vasopresina)
concentración urinaria, 1007-1008
concentraciones anómalas, 1031-1033, 1032t
regulación
agua, 1006, 1030, 1031f
flujo sanguíneo renal, 1008
presión arterial, 769, 769f
respuesta al estrés, 206t, 208
shock hipovolémico, 885f
várices esofágicas, 1231
Antiembolismo, medias, trombosis venosa, 764
Antifosfolipídico, síndrome, 656-657
Antigénico
apiñamiento, virus de la gripe, 932
cambio, virus de la gripe, 932
Antigénicos, determinantes, 290, 290f
Antígeno, células presentadoras, 291, 291f, 293, 294
Antígeno prostático específico, prueba, 1359
Antígeno(s), 288, 290-291, 290f
grupos sanguíneos ABO, 671
leucocítico humano, 291-293, 291f, 292f
reacciones de anticuerpos, en trastornos de hipersensibilidad, 345-346, 345f
secuestrados, liberación, 356
tisulares, en cáncer, 171

tolerancia, 302, 353-355, 354f
tumor, 171
virus de la hepatitis B, 1222, 1222f
Antiglobulina, prueba, 678
Antihistamínicos
insomnio, 535
mecanismo de acción, 314
resfriado común, 930
shock anafiláctico, 888
urticaria, 1558
vértigo, 633-634
Antiinflamatorios, asma, 972
Antimetabolitos, cáncer, 192
Antimicóticos, 272, 1543-1545
Antimicrobianos, 270-272, 271t
Antimü lleriana, hormona, 1335
Antineutrófilos, anticuerpos citoplasmáticos, vasculitis, 752
Antinucleares, anticuerpos, lupus eritematoso sistémico, 1505
Antioxidantes, 111
degeneración macular, 602
Antipiréticos, 223
Antiplaquetarios, síndrome coronario agudo, 807, 808
Antipsicóticos
esquizofrenia, 556
síndrome neuroléptico maligno, 225
Antirretrovirales, 271-272
hepatitis viral, 1224
infección, 375-377
Antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos (FARME) 1504
Antitrombina III, 651-652
Antitrombínicos, síndrome coronario agudo, 808
Antitumorales, antibióticos, 192
Antivirales, 271-272
Antraciclinas, cáncer, 192
Ántrax, bioterrorismo, 273
Antro
gástrico, 1152
ovárico, 1373
Antropometría, valoración del estado nutricional, 1257

Anuloespirales, terminaciones, 457, 458
Aorta
  aneurismas, 757-758
  ciclo cardíaco, 723
  coartación, 781-782, 836f, 839
  dextroposición, en la tetralogía de Fallot, 838
  disección, 140, 758-759
  distribución de presión-volumen, 714-715
  presión, 724, 767
  regulación del flujo sanguíneo miocárdico, 799
  transposición, 833, 836f, 838-839
Aórtica
  presión, pulso de, 729
  válvula, 721-723
    anatomía, 824f, 827
    endocarditis, 820
    estenosis, 105, 106f, 825f, 828
    función, 771
    Insuficiencia, 825f, 829
Aparatos, apnea del sueño, 538
Apendicitis, 307, 1193
Apetito, 1251, 1251f
Apgar, calificación, 21-22
Aplanación, tonometría, 586, 587, 589
Aplástica, anemia, 681, 694
Apnea
  lactantes prematuros, 24-25
  sueño, 537-539, 537f, 538r, 1284
Apnea-hipopnea, índice, 537
Apnéustico, centro, 924
Apocrinas, glándulas sudoríparas, 92, 1533
Apomorfina, enfermedad de Parkinson, 475
Apoproteínas, 743
Apoptosis
  células T, 351
  evasión, en cáncer, 70, 113-114, 113f, 114f, 177
  factor 1 activador de, 70
  regulación mitocondrial, 70
Apósitos para piel seca, 1539

Apotransferrina, 667
Apraclonidina, glaucoma, 587
Apraxia, 512-513
Aquaporina(s), 73
  actividad vasoactiva, 733
  movimiento de líquidos, 1020
  regulación de la sed, 1032
Aquaporina-2, conductos, 1006, 1008
Aracniforme, nevo, 1231
Aracniformes
  angiomas, 1231
  vellosidades, 409f-411f, 411
Aracnodactilia, síndrome de Marfan, 140
Aracnoides, 409, 409f
Araquidónico, ácido, metabolitos
    inflamación, 313, 314
    trastornos de hipersensibilidad, 342f, 343
Árbol genealógico, 131f, 132, 132f
Archicapa, materia blanca, 396, 398f, 399
Arco senil, 582
«Arenques azules», en EPOC, 975
Areola, 1380, 1380f
Areolar (laxo), tejido conectivo, 93
ARN, 119, 122-124, 123f, 124f, 126
  bacteriano, 256
  estructura, 122-123, 123f
  función, 122-123, 123f
  mensajero, 122, 123f, 124f
  polimerasas de, transcripción, 123, 123f
  ribosomal, 122
  secuencia, diagnóstico de infecciones, 269-270, 269f
  síntesis, 66
    de proteína, 122-127, 123f, 124f
  tecnología de interferencia de, 136
  tipos, 66-67
  transcripción, 123, 123f
  transferencia, 122-123, 124f, 126
  translación, 123-124, 124f
  virus, 182, 364, 364f

virus que contienen, 254, 256, 256f
ARN ribosomal (ARNr), 66, 122
Arnés de Pavlik, displasia de cadera, 1484
Aromatasa, inhibidores, cáncer, 194, 1408
Arqueo, 1171
Arreflexia, 460
Arritmogénica, miocardiopatía/displasia ventricular derecha, 815-816
Arrugas, 1581
Arterial, presión, 766-767, 767f, 770
adultos mayores, 45
arterial, 766-767, 767f, 770
media, 767, 767f
cambios
relacionados con la edad, 774
ritmo circadiano, 772
circulación, 730
pulmonar, 713
determinantes, 770-771
diastólica, 767, 767f, 771, 773, 774t, 785, 785t
efectos del ejercicio, 232-233
medición, 772, 777, 786
niños, 785t
normal, 766
presión de perfusión cerebral, frente a 497
presión del pulso, 766-767
regulación, 767-772, 769f, 771f
sistólica, 767, 767f, 770, 773, 774t, 780, 785, 785t
Arterial, procedimiento de cambio, transposición de las grandes arterias, 839
Arteriales, quimiorreceptores, regulación de la presión arterial, 768, 769f
Arterias(s)
aneurismas, 757-758
distribución de presión-volumen, 714-715
enfermedad
oclusiva, 754-755
periférica, 760
estructura, 728, 740t
hiperlipidemia, 742-747
inflamación, 748
tipos, 740

vasculitis, 742
Arteriola(s)
distribución presión-volumen, 714-715
estructura, 728
resistencia, 767
Arteriosclerosis obliterante, 754
Arteriovenosas
derivaciones, intercambio de nutrientes, 732f
malformaciones, del cerebro, 511-512
Arteritis, 753, 1522
Arthus, reacción, 347
Articulación (es)
efectos del reposo en cama, 246
enfermedad, adultos mayores, 45
Articulaciones, sistema esquelético
tendones y ligamentos, 1440
tipos
articulaciones sinoviales (diartrodias), 1440-1441
bolsas, 1442
irrigación e inervación, 1442
meniscos intraarticulares, 1442-1443
sinartrosis, 1440
Articulares (musculotendinosas), lesiones
cuerpos flácidos, 1447
distensiones, 1445-1446, 1446f
esguinces, 1445-1446, 1446f
hombro, 1447, 1448, 1448f
lesiones de cadera, 1449-1450
lesiones de rodillas, 1448-1449
luxaciones, 1447
manguito de los rotadores, 1447, 1448, 1448f
Artificiales, lágrimas, 578
Artralgia, síndrome de fatiga crónica, 242
Artritis
cardiopatía reumática, 822
degenerativa. *Véase* Osteoartritis, síndrome
descripción, 1499
desierto (coccidioidomicosis), 943
enfermedad de Kawasaki, 841

enteropática, 1512
espondilitis anquilosante, 1510-1511, 1510f
fatiga, 239t, 240
gotosa, 1518-1520, 1519f
inducida por cristales, 1518-1520
lupus eritematoso sistémico, 1506
psoriásica, 1512
reactiva, 1425, 1511-1512
síndrome de Reiter, 1512
Artrofitos, 1514
Artrópodos, 261
infestaciones por
escabiasis, 1562-1564, 1564f
diagnóstico, 1564
tipos, 1563-1564
tratamiento, 1564
pediculosis, 1564-1565, 1564f, 1565f
P. capitis, 1565
P. humanus corporis, 1564
P. pubis, 1564, 1565
tipos, 1564-1565
viral, 1547-1549, 1548f, 1549f
Asa, escisión electroquirúrgica con (EEQA), 1388
Asa de Henle, riñón
acción diurética, 1013-1014, 1013f
función, 1005-1006
Asbestos, exposición a
cáncer pulmonar, 945
neumoconiosis, 981-982
Ascendente, sistema de activación reticular, 490, 491f
Aschoff, cuerpo de, cardiopatía reumática, 822
Ascitis, 877, 1026, 1230
Asistencia, dispositivos de, fatiga relacionada, 239
Asistencia ventricular, dispositivos, insuficiencia cardíaca, 879
Asistolia, 854
Asma bronquial
características clínicas, 970-971
clasificación de gravedad, 971, 971t
diagnóstico, 971

disnea, 912
fases, 343
mortal, 972
niños, 972-973
nocturna, 969, 970
patogénesis, 969-970, 974f
respuesta de fase aguda, 972
tratamiento, 971-972
Aspart, insulina, 1321, 1322t
Aspartato aminotransferasa, 1217
Aspergillus, neumonía, 936
Aspiración
médula ósea, 647
respiratoria, neumonía, 901
SDRA, 989, 989r
Assessment for Discomfort in Dementia Protocol, 449
Asta anterior, 395, 395f, 400, 401f
síndrome del, 482, 482f
Astenospermia, 1412
Astereognosia, 425
Asterixis
Insuficiencia hepática, 1232
nefropatía crónica, 1123
Astigmatismo, 590
Astrocitomas, 517
Astrocitos, 97, 384-386, 386f, 411-412, 411f
Ataque cardíaco (infarto de miocardio con elevación del segmento ST), 805-808, 806f
«Ataques de tetralogía», en la tetralogía de Fallot, 838
Ataxia, 460, 470
Ataxia-telangiectasia, 337
Atelectasias, 245, 967-968, 967f
Atención a la salud, trabajadores de, transmisión, 363
Atenolol, arritmias, 862
Aterectomía, arteria coronaria, 809
Atermia, sensibilidad al dolor, 442
Aterosclerosis
accidente cerebrovascular, 508, 509f
adherencia plaquetaria, 655

aneurismas aórticos, 757
arterias renales, 780-781
calcificación, 105
complicaciones, 748
desarrollo, 750-751
distribución, 508, 509f
enfermedad
coronaria, 802-804, 803f
de Tangier, 745
factores de riesgo, 748
hipertensión, 776
lesiones, 747
manifestaciones, 751
sitios, 743
tratamiento hormonal posmenopáusica, 1377
Atetosis, 472t
Atípicas, neumonías, 938-939
ATL (aminotransferasa de alanina), 1217
Atleta, pie de, 1545
Atleta(s)
consumo de andrógenos, 1340
lesiones musculoesqueléticas, 1445
osteoporosis, 1490
Atmosférica, presión, 908
Atónicas, convulsiones, 521
Atopia, 343, 344
Atópica, dermatitis, 1555, 1556
Atrofia, 102-103
después de fracturas, 1469
muscular, 460-462
esclerosis lateral amiotrófica, 476
reposo en cama, 245-246
Atrófica, vaginitis, 1385
Atropina, glaucoma por, 588
ATS (aminotransferasa de aspartato), 1217
Aturdimiento miocárdico, 808
Audición
adultos mayores, 47
auxiliares, 626

fisiología
medio, 615-620, 616f, 617f
oído interno, 620-623, 621f
impactación de cerumen, 615
Audioscopios, evaluación de la audición, 625
Auditiva, corteza, 408, 408f, 622, 623
de asociación, 408, 408f, 622, 623
Auditiva, pérdida, 623-627
barotrauma, 617
causas, 623, 624r
clasificación, 623, 624r
conductiva, 624, 624r
detección, 626
diagnóstico, 625
enfermedad de Ménière, 632
factores genéticos, 624
lactantes y niños, 626-627
mixta, conductiva y sensorineural, 624r
otitis media, 616f, 617-620
otosclerosis, 616f, 620, 624
postlingual, 624
prelingual, 624
senil (presbicia), 627
sensorineural, 624-625, 624r
tratamiento, 625-626
Auditivas
alucinaciones, 554r, 623
respuestas evocadas del tronco cerebral, valoración de la audición, 625
Auditivo (trompa de Eustaquio), tubo, 614f, 616-617
Auditor, vías, 623
Auerbach, plexo de (mientérico), 1155, 1157f
Aura, cefalea migrañosa, 445-446
Aurícula, 613-614, 614f
Aurícula(s)
circulación, 713
llenado y contracción, 713
origen de arritmias, 855
presión, 713
Auricular

aleteo, 855-856
fibrilación, 815, 826
presión, en ciclo cardíaco, 723
Auricular, péptido natriurético
Insuficiencia cardíaca, 874
regulación
equilibrio hídrico, 1030
sodio, 1011
Auriculoventricular
bloqueo, 858-859
canal, 830, 830f
nodo, 846f, 849f
Auriculoventriculares, válvulas, 721
Auscultatoria, brecha, medición de la presión arterial, 786
Ausencia, crisis de, 521
Ausencia de dientes, 48
Auspitz, signo de, psoriasis, 1560
Autocrina
acción, 73, 74f, 1265
señalización, 73, 74f
Autofagia, 68, 68f
Autoinmunes, procesos, participación, 1500
Autoinmunes, trastornos, 353-357
adultos mayores, 47-48
cirrosis biliar, 1225-1226
dermatomiositis, 1509
diagnóstico, 356-357
disfunción del sistema de complemento, 338
enfermedad de Addison, 1297-1299, 1297f, 1297t, 1298t
esclerosis sistémica, 1508-1509
factores ambientales, 355-356
hemólisis, 681
hepatitis, 1225
herencia, 355
mecanismos, 355-356
miastenia grave, 464-465
miocardiopatía, 817
neutropenia, 695
pancreatitis, 1239

polimiositis, 1509
probable, 353r
tiroiditis de Hashimoto, 1290-1291
tolerancia, 353-355, 354f
trastornos de complejos inmunes, 345-346, 345f, 347
tratamiento, 356-357
urticaria, 1558
vitiligo, 1542
Autólogas, transfusiones, 671
Autólogos, injertos, 351
Automáticos, fibriladores cardioversores implantables, 863
Automatismo en la conducción cardíaca, 852
Automóviles, accidentes en
adolescentes, 35
infancia temprana, 30
lesiones en el lactante, 28
lesiones musculoesqueléticas, 1445
Autónoma
disreflexia, lesión de médula espinal, 484, 485f, 1145
hiperreflexia, 1140
Autónomo, sistema nervioso, 413-420
activación, síndromes coronarios agudos, 807
características, 413, 414t
control vesical, 1135
disfunción
diabetes mellitus, 1327, 1327r
enfermedad de Ménière, 632
enfermedad de Parkinson, 474
hipotensión ortostática, 788
lesión de la médula espinal, 484, 485f
vías eferentes, 414-417, 415f, 416f
división
craneosacra, 416
toracolumbar, 414
ejercicio, 232
función
gastrointestinal, 1156, 1156f
peniana, 1337, 1343f
neurotransmisión, 417-420, 418f, 419f

autónoma, 417-420
regulación
presión arterial, 767-769, 769f
flujo sanguíneo, 736-737
respuesta al estrés, 206, 207f
sistema nervioso
parasimpático, 416-417
simpático, 414-416, 415f, 416f
vías de integración central, 417
Autorregulación
flujo sanguíneo, 730-732
cerebral, 507
miocárdica, 799
presión arterial, 771
renal, 1009
Autorrenovación, células, 165
Autosomas, 127
Autosómicos dominantes, trastornos, 139-142, 140f, 140t, 141f
Autosómicos recesivos, trastornos, 140t, 142-144, 142f, 143f
Autotolerancia, 353, 357
Avascular, necrosis, cabeza femoral, 1485
Aviar
gripe, 933-934
gripe, virus, 256, 933-934
Axón(s), 97, 383, 383f
transmisión sináptica, 388
Axonal
degeneración, 466, 466f
transporte, 384
Axonemas, 71
Axónico, montículo, 388
Ayuno, trastorno de la glucosa plasmática en, 1309, 1309t
Azelaico, ácido, acné, 1550
Azitromicina
gonorrea, 1425
infecciones por chlamydia, 1425
Azoospermia, 1411
Aztreonam, 271t
Azúcares, 987, 1166

Azurófilos, gránulos, en granulocitos, 640

B

B, células (linfocitos B), 642
activación, 291, 292f
ausencia, 332, 332f
bazo, 302
BCR-ABL fusión de genes, en la leucemia, 702
defectos, inmunodeficiencia, 331-334, 332f
diferenciación, 291, 291f, 295, 295f, 692
enfermedad injerto contra hospedador, 352
especificidad, 291
ganglios linfáticos, 301, 301f
gastritis por Helicobacter pylori, 1179
infección por virus Epstein-Barr, 696
inmunidad humoral, 294-297, 295f, 296, 297f
leucemia, 702
linfoma, 698
maduración, 332, 332f
producción de inmunoglobulina, 332-334, 332f
producción, 291, 291f
tolerancia, 345f, 353
vigilancia del cáncer, 180
Babinski, signo de, accidente cerebrovascular, 512
Bachman, tracto internodal, 846
Bacillus anthracis, bioterrorismo, 273
Bacillus Calmette-Guérin, vacuna, prevención de la tuberculosis, 942
Bacteremia, 264
endocarditis, 819-821, 820f
osteomielitis, 1461
Bacteriana
endocarditis, 820, 820f
prostatitis, aguda, 1357
vaginosis, 1385, 1423-1424
Bacterianas, infecciones, 254t, 256f, 258-259, 258f. *Véase también* infecciones bacterianas específicas
cutáneas, 1547, 1547f
factores de virulencia, 265-267, 265t

tratamiento. *Véase* Antibióticos; *antibióticos específicos*
Bactericidas, antibióticos, 270
Bacteriostáticos, antibióticos, 270
Baja, talla, 1281-1282, 1282f
Bajo gasto, insuficiencia cardíaca de, 867, 872
Bajo peso al nacer, lactantes de, 15, 683
Baker, quiste de, 1503
Balanitis, 1347-1348
  xerósica obliterante, 1348
Balanopostitis, 1347-1348
Balismo, 472t
Ballard, método de, valoración de la edad gestacional, 17
Balón
  bomba con, intraaórtica, *shock* cardiógeno, 879
  intervención coronaria percutánea con, 809, 809f
  septostomía auricular con, transposición de las grandes arterias, 838-839
  taponamiento con, várices esofágicas, 1231
Banda
  células en, 310, 641t, 642, 642f, 690
  queratopatía en, 583
  técnica de
    defecto del tabique interventricular, 837
    hipertensión pulmonar, 833
Banda continua
  ergometría en, 236
  valoración de esfuerzo en, 801
Banderas rojas, en dorsalgia, 469
Bariátrica, cirugía, para obesidad, 1256
Barlow, maniobra de, 1483, 1483f
Barorreceptores, 788
  presión arterial, 768, 769f
  regulación de la presión arterial, 768, 769f
  regulación del equilibrio hídrico, 1030
  trastornos, lesión de la médula espinal, 484, 485f
Barotrauma, 617, 931
Barr, cuerpos de, 127
Barrera hematoencefálica, 411-412, 411f
Barrett, esófago de, 1175, 1175f
Bart, hemoglobina de, 678

Bartholin, glándulas de, trastornos, 1383
Bartter, síndrome de, pérdidas de potasio, 1044
Basal
  índice metabólico, 1246-1247
  lámina, 93
    membrana basal, frente a 1530
  membrana, 90, 320
    cutánea, 1530, 1531f
    glomerular, 1001-1002, 1002f
  temperatura corporal, ovulación, 1411
Basales
  célula(s), 1528, 1528f, 1531f
  cuerpos, 71
  ganglios, 406f, 407, 471-472
    control de movimiento, 455
    control vesical, 1135
    trastornos, 471-475, 472t, 473f
Base(s). *Véase también* Alcalosis; Bicarbonato
  déficit, 1069
  exceso, 1069
  pruebas de laboratorio, 1069-1070
  sistemas de amortiguación, 1066
BASE, síndrome (síndrome de Reiter), 1425
Básica, unidad multicelular, remodelación ósea, 1488
Basilar
  arteria
    accidente cerebrovascular, 512t
    anatomía, 506f, 507
  membrana, oído interno, 620, 621f, 622
Basófilos, 641t, 642, 689, 689f, 690
  inflamación, 310-311
  trastornos de hipersensibilidad, 341
Basolateral, membrana, túbulos renales, 1003
Bastones, retina, 593-594, 593f
Batalla, fatiga de (trastorno de estrés postraumático), 213
Baya, aneurismas en, 510, 510f, 757
Bazo
  congestión, en insuficiencia cardíaca, 871
  destrucción

de drepanocitos, 676
de eritrocitos, 675-676
función, 302
linfoma de Hodgkin, 700
secuestro plaquetario, 658
Becker, distrofia muscular de, 462
Bell, parálisis de, 405
Bence Jones, proteínas de, mieloma múltiple, 707
Benigna, hiperplasia prostática (BPH), 1358
Benignas, neoplasias, 168. *Véase también tipo específico*
Benigno, vértigo posicional paroxístico, 630
Benzodiazepinas
insomnio, 535
parasomnias, 539
Benzoilo, peróxido de, 1553
Beriliosis, 982
Bernard, Claude, milieu intèrieur, concepto, 203
Beta (β)
células, páncreas, 1305, 1305f, 1306, 1311
globulinas, 640
oxidación, 79, 1214
Betanecol, enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1176
Bethesda, sistema, citología cervical, 1388, 1388f
Bevacizumab
cáncer, 195
degeneración macular, 602
Bicarbonato
actividad osmótica, 1021
cálculo, 1064
concentraciones anómalas. *Véase* Acidosis; Alcalosis
déficit, 1069
ecuación de Henderson-Hasselbalch, 1065
intercambio de cloruro, 1069
medición, 1069
pérdida, 1075
producción, 1063-1065, 1063f
reabsorción, 1067
regulación renal, 1070
sistemas de amortiguación, 923, 1066

transporte, en túbulos renales, 1004-1006, 1005f, 1006f
transporte de dióxido de carbono como, 919, 1064f
Bicarbonato-cloruro, cambio de, 923
Bicicleta, ergometría en, 236
Bicúspide, válvula aórtica, 828, 839
Bifidobacterium bifidum, dermatitis atópica, 1557
Bigeminismo ventricular, 858, 860
Biguanidas, diabetes mellitus, 1319t, 1320
Biliar
ácido, resinas de unión a, hiperlipidemia, 746, 747
cirrosis, 1225-1226
cólico, 1236
Biliares
ácidos, penetración a la mucosa gástrica, 1177
canalículos, 1211f, 1212
conductos, 1210, 1210f, 1212
Bilirrubina
conjugada, 669
eliminación, 1215-1217, 1216r, 1216f
formación, 669
no conjugada (libre), 669
recién nacidos, 683-684
Bilis
circulación, 1214
digestión de grasas, 1167
flujo obstruido, 1214-1215
producción, 1212, 1212t, 1214-1215
Binocular
disparidad, 604, 609, 610
visión, 604
Biomarcadores, síndrome coronario agudo, 804-805
Biopelículas, 258
Biopsia
cáncer, 188
carcinoma basocelular, 1575
cervical, 1389
endometrial, 1392, 1404
ganglio centinela, 1409
hepática, 1217

linfoma, 699
mama, 1407, 1409
médula ósea, 647, 701, 704
muscular, 463
próstata, 1361
pulmonar, 982
Bioterapia, cáncer, 194
Bioterrorismo, 273
Biotina, 150t, 1249
Biotransformación, fármacos, 1214, 1218-1219
Bipolar, trastorno, 557
Bipolares, células, de la retina, 592, 593f
Birbeck, gránulos de, 1530
Bisfosfonatos
enfermedad de Paget, 1496
enfermedad ósea metastásica, 1469
hipercalcemia, 1053
osteogénesis imperfecta, 1472
osteoporosis, 1493
Bisinosis, 982
Bismuto, subsalicilato de, diarrea, 1195
Bitemporal, hemianopsia heterónima, 605
Bivalentes, cromosomas, 128
Blalock-Taussig, derivación de, modificada, tetralogía de Fallot, 838
Blanco, reflejo pupilar, 602, 602f
Blanco, tejido adiposo, 94, 1245-1246
Blandos, tejidos, lesiones, 1445
Blástica, crisis, leucemia, 705, 706
Blásticas, células, 690, 693
Blastocisto, 14
Blastomyces dermatitidis, 260, 929
Blefaritis, 577, 577f
anterior, 577
posterior, 577
Bleomicina, cáncer, 192
Blount, enfermedad de, 1479-1480, 1480f
BMPR2, mutaciones del gen, hipertensión pulmonar, 986
Boca
anatomía, 1151

función de la vía respiratoria, 900
sequedad, 48, 1030
Bochornos, 1376
Bocio, 1290, 1292
Bola de algodón, parches de, en la retina, 597
Bolsas, 1442
Bomba de protones, 1163
inhibidores
enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1175
enfermedad por úlcera péptica, 1181
Bombas, insulina, 1322
Borrelia, 259
factores de evasión, 267
Bortezomib, cáncer, 195
Botulínica, toxina, 265t
acciones, 464
estrabismo, 610
incontinencia urinaria, 1145
vejiga neurógena, 1140
Bouchard, nódulos de, 1516t
Boutonnière, deformidad de, artritis reumatoide, 1503
Bovina, encefalopatía espongiforme, 254
Bowman, cápsula de, 1001-1003, 1001f, 1002f
Bowman, espacio de, 1002, 1002f, 1003
Bradicardia, sinusal, 854
Bradicardia-taquicardia, síndrome, 854, 855
Bradicinesia, 461, 474
Bradicinina
inflamación, 315
regulación del flujo sanguíneo, 731
Braquial, plexo, 401f, 402
lesión congénita, 23-24, 24f
Braquiterapia, 191
cáncer cervical, 1389
reestenosis de endoprótesis coronaria, 809
Brazo, parálisis, lesión congénita, 23-24, 24f
BRCA, gen, mutaciones, cáncer, 179, 1399, 1408, 1409
Bretilio, arritmias, 862
Bromocriptina, enfermedad de Parkinson, 475

Bronceado, 1566
Broncodilatadores
  asma, 977
  EPOC, 977
Bronconeumonía, 935
Broncopulmonar, displasia, 952
Bronquial, circulación, 905-906
Bronquiectasia, 71, 977-978, 978f
Bronquio(s)
  dilatación, en bronquiectasia, 977-978, 978f
  embriología, 946
Bronquiolitis, 954-955, 979
Bronquiolos, 900
  EPOC afectación, 975, 975f
Bronquitis
  crónica, 975
  fibrosis quística, 978-980
Brote de crecimiento, 1282
Brown-Séquard, síndrome, 482, 482f
Bruch, membrana de, 592
Brudzinski, signo de, meningitis, 516
Brugada, síndrome de, 816, 859, 860
Brunner, glándulas de, 1164
Bruton, agammaglobulinemia de, 332
Btk, gen, mutaciones, agammaglobulinemia, 332, 332f
Bubones, linfogranuloma venéreo, 1421
Bucal, fase, de deglución, 1156
Bucales, dispositivos, apnea del sueño, 538
Buceo, reflejo de, 227
Budd-Chiari, síndrome de, 1229
Buerger, enfermedad de (tromboangeítis obliterante), 755
Bulbar, conjuntiva, ojo, 578
Bulbo arterioso, 830, 830f, 831
Bulbouretrales, glándulas, 1335f, 1336
Bulimia nervosa, 1259-1260
Burkitt, linfoma de, 175, 698, 699f

C

C, fibras, transmisión del dolor, 432, 433
C reactiva, proteína, 287
  aterosclerosis, 748
  inflamación, 287
  Insuficiencia cardíaca, 875
CA 19-9, cáncer pancreático, 1240
CA 125, marcador tumoral, 187
Cabello, 1533, 1533f
  envejecimiento, 44
  pérdida, en quimioterapia, 193
  púbico, 1372
Cabeza
  de medusa en hipertensión portal, 1230
  de muñeca, respuesta ocular de, 492, 492f
Cadenas pesadas, inmunoglobulina, 295, 296, 297f
Cadera
  displasia del desarrollo, 1482-1485, 1482f
  espondilitis anquilosante, 1510, 1511
  fracturas, 52, 53, 1378
  lesiones
    cabeza femoral, 1450, 1450f
    fracturas, 1450-1451
    luxación, 1450
  osteoartritis, 1513
  subluxación, 1482-1483, 1482f
  sustitución, trombosis venosa, 763
Caderinas, 98
  cáncer, 170
Cadrantanopia, 603, 605
Caídas
  adultos mayores, 52-53, 52t
  enfermedad de Parkinson, 474
  fractura de cadera, 1450
  lesiones, 1450, 1451
Cajal, células intersticiales, 1158
Calcaneovalgo, pie equino varo, 1479

Calcarina, cisura, 408
Calcetines antiembolismo, trombosis venosa, 762
Calcidiol, 1047
Calcificación (es)
  intracelular, 105, 106f
  placa ateromatosa, 757
  válvula aórtica, 828
Calcimimética para hiperparatiroidismo, 1049
Calcio
  cálculos renales, 1092
  contractilidad miocárdica, 869
  desequilibrio
    lesión celular, 112
    nefropatía crónica, 1120-1121
    reposo en cama, 246
  distribución, 1047, 1048
  exceso, calcificación metastásica, 105
  formas, 1048f, 1050
  funciones, 1050, 1250t
  ganancias y pérdidas, 1050
  hipermagnesemia, 1058
  hiperpotasemia, 1046
  ingesta en la dieta y fuentes, 775, 1050, 1250t
  osteoporosis, 1492
  potenciales de acción cardíaca, 848
  regulación, 1047-1049
    trastornos, 1050-1054
  reposición
    hipocalcemia, 1052
    transporte, en túbulos renales, 1003, 1005, 1005f, 1007
Calcio
  cascada del, 495, 496f
  conducto(s) de, contractilidad cardíaca, 869
  preparaciones, enfermedad ulcerosa péptica, 1181-1182
Calcio/magnesio-ATFasa, sistema de intercambio, 112
Calcioantagonistas
  hipertensión, 779
  isquemia de miocardio, 813
Calcitonina, 1438, 1438t

enfermedad de Paget, 1495
funciones, 1047
hipercalcemia, 1053
osteoporosis, 1493
Calcitriol, 1013, 1047, 1049
Cálculos
conducto colédoco, 1237
riñón, en reposo en cama, 245
vesícula biliar. *Véase* Colelitiasis
Calculosa, colecistitis, 1236
Caliciformes, células, 975
Calicreínas, 315
Cáliz renal, 999
Callo
cutáneo, 1535
óseo, 1456-1458
cicatrización ósea, 1457
piel, 1535
Calmodulina, 97
Calor
agotamiento por, 224
calambres por, 225
índice de, 224
inflamación, 307
lesión celular, 107
manejo del dolor, 440
pérdida
control, 217, 217f
lactantes, 20
mecanismos, 218t, 219-220
perioperatoria, 227
sensación, 428-429
transferencia, en los pulmones, 900
urticaria por, 1558
Calor, tratamiento con, artritis reumatoide, 1504
Calorías
dieta para pérdida ponderal, 1254
Insuficiencia, 1258
nefropatía crónica, 1127

requerimientos, 1248
Calórica, prueba de estimulación, 633
Calorimetría, 1247
indirecta, 1246
Calsecuestrina, 95
Cámara anterior del ojo, 581, 581f
Cambios de jornadas laborales, trastorno del sueño, 533
Campana, curva en forma de, crecimiento y desarrollo, 13
Campylobacter, enterocolitis, 1190
Canal, proteínas de, 73
Canal de Schlemm, 581, 586, 586f
Canalicular, período, del desarrollo pulmonar, 949
Canalículos, 1436
biliares, 1211f, 1212
Canalito, reposición, 632
Canalopatías, 73
iónicas, 816
Cáncer
adolescencia, 35
bases genéticas y moleculares, 174-179, 175f-179f
carcinogénesis, 179, 179f
células
diseminación, 171
transformación, 179
coagulación intravascular diseminada, 661-663, 662f, 663r
crecimiento, 173
defectos de la reparación del ADN, 177, 177t
desnutrición, 1258
detección, 186-187
diagnóstico, 187-189, 187t
diseminación, 171
dolor, 439
embrionario, 195-196
esófago, 1176-1177
estadificación y gradación, 189, 189r
estómago, 1182-1183
etiología, 174-182
factores del hospedador y ambientales, 179-182, 181r
fatiga, 240

hipercalcemia, 1052-1054
hipercoagulabilidad, 655, 656
incidencia y mortalidad por sitio y sexo, 160
independencia del factor de crecimiento, 170
inducido por radiación, 107-109, 190-191
inmunodeficiencia, 337
invasión y metástasis, 171-173, 172f, 173f
manifestaciones clínicas, 183-186, 185t
mecanismos epigenéticos, 176
niños, 195-197
obstrucción del flujo linfático, 1025
secuelas, 196
secundario, después de quimioterapia, 193
síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1033
síndromes paraneoplásicos, 185-186, 185t
tratamiento, 189-195
trombosis venosa, 763r
vía celular, 177-178, 177f, 178f
virus causantes, 182, 256
Candida dermatitis del pañal, 1579
infecciones cutáneas, 1546
neumonía, 936
Candida albicans, 261
Candidiasis vaginal, 1385, 1422-1424, 1422f, 1423f
Cannon, Walter B., concepto de homeostasis, 203
Canto, 575, 575f
Capilar, tiempo de llenado, déficit de volumen, 1036
Capilar (es)
absorción, 733
estructura, 733
filtración, 734, 1024, 1024t
fuerzas osmóticas, 734
intercambio de líquido intersticial, 733-734
linfáticos, 735
membrana basal, en barrera hematoencefálica, 411-412, 411f
permeabilidad
edema, 1024, 1024r
pericarditis, 794
poros, 733, 734

presión de filtración, glomérulos, 1003
presión
hidrostática, 733, 734, 1024
osmótica coloidal, 1022-1026, 1024r, 1026f
velocidad de flujo sanguíneo, 736
Capital de energía, 1245
Capsaicina, prurito, 1539
Cápsula renal, 999, 999f
Caput succedaneum, 23
Caquexia
cáncer, 183-184
Insuficiencia cardíaca, 877
Carbamazepina, neuralgia del trigémino, 443-444
Carbaminohemoglobina, 923, 1064f, 1065
Carbapenem, 271t
Carbohidratos
absorción, 1166-1167, 1167f
calorías, 1245
cociente respiratorio, 962
digestión, 1167t
magnesio, 1058
metabolismo, 1213, 1213f, 1245
hormona de crecimiento, 1280-1281, 1280f, 1284-1285
requerimientos, 1249
Carbón, polvo de
acumulación intracelular, 105
neumoconiosis, 981-982
Carbonato de calcio, enfermedad ulcerosa péptica, 1181
Carbónica, anhidrasa, 1065
inhibidores, para glaucoma, 587
Carbónico, ácido, en equilibrio acidobásico, 923
Carcinoembrionario, antígeno (ACE), marcador tumoral, 187
Carcinógenos y carcinogénesis
dieta, en la, 181
químicos, 180-181, 181r
Carcinoma(s). *Véase también tipo específico*
anal, en la infección por VIH, 372
células basales (CCB), 1576-1577
cervical, 372, 1387-1389

embrionario de los testículos, 1355
hepatocelular, 182, 1233
in situ, 168, 169f
pulmonar, 945
suprarrenal, 1300
Cardíaca
asma, 877
disincronía, 875
reserva, 725, 868
resincronización, 880
Cardíaca, frecuencia
adultos mayores, 45-46, 237
demanda miocárdica de oxígeno 798
determinante de la presión arterial, 767
efectos del ejercicio, 232
efectos del reposo en cama, 244
fiebre, 221
gasto cardíaco calculado, 725-726
hipotensión ortostática, 788
máxima, 237
shock hipovolémico, 885
valoración de la condición física, 236
Cardíaca, insuficiencia
adultos mayores, 893-894
cardiopatía congénita, 832
coartación aórtica, 839
defecto del tabique interventricular, 837
derecha frente a izquierda, 870-872, 968
descompensada, 876
diagnóstico, 878-882
displasia broncopulmonar, 952
estenosis de la válvula aórtica, 828
etapas, 868
exceso de volumen, 1036, 1036t
fisiopatología, 868-876
gasto alto frente a gasto bajo, 872
gasto cardíaco, 868-870
hidrotórax, 964
Insuficiencia aórtica, 829

intolerancia al ejercicio, 234
lactantes y niños, 891-893
manifestaciones, 876-878
mecanismos compensadores, 872-876
miocardiopatía
dilatada, 816-817
hipertrófica, 815
periparto, 818
por esfuerzo, 818
nefropatía crónica, 1123
pulmonar edema agudo, 877
shock cardiógeno, 883-885
síndrome de insuficiencia cardíaca aguda, 876
sistólica frente a diastólica, 870
soporte mecánico, 880-881
Cardíacas, arritmias
bloqueos de conducción, 854
canalopatías iónicas, 816
diagnóstico, 860-861
estenosis de la válvula mitral, 819f, 825-826
hereditaria, 859-860
hiperpotasemia, 1045f, 1046
hipopotasemia, 1044-1045, 1045f
Insuficiencia cardíaca, 874
mecanismos, 852-853
miocardiopatía
hipertrófica, 814-815
ventricular derecha arritmogénica, 815-816
nodo sinusal, 853-855
origen auricular, 855-856
reentrantes, 853
síndrome de QT largo, 857
síndromes coronarios agudos, 807-808
taquicardia en entorchado (torsades de pointes), 857
tipos, 853-860
tratamiento, 861-863
de unión, 856-857
ventricular, 857-858
Cardíaco

ciclo, 801
diástole, 723-725
sístole, 723-725
músculo, 94
orificio, del estómago, 1152
taponamiento, 795-796, 795f
Cardíaco, ataque (infarto de miocardio con elevación del segmento ST), 805-808, 806f
Cardíaco, gasto, 725-726
adultos mayores, 46
anemia, 1122
determinante de la presión arterial, 767, 768f
disminuido en la insuficiencia renal, 1113-1114
efectos del ejercicio, 232
efectos del reposo en cama, 243
Insuficiencia cardíaca, 872
medición, 878
shock
cardiógeno, 879
hipovolémico, 886
Cardíaco, trasplante
anatomía de ventrículo único, 839
Insuficiencia cardíaca, 880-881
Cardíacos, bloqueos
auriculoventricular, 858
bloqueo de rama, 858
Cardíacos, glucósidos
arritmias, 862
Insuficiencia cardíaca, 869
Cardinales
ligamentos, 1400
cervicales, 1368, 1369f
signos, en la inflamación, 307
Cardiógena, embolia, accidente cerebrovascular, 509
Cardiógeno, *shock*, 881-885
Cardiometabólico, síndrome, en hipertensión, 774
Cardiopatía, 792-842
disnea, 926
embolia, 816

endocárdica, 185t, 186, 819-821, 820f
hipertensión pulmonar, 966
infecciosa, 819-821, 820f
inmunitaria, 821-823
Insuficiencia de hormona de crecimiento, 1283
lactantes y niños, 829-842
miocardiopatías, 814-819, 815f, 817f
pericárdica, 792-796, 793r, 794f, 795f
reumática, 821-823
valvular, 824-829
Cardiopatía pulmonar, 871, 988
Cardiovascular, centro, del cerebro, 767-768, 769f
Cardiovascular, enfermedad
diabetes mellitus, 1329
estudios de cohorte, 8
obesidad, 1255
síndrome de ovarios poliquísticos, 1396
tratamiento posmenopáusico, 1377
Cardiovascular, sistema
adultos mayores, 45-46
efectos
ejercicio, 232-233
hipermagnesemia, 1058-1059
hipertensión, 776, 776r
hormona tiroidea, 1287-1288
reposo en cama, 243-245
lactante, 19, 19f
organización, 712
Cardioversión, fibrilación auricular, 856
Carditis, cardiopatía reumática, 822
Carina, 901
Carioplasma, 65
Cariotipo, 128, 128f
Carótidas, arterias, anatomía, 506-507, 506f
Carotídeo, seno, barorreflejo, 417
Carpometacarpiana, articulación, osteoartritis, 1516t
Carrera libre, trastorno de sueño de (FRSD, por sus siglas en inglés), 532
Cartílago, 1437
destrucción, osteoartritis, 1513

síndrome de osteoartritis, 1513, 1514, 1514f
Caseificantes, granulomas, en sarcoidosis, 983
Caseosa, necrosis, 115, 939-940
Casos en estudios de casos y controles, 8
Casos y controles, estudios, 8
Caspasas
apoptosis, 114
proteólisis, 69
Caspofungina, 272
Catabolismo, 77, 1245
Catamenial, neumotórax, 965
Cataplexia, 535
Cataratas, 590-591, 1328
Catastrófico, síndrome antifosfolipídico, 656-657
Catecolamina(s)
metabolismo, 1267
receptores, 419-420, 419f
respuesta al estrés, 206t, 209
síntesis, 418-419
trastorno de estrés postraumático, 212
Catecolaminérgica, taquicardia ventricular polimórfica, 860
Catecol-O-metil transferasa (COMT), 418-420, 419f
Cateninas, 98, 170
Catéter (ización)
cardíaca, 802
diálisis peritoneal, 1125-1126, 1126f
vascular, hemodiálisis, 1125, 1125f
vejiga neurógena, 1141
Cationes, líquidos corporales, 1020
Caudado, núcleo, 406f, 407, 471, 471f
Cavernosos, nervios, 1348
Cavitación, tuberculosis, 943
CD, moléculas (grupos de diferenciación) como marcador tumoral, 187
CD3, complejo, 298
CDR (consumos en la dieta de referencia), 1247-1248
Cebadas, células, 1532
asma, 969
inflamación, 310-311, 311f
piel, 1532

prurito, 1538
trastornos de hipersensibilidad, 341, 342, 342f
Cefalea, 445-448
aneurisma cerebral, 510
arteritis de células gigantes 753
articulación temporomandibular, 448
clasificación, 445
diaria crónica, 447-448
fiebre, 222-223
gripe, 932
meningitis, 515
en racimo, 446-447
rinosinusitis, 931
síndrome de fatiga crónica, 240
tensional, 447
tumor cerebral, 518
Cefalhematoma, 23
Cefálica, lesión, 502-505, 503f-505f
nacimiento, 23-24, 23f, 24f
Cefalorraquídeo, líquido
esclerosis múltiple, 478
examen, meningitis, 516
sistema ventricular, 404f, 410-411, 410f, 411t
Cefalosporinas, 271t
Cefixima, gonorrea, 1425, 1427
Ceftriaxona, gonorrea, 1427
Ceguera
color, 595
cortical, 605
irritación de la raíz nerviosa, 469f
nocturna, 595
prevalencia, 575
Celiaca, enfermedad, 1199-1201
Celiacos, ganglios, 415, 415f
Celiaquía. *Véase* Celiaca, enfermedad
Célula(s)
acumulaciones anómalas, 105
adaptación, 101-106
atrofia, 102-103

calcificaciones, 105, 106f
cambios grasos, 113
comunicación, 73-74, 74f, 171
deshidratación, 1039
diferenciación, 88, 164-166, 165f
envejecimiento, 115
estable, 319
función
componentes, 64-73, 65f, 67f-72f
control genético, 119-127
hinchazón, 113
hiperplasia, 103-104
hipertrofia, 103, 103f
inflamación, 307, 307f, 310-311, 311f
inhibición de contacto, 170
metabolismo, 77-80
metaplasia, 104
muerte
necrótica, 114-115
programada (apoptosis), 113-114, 113f, 114f
permanente, 319
progenitora, 165, 165f, 689
proliferación, 162
uniones, 90-91, 91f
celulares, 90-91, 91f
Células escamosas, carcinoma (CCE), 1577-1578, 1577f
escrotal, 1355
peniano, 1351
pulmonar, 946
vulvar, 1384-1385
Celular
cubierta (glucocáliz), 73
densidad, inhibición dependiente, pérdida, células cancerosas, 170
mitosis, 76, 77f
respiración, 69
Celular, ciclo
crecimiento del cáncer, 161-162, 161f
división celular, 76-77, 76f, 77f
quimioterapéuticos específicos, 192

Celular, lesión
biológica, 110
causas, 107-110
desequilibrio del calcio, 112
física, 107, 107f
hipóxica, 111-112
mecanismos, 110-112, 111f
nutricional, 110
química, 109-110
radiación, 107-109
radicales libres, 110-111
reversible, 112f, 113
shock, 881
de calor, 225
Celular, membrana
barrera de líquidos, 1020, 1022-1023
estructura, 72-73, 72f
movimiento a través de ella, 81-87
receptores, 74-76, 75f
Celulares
cultivos, 267, 268f, 1420
receptores, 74
teorías, del envejecimiento, 115
Células, 1138
Células (celular), respuesta inmune mediada por, 288, 297-299, 299f, 330
Células germinales, tumores
ovario, 1399
testículo, 1355, 1356
Células madre, 643-646, 644f, 645f
adulto, 165
diferenciación, 88, 165
embrionarios, 165
hematopoyesis, 690
leucemia, 701
tipos, 165
trasplante, 646
drepanocitosis, 677
inmunodeficiencia, 334-335, 340
grave combinada, 336

procedimiento, 340
Celulitis, 1547, 1547f
Cemento, líneas de, enfermedad de Paget, 1495, 1495f
Centers for Dissease Control
clasificación de factores de bioterrorismo, 273
definición de caso de sida, 366-367, 367r
Centinela, ganglio linfático, 171-172, 1409
Central, diabetes insípida, 1032-1033
Central, presión venosa, 729, 878
Central, sistema nervioso
células, 383
de la neuroglia, 384-386, 385f, 386f
embriología, 392-393, 392f
organización estructural
cerebro, 403-412
médula espinal, 400-403, 401f-403f
organización segmentaria, 394-399
columnas celulares, 394-396, 395f
tractos longitudinales, 396-399, 397t, 398f, 398t
quimioterapia, para leucemia, 701
regulación cardiovascular, 737
requerimientos metabólicos, 386
respuesta isquémica, 737
sistema nervioso autónomo representado en, 413
Central, temperatura corporal
hipertermia, 216-219, 217f
hipotermia, 227-228
Central (transtentorial), herniación, 497, 499-500, 499t
Céntrica, fusión, de cromosomas, 145
Centriolos, 71
Centrómero del cromosoma, 119f, 129
Centros de *shock*, 514
Centros de la médula espinal, 1133-1134, 1133f
Centrosoma, 71
Cepillo, borde de, enzimas del, intestino delgado, 1166
Cerebelo
anatomía, 405
conciencia, 490, 491f
control del movimiento, 455

equilibrio, 630
función, 470
núcleos cerebelosos profundos, 405
trastornos, 470-471, 633
Cerebral
muerte, 493
presión de perfusión, 497
Cerebral, corteza
anatomía, 407-409, 408f
ciclo de sueño-vigilia, 526, 526f
control de la defecación, 1161
control vesical, 1135
destrucción de neuronas en la esclerosis lateral amiotrófica, 476
Cerebral, lesión, 493-505
aumento de la presión intracraneal, 496-497
estado vegetativo persistente, 493
isquemia total, 490-495, 490t, 491f, 492f, 492t, 494f
lesión excitotóxica, 495-496, 496f
mecanismos, 493-502
niveles alterados de conciencia, 491
postura de decorticación y de descerebración, 499, 500f
traumática, 502-504, 503f-505f
Cerebral, péptido natriurético (PNC), insuficiencia cardíaca, 874
Cerebral, tronco
ciclo sueño vigilia, 526, 526f
componentes, 403, 404f
destrucción de neuronas, en esclerosis lateral amiotrófica, 476
regulación autónoma, 417
trastornos, disfunción vestibular, 633
Cerebrales
arterias
afectación en el accidente cerebrovascular, 512t
anatomía, 506-507, 506f
hemisferios, 404f, 407-409, 408f, 409f
pedúnculos, 406
senos venosos, 409f
Cerebro
anatomía

barrera hematoencefálica y del líquido cefalorraquídeo, 411-412, 411f
cerebelo, 405
hemisferios cerebrales, 404f, 405-407, 408f, 409f
meninges, 409-410, 409f, 410f
mesencéfalo, 404f, 406
prosencéfalo, 404f, 406-409, 406f
rombencéfalo, 403-405, 404f
sistema ventricular, 404f, 410-411, 410f, 411t
cáncer, 516-519
células, 98
circulación, 506-507, 506f
embriología, 393, 393f
herniación, 497-500, 497f, 499t, 500f
infecciones, 515-516
metabolismo, 386
trastornos relacionados con VIH, 370-371
Cerebrocerebelosa, vía, 470
Cerebrovascular, enfermedad, 506-515
circulación, 506-507, 506f
Cereza, angiomas de, 1583
Cerumen impactado, 47, 615
Cervical
columna
lesión, 481-484, 483t
osteoartritis, 1516t
plexo, 401f, 402
Cervicales
ganglios, 415, 416f
ligamentos, transversos, 1369
nervios, 398t, 401f, 402
Cervicitis, 1387, 1421
Cervicouterina, neoplasia intraepitelial (NIC), 1387
Cérvix
anatomía, 1368, 1369f
biopsia, 1388
cáncer, 1387-1389, 1388f
infección por VIH, 372
verrugas genitales, 1417, 1418

displasia, 104
función, 1386
inflamación (cervicitis), 1387, 1421
moco, 1411
pólipos, 1387
Céstodos, 261
Cetoacidosis, 1074, 1323-1324, 1323f
Cetosis en dieta insuficiente de carbohidratos, 1249
CFTR, gen, mutaciones, en fibrosis quística, 978-980
Chalazión, 577
Chancro, sífilis, 1427, 1427f
Chancroide, 1420-1421
Chaperonas, moleculares, 124
Charles Bonnet, síndrome de, 53, 554
Chasquido, prueba de (Ortolani), 1483, 1483f
CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media), 670
Chédiak-Higashi, síndrome de, 339
Cheyne-Stokes, respiración de, insuficiencia cardíaca, 877
Chlamydia
neumonía, 935, 938
queratitis, 582
Chlamydia trachomatis
conjuntivitis, 580
epididimitis, 1354
linfogranuloma venéreo, 1421
transmisión sexual, 1424-1425
Chlamydia, infecciones por
complicaciones, 1424
diagnóstico and tratamiento, 1425
patógena, 1423
signos y síntomas, 1425
Chlamydiaceae, 259-260, 267
Chocolatosos, quistes, 1397
Chvostek, signo de, hipocalcemia, 1025
CI (capacidad inspiratoria), 914t
Cianosis, 960-961
anatomía de ventrículo único, 839
atelectasias, 967
bronquiectasias, 977-978

cardiopatía congénita, 833, 834
central, 960, 961
dificultad respiratoria, 955
EPOC, 975
Insuficiencia cardíaca, 877-878
neumopatía intersticial, 981
periférica, 962
transposición de las grandes arterias, 838-839
Cicatricial, tejido
anómala, 323, 324f
dolor de miembro fantasma, 444
formación, 319, 320, 322
miocárdico, 807
Cíclica, neutropenia, 694r
Cíclico, monofosfato de adenosina (AMP cíclico), como segundo mensajero, 1269
Ciclina, cinasas dependientes de (CDK, por sus siglas en inglés), 76, 162
Ciclina(s), 162
Ciclinas, 76
Ciclo de sueño vigilia diferente a 24 h, 532
Ciclofosfamida
lupus eritematoso sistémico, 1508
miocardiopatía por, 819, 819r
Ciclooxigenasa, vía
asma, 970
síntesis de prostaglandinas, 314, 314f
Cicloplejia, 590
Ciclosporina, 1126
Ciclotropia, 608
Ciego, 1151f, 1152
Cierre del tubo neural, 393
Cifooplastia, 1493
Cifosis, espondiloartropatía anquilosante, 1511
Cigoto, 14, 14f, 119
transferencia intrafalopiana, 1412-1413
Ciliar
cuerpo, 576f, 584
músculo, 581f, 590
Ciliares

ganglios, 416, 585f
procesos, 581f
Cilindros
orina, 1015
trastornos esqueléticos, pie equino varo, 1484
Cilios, 65f, 71
función de barrera, 282
vías respiratorias, 900
Cilios inmóviles, síndrome de, 71
Cinacalcet, nefropatía crónica, 1122
Cinesinas, 384
Cinestesia, 429
Cinetosis, 631
Cíngulo
circunvolución del, 409, 409f, 497f
herniación, 499, 499t
Cininas
inflamación, 315
regulación de flujo sanguíneo, 731
Cintura, medición, 1253
Cintura-cadera, índice, en obesidad, 1253
Ciprofloxacino, 271t
Circadianos, ritmos, 211
presión arterial, 772
secreción de cortisol, 1294
secreción hormonal, 1268
sueño, 526f, 529-530, 530f, 532-533
temperatura corporal, 217f, 219
Circulación
bronquial, 905-906
central, 714
cerebral, 506-507, 506f
colateral, 730, 731, 798
control neural, 735-737
coronaria, 797-804, 797f, 798f, 803f
distribución de volumen-presión, 714-715
enterohepática, 1214
fetal, 19, 19f, 831-832, 832f
micro, 732-733

neonatal, 831-832, 832f
periférica, 715, 725
perinatal, 831-832, 832f
portal, 1210, 1211f
pulmonar, 906-907
sistémica, 713
venosa
normal, 760
trastornos, 760
Circulatorio, *shock*, 867-895
Circunferenciales, quemaduras, 1570
Circunvolución, cerebral, 407
Cirrosis hepática
alcohólica, 1227
biliar primaria, 1225-1226
Laennec, 1227
Cirugía
aneurisma cerebral, 511
apnea del sueño, 538
arritmias, 851
cáncer, 189-190
pulmonar, 948
catarata, 591
convulsiones, 522
embolia pulmonar, 985
enfermedad
de Legg-Calvé-Perthes, 1485
de Ménière, 632
escoliosis, 1481
fracturas, 1452-1454, 1454f
hipotermia, 227
infecciones, 273
lesión de la médula espinal, 481
manejo del dolor, 441, 442
neuralgia del trigémino, 443-444
obesidad, 1256
otitis media, 620
Cisplatino, nefrotoxicidad, 1115
Cistadenoma, ovario, 1397, 1398f

Cistatina C, 1016
Cisternas terminales, retículo sarcoplásmico, 95
Cística, displasia, del riñón, 1084
Cístico, conducto, 1210f
Cistina, cálculos renales, 1091
Cistinosis, 583
Cistocele, 1402
Cistometría vesical, 1137
Cistoscopia, 758
Cisura, cerebral, 407
Citocina(s)
  artritis reumatoide, 1500
  asma, 969
  coagulación intravascular diseminada, 662
  fatiga por, 240
  fiebre por, 220
  hematopoyesis, 646, 689
  infecciones, 272
  inflamación, 312, 315-316, 315f, 318
  Insuficiencia cardíaca, 874
  mieloma múltiple, 689
  miocarditis, 817
  patogénesis del cáncer, 172
  producción, 298
  propiedades, 277-279
  qiomiotáctica. *Véase* Quimiocinas (CXC)
  receptores, 279
  respuesta al estrés, 209
  shock
    de calor, 225
    séptico, 888
  síndrome de fatiga crónica, 240
  sistema inmune, 277-279, 278t, 286-287, 298
  trastornos de hipersensibilidad, 341-343, 342f
  tratamiento del cáncer, 194
Citocinesia, 76
Citocromo oxidasa, 78
Citocromo P450, metabolismo de fármacos, 1218
Citocromos, 78

Citoesqueleto, 65f, 70-72, 70f, 170
Citogenéticos, 128, 128f, 156f, 157-158
Citología, diagnóstico de cáncer, 188
Citomegalovirus, 255-256
  efectos teratógenos, 154
  hipoacusia, 626
  transmisión vertical, 262
Citopático, efecto, patógenos, 267
Citoplasma celular, 65-70, 67f-70f
Citoplasma y membrana citoplásmica, bacterias, 256
Citosina en ADN, 119, 120, 122, 122t, 125, 127
Citotoxicidad, directa mediada por células, 347, 348f
Citotóxico, edema, 500-501
Citrato
  prevención de cálculos renales, 1090
  sangre para transfusión, 1051
Cítrico, ácido, ciclo, 78, 79f, 883
Citrulina, sustancias que contienen, anticuerpos, en artritis reumatoide, 1504
Cizallamiento, en endotelio, 730
Claritromicina, 271t
Claudicación intermitente, aterosclerosis, 754
Clavícula, fracturas, 23, 1447
Climaterio, 1375
Clínica
  enfermedad, 6
  evolución, de la enfermedad, 6
  experiencia, 9-10
Clínicas, manifestaciones, 4-5
Clítoris, 1365-1366, 1366f
Clomifeno
  hiperestimulación ovárica, 1411
  síndrome de ovarios poliquísticos, 1396
Clonación, genes, 135
Clonazepam, parasomnias, 539
Clónicas, convulsiones, 521
Clono, 460
Clopidogrel
  inhibición de la agregación plaquetaria, 650
  isquemia de miocardio, 813

síndromes coronarios agudos, 808
Cloranfenicol, 271, 271t
Clorhídrico, ácido, secreción, 1163
Clorpropamida
diabetes insípida, 1033
diabetes mellitus, 1318-1319, 1319t
Cloruro
actividad osmótica, 1021
exceso, acidosis, 1069, 1070f
fuentes, 1250t
funciones, 1250t
intercambio de bicarbonato, 1069
transporte
efectos diuréticos, 1013-1014, 1013f
túbulos renales, 1003-1006, 1004f
Clostridium, infecciones, gangrena gaseosa, 115
Clostridium botulinum, acciones de la toxina, 464
Clostridium difficile, colitis, 1190-1191
Clotrimazol, infecciones micóticas, 1544
Clozapina, 695
Coagulación
embolia pulmonar, 985
fisiología, 651-652, 651f, 654
inflamación, 315
necrosis, 114
trastornos
aumento de la actividad de coagulación, 656-657
aumento de la función plaquetaria, 655
hipercoagulabilidad, 655-657, 655r
nefropatía crónica, 1122
shock séptico, 888-889
trombosis venosa profunda, 763
Coagulación, factores de la, 651-652, 654, 656
acción, 651, 653-654
aumento de la actividad, 656-657
Insuficiencia, 660-661
formación de tapón de coágulo, 651
síntesis, 651, 663
trastornos, 656-657

Coagulopatías, nefropatía crónica, 1122
Coartación, aórtica, 781-782, 836f, 839
Cobalto, 1250t
Cobre nutricional, 1250t
Cocaína
  accidente cerebrovascular por, 508
  efectos teratógenos, 153
Coccidioides immitis, 260
Coccígeos, nervios, 398t, 401f, 402
Cociente respiratorio, 962
Cockcroft y Gault, ecuación de, 1118, 1118b
Cóclea
  función, 620-621, 621f
  prótesis, 626
Coclear, nervio (VIII), 397t, 621f
Código genético, 120-121, 122t
Codominancia, 139
Codones, 121, 122t, 124f
Cognitiva, función
    adultos mayores, 55
    alteración
      accidente cerebrovascular, 513
      enfermedad de Parkinson, 474
      Insuficiencia cardíaca, 877
      nefropatía crónica, 1123
      efectos del reposo en cama, 231
      hipertensión, 776
Cognitiva, reevaluación, para dolor, 439
Cognitivo-conductual, terapia
      bulimia, 1260
      dolor, 439-440
Cohorte, estudios de, 8
Cola de caballo, 400
  síndrome, 482
Colaboración, genes de, 131
Colágeno, 98, 1440
  articulaciones, 1514
  depósito en la esclerosis sistémica, 1508
  dermis, 1530, 1531

intersticio, 733
membrana basal, 1530
reparación de tejidos, 320
síntesis, 325
defectuosa en osteogénesis imperfecta, 1481-1482, 1481f, 1482t
tejido pulmonar, 910
Colangiocarcinoma, 1233-1234
Colangiografía, 1237
Colangitis, 1237
Colateral
circulación, 730, 731, 798
comunicación, tejido nervioso, 399
Colchicina
cirrosis biliar, 1225
gota, 1520
mecanismo de acción, 70
pericarditis, 794
Colecistectomía, 1237
Colecistitis, 1236-1237
Colecistocinina, 1161, 1162t, 1251
respuesta al estrés, 208
Colectores, túbulos, renales, 1003, 1006, 1006f
Colédoco, conducto
anatomía, 1210, 1210f, 1211f, 1212
trastornos, 1237
Coledocolitiasis, 1237
Colelitiasis, 1214-1215
cáncer de vesícula biliar, 1235-1236, 1236f
cirrosis biliar, 1226
pancreatitis, 1237
Cólera, toxina del, 67
Colescintigrafía, 1237
Colestasis
ictericia, 1216
reacciones farmacológicas, 1219
Colesteatoma, 616f, 619
Colesterol. *Véase también* Lipoproteína(s)
cálculos biliares, 1235-1236
concentraciones, recomendaciones, 745

elevado, 372, 745
metabolismo, 1214
requerimientos, 1248
Colestiramina, cirrosis biliar, 1225
Cólico
biliar, 1236
infantil, 27
plomo, 109
renal, 1091-1092
Cólicos
calor, 225
esclerosis lateral amiotrófica, 476
Colículo, 406
superior, 406
Colinérgicos, receptores, 417-418, 418f, 419f
Colistina, 271t
Colitis ulcerosa, 1188-1190, 1189f, 1512
Coloidal, presión osmótica, 733, 734, 1024-1026, 1024r
Coloide, tiroideo, 1286, 1286f
Colon
absorción deficiente, 1204
anatomía, 1152
cáncer, 1202-1203
enfermedad
diverticular, 48, 1192-1193, 1192f
inflamatoria intestinal, 1184-1186, 1185f, 1185t, 1186f
infecciones, 1190-1192
microflora, 1165
motilidad, 1160-1161, 1161f
trastornos, 1193-1199, 1194r, 1197f, 1198f
obstrucción, 1196-1198, 1197f, 1198f
pólipos adenomatosos, 1201, 1202f
secreciones, 1164-1165
síndrome de intestino irritable, 1184
Colonias
factores estimulantes de
acción, 279
hematopoyesis, 645
unidades formadoras de, 644, 645f

Colonización, 253
Color, ceguera de, 595
Colorado, curva de crecimiento, recién nacidos, 15-16
Colorrectal, cáncer, 1202-1203
Colpexina, esfera, para prolapso uterino, 1402
Colposcopia, 1387, 1418
Columna posterior, neuronas de la, 425, 426f
Columna vertebral
  distensiones musculares, 1445
  embriología, 392-394, 392f, 394f
Columnas
  celulares del sistema nervioso, 394-396, 395f
  de Bertin, 999
Columnela, 620
Coma, 491, 491t, 492t
  hiponatremia, 1037
  mixedematoso, 1291
  postura, 492, 500f
Combinada, quimioterapia, 193
Combinadas, inmuno insuficiencias
    ataxia-telangiectasia, 337
    grave, 330r, 336-337
    síndrome de Wiskott-Aldrich, 337
Comedón cerrado, 1550
Comedones, 1550
Comensal, flora, 253
Comilonas, trastorno de, 1253
Comisurotomía, válvula mitral, 826
Compañeros, relaciones con, en niños, 35
Compartamental, síndrome, 1458-1459
Compensadores, mecanismos
    acidosis metabólica, 1072
    cardiógeno, 882
    equilibrio acidobásico, 1071-1072, 1071t
    hipovolémico, 886
    Insuficiencia
      cardíaca, 872-876
      respiratoria, 960
    obstrucción urinaria, 1138

Compensatoria, hipertrofia, 103
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)
  respuesta inmune, 293-294, 293f, 294t, 299
  tolerancia inmunitaria, 353
  trasplante, 351, 352
Complementaria, corteza motora, 407, 408, 408f, 455, 455f
Complementarios, genes, 131
Complemento, sistema de, 287, 289-290, 289f-290f, 678
    defectos, inmunodeficiencias, 330r
    inflamación, 312, 315, 345f, 346
    inmunidad adaptativa e innata, 287
    trastornos de hipersensibilidad, 345-346
Completa, biometría hemática, 646
Completo, bloqueo auriculoventricular, 859
Complicaciones, enfermedad, 5
Compresión, lesión por, columna vertebral, 480, 480f
Compuestos, nevos, 1574
Compulsiva, conducta, trastorno obsesivo-compulsivo, rinosinusitis, 931
Común, resfriado, 929-930
Conciencia
  alteraciones
    isquemia general, 490-491, 491f, 491t, 494
    niveles, 491, 491t
  fisiología, 490-491, 491f
Condilomas acuminados, 1417-1418, 1417f
  diagnóstico, 1418
  lesiones en el pene, 2f
  patogénesis y manifestaciones clínicas, 1417-1418
  prevención y tratamiento, 1418
  tipos de VPH, 1417
  tratamiento criogénico, 1418
Condones en prevención de infección por VIH, 374
Condrocalcinosis, 1518
Condrocitos, 1437, 1514, 1515f
Condromalacia, 1449
Condromas, 1465
Condrosarcoma, 1468-1469
Conducción
  bloqueo de

bloqueo de rama, 858
reentrada, 853
transferencia de calor, 219
vías respiratorias de, 900-904
Conducta, adolescentes, 35-36
Conducto arterioso, 831
persistente, 834-835, 836f
Conducto venoso, 831, 832f
Conductos deferentes (vasos deferentes), 1335f-1337f, 1336
Conductual, terapia
obesidad, 1256
prevención de infección, 374
Conectivo, tejido
denso, 94
laxo, 93
mucoso, 93
reparación, 322
tumores, 168
Conexinas, 1529
Confiabilidad de resultados de pruebas, 6
Confusión, 491, 491t
Insuficiencia cardíaca, 877
Confusión, método de valoración (MVC), 57
Confusionales, despertares, 541
Congelamiento, lesión celular, 107
Congénita, cardiopatía, 829-842
adultos, 839-840
anatomía de ventrículo único, 839, 840f
cianótica frente a acianótica, 833
circulación
fetal, 831-832, 832f
perinatal, 831-832, 832f
coartación aórtica, 836f, 839
conducto arterioso persistente, 834-835, 836f
defectos
protección endocárdica, 836f, 837
tabique interauricular, 835, 836f, 837
tabique interventricular, 835-837, 836f
embriología, 830-831, 830f, 831f

estenosis
pulmonar, 836f, 837-838
válvula aórtica, 828
flujo sanguíneo pulmonar, alteraciones, 833
Insuficiencia cardíaca, 892r
manifestaciones, 833-834
tetralogía de Fallot, 836f, 838
transposición de las grandes arterias, 836f, 838-839
tratamiento, 833-834
Congénitos, trastornos, 3
diagnóstico prenatal, 155-158, 156f
influencias ambientales, 151, 152r, 152f, 153-154, 154f
período vulnerable, 151, 151f
Conidios, 260
Conjugación, metabolismo de fármacos, 1219
Conjuntiva, 575, 576f, 578-581, 581f
Conjuntivitis, 579-580, 579f, 580f
enfermedad de Kawasaki, 840-842, 841f
gonorrea, 1425-1427, 1425f
Conjunto de de diferenciación (CD), marcadores tumorales, 187
Cono, biopsia en, cérvix, 1388
Cono medular, síndrome de, 482, 482f
Cono(s)
de luz en otoscopia, 614f, 615
retina, 593, 593f, 594
Conos y bastones, retinitis pigmentosa, 595
Consejo
depresión, 55
genético, 155
Constante (continua), fiebre, 221, 222f
Constitucional
talla alta, 1283
talla baja, 1282
Constrictiva, pericarditis, 796
Consumo máximo de oxígeno, 232
Contacto, dermatitis por, 348-349, 1555-1556, 1555f
Continencia
desarrollo, 1135
problemas. *Véase* Incontinencia urinaria

Continua, infusión subcutánea de insulina, 1322
Continua, tratamiento de reposición renal, necrosis tubular aguda, 1116
Contracción
  auricular, 727
  cardíaca, 726
  de cicatriz, 322, 323
  lenta, fibras de músculo liso de, 234
  músculo
    esquelético, 95-96, 96f
    liso, 97
  rápida, fibras musculares de, 234
Contracorriente, flujo de, concentración de orina, 1006
Contractilidad cardíaca, 726
  demanda miocárdica de oxígeno, 800
  Insuficiencia cardíaca, 874
Contracturas articulares, 246
Contrapulsación, *shock* cardiógeno, 884
Contrarreguladores, mecanismos
    diabetes mellitus, 1325-1326
    regulación de la glucosa, 1307-1308
Contraste, fármacos de, nefrotoxicidad, 1115
Contratransporte, membrana, 82, 83f
Control, sistemas de, homeostasis, 203-204, 204f
Control de compuertas, teoría, de dolor, 431
Controles en estudios de casos y controles, 8
Contusión, tejidos blandos, 1445
Convención, transferencia de calor, 219
Convergencia, movimientos oculares de, 608
Convulsiones, 519-523
  cefalea migrañosa, 446
  clasificación, 520-521, 520t
  diagnóstico y tratamiento, 521-522
  epilepsia no convulsiva, 523
  estado epiléptico, 522
  etiología, 519
  hiponatremia, 1037
  tumor cerebral, 517
Cooley, anemia de (talasemia), 677
Coombs, prueba de, 678

Cooper, ligamentos de, mama, 1379, 1379f
Cooperadoras, células T, 298, 298t
Coordinación del movimiento, 460-461
  cerebelo, 405
  valoración, 460-461
Coraliforme, cálculos renales, 1091, 1092f
Corazón
  adultos mayores, 45-46
  anatomía funcional, 719-725
  aporte sanguíneo coronario, 797-800, 797f
  carga de trabajo, efectos del reposo en cama, 243
  ciclo cardíaco, 723-725
  compresión, 795, 795f
  contractilidad, 726
  desarrollo embrionario, 830-831, 830f, 831f
  hipertrofia, 103, 103f
  Insuficiencia retrógrada del, 877
  llenado auricular y contracción, 725
  mecanismo de Frank-Starling, 726
  regulación
    autónoma, 736
    del desempeño, 725-727
  sístole y diástole ventricular, 723-725
  válvulas y esqueleto fibroso, 721-723
Cordón umbilical, muestra pecutánea, 156f, 157
Corea, 461, 472t
  cardiopatía reumática, 822
Coriocapilares, 595, 596
Coriocarcinoma, testículos, 1356
Coriónicas, vellosidades, muestra de, 156f, 157
Córnea, 575, 576f, 581f
  cirugía, corrección de errores de refracción, 589f, 590
  película de lágrima, 577-578
  trasplante, 583
  trastornos, 581-583, 581f
Cornezuelo de centeno, preparaciones de, cefalea migrañosa, 446
Coroidal, plexo, 385, 410f, 411
Coroides, 575, 576f, 583
Coronaria, arteria(s). *Véase también* Coronaria, enfermedad

anatomía, 797-798, 797f
angioplastia, 809, 809f
anomalías, en enfermedad de Kawasaki, 840-842
circulación, 797-804, 797f, 798f, 803f
compresión, durante el ciclo cardíaco, 800
endoprótesis, 809, 809f
oclusión, 803-804, 806f
perfusión, en *shock* cardiógeno, 883
válvula aórtica, relacionada con, 827-828
Coronaria, derivación, 809-810, 810f
Coronaria, enfermedad, 797-813
consideraciones anatómicas, 797-798, 797f
diabetes mellitus, 1329
enfermedad de Kawasaki, 840-842
epidemiología, 797
factores de riesgo, 748, 797
flujo sanguíneo miocárdico, 798f, 799-802
hipertensión, 776
Insuficiencia cardíaca, 878
isquemia de miocardio crónica, 812-813, 812f
patogénesis, 802-804, 803f
shock cardiógeno, 883
síndrome coronario agudo, 804-812, 806f, 809f-811f
tipos, 804
Coronavirus, resfriado común, 929
Corporal, composición
adultos mayores, 45
medición, 1258
Corpus albicans, 1374, 1374f
Corpúsculo, renal, 1002, 1002f, 1003
Corriente, 83
volumen (TV), 913
Corrigan, pulso de, en insuficiencia aórtica, 829
Corteza
renal, 999, 1000f, 1001f
suprarrenal, 1293f, 1294
Corteza motora, 407, 407f, 453-455, 454f, 455f
movimiento, 453-455, 453f, 454f, 455f
Corti, órgano de, 620, 621f

Corticales, centros cerebrales, 1135
Corticobulbar, tracto, 456f, 457
Corticoespinal, tracto, 399f
Corticoesteroides
  artritis reumatoide, 1505
  asma, 972, 977
  cardiopatía reumática, 823
  cataratas, 590
  cicatrización retardada de heridas por, 325
  colitis ulcerosa, 1189
  enfermedad
    de Crohn, 1187
    pulmonar intersticial, 981
  EPOC, 977
  esclerosis múltiple, 479
  exceso de volumen por, 1036, 1036t
  hipercalcemia, 1053
  lupus eritematoso sistémico, 1506
  mecanismo de acción, 314, 314f
  osteoporosis por, 1490
  pericarditis, 794
  poliarteritis nodosa, 753
  prurito, 1539
  regulación de la glucosa, 1308
  rinitis alérgica, 344
  sarcoidosis, 983
  shock
    anafiláctico, 888
    séptico, 889
  tiña por, 1545-1546
  trasplante, 1128
  vitiligo, 1542
Corticotropina, hormona liberadora de (HLC), 206t, 207, 207f, 208f, 952, 1294-1295, 1295f
Corticotropos, 1272f
Cortisol
  acciones, 1295t, 1296
  exceso, 1299-1300, 1300f
  hipersupresión, en trastorno de estrés postraumático, 213

regulación de la glucosa, 1308
reposición
hiperplasia suprarrenal congénita, 1297
Insuficiencia suprarrenal, 1298
respuesta al estrés, 206t, 207f, 208, 208f
secreción, 1294
síntesis, 1295t, 1296
unión, 1294
Corto, QT, síndrome, 816
Costra, cicatrización, 323
Costra láctea, 1578, 1580
Cotransportador bidireccional de membrana, 82, 83f
Cotransporte, 82, 1004-1006, 1004f
Coxa plana (enfermedad de Legg-Calvé-Perthes), 1485
Coxa vara (deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral), 1485
Coxiella, 260
CPT (capacidad pulmonar total), 914t
Craneal, radioterapia, 197
Cráneo
deformidad, en raquitismo, 1494
enfermedad de Paget, 1495
fracturas, 23
recién nacido(s), 17
Craneosinostosis, 17
Creatina, fosfato de, en ejercicio, 234
Creatina cinasa, isoenzimas, síndrome coronario agudo, 805
Creatinina
acumulación, nefropatía crónica, 1120
adultos mayores, 49
depuración, 1016, 1118, 1118b
sérica, 1016, 1016f
Crecimiento, cartílago de, 1473, 1475f
Crecimiento, factores de
cáncer, independencia, 170
cicatrización, 320
receptores, 74
Crecimiento, hormona de (HC), 1280-1285
acciones, 1280, 1280f
exceso

adultos, 1282-1285
reposición, 1282
secreción, 1281
talla alta, 1283
Insuficiencia, 1280
adultos, 1282-1283, 1283t
talla baja, 1281-1282, 1281r
regulación de la glucosa, 1308
respuesta al estrés, 208
secreción, 1281
síntesis, 1280
transporte, 1282
Crecimiento y desarrollo
adolescentes, 33-35
brote, 1282
evaluación, estándares para niño(s), 13, 13f
hormonas esenciales, 1280
infancia
media a tardía, 30-31, 31f
temprana, 29
lactantes, 17-21, 18f-20f
nefropatía crónica, 1128
óseo, 1473, 1475f
prenatal, 14-15, 14f
retraso de, 27-28
talasemia, 677-678
tiroidea hormona, 1289
Credé, maniobra de, reentrenamiento vesical, 1141
CREST, síndrome, 1508
Crestas de la mitocondria, 69, 69f
Cretinismo, 1289
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de (ECJ), 254, 566-567
CRF (capacidad residual funcional), 914t, 950
Crioablación, arritmias, 863
Criocirugía
cáncer, 189
verrugas genitales, 1418
Criptas de Lieberkü hn, 1166
Crípticos, abscesos, 1188

Criptorquídea, 1351-1352
Criptosporidiosis, infección por VIH, 370
Cristales, artropatías inducidas por, 1518-1520
adultos mayores, 1518
diagnóstico, 1519-1520
gota primaria, 1518
hiperuricemia, 1518, 1518f
manifestaciones clínicas, 1519
patogénesis, 1518-1519
tratamiento, 1519-1520
Cristalinos, 576f, 581f, 589
implantes intraoculares, 591
trastornos, 589-590, 589f
Crítica, presión de cierre, vasos sanguíneos, 718
Crohn, enfermedad, 1512
características, 18f, 1186
diagnóstico, 1187
manifestaciones clínicas, 1186-1187
tratamiento, 1187-1188
Cromatina, 65f, 66, 120, 121f
Cromoglicato
asma, 972
rinitis alérgica, 344
Cromosoma(s), 127-130, 128f-130f
ADN, 119, 119f
bivalentes, 128
delecciones, 145, 146f
determinación del sexo, 1334-1335
duplicación, 127-128, 129f
estructura, 128-130, 128f, 130f, 145, 146f
Filadelfia, 175, 705
formación de anillo, 145, 146f
inversión, 145, 146f
número, 127, 128f
patrones de agrupación, 130, 130f
reajuste, 145, 146f
ruptura, 145, 146f
sexual, 127, 128f
translocación, 145, 146f, 175, 175f

trastornos, 145-150
afectación autosómica, 146-148, 146f, 147f
anomalías cromosómicas estructurales, 145, 146f
defectos cardíacos, 832
numéricos, 146-150, 146f-149f
Crónica
bronquitis obstructiva, 973
cefalea diaria, 447-448
enfermedad, 6
anemia, 681-682
fatiga, 239-240, 239t
enfermedad granulomatosa, 339
Crónica, nefropatía, 1117-1129
acidosis metabólica, 1074-1075
acumulación de desechos nitrogenados, 1120
adultos mayores, 1128-1129
clasificación, 1117-1118, 1118f
desarrollo de quistes, 1086
desequilibrio acidobásico, 1120
disfunción
inmune, 1123
sexual, 1123-1124
eliminación de fármacos, 1124
índice de filtración glomerular, 1118-1119
manifestaciones, 1119-1127
metabolismo
calcio, 1120-1121
fósforo, 1120-1121
niños, 1128
trastornos
cardiovasculares, 1122-1123
cutáneos, 1123
esqueléticos, 1121-1122
gastrointestinales, 1123
hematológicos, 1122
líquidos y electrolitos, 1120
neuromusculares, 1123
tratamiento, 1124-1127
Crup, 953-954

Cruzado, reflejo extensor, 456
Cruzados, puentes, contracción muscular, 95
Cuadriparesia, 460
Cuadriplejía, 460, 481
«Cuello de bisonte», en enfermedad de Cushing, 1299, 1299f
Cuello de cisne, deformidad de, artritis reumatoide, 1503
Cuerda, transmisión del dolor, 433
Cuerda tendinosa, 721
Cuero cabelludo
  edema, en recién nacidos, 23
  tiña, 1544
Cuerpo
  calloso, 406f, 407
  cavernoso, 1338, 1338f, 1348, 1348f
  esponjoso, 1338, 1338f
  lúteo, 1369, 1370f, 1371f, 1372-1374, 1396
Cuerpo, piojo del, 1564
Cuerpo iniciador, de *Chlamydia trachomatis*, 1424
Cuerpos extraños
  cicatrización de heridas, 325
  respuesta inflamatoria, 317, 318f
Cuestionarios, valoración del dolor, 438
Culebrilla, 1549, 1549f
  neuralgia después, 444
  queratitis, 583
Culpa, trastorno de estrés postraumático, 213
Cultivo
  bacteriano, 258-259
    cultivo difícil, 258
  Blastomyces dermatitidis, 929
  celular, 267, 268f, 1420
  faríngeo, en cardiopatía reumática, 823
  hemocultivo, en endocarditis, 821
  Histoplasma capsulatum, 929
  microorganismos, 258, 267, 268f
  Mycobacterium tuberculosis, 929
  urocultivo, 1357
Cultivos celulares, 267, 268f, 1420
Curare, acción, 464

Curling, úlcera de, 1183, 1570
Curveadas, piernas, 1479, 1479f
Cushing, 497
Cushing, enfermedad, 1299
    diabetes, 1299
    fragilidad vascular, 661
    hipertensión, 781
Cushing, reflejo de, 497, 737
Cushing, síndrome de, 185, 945, 1299-1300, 1300f
Cushing, úlcera de, 1182
CV (capacidad vital), 914t
CVF (capacidad vital forzada), 914t, 978
CYP, gen, productos del, 1218

D

D, antígeno, y eritrocitos, 671-672
D, dímero, prueba de, embolia pulmonar, 985
Dacriocistitis, 578
Dactinomicina, cáncer, 192
Dane, partículas, 1221
Daño, teoría del, envejecimiento, 42
Daño a órgano blanco, hipertensión, 776-777, 776r
Daptomicina, 271t
Darbepoyetina α, nefropatía crónica, 1122
DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), 775, 779t
Daunorrubicina, cáncer, 192
Debajo del nivel, 471
Débiles, ácidos, 1063
Debilidad
  cáncer, 184
  distrofia muscular, 463
  esclerosis lateral amiotrófica, 476
  Insuficiencia cardíaca, 877
  irritación de la raíz nerviosa, 469f
  miastenia grave, 465
  párpado, 577
  síndrome de Guillain-Barré, 467
  trastornos de la vía motora, 460
Decibeles, medición del nivel de audición, 623
Decongestionantes
  resfriado común, 930
  rinitis alérgica, 344
  rinosinusitis, 931
Decorticación, postura de, 499, 500f
Decúbito, úlceras por, 1571
Dedo(s)
  artritis reumatoide, 1521, 1502f, 1503, 1503f
  deformidades, 140, 141f, 1481
  enfermedad o fenómeno de Raynaud, 756
Dedos, uñas de los, 1534. *Véase también* Uña(s)
Defecación, 1160-1161, 1160f

Defensa muscular en dolor, 438
Defensinas, 283, 313
Deferente, conducto, 1335f-1337f, 1336
Defervescencia, 221-223
Deficiente, absorción
adultos mayores, 48
carbohidratos, 1073
Deformidades, fracturas, 1452, 1452f
Degenerados, códigos genéticos, 121
Degenerativa, enfermedad articular. *Véase* Osteoartritis, síndrome
Deglución
fisiología, 1156, 1158, 1159f
laringe, 901
Deglución, centro de la, 1156
Degranulación, exceso de tejido de, 323
7-dehidrocolesterol, 1047
Dehiscencia, heridas, 325
Delgado, intestino. *Véase también* Duodeno
absorción, 1166-1169, 1166f-1168f, 1167t, 1182
deficiente, 1199, 1200t
anatomía, 1152
adultos mayores, 48
enfermedad inflamatoria, 1198-1199
estructura, 1192f
función, 1152
inervación, 1157
motilidad, 1157, 1159-1160, 1160f
obstrucción, 1196-1198, 1197f, 1198f
secreciones, 1154-1155
Delirantes, ideas, esquizofrenia, 554
Delírium
adultos mayores, 56-57
demencia, frente a 56, 57
Delta(δ)
células, páncreas, 1305, 1305f
gránulos, plaquetarios, 649
receptores, opioides, 441
Demeclocycline, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1033

Demencia
adultos mayores, 55-56
cuerpos de Lewy, 568
demencia
frontotemporal, 566
vascular, 566
diagnóstico, 563
dolor, 449
enfermedad
de Alzheimer
diagnóstico y tratamiento, 565-566
fisiopatología, 563-565, 564f
manifestaciones clínicas, 565
de Creutzfeldt-Jakob, 566-567
de Huntington (EH), 567-568, 567f
de Parkinson (EP), 568, 1282
hipertensión, 776
relacionada con VIH, 370
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 567, 567f
Dendritas, 97, 383, 383f, 388
Dendríticas, células, 284, 294, 1530
Denis Browne, férula de, pie equinovaro, 1484
Dennie-Morgan, pliegues de, 1556
Denso, tejido conectivo, 94
Densos
cuerpos, músculo liso, 96, 96f
gránulos, plaquetarios, 649
Depresión
adultos mayores, 53-55
dolor crónico, 436-437
enfermedad crónica, 240
Insuficiencia cardíaca, 894r
síndrome fatiga de crónica, 242
Derecha, insuficiencia cardíaca, 871
Derivaciones (cortocircuito)
circulación pulmonar, 918
derecha a izquierda, 833
izquierda a derecha, 833
portosistémica, 1230-1231, 1231f

Dermatitis
alérgica por contacto, 348-349, 1555-1556, 1555f
atópica, 1556-1557, 1556f
contacto, 1555-1556, 1555f
estasis, insuficiencia venosa, 762
irritante por contacto, 1555-1556
Dermatofítide, reacción, 1546
Dermatofitos, 261
Dermatofotosis, 1543, 1544f, 1545
Dermatomiositis, 1509
Dermátomos, 424, 424f, 425f
herpes zóster, 1549
lesión de la médula espinal, 486
valoración, 429
Dérmicos
dendrocitos, 1532
nevos, 1574
Dermis
células inmunes, 1532
inervación, 1532
papilar, 1531
reticular, 1531-1532
vasos sanguíneos, 1532
Dermoide, quiste, ovárico, 1397
Derrame(s), 1026
cáncer, 183
otitis media, 619
pericárdico, 795-796, 795f
pleural, 906, 963-964
Desaminación, aminoácidos, 1213, 1213f
Desarrollo, displasia de la cadera, 1482-1484, 1482f
Desarrollo genético, teorías, del envejecimiento, 42-43
Desbridación
infecciones, 273
mordeduras, 325
Descansar y digerir, respuesta, 413
Descendente, regulación, de receptores, 74, 1268
Descenso nocturno de la presión arterial (patrón de presión arterial), 772
Descerebración, postura de, 500f

Descompensación
Insuficiencia cardíaca, 876
obstrucción del tracto urinario, 1138
Descongestión peniana, 1349
Descuido infantil, 30
Desencadenante(s)
asma, 969
trastorno autoinmune, 355
Desencadenantes, puntos, 443
Desensibilización, asma alérgica, 972
Desequilibrio, 631t
Desfase, horario (*jet lag*), 533
Desfibrilación
fibrilación ventricular, 858
Insuficiencia cardíaca, 863
miocardiopatía hipertrófica, 816
Desgarros
ocular, 577-578
síndrome de Mallory-Weiss, 1174
Desgaste de envejecimiento, teoría de, 42
Deshidratación
diarrea, 1195
hipernatremia, 1039
nefropatía crónica, 1120
sed, 1030
tratamiento, 1040
Deshidroepiandrosterona (DHEA), 1294
Desierto, artritis del, y protuberancia del desierto (coccidioidomicosis), 943
Desinhibida, vejiga neurógena, 1140
Deslizamiento de la cabeza del fémur, 1485
Desmielinización, 466
hipertensión, 776
segmentaria, 466
toxicidad por plomo, 109
Desmopresina, acetato de
diabetes insípida, 1033
hipotensión ortostática, 789
Desmosomas, queratinocitos, 1528
Desnervación, atrofia de, 103, 461

Desnutrición, 1256-1260, 1258f
adaptación, 211
atrofia, 103
cicatrización de heridas, 324
diagnóstico, 1258
disfunción fagocítica, 340
en enfermedad, 1257-1258
enfermedad de Crohn, 1188
hipofosfatemia, 1054, 1055t
Insuficiencia cardíaca, 877
lactantes, 16
lesión celular, 110
proteínica-calórica, 1257, 1258f
trastornos de la alimentación, 1256-1260
tratamiento, 1258
Desorganización, *shock* de, 887-889
Desoxirribonucleasa, fibrosis quística, 978-980
Desoxirribosa, ADN, 119, 119f
Despertar, 490
Despertares confusionales, 541
Despigmentación, tratamiento de, vitiligo, 1542
Desplazado, disco, 468, 468f
Despolarización, 84
músculo cardíaco, 847
neuronas, 387-388, 387f
reentrada, 848
umbral de, 848
Desuso, atrofia por, 102-103, 461
Desviación estándar, crecimiento y desarrollo, 13
Detemir, insulina, 1321, 1322t
Detrusor, músculo, vesical
acción farmacológica, 1136t
adultos mayores, 1145
arreflexia, 1140
disfunción, 51
función, 1133
hiperactividad, 1144
receptores adrenérgicos, 1135
Dexametasona, insuficiencia suprarrenal, 1299

DHEA (dehidroepiandrosterona), 1294
Diabetes Control and Complications Trial, 1326
Diabetes insípida, 1032-1033
Diabetes mellitus
  aterosclerosis, 747
  autoinmune latente, 1310
  cetoacidosis, 1074, 1323-1324, 1323f
  clasificación, 1309-1313, 1309r, 1310r, 1311f
  complicaciones
    agudas, 1323-1325, 1323f
    crónicas, 1326-1330, 1326f, 1327r, 1329f
  crecimiento en niños, 1023, 1280
  diagnóstico, 1314-1316, 1315t
  disfunción de fagocitos, 340
  disfunción vesical, 1141
  efecto de Somogyi, 1325-1326
  fenómeno del amanecer, 1325
  gestacional, 1309r, 1313-1314, 1314t
  hepatopatía grasa no alcohólica, 1227
  hipercolesterolemia, 745
  hipertensión, 773, 777, 1312, 1317
  juvenil de inicio en la madurez 1309r
  manejo
    análogos de la amilina, 1321
    antidiabéticos, 1317-1321, 1318f, 1319t, 1320f, 1322t
    dieta, 1316-1317
    ejercicio, 1317
    insulina, 1321, 1322t
    metas, 1316
    regímenes intensivos, 1321-1322
    trasplante pancreático, 1323
  manifestaciones, 1314
  materna
    hipoglucemia infantil, 22
    sobrecrecimiento fetal, 16
  mecanismos contrarreguladores, 1325-1326
  microalbuminuria, 1119
  nefropatía, 780, 1327-1328
  resistencia a la insulina, 1312-1313, 1312r

retinopatía, 597-599, 598f
secundaria, 1309r, 1313
tipo 1 A (juvenil mediada inmunitariamente)
complicaciones, 1323-1330
manejo, 1316-1317, 1321-1322, 1322t
manifestaciones, 1322t
tipo 1B (idiopática), 1309r, 1310
tipo 2
complicaciones, 1323-1330
fisiopatología, 1308, 1318f
manejo, 1316-1321, 1318f, 1319t, 1320f
manifestaciones, 1314
Diáfisis, 1433, 1434f
Diafragma
hiato, 1152
pélvico, 1400, 1402
respiratorio, 906
Diagnostic Classificación of Sleep and Arousal Disorders, 531
Diagnóstico (de la enfermedad), 5-6, 6f
Diálisis
necrosis tubular aguda, 1117
nefropatía crónica, 1125-1126
hemodiálisis, 1125, 1125f
niños, 1128
peritoneal, 1125-1126, 1125f
Diana, lesiones en, erupciones farmacológicas, 1559
Diapasones, evaluación de la audición, 625
DIAPPERS, acrónimo, incontinencia urinaria, 1146
Diario de sueño, 531
Diarios, valores (VD), 1248
Diarrea
aguda, 1193-1194
cirrosis, 1215
colitis
por *Clostridium difficile*, 1191
ulcerosa, 1188
diabetes mellitus, 1327
enfermedad
de Crohn, 1186

diarreica aguda en niños, 1195
hipernatremia, 1039
infección por VIH, 370, 372
inflamatoria frente a no inflamatoria, 1194
osmótica, 1194
pérdida de bicarbonato, 1075
secretoria, 1194
síndrome de intestino irritable, 1184
tratamiento de reposición oral, 1195
Diastólica
Insuficiencia cardíaca, 893
presión arterial, 767, 767f, 771, 773, 774t, 785, 785t
Diazepam, parasomnias, 539
Dicrótica, muesca, trazo de presión aórtica, 767, 767f
Diencéfalo, 404f, 406-407, 490t
Dientes
adolescentes, 34
cuidado, 31
deterioro, infancia media a tardía, 31-32
pérdida, 48
permanentes, 31
Dieta. *Véase también* Alimentos; Nutrición
cáncer
pancreático, 1239
próstata, 1360
cefalea migrañosa, 445
cetógena 1251
colitis ulcerosa, 1189
desarrollo de cáncer colorrectal desarrollo, 1202
después de síndromes coronarios agudos, 812
diabetes mellitus, 1316-1317
diarrea, 1195
efecto térmico, 1247
enfermedad Crohn, 1188
fenilcetonuria, 142
hipercolesterolemia, 746
ingesta de agua, 1029
ingesta de referencia, de la, 1247-1248
insuficiente de potasio, 1043-1044

isquemia de miocardio, 813
Insuficiencia, 680
nefropatía crónica, 1127
osteomalacia, 1493
pancreatitis, 1238
pérdida de peso, 1251
recomendaciones de sal, 774
requerimientos recomendados, 1247-1248
sustancias carcinógenas, 181
Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), 775, 779t
Dietilstilbestrol, efectos carcinógenos, 181, 1385
Difenoxilato, diarrea, 1195
Dificultad respiratoria, síndrome de
aguda/adulto, 989-991, 989r, 989f
displasia broncopulmonar, 952
epiglotitis, 954
lactante, 24, 911, 951-952
shock, 890
Difosfato de adenosina (ADP)
agregación plaquetaria, 650
ejercicio, 236
formación, 77, 77f
2,3-difosfoglicerato, 669, 920
Difteria, toxina, 265
Difusión, 81, 81f
alvéolos, 919, 959-962
capacidad de, 919
diálisis peritoneal, 1125-1126, 1125f
electrolitos, 1021
facilitada, 81f, 82
hemodiálisis, 1125, 1125f
potencial de, 84
DiGeorge, síndrome de, 335
Digestión
carbohidratos, 1166-1167, 1167f, 1167t
grasas, 1167, 1168f
proteínas, 1168
Digitalis
arritmias, 855-857

Insuficiencia cardíaca, 880
toxicidad, 1045
Dihidroergotamina, cefalea migrañosa, 446
Dihidropiridina, receptor, 869
Dihidrotestosterona
acciones, 1339
feto, 1335
hiperplasia prostática benigna, 1358
vitiligo, 1552
Diltiazem, arritmias, 862
Dinámico, neuronas de rango amplio, 433
Dinorfinas, 435
Dióxido de carbono
disuelto, 923
exceso, 1079
medición, 1065
narcosis, 992
presión parcial, 919, 992
quimiorreceptores, 925
regulación del flujo sanguíneo cerebral, 507
transporte, 923-924, 1064
Diparesia, 460
Dipeptidil peptidasa-4, inhibidores de la enzima, diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
Dipiridamol, prueba de esfuerzo, 801
Diplejia, 460
Diplococcos, 258
Diploides, células, 162
Directa
prueba de anticuerpo fluorescente, infecciones por *Chlamydia*, 1425
prueba de antiglobulina, 678
Directrices, práctica basada en la evidencia, 9-10
Dirigida, terapia para cáncer, 194-195
Disacáridos, digestión y absorción, 1166-1167
Disartria
accidente cerebrovascular, 513
cerebelosa, 471
esclerosis lateral amiotrófica, 476
Discapacidad, adultos mayores, 50

Discinesia, 472t
Discos, intervertebrales, hernia, 468-469, 468f, 469f
Discriminativa, vía, sistema somatosensorial, 425, 426f
Disdiadococinesia, 460
Disecantes, aneurismas, 758-759
Diseminada, coagulación intravascular, 661-663, 662f, 663r, 890-891
Disestesia, 442
Disfagia
  cerebelosa, 471
  esclerosis lateral amiotrófica, 476
  esófago, 1173
Disfonía, esclerosis lateral amiotrófica, 476
Disfuncional, sangrado, ciclo menstrual, 1403
Disincronía, ritmos cardíacos, 875
Dismenorrea, 1368, 1404-1405
Dismetría, 460, 471
Disnea, 926-927
  acidosis metabólica, 1075
  asma, 971
  atelectasias, 968
  cáncer pulmonar, 947
  cardiopatía congénita, 834
  derrame pleural, 964
  edema pulmonar, 877
  embolia pulmonar, 31
  EPOC, 976
  Insuficiencia cardíaca, 870
  miocardiopatía hipertrófica, 815
  neumopatía intersticial, 981
  neumotórax, 966
  paroxística nocturna, 876
«Disneicos acianóticos», EPOC, 975
Disociación
  constante de, ácidos y bases, 1063
  electrolitos, 1020
Disociada, personalidad, 553
Disopiramida, arritmias, 862
Dispareunia
  endometriosis, 1389

vulvodinia, 1384
Displasia
cérvix, 1386, 1387
renal, 1084
Displásico, nevo, 1574
Disreflexia autónoma en la lesión de médula espinal, 484, 485f, 1145
Distal, polineuropatía simétrica, diabetes mellitus, 1326-1327, 1327r
Distensibilidad
pulmonar, 910-911
vasos sanguíneos, 499, 718-719
Distensión
articulaciones, 1445-1446
concepto, 202
Distensiones, articulaciones, 1446, 1446f
Distimia, 557
Distonía, 461, 472t
distrofia, muscular, 462-463, 462f
Distrófica, calcificación, 105, 106f
Distrofina, 462
Diuresis
presión, 771
reposo en cama, 244
Diuréticos
acción, 1013-1014, 1013f
alcalosis metabólica por, 1077
ascitis, 1230
diabetes insípida, 1033
edema, 1025
enfermedad de Ménière, 632
exceso de volumen, 1037
hipercalcemia, 1053
hipertensión, 778
incontinencia urinaria por, 1143
Insuficiencia cardíaca, 879
pérdidas de potasio por, 1044
síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1033
Diverticular, enfermedad, 1192-1193, 1192f
Diverticulitis, 1192
Divertículos

colon, 48
colónicos, 1192, 1192f
vejiga, 1138
División
mórula, 14, 14f
replicación, 364f, 366
Diyodotirosina, síntesis de hormona tiroidea, 1286f, 1287
Doble hélice, estructura, de ADN, 119f, 120
Dobutamina
prueba de esfuerzo, 801
shock cardiógeno, 884
shock séptico, 889
Docetaxel, cáncer, 193
Döderlein bacilos, 1367
Dofetilida, arritmias, 862
Dolor, 430-444
agudo, 436, 436t
adultos mayores, 449-450
articulación temporomandibular, 448
centros cerebrales, 433, 434f
crónico, 436-437, 436t
cutáneos, 437
enfermedad por úlcera péptica, 1181
grasas, 432
irritación de raíz nerviosa, 469f
manejo, 439-442
mecanismos, 431-435, 432f, 434f
miembro fantasma, 444
neuralgia, 443-444
neuropática, 443
nociceptivo, 431
onda lenta, 432
percepción, 430
receptores, 432-433
recién nacidos, 448-449
referido, 437-438, 438f
somático profundo, 437
teorías, 431
térmico, 428-429

tipos, 435-438, 436t, 437f, 438f
tolerancia, 435
umbral, 435
valoración, 438, 448
vías, 431-435, 432f, 434f
visceral, 437
vulvar, 1384
Dolor regional complejo, síndrome, 1459
Dominante, rasgo, 132
Donepezilo, enfermedad de Alzheimer, 55
Donovan, cuerpos de, granuloma inguinal, 1421
Dopamina
acciones, 417
Insuficiencia, enfermedad de Parkinson, 473-476
regulación
circulatoria, 737
flujo sanguíneo renal, 1008
Dopamina, agonistas de, síndrome de piernas inquietas, 536
Doppler, ecocardiografía, 801, 827
«Dos golpes», hipótesis de los, en la carcinogenia, 176, 176f
Dowager, giba de, osteoporosis, 1491
Down, síndrome de (trisomía 21), 147-148, 147f
defectos
cardíacos, 837
de protección endocárdica, 837
diagnóstico prenatal, 156-157
leucemia, 701
Doxiciclina, 271t
gonorrea, 1427
granuloma inguinal, 1421
infecciones por chlamydia, 1425
Doxorrubicina
cáncer, 197
miocardiopatía por, 819, 819r
Drepanocitosis, 675-677, 675f, 676f
Dressler, síndrome de, 810
Drusen, 600
DTIP (derivación transyugular intrahepática portosistémica), 1230, 1231
Dubos, René, adaptación, 209

Dubowitz, método de, valoración de edad gestacional, 17
Duchenne, distrofia muscular de, 462, 462f
Ductales, trastornos, mama, 1407
Ductus reuniens, 628f, 629
Duela, gusanos, 261
Duke, criterios de, endocarditis, 821
Duloxetina, 1144
Duodeno, anatomía, 1152, 1152f
Duplicación, tiempo de, tumores, 173
Dural, cisterna raquídea, 401
Durales, senos venosos, 507
Duramadre, 409f, 413

E

Eaton-Lambert, síndrome de, cáncer, 186
Eccema
  alérgico por contacto, 1555-1556, 1555f
  atópico, 1556-1557, 1556f
  numular, 1557
Eclampsia, 782-784
Ecocardiografía
  cardiopatía reumática, 823
  defectos cardíacos fetales, 834
  derrame pericárdico, 796
  endocarditis, 821
  estenosis de la válvula aórtica, 828
  Insuficiencia
    cardíaca, 878
    válvula mitral, 826
  miocardiopatía hipertrófica, 816
  valoración de la perfusión miocárdica, 801-802
  valvulopatía, 824
Ecografía
  accidente cerebrovascular, 513
  adenomiosis, 1391
  cálculos renales, 1092
  cáncer
    ovárico, 1399
    pancreático, 1240
    próstata, 1361
  colecistitis, 1237
  diagnóstico prenatal, 155-156
  displasia de la cadera, 1482
  embarazo ectópico, 1395
  enfermedades de la vesícula biliar, 17
  estudio vesical, 1136
  glándula tiroides, 1274
  hígado, 1217
  hiperplasia prostática, 1360
  nefropatía poliquística, 1087

trastornos
renales, 1017, 1084
tracto urinario, 1017
trombosis venosa profunda, 984
Ecrinas, glándulas sudoríparas, 92, 1533
Ectima, 1547
Ectodermo, 88, 90f, 392, 392f
Ectoparásitos, 261
Ectópico
embarazo, 1395-1396, 1395f
endometrio, 1389-1391, 1390f
marcapaso, 852
riñón, 1084
Ectropión, 576, 577
Edema
anafilaxis, 343
calor, 219
cardiopatía pulmonar, 988
cerebral, 500-501, 518
citotóxico, 501
exceso de volumen, 1036, 1037
fóvea, 1025, 1026f
hereditario angioneurótico, 338
hiponatremia, 1037
hipotiroidismo, 1291
inflamación, 311
Insuficiencia
cardíaca, 877
venosa, 762
lesión de la médula espinal, 486
preeclampsia, 784
realimentación, 1258
vasógeno, 501
Edinger-Westphal, núcleo de, 584
Edrofonio, prueba de, miastenia grave, 465
EEQA (escisión electroquirúrgica con asa), de zona de transformación, 1388
EER (equivalente energético en reposo), 1247
Efavirenz, infección por VIH, 377, 444
Efectivo, volumen circulatorio, 1030

Efector (es), transducción de señales, 75, 75f
Efectoras, células, 291
Eferente (motora), neurona, 97, 383, 383f, 385, 385f, 394-396, 395f, 397t-398t
Eicosanoides, inflamación, 314, 314f, 315
EIP (enfermedad inflamatoria pélvica), 1394, 1394f, 1423
Eisenmenger, síndrome de, 837
Ejercicio
  acidosis láctica, 1073
  adultos mayores, 236
  aeróbico, 231
  ambientes cálidos, 224
  artritis reumatoide, 1504
  asma inducida por, 969-970
  beneficios, 232, 233
  cambios de potasio, 1042
  diabetes mellitus, 1317
  efecto térmico, 1247
  enfermedad de Alzheimer, 56
  EPOC, 977
  equivalentes metabólicos, 237
  espondilitis anquilosante, 1511
  excesivo, en bulimia nervosa, 1259
  función inmune, 236
  hemostasia, 236
  hipertensión, 777, 779t
  intensidad, 231
  intolerancia, en insuficiencia cardíaca, 879
  isométrico, 231
  Kegel, para incontinencia por esfuerzo, 1402
  obesidad, 1259
  osteoartritis, 1517
  osteoporosis, 1492
  producción de calor, 219
  respuestas
    cardiopulmonares, 232-233
    gastrointestinales, 235-236
    metabólicas, 246
    neuromusculares, 233-234

psicológicas, 232-236
térmicas, 234-235
shock de calor, 225
síndromes coronarios agudos, 811
tipos, 231-232
tolerancia, 237-238
urticaria, 1558
Ejercicio, prueba de estrés por, 861
isquemia de miocardio, 813
perfusión miocárdica, 801
ELA (esclerosis lateral amiotrófica), 111, 476
Elastasa, enfisema, 973, 974f
Elasticidad de moco, 1375
Elástico, cartílago, 1437
Elastina, 98, 910
Eléctrica, lesión, 107, 107f, 1568
Eléctricas, sinapsis, 388
Eléctrico, potencial, 83-84
Electrocardiografía
alta resolución, 801
ciclo cardíaco, 725
evaluación, 531
isquemia de miocardio, 812-813
largo plazo (vigilancia Holter), 861
miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica, 816
pericarditis, 794
promedio de señales, 801, 860
síndromes coronarios agudos, 804
valoración de perfusión miocárdica, 801
Electroconvulsivo, tratamiento (TEC)
depresión, 55
trastornos del estado de ánimo, 558-559
Electroencefalografía
determinación de muerte, 493
evaluación de la audición, 625
evaluación del sueño, 526-527, 527f, 527t, 531
Electrofisiológica, prueba, arritmias, 861
Electrolito(s)
desequilibrio, en nefropatía crónica, 1120

dieta, de la, para nefropatía crónica, 1127
difusión, 1020-1021
disociación, 1020
líquidos corporales, 1020, 1020t
osmosis, 1020-1021
unidades, 1021
Electromiografía
biorretroalimentación, para estrés, 214
esfínter, 1137
evaluación del sueño, 531
Electrones, cadena de transporte de, 80f
Electronistagmografía, 633
Electrooculografía, evaluación del sueño, 531
Electroquímicos, gradientes, 81
Elemental, cuerpo, chlamydias, 260, 1424
Elevadores, músculos del párpado, 575, 576f
ELISA (ensayo de inmunosorbencia ligado a enzimas), para VIH, 374, 375r
Emaciación, síndrome de, 1257
cáncer, 183
infección por VIH, 372
Emaciación crónica, enfermedad de, 254
Embarazo
adolescentes, 35-36
anemia, 681
cambios en mamas, 1380
condiciones durante, crecimiento fetal, 16
diabetes mellitus, 1313-1314, 1314t
ectópico, 1395-1396, 1395f
fármacos teratógenos, 151, 152r, 152f, 153
hipercoagulabilidad, 657
hipertensión, 782-784, 783t
infección por VIH, 376-377
melasma, 1542
miocardiopatía, 818
requerimientos
ácido fólico, 681
calóricos, 1248
síndrome antifosfolipídico, 657
transferencia de inmunidad, 302

valoración de edad gestacional, 17
Embarazo, proteína A plasmática relacionada con, 147
Embolismo
endocarditis, 820
oclusión arterial aguda, 754
pulmonar, 763, 984-986
shock cardiógeno, 509
Embolismo graso, síndrome (SEG), 1459-1460
Embolización, arteria uterina, leiomioma, 1393
Embrión, transferencia, en TRA, 1412
Embrionarias, células madre, 165
Embrionario
carcinoma, testículos, 1355
período, 14, 949
Embrionario, desarrollo, 14-15
apoptosis, 113
cardíaco, 830-831, 830f, 831f
mediadores genéticos, 126
ósea, 1473
ovario, 1372
período vulnerable, 151, 151f
pulmón, 948-950
riñón, 1084
sistema
inmune, 303
linfático, 303
nervioso, 392-393, 392f
reproductor, 1334-1335
reproductor masculino, 1334-1335
sitios de dolor referido, 437-438, 438f
tejido, 93
vísceras, 392
Embrionarios, tumores, 195-196
Emoción
atrapamiento de aire, 925
compresión de la vía respiratoria, 925
disnea, 925
Emocionales, factores, en asma, 970
Emolientes, tratamiento para xerosis, 1539

Empalme, transcripción, 123
Emulsificación, 1167
Enanismo, 1282
Encefalinas, 435
Encefalitis, 516
Encefalopatía
  bovina espongiforme, 254
  hepática, 1232-1233
  hipertensiva, 782
  toxicidad por plomo, 109
  urémica, 1123
Endémicas, enfermedades, 262
Endocárdica, protección, 830, 830f, 836f, 837
Endocardio, 720-721, 857, 863
Endocarditis
  cáncer, 185
  infecciosa, 819-821, 820f
  profilaxis, 834
Endocervical, canal, 1368, 1388
Endocitosis, 82, 743
Endocrina, señalización, 73, 74f
Endocrino, sistema
    clasificación, 1278
    disfunción, atrofia, 115
    efectos del reposo en cama, 246-247
    hiperfunción, 1274, 1278
    hipofunción, 1274, 1278
    hormonas. *Véase* Hormona(s); *hormonas específicas*
    imagen, 1274
    pruebas diagnósticas, 1272-1274
Endodermo, 88, 89f, 392, 392f
Endógena, analgesia, 435
Endógenos
  neuromediadores, 420
  pirógenos, 221
Endolinfa, 620, 621f, 628f, 629, 629f, 633
Endometrial, ciclo, 1375
Endometrio
  ablación, hemorragia disfuncional, 1403

biopsia, 1392, 1404
cambios, ciclo menstrual, 1375
efectos del tratamiento hormonal, 1376
estructura, 1375
Endometrioma, ovárico, 1397
Endometriosis, 965, 1389-1391, 1390f
Endometritis, 1389
Endomisio, 94, 95f
Endoneuro, 385f, 386, 465
Endonucleasas, 121
Endoplásmico, retículo, 65f, 67, 67f
Endoprótesis
coronaria, 809, 809f
ureteral, 1363
Endorfinas, 435
Endoscópica retrógrada, colangiopancreatografía
cáncer pancreático, 1240
coledocolitiasis, 1237
Endostio, 1433, 1435
Endotelinas, 731
disfunción, 741
flujo sanguíneo renal, 1008
funciones, 741
hipertensión pulmonar, 987
Insuficiencia cardíaca, 875
lesión, aterosclerosis, 741
regulación del flujo sanguíneo coronario, 798
Endotelio, factor de relajación derivado del, regulación del flujo sanguíneo coronario, 798
Endotelio y células endoteliales, 91
capilares, 730
función vasoactiva, 731
inflamación, 307
tumores, 172, 173f
Endotoxinas, 266
coagulación intravascular diseminada, 663
septicemia neonatal, 26
Energético, metabolismo, 77-80
Energía

actual, 1245
almacenamiento, 1245-1246, 1245f
calorías, 1245
gasto, 1246-1247
requerimientos, 1248-1249, 1250t
ENET (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea), dolor, 440
Enfermedad
caso, 7
curso clínico, 6
diagnóstico, 5-6, 6f
etiología, 3-4, 4f
manifestaciones, 4-5
morfología, 4, 5f
patogénesis, 4
presentación (sintomatología), 263
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
acidosis respiratoria, 1078-1079
bronquitis crónica, 975
características clínicas, 975-976, 976f
diagnóstico, 976-977
enfisema, 973-974, 974f, 975f
epidemiología, 973
formas combinadas, 977
patogénesis, 973-975, 974f, 975f
tratamiento, 977
Enfisema
centriacinar, 974
elastasa, 973, 974f
Insuficiencia α1-antitripsina, 973-974, 974f
neumotórax, 965
panacinar, 973, 974f
Enfriamiento
fiebre, 223
shock de calor, 225
Enrojecimiento, inflamación, 307
Ensanchamiento nasal, trastornos respiratorios, 951
Entamoeba histolytica, infecciones, 1191-1192
Entecavir, hepatitis viral, 1224
Entérico, sistema nervioso, 416-417, 1155-1156

Enterobacter, neumonía, 936
Enterocitos, 1166
Enterocolitis
infecciosa, 1190-1192
necrosante, 25-26, 26f
Enterohepática, circulación, 1214
Enteropatía, sensible al gluten, 1199
Enteropática, artritis, 1512
Enterotoxinas, 265t, 266
Entrada, inhibidores de, infección por VIH, 375, 376
Entrenados, músculos, 234
Entrenamiento para ir al baño, 1135
Entropión, 576, 577
Envejecimiento. *Véase también* Adultos mayores
adaptación, 210
cambios
fisiológicos, 43-49
del sueño, 541
sistema reproductor masculino, 1343-1344
celular, 115
cognitivo normal, 562-563
eliminación urinaria, 1145
frecuencia cardíaca máxima, 237
hipertensión, 774, 786
índice metabólico basal, 1248
presión arterial, 774, 786
problemas funcionales, 49-57
respuesta inmune, 304
teorías, 42-43
Enzimas, ensayo de inmnosorbencia ligado a
Chlamydia, 1425
VIH, 374, 375f
Enzimas, receptores ligados a, 75
Eosinófilos, 641t, 689, 689f, 690
inflamación, 310-311
Ependimarias, células, 97, 384-386, 385f
Ependimoma, 517
Epicardio, 719, 797f, 798
Epidemia, 262

Epidémica, queratoconjuntivitis, viral, 580
Epidemiología, 7-8, 262
Epidermis, 1558-1559
  piel
    células, 1528
      de Langerhans, 1530, 1530f
      de Merkel, 1529
    función, 1528
    melanina, 1528
    melanocitos, 1529, 1529f
    queratina, 1528
    queratinocitos
      conexinas, 1529
      desmosomas, 1528
      estrato córneo, 1528
      estrato espinoso, 1528
      estrato germinativo/capa basal, 1528
      estrato granuloso, 1528
      estrato lúcido, 1528
      queratinización, 1528
      tonofilamentos, 1528
      uniones adherentes, 1529
      uniones intercelular, 1529
    sebo, 1528
Epidermofito, 1543
Epididimitis, 1354
Epidídimo, 1335f, 1336, 1336f
Epidural, hematoma, 504
Epífisis, 1433, 1473, 1474f
Epigenéticos, mecanismos, cáncer, 176
Epiglotis, 901
Epiglotitis, 953, 954
Epimisio, 94, 95f
Epinefrina
  acciones, 417, 418f, 419
  almacenamiento, 418
  anafilaxis, 343, 888
  crup, 955
  feocromocitoma, 781

Insuficiencia cardíaca, 869
neumonía, 955
regulación
glucosa, 1307-1308
temperatura, 218t, 219
respuesta al estrés, 206t, 209
síntesis, 418
Epineural, vaina, 385f, 386
Epineuro, 465
Epiplón, 1154, 1154f
mayor, 1154
Epirrubicina, cáncer, 192
Epispadias, 1346-1347
Epistasis, 131
Epitelial, factor de crecimiento, reparación de tejidos, 320
Epitelial/epitelio/células epiteliales, tejido
capas, en glomérulos, 1002, 1002f
cilíndrico, 91
cúbico, 91
displasia, 104
estratificado, 91-92
estructura, 89-90, 90f
función de barrera, 282-283, 283f
glandular, 92
metaplasia, 104
pared gastrointestinal, 1165
seudostratificado, 92
simple, 91
superficies, 88-89
transicional, 92
tumores, 166
ováricos, 1398-1400, 1398f
uniones celulares y adhesión, 90-91
vías respiratorias, 989f, 991
vulvar, trastornos, 1384-1385
Epitelialización, 321, 323, 325
Epitelioides, células, 317
Epítopos, 290, 290f
Eponiquio, 1534

Epstein-Barr, virus
efectos oncógenos, 182
linfoma de Burkitt, 697
mononucleosis infecciosa, 696
Equilibrada, translocación, de cromosomas, 145, 146f
Equilibrio, potencial de, 84
Equinocandinas, 272
Equinovaro, pie, 1484, 1484f
Erb, parálisis de, 24, 24f
Erección, fisiología, 1343, 1343f
Eréctil, disfunción, 1344
diabetes mellitus, 1327
enfermedad de Peyronie, 1348
lesión de la médula espinal, 485
nefropatía crónica, 1124
Ergocalciferol, 1013
Ergometría, 236
en banda continua, 236
Erikson, tareas del desarrollo
lactantes, 21
niños, 29
Eritema
marginal, cardiopatía reumática, 822
multiforme menor, 1558-1559
Eritematotelangiectásica, rosácea, 1554-1555
Eritocito(s), 640, 641t, 665-706
adultos mayores, 665
anisocitosis, 679
antígenos
grupos sanguíneos ABO, 671
tipos Rh, 671-672
cambios relacionados con la edad, 683t
destrución, 668-669, 670
estructura, 665-666, 665f, 667f
exceso, policitemia, 682-683
función, 666
maduración, 645f
membrana, 665-666, 666f, 667f
metabolismo, 668, 1055

poiquilocitosis, 679
producción, 667-668
pruebas, 646-647
recién nacidos, 683-685
recuento, 669-670, 670t
valores normales, 641t, 684t
Eritroblasto(s), 667
Eritroblastosis fetal, 684-685
Eritrocítica, prueba de eritroporfirina, para plomo, 110
Eritrodérmica, psoriasis, 1561
Eritropoyesis, 667
Eritropoyetina, 1012-1013
función, 645
Insuficiencia, anemia, 682, 1122
nefropatía crónica, 1122
Eritrosedimentación, velocidad de, 646
Escabiasis, 1562-1563
Escala
de esfuerzo percibido (EEP) de Borg, 237
de depresión geriátrica, 54
media, 620-621, 621f
Escalofríos, gripe, 932
Escápula, 1447
Escara, 1570
Escherichia coli, 258
O157:H7, en colitis, 1191
prostatitis, 1357, 1358
septicemia neonatal, 26
Escisión amplia con asa de la zona de transformación, 1388
Escleral, indentación, 600
Escleroderma, 1508-1509. *Véase también* Sistémica, esclerosis
Escleroterapia
derrame pleural, 963
venas varicosas, 762
Esclerótica, 576f, 581, 581f
Escolásticas, teorías, de envejecimiento, 42
Escoliosis, 463, 1486-1489
Escotoma, 604
Escotópica, visión, 594

Escroto
acumulaciones de líquido, 1352-1353, 1353f
anatomía, 1335-1336, 1335f, 1336f
cáncer, 1355
hernia, 1352, 1353
inflamación, 1354-1355
E-selectina, inflamación, 312
Esfenoidales, senos, estructura, 931
Esferocitosis, 675
Esfigmomanómetro, medición de la presión arterial, 772
Esfínter del detrusor, disinergia, 1134, 1140
Esfínter(es)
anal, 1160, 1160f
colon, 1193
electromiografía, 1137
esofágico, 1152
vesical, 1133-1135, 1133f, 1136t
vesícula biliar, 1210f, 1212
Esfinterotomía, vejiga neurogénica, 1140
Esfuerzo
disnea por, insuficiencia cardíaca, 894
incontinencia por, 51, 1142-1143, 1142f
miocardiopatía por, 818
Esofágica, atresia (AE), 1173, 1173f
Esofágicas, varices, 1230, 1231f
Esofagitis, infección por VIH, 370
Esófago
adultos mayores, 48
anatomía, 1152
anomalías congénitas, 1173, 1173f
cáncer, 1176-1177
desgarros (síndrome de Mallory-Weiss), 1174
disfagia, 1173
divertículo esofágico, 1174
esfínteres, 1172-1173
funciones, 1172
hernia hiatal, 1174, 1174f
motilidad, 1156, 1158, 1159f
reflujo gastroesofágico. *Véase* Gastroesofágico, reflujo

Esosfagoscopia en enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1175
Esotropia, 608, 609f
Espacial, adición, transmisión sináptica, 388
Espasmo
  muscular, 438
  vesical, 1139
Espasmódico, *crup*, 954
Espasticidad, 457, 460
  accidente cerebrovascular, 512
  esclerosis lateral amiotrófica, 476
  lesión de la médula espinal, 483
  toxina botulínica, 464
Especiales
  neuronas aferentes somáticas, 395, 395f, 397t-398t
  neuronas aferentes viscerales, 395, 395f, 397t-398t
Específica
  actividad, orina, 1015, 1022
  factores de transcripción, 126
Especificidad
  resultados de pruebas diagnósticas, 6
  teoría de, dolor, 431
Específicos, gránulos, en granulocitos, 640
Espectrina, 666, 675
Espermátides, 128, 1339, 1339f
Espermatocele, 1353
Espermatocitos, 1339, 1339f
Espermatogénesis, 1338-1339, 1339f
Espermatogonia, 1339, 1339f
Espermatozoides
  defectos, 1411
  evaluación, 1411-1412
  formación, 1338-1339, 1339f
  inyección intractoplasmática, 1412
Espículas, hueso, 1433
Espina bífida, insuficiencia de ácido fólico, 154
Espinal
  atrofia muscular, 465
  golpeteo, 1204
  nervio accesorio (XI), 398t, 404

shock, 480, 887
Espinillas, 1550
Espinocerebelosa, vía, 399f, 470
Espinorreticular, vía, 433
Espinotalámica, vía, 399f, 425-426, 426f
Espiración
centro de control, 909
forzada, compresión de la vía respiratoria, 910
Espiral
ganglios en, 621f, 622
órgano de Corti, 621f, 622
reentrada de, 853
Espiratoria, volumen de reserva (ERV), 913
Espironolactona, 875
Espiroquetas, 259
Esplácnico (visceral), dolor, 437
Esplácnicos, nervios, 416f
Esplenomegalia
hipertensión portal, 1230
leucemia, 703
mononucleosis infecciosa, 696
Espondiloartropatías (EpA). *Véase* Seronegativas, espondiloartropatías
Espongiforme bovina, encefalopatía, 254
Espontánea, peritonitis bacteriana, 1198, 1230
Espontáneo, neumotórax, 965
Esporangiosporas, 260
Esputo
EPOC, 975
neumonía, 935
Esquelético, músculo, 94-96, 95f, 96f
Esquelético, sistema
adultos mayores, 45
articulaciones
tendones y ligamentos, 1440
tipos, 1440-1443
axial, 1432-1433
cartílago, 1437
control hormonal, formación y metabolismo óseo
calcitonina, 1438

hormona tiroidea, 1437-1438
vitamina D, 1437-1440
estructuras óseas
aporte sanguíneo, 1435, 1435f
médula ósea, 1435
periostio y endostio, 1433, 1435
tipos, 1433
extremidades, 1432-1433
infancia
media a tardía, 31
temprana, 29
tejido óseo
células óseas, 1436-1437
hueso laminar y esponjoso, 1436
Esqueléticos, trastornos
congénita, 1481-1484, 1482f-1484f
crecimiento y desarrollo alteraciones, 1472-1488
metabólicos, 1488-1496
nefropatía crónica, 1121-1122
osteocondrosis, 1484-1486, 1485f
traumáticos, 1444-1460
Esqueleto de las extremidades, 1432
Esquizofrenia
manifestaciones clínicas, 553-555
alucinaciones, 554r
confusión, 554r
síntomas positivos o psicóticos, 555
neurofisiología de síntomas, 555
sistema de clasificación *DSM-IV - TR*, 553
tratamiento, 555-556
Estable, angina, 812, 812f
Estables, células, 319
Estadificación
cáncer de próstata, 1356
insuficiencia cardíaca, 868
linfoma de Hodgkin, 701
tumores, 189, 189r
Estado de ánimo, trastornos
criterios diagnósticos del *DSM-IV - TR*, 556

depresión mayor, 556-557
distimia, 557
neurofisiología de síntomas, 557-558
trastorno bipolar, 557
tratamiento, 558-559
Estado epiléptico, 522
Estado vegetativo persistente, 493
Estados Unidos, IDS de, 1248
Estafilocócica, síndrome de piel escalada, 1547, 1547f
Estándar, desviación, crecimiento y desarrollo, 13
Estandarización, de pruebas de laboratorio, 6
Estapedectomía, 620
Estasis
dermatitis, en insuficiencia venosa, 762
urinaria, 1138
venosa, 985
Estatinas, dislipidemia, 372, 373, 747, 1214
Esteatorrea, 1167
Esteatosis, 1227
Estenosis de válvulas cardíacas, 824, 824f, 825f
aórtica, 825f, 828
mitral, 825-826, 825f
pulmonar, 836f, 837-838
Estereocilios, 629, 629f
Estereognosis, 425
Estereotáctica, radiocirugía, para cáncer, 191
Esternoclavicular, articulación, lesiones, 1447
Esternocleidomastoideo, músculo, en la respiración, 909, 910
Esteroideas, hormonas, 1270
Estertores, edema pulmonar, 894
Estimado, requerimiento promedio, para dieta, 1247
Estimulación, pruebas de, para hormonas, 1274
Estimulación eléctrica, tratamiento, dolor, 440-441
Estimulantes, narcolepsia, 536
Estímulo(s)
analgesia inducida por, 440
discriminación, 427
nociceptivo, 431
osteoartritis, 1514

Estiramiento
ejercicio de, 231
mecanismos de, hipertrofia, 103
receptores de, 926
reflejo de, 402-403, 456-457
Estómago
adultos mayores, 48
anatomía, 1152, 1152f
atonía, 1159
barrera de la mucosa gástrica, 1177-1178
cáncer, 1182-1183
enfermedad por gastritis. *Véase* Gastritis
enfermedad por úlcera péptica. *Véase* Úlcera péptica
secreciones, 1163-1164
síndrome de vaciamiento gástrico, 1159
Estrabismo, 608-610, 609f
acomodativa, 610
estrabismo medial, 607
no paralítico, 608-609
paralítico, 609, 609f
tratamiento, 609-610
Estrangulación, obstrucción intestinal, 1196
Estratificado, epitelio, 89t, 91-92
Estrato
córneo, 1528
espinoso, 1528
germinativo/capa basal, 1528
granuloso, 1528
Estrechas, uniones, 90, 91f, 1529
Estremecimiento
fisiología, 218t, 219, 221, 222f
hipotermia, 227-228
lactantes, 19
Estreñimiento, 1196
adultos mayores, 48
diabetes mellitus, 1327
reposo en cama, 247
Estreptocinasa, 808
Estreptocócicas, infecciones, 258

cardiopatía reumática, 821-823
grupo B, en recién nacidos, 26
impétigo, 1546, 1546f
mastitis, 1407
trastornos autoinmunes relacionados, simulación molecular, 356
Estreptogramina, 271t
Estreptomicina, tuberculosis, 942
Estrés, 202-215
adaptación, 209-211, 210f
agudo, 212
concepto, 202
crónico, 212
enfermedad de Alzheimer, 56
factores de, 205
fuentes, 209
insomnio, 534
manejo, 213-214
postraumático, 212-213
respuesta, 204-211, 206t, 207f, 208f
investigación, 214
trastornos, 212-215
revisión histórica, 202
secreción hormona antidiurética, 1033
síndrome de intestino irritable, 1184
sistema nervioso autónomo, 413
trastornos del sueño, 211
valoración
ejercicio, 801, 861
incontinencia urinaria, 1144
isquemia de miocardio, 813
Estrés postraumático, trastorno, 213
Estriado, 407, 471, 471f
Estrías vasculares, 621, 621f
Estribo, oído, 614f, 615
Estridor, 951
Estriol no conjugado, marcador de anomalías fetales, 156, 157
Estrógeno(s)
acciones, 1371-1372, 1372t
cáncer

endometrial, 1391-1392
próstata, 1361
características del moco cervical mucus, 1411-1412
cefalea migrañosa, 445
ciclo menstrual, 1371-1372, 1372t
defectos vaginales, 1367-1368
hipercoagulabilidad por, 657
insuficiencia
ciclos menstruales disfuncionales, 1403
menopausia, 1375-1378
lupus eritematoso sistémico, 1506
osteoporosis, 1493
receptores, 1371
tratamiento posmenopáusico, 1376-1378
Estroma, estructuras, 319
Estruvita (fosfato magnésico amónico), cálculos, 1091
Estupor, 491, 491t
Etambutol, tuberculosis, 942
Etanercept, espondilitis anquilosante, 1511
Etil mercurio, lesión celular por, 110
Etilenglicol, toxicidad, 1074
Etiológicos, factores, 3
Etmoidales, senos, estructura, 930
Etopósido, cáncer, 192
Eucromatina, 66
Euestrés, 205
Eumelanina, 1529
Eustaquio, trompa de, 614f, 616-617
Evaporación, transferencia de calor, 220
Evasión, factores de, en patógenos, 266-267
Evidencia, prácticas y directrices basadas en la, 9-10
Evolutivas, teorías, envejecimiento celular, 115
Ewing, sarcoma de, 1468
Exantema
enfermedad de Kawasaki, 840-842, 841f
enfermedad meningocócica, 516
farmacoinducido, 1558-1559, 1558f
herpes zóster, 1549, 1549f
lupus eritematoso sistémico, 1506

piel, 1535
síndrome de piel escaldada, 1547, 1547f
súbito, 1580
Excitadores, aminoácidos, lesión cerebral, 495-496, 496f
Excitotoxicidad, lesión cerebral, 495-496, 496f
Exenatida, diabetes mellitus, 1321
Exocérvix, 1386
Exocitosis, 83
Exocrinas, glándulas, 92
Exoftalmos, hipertiroidismo, 1291, 1292f
Exones, 123
Exostosis múltiples, 1466
Exotoxinas, bacterianas, 265-266
Exotropia, 608, 609f
Expresividad, 130, 139
variable, 139
Extensión, lesión de, columna vertebral, 480, 481f
Externo
esfínter uretral, 1133
oído, 613-615, 614f
Extracelular, líquido
distribución, 1023, 1023f
espacio de líquido transcelular, 1026
movimiento potasio interno/externo, 1042, 1042f
potencial de membrana, 84
volumen, 1023, 1023f
déficit, 1033-1036, 1035t
exceso, 1036-1037, 1036t
presión arterial, frente a 771
regulación, 1028
Extracelular, matriz, 98
inflamación, 307, 308f
reparación de tejidos, 320
Extracelular, receptor de sensibilidad al calcio, 1048
Extracorpórea, litotripsia de onda de *shock*, para cálculos renales, 1093
Extrafusales, fibras musculares, 458, 459
Extrahepática, colestasis, 1214
Extrahospitalarias
infecciones, 263

neumonías, 935
Extraoculares, músculos
función, 606-608, 606f, 607t
trastornos, 608-611, 609f
Extrapiramidal, sistema, 457
Extravaginal, torsión, testicular, 1354
Extremidad inferior, compresión de, ecografía, en embolia pulmonar, 985
Extremidades
cirugía para salvamiento, para osteosarcoma, 1468
esqueleto de, 1432
sentido de posición de, 429
sistema esquelético de, 1432
sistemas de alargamiento de, 1454, 1454f
Extrínseca, vía
apoptosis, 114
coagulación, 651, 654
Exudados
derrame pleural, 964
inflamación, 316
pericarditis, 794, 794f
Exudativo, desprendimiento de retina, 599
Eyaculación, fisiología, 1343
Eyaculador, conducto, 1337, 1337f
Eyección
fracción de, 725, 870
período de, ciclo cardíaco, 723

F

Fab, fragmento, de inmunoglobulina, 295, 297f
Facoemulsificación, catarata, 591
Factor de crecimiento semejante a la insulina, 102, 1280
  proteínas de unión, 1281
Factor de necrosis tumoral-α (FNT-α)
  acción, 277
  asma, 969
  cáncer, 184
  fatiga por, 240
  inflamación, 287, 315-316, 315f, 318
  shock séptico, 889
Factor iv, 651
Factor v, 652
Factor viii, 650, 652
  insuficiencia de (hemofilia A), 660
Factor x, 651, 654
Factor xii, 651, 654
Facultativos, microorganismos anaeróbicos, 258
Fagocitosis
  apoptosis, 113
  células, 283, 283f, 284, 286f
    de Kupffer, 1210
  cicatrización de heridas, 323
  destrucción de eritrocitos, 669
  diabetes mellitus, 325
  inflamación, 309, 312-313
  lisosomas, 65f, 67-68, 68f
  mediada por complemento, 346
  opsonización, 286
  pasos, 312
  respuesta inflamatoria, 309f-310f, 312-313
  trastornos
    cicatrización de heridas, 324
    inmunodeficiencia, 338-340
Fagolisosomas, 309
Fagosomas, 309, 312

Falen, maniobra de, 467
Falopio, trompas de
anatomía y función, 1368, 1369f
cáncer, 1396
embarazo ectópico, 1395-1396, 1395f
gonorrea, 1425
obstrucción, 1412
permeabilidad, 1412
Falsos, resultados de pruebas
negativos, 6, 6f
positivos, 6, 6f
Familiar
cáncer, síndrome, 1399
fiebre mediterránea, 223
hipercolesterolemia, 745
poliposis adenomatosa, 180
Fantasma, dolor de miembro, 444
Faringe, función de la vía respiratoria, 899
Faríngea, fase, de la deglución, 1156
Faríngeas, neuronas eferentes, 395f, 396, 397t-398t
Faríngeo, exudado, cardiopatía reumática, 823
Faringitis
estreptocócica, después de cardiopatía reumática, 821-823, 822-823
mononucleosis infecciosa, 696
Faringitis
gripe, 932
síndrome de fatiga crónica, 240
Faringoesofágico, esfínter, 1152
Faringotimpánica (de Eustaquio), trompa, 615
Fármaco(s). *Véanse también fármacos y grupos específicos*
adultos mayores, 57-59
barrera hematoencefálica, 412
eliminación, nefropatía crónica, 1124
erupciones cutáneas por, 1558-1559, 1558f
hepatotoxicidad, 1218-1219
neutropenia por, 695
ototóxico, 624r, 625
síndrome neuroléptico maligno por, 226
teratógenos, 153-154, 153f

transporte, túbulos renales, 1012-1013
trombocitopenia por, 658
Fármacos formadores de volumen, inyección para incontinencia urinaria, 1145
Farmacodinamia, nefropatía crónica, 1124
Farmacológico, prueba de estrés, 801
Fasciculaciones, 460
Fascículos, 94, 95f
nervio, 386
sistema de conducción, 857
Fasciotomía, síndrome compartamental, 1458-1459
Fase 1, reacciones de, metabolismo farmacológico, 1218
Fase 2, reacciones de, metabolismo farmacológico, 1218-1219
Fase 3, reacciones de, metabolismo farmacológico, 1219
Fase aguda, proteínas de, 184, 287
Fatiga
aguda, 239
cáncer, 184
crónica, 239-243
esclerosis múltiple, 478
insuficiencia cardíaca, 877
mecanismos, 238-239
valoración, 236-237
Fatigue Severity Scale, 236
Fc, fragmento, inmunoglobulina, 295, 297f
Fecal, impactación, 26, 1196
Felty, síndrome de, 694r, 695
Femenino, sistema reproductor
estructura y función
genitales externos, 1365-1367, 1366f
genitales internos, 1367-1369, 1369f
trastornos
cérvix, 1386-1389, 1388f
genitales externos, 1383-1385, 1416-1428, 1417f
mama, 1406-1410, 1409f
menstruales, 1403-1406
ovario, 1396-1400, 1396f, 1398f
soporte pélvico, 1400-1403, 1403f
útero, 1389-1393, 1390f, 1393f

vagina, 1385-1386
Femoral, arteria, oclusión aterosclerótica, 754
Fémur
anatomía, 1475, 1475f
deformidad torsional, 1474-1475, 1480f
deslizamiento de la cabeza femoral, 1484
fracturas, 1450
necrosis, 1483, 1483f
Fenestraciones
capilares, 733
membrana capilar glomerular, 1002
Fenilcetonuria, 142
Fenotipo, 130, 139
Fentolamina, disfunción eréctil, 1350
Feocromocitoma, hipertensión, 781
Feomelanina, 1529
Ferritina, 536, 537, 667
Ferropénica, anemia, 678-679, 1122
Ferroso, sulfato, reposición de hierro, 679
Fertilización
fisiología, 14, 14f
in vitro, 1412
Fetal
alcohol, síndrome de, 153-154, 153f
hemoglobina, 666
Feto
circulación, 831-832, 832f
crecimiento y desarrollo, 15
desarrollo pulmonar, 949-950
hiperinsulinemia, 16
patrones de sueño, 540-541
posición esquelética fisiológica, 1473, 1475f
respiración, 949-950
teratógenos, factores, 151, 152r, 152f, 153
transferencia de anticuerpos, 303-304
trastornos renales, 1084
Fibra, en la dieta, 1249
Fibratos, hiperlipidemia, 748
Fibrilación(s)

auricular, 856
muscular, 462
ventricular, 858
Fibrilina, defectos en el síndrome de Marfan, 139-140, 141f
Fibrina
formación, coagulación intravascular diseminada, 661, 662f
hemostasia, 651, 651f, 654
Fibrinógeno
actividad osmótica, 1025
hemostasia, 651, 651f, 654, 654f
Fibrinólisis, 233, 652
Fibrinolíticos, fármacos, síndrome coronarios agudos, 808
Fibrinosos, exudados
inflamación, 316
pericarditis, 794, 794f
Fibroadenomas, mama, 1407-1408
Fibroblasto(s), 93
cicatrización
de heridas, 321
ósea, 1456
formación de cicatriz, 319, 320, 322
inflamación, 316
reparación de tejidos, 319-320
Fibroblastos, factor de crecimiento
embriogénesis, 126
reparación de tejidos, 320
Fibrocartilaginoso, callo, cicatrización ósea, 1456
Fibrocartílago, 1437
Fibrogénesis, reparación de tejidos, 320
Fibroides, uterinos, 1392
Fibromas, ováricos, 1398
Fibromuscular, displasia, arterias renales, 780-781
Fibronectina, reparación de tejidos, 320
Fibroquística, enfermedad de la mama, 1407-1408
Fibrosa
cápsula, neoplasias benignas, 168
placa ateromatosa, 748
Fibrosis, EPOC, 973
Fibrotórax, 965

Fick, ley de difusión de, 919
Fiebre
  adultos mayores, 224
  causas, 220
  diagnóstico diferencial, 223
  fármacos, 225
  intermitente, 221, 222f
  lactantes y niños, 223-224
  manifestaciones, 221-223, 222f
  neurógena 221
  origen desconocido, 223
  patrones, 221, 222f
  pérdida de agua, 900
  pródromo, 221
  propósito, 221
  recurrente o recaída, 221, 222f
  remitente, 221, 222f
  sostenida (continua), 221, 222f
  tratamiento, 223
FIF (flujo inspiratorio forzado), 914t
Fijos, ácidos, 1063
Filadelfia, cromosoma, 175, 705
Filamentos de fijación, 1530
Filtración, capilar, 734, 1024, 1024r, 1025
Filtración glomerular, índice de
  adultos mayores, 49, 1128
  insuficiencia renal, 1113
  medición, 1016
  nefropatía crónica, 1118-1119
Filtrado, glomerular, 1003
Filtro terminal, 400
Filtros intracavos, trombosis venosa, 764
Fimatosa, 1555
Fimbrias
  bacterianas, 258
  trompas de Falopio, 1368, 1369f
Fimosis, 1347
Final, órgano, en sensación táctil, 427-428, 428f
Finasterida, hiperplasia prostática, 1360

Físicoterapia
artritis reumatoide, 1504
esclerosis múltiple, 479
espondilitis anquilosante, 1511
osteoartritis, 1517
Físico, crecimiento, 33-34
Físicos, factores, lesión celular, 107, 107f
Físicos, mapas, 133
Fisiológica
derivación, 918
reserva, para adaptación, 210
Fisiopatología, 2
Fisuras, cerebrales, 407
Flácida, vejiga, 1140-1141
Flacidez, 460
Flagelos, 71, 258
FLC (factor liberador de corticotropina), respuesta al estrés, 206-208, 206t, 207f, 208f
Flecainida, arritmias, 862
Flexibilidad, ejercicios de, 231-232
Flexible, válvula mitral, síndrome de, 827, 827f
Flexor, reflejo de retiro, 455
Fluconazol
blastomicosis, 944
coccidioidomicosis, 944
infecciones micóticas, 1545
tiñas, 1545
Fludrocortisona
hiperplasia suprarrenal congénita, 1297
hipotensión ortostática, 789
insuficiencia suprarrenal, 1298
Fluidez, afasia de, 513
Fluorescentes, métodos, diagnóstico de infecciones, 268
5-fluorocitosina, 272
Fluoruro, en la dieta, 1250t
Focales, convulsiones, 520-521, 520t
Fólico, ácido, 1249, 1250t
fuentes, 680-681
insuficiencia, 154-155, 680-681

Foliculares, linfomas, 698
Folículo(s)
ganglio linfático 698f
ovárico, 1368, 1373-1374, 1373f, 1396-1397
tiroideo, 1286, 1286f
hormona estimulante (HEF), 1265, 1266t, 1267r
ciclo menstrual, 1369, 1371, 1371f, 1373-1374
varones, 1338, 1339f, 1341f
insuficiencia, 1279
Fomepizol, toxicidad por etilenglicol, 1074
Fomites, 263
Fondo
gástrico, 1152
uterino, 1368, 1369f
Fondo de saco (o trígono cerebral o fondo, dependiendo del contexto) 1367
Fondo de saco, 1368
Fontan, procedimiento de, anatomía ventricular única, 839
Fontanelas, 17
Food and Drug Administration, regulación de pruebas de laboratorio, 6
Food and Nutrition Board, intervalos aceptables de distribución de macronutrientes, 1248
Foramen primum, 831
Fórmulas, infantiles, 27
Forzada, capacidad vital (CVF), 914t, 971
Forzado
flujo inspiratorio (FIF), 914t
volumen espiratorio (VEF), 908
asma, 970
EPOC, 978
Fosfato
cálculos renales, 1091
desequilibrio, en nefropatía crónica, 1120-1121
dieta, en la, en nefropatía crónica, 1127
distribución, 1054
funciones, 1054
insuficiencia, osteomalacia, 1493
sistema de amortiguación de, 1068
transporte, en túbulos renales, 1011
Fosfatonina, 1054

Fosfocreatina (fosfato de creatina), en ejercicio, 234
Fosfolípidos, 742
Fosfórico, ácido, producción, 1065
Fosforilación, oxidativa, 69f, 78
Fósforo
  desequilibrio, 1054-1055
  distribución, 1047
  formas, 1053
  fuentes, 1250t
  funciones, 1053, 1250t
  ganancias y pérdidas, 1054
  regulación, 1047-1049, 1048f
Fotocoagulación, retinopatía diabética, 598-599
Fotoenvejecimiento, 1566
Fotofobia
  albinismo, 1542
  meningitis, 516
Fotorreceptores, 593-595, 593f, 594f
Fotosensibilidad, de piel, 1580
Fototerapia
  hiperbilirrubinemia, 22, 684
  trastornos del estado de ánimo, 559
Fóvea
  central, 594, 594f
  edema con, 1025, 1026f
Foveola, 594, 594f
Fracción de crecimiento, tumores, 173
Fracción de oxígeno inspirado en hipoxemia, 961-962
Fractura, vesículas, 1458
Fracturas, 1451-1455
  abierta/compuesta, 1451, 1452, 1454, 1455, 1461
  alteración de la cicatrización, 1455
  cerrada, 1451
  cicatrización ósea
    complicaciones, 1446f, 1447f, 1455-1458
    formación de callo
      fibrocartilaginoso, 1456
      óseo, 1455, 1457f
    formación de hematoma, 1456

remodelación, 1457
clasificación, 1451
de Osetern y Tscherne, 1452t
complicaciones, vesículas sobre la fractura, 1455-1458
conminuta, 1451
deformidad rotacional, 1452
desplazamiento y manipulación, 1452, 1452f
diagnóstico, 1452
espiral, 1451, 1451f
estrés, 1451
falta de unión, 1455, 1458t
fatiga, 1451
impactada, 1450
manifestaciones clínicas, 1451-1452
patológica, 1452
rama verde, 1451
reducción, 1451, 1453
shock local, 1452
signos y síntomas, 1451-1452
sobreesfuerzo, 1451
tipos, 1451, 1451f
transversa, 1451, 1451f
tratamiento
escayolas, 1453
férulas, 1453
inmobilización y fijación externa, 1453
preservación y restablecimiento de la función, 1454
reducción y fijación interna, 1453
sistemas de alargamiento de extremidades, 1454
tracción, 1453-1454
unión
defectuosa, 1455, 1458t
retrasada, 1451, 1455, 1458f
vesículas, 1455-1456
Frágil X, síndrome, 143-144, 143f
Framingham, estudio, 8
Francisella tularensis, 273
Franjas grasas, 748
Frank-Starling, mecanismo de, 232, 726

insuficiencia cardíaca, 872-873
reposo en cama, 244
Fresa, manchas de, tricomoniasis, 1422-1423, 1423f
«Fresa», lengua de, enfermedad de Kawasaki, 841
Frío
enfermedad o fenómeno de Raynaud, 756
hipotermia, 227
lesión celular, 112
manejo del dolor, 439
sensación, 428-429
urticaria, 1558
Frontal, lóbulo, 407-408, 408f
Frontales, senos, estructura, 930
Frontotemporal, demencia, 566
Frote, pericárdico, 794
Fructosa, digestión y absorción, 1167
Fuertes, ácidos, 1063
Fuerza, músculo, 233, 246, 460
Funcional
incontinencia, 1143
valoración, adultos mayores, 50
Funcional, capacidad residual (CRF), 245, 914t, 950
Funcional, resonancia magnética (RMf), trastornos psiquiátricos, 546
Functio laesa, 307
Funduscopia, 596, 596f
Furosemida
insuficiencia cardíaca, 879
síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1033
Fusión, inhibidores de, infección por VIH, 376
Fusobacterium, rinosinusitis, 931

G

G, células, secreción de gastrina, 1163
G, proteínas, receptores unidos a, 1269
Galactorrea, 1407
Galactosa, digestión y absorción, 1167
Galantamina, enfermedad de Alzheimer, 55
Galeazzi, prueba de, 1483

Galio
gammagrafía con, neumopatía intersticial, 981
nitrato de, hipercalcemia, 1053
Gameto(s), 162
Gametos, transferencia intrafalopiana de, 1412
Gamma (γ)
bisturí, radiocirugía con, 191
globulinas, 640
glutamitransferasa, 1217
Ganciclovir, 271
Ganglionares, células
retinianas, 592, 593f
sistema vestibular, 629
Ganglios
basales. *Véase* Basales, ganglios
sistema nervioso
parasimpático, 416-417
simpático, 414-416
Gangliosidosis, 68, 142
Gangrena, 115
Gap (intervalo), fase del ciclo celular, 161, 163f
Gardnerella vaginalis, 1423
Garganta adolorida, síndrome de fatiga crónica, 240
Gas(es)
propiedades, 908
transporte, 916-924
Gaseosa, gangrena, 115
Gaseoso, intercambio y transporte, respiratorio
alveolar-capilar, 924
atmósfera-pulmón, 908
feto, 950
fisiología, 959
insuficiencia respiratoria, 992
perfusión, 917-918
propiedades de gases, 908
recién nacidos, 950
trabajo respiratorio, 915-916
ventilación, 916-917
volumen pulmonar, 913-914

Gástrica
banda, para obesidad, 1256
mucosa, barrera, 1177-1178
Gástrico, polipéptido inhibidor (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa), 1159, 1320
Gástricos, orificios, 1163
Gastrina, 1161
Gastritis, 48
aguda, 1178
crónica
gastritis autoinmune, 1179
gastritis multifocal, 1179-1180
gastropatía química, 1180
Helicobacter pylori, 1178-1179, 1179f
Gastroesofágico, esfínter, 1152
Gastroesofágico, reflujo
enfermedad por reflujo gastroesofágico, 972
diagnóstico, 1175
manifestaciones clínicas, 6f, 1175
niños, 1176
tratamiento, 1175-1176
mecanismos intrísencos y extrínsecos, 1174
Gastrointestinal, tracto
adultos mayores, 48
colonización bacteriana, 1165
digestión y absorción, 1165-1168, 1166f-1168f, 1167t
efectos del ejercicio, 236
estructura, 1150-1155, 1151f-1154f
flora, 1165
hormonas, 1161-1162, 1162t
inervación, 1157, 1159
inferior, organización, 1152
lactantes, 20
medio, organización, 1152
motilidad, 1155-1161, 1327
órganos accesorios. *Véase* Vesícula biliar; Hígado; Páncreas pared, estructura, 1152-1154, 1153f, 1154f
pérdida de agua, 1033
secreciones, 1161-1165, 1162t, 1163f, 1164f

superior, organización, 1151-1152, 1152f
Gastrointestinales, trastornos (GI)
manifestaciones comunes
anorexia, 1171
náuseas, 1171
náuseas y vómito, 1171-1172, 1171f
Gastroparesia, diabetes mellitus, 1327
Gastrulación, 14, 14f
Gen único, trastorno(s)
autosómico dominante, 139-142, 140f, 140t, 141f
autosómico recesivo, 140t, 142-144, 142f, 143f
Gen(es)
aislamiento, 135
clonación, 135
código genético, 120-121, 122t
colaboración, 131
complementarios, 131
envejecimiento, 102
estructura, 119-121, 119f-121f, 122t
estudios de dosis, 134
expresión, 124, 126, 139
embriogénesis, 126
regulación, 124, 126
locus, 131
mapeo, 133-134
número, 133
penetrancia, 130, 139
polimorfismos, 121
«progenitor de origen», transmisión, 131, 131f
represión, 124, 126
síntesis de proteína, 122-127, 123f, 124f
transcripción, 123, 123f
tratamiento, 135-136
translación, 123-124, 124f
Genealógico, árbol, 131f, 132, 132f
Generador, potencial, 388
Generales
neuronas somáticas
aferentes, 395, 395f, 397t-398t, 423

eferentes, 395, 395f, 397t-398t
neuronas viscerales
aferentes, 395, 395f, 397t-398t, 423
eferentes, 395, 395f, 397t-398t
Generalizada, ansiedad, trastorno, 560
Genética
huella, 135, 136f
impresión, 131, 131f
Genético
código, 120-121, 122t
mapa, 133-134
Genéticos, factores
adaptación, 210
artritis reumatoide, 1500
atopia, 343
cáncer, 174-176, 174f, 176f
envejecimiento, 43
EPOC, 973-975, 974f
esclerosis múltiple, 477
hipertensión, 773-774
pulmonar primaria, 986
obesidad, 1252
pérdida de la audición, 624
talla corta, 1282
trastornos autoinmunes, 356
Genéticos, trastornos
causas, 139
diagnóstico prenatal, 155-158, 156f
gen único, 139-144
autosómico dominante, 139-142, 140f, 140t, 141f
autosómico recesivo, 140t, 142-144, 142f, 143f
herencia multifactorial, 144-145, 144f
impresión genética, 131, 131f
mitocondrial, 150, 150t
Génica
huella, 135, 136f
tratamiento, 135-136
Genital, herpes, 1418-1420
diagnóstico, 1420

manifestaciones clínicas, 1419-1420
patogénesis, 1419
prevalencia, 1418-1419
síntomas, 1419
tipos de herpes virus, 1419
tratamiento, 1420
Genitales, verrugas. *Véase* Condilomas acuminados
Genitales externos, infección
chancroide, 1420-1421
condilomas acuminados
crioterapia, 1418
diagnóstico, 1418
lesiones, penianas, 2f
patogénesis y manifestaciones clínicas, 1417-1418
prevención y tratamiento, 1418
tipos de HPV, 1417
granuloma inguinal, 1421
herpes genital
diagnóstico, 1420
manifestaciones clínicas, 1419-1420
patogénesis, 1419
prevalencia, 1418-1419
síntomas, 1419
tipos de virus de herpes, 1419
tratamiento, 1420
linfogranuloma venéreo 1421
molusco contagioso, 1420
Genitales femeninos
externos
estructura y organización, 1365-1367, 1366f
trastornos, 1383-1385, 1416-1428, 1417f
internos, estructura y organización, 1367-1369, 1369f
Genómica, impresión, cáncer, 196
Genotipos, 130, 139
Germinal, matriz, hemorragia, 25r
Gerontología, 40
Gestacional, edad, 15-17
Ghon, foco de/complejo de Ghon, tuberculosis, 939
Gigantes, células

arteritis de, 753, 1522
cuerpo extraño, 317, 318f
tumores, 1466
Gigantismo, 1283
Gilbert, enfermedad de, 1216
Gitelman, síndrome de, pérdidas de potasio, 1044
Glande
anatomía, 1335f, 1337-1338, 1338f
control neural, 1343
inflamación, 1347-1348
trastornos, 1348-1349, 1349f
Glargina, insulina, 1321, 1322t
Glasgow, escala de coma de, 491, 492t
Glatiramer, acetato de, esclerosis múltiple, 479
Glaucoma, 585-589, 586f, 1328
Gleason, sistema de gradación de, cáncer de próstata, 1361
Gliburida, diabetes mellitus, 1318, 1319t
Glicina, neurotransmisor, 390
Glimepirida, diabetes mellitus, 1318, 1319t
Glioblastoma multiforme, 517
Gliosis, 385
Glipizida, diabetes mellitus, 1318, 1319t
Glisson, cápsula de, 1210
Globo pálido, 407, 471-472, 471f
Globulinas, 639t, 640, 1025
Glomérulo, membrana capilar del, 1002
Glomeruloesclerosis, diabetes mellitus, 1328
Glomérulo(s), anatomía, 1001-1002, 1001f-1002f
Glosofaríngeo, nervio (ix), 397t, 404, 416
Glotis, 901
GLP-1, proteína, 1320
Glucagón
acciones, 1305t
hipoglucemia, 1325
receptores, 1268, 1268r
regulación de la ingesta alimenticia, 1251
Glucagón, péptido semejante a, 1161
agonistas, diabetes mellitus, 1318f, 1321
regulación de la ingesta alimenticia, 1251, 1251f

Glucocinasa, 1306
Glucocorticoides, 1294-1296, 1295f, 1295t
  abstinencia, 1298
  regulación de la glucosa, 1308
  respuesta al estrés, 206t, 207, 207f
Glucógeno
  acumulación intracelular, 105
  músculo, 234
Glucogenólisis, 1304, 1304f, 1307
Glucólisis, 883
Gluconeogénesis, 78, 1304, 1304f, 1307
Glucopéptidos, 271t
Glucoproteínas, plaquetas, 649, 650, 658
Glucosa
  actividad osmótica, 1022
  almacenamiento, 1213
  digestión y absorción, 1168
  intolerancia a la, categorías, 1309, 1309t
  metabolismo, 78, 1304, 1304f, 1305t
    cerebral, 386, 494
    cortisol, 1295
  pruebas, 1315-1316, 1315t
  regulación, 1305-1308, 1305f-1307f, 1305t
  soluciones para diálisis, 1126
  transportadores, 1305f, 1307
Glucosa, polipéptido insulinotrópico dependiente de, 1159, 1162t, 1320
Glucosa en ayuno, prueba de, 1315
Glucosa-6-fosfato, insuficiencia, 678
Glucosamina, osteoartritis, 1517
Glucosaminoglucanos, 98
Glucósidos cardíacos, arritmias, 862
Glucosilada, hemoglobina, diabetes mellitus, 1315-1316
Glulisina, insulina, 1321, 1322t
GLUT (transportadores de glucosa), 1305-1307, 1307f
Glutamato
  lesión cerebral, 495-496, 496f
  mediación del dolor, 432-433
Glutámico, ácido, descarboxilasa, anticuerpos, 1310
Glutamina, neurotransmisor, 390

Glutatión, metabolismo de fármacos, 1219
Glútea-femoral, obesidad, 1253
Gluten, enteropatía sensible al, 1199-1201, 1201f
Glúteo, pliegue asimétrico, displasia de cadera, 1483, 1483f
Goldman, tonómetro de aplanamiento de, 586
Golgi, aparato/complejo de, 65f, 67, 68f
Golgi, órgano tendinoso de, 402, 456
Golpe de calor, 225
Gompertzian, modelo de, crecimiento tumoral, 173
Gónada(s), embriología, 1334-1335
Gonadotropina, hormona liberadora de (HLGn), 1010t, 1015, 1340, 1341f
análogos, para cáncer, 194
Gonadotropina(s), varones, 1340, 1341f
Gonioscopia, 588
Gonorrea, 579, 580, 1425-1427, 1426f
  diagnóstico, 1427
  manifestaciones clínicas, 1426
  Neisseria gonorrhoeae, 1425
  pirógena, 1425
  transmisión, 1426
  tratamiento, 1427
Goodpasture, síndrome de, 353
Gota, 1091. *Véase* Cristales, artropatías inducidas por
Gotas, psoriasis en, 1559
Gotículas, transmisión de *Mycobacteriumtuberculosis*, 939
gp41, proteína, 364, 364f
gp120, proteína, 364, 364f, 365f
G-proteína, receptores ligados a, 74-75, 75f
Graaf, folículos de, 1369
Gram, tinción de, 258, 1425
Gramo de caloría, 1245
Grandes, lactantes, para su edad gestacional, 16
Grandes arterias, transposición, 836f, 838-839
Granjero, pulmón del, 349, 983
Granulación, tejido de, 320, 323
Granulocito(s), 640-642, 642f
  inflamación, 310-311
  maturación, 645f
  neutropenia, 695

Granulocitos, factor estimulante de colonias de, 645
acción, 278t, 279
Granuloma(s), 643
enfermedad de Crohn, 1186
formación, 317, 318f
inguinal, 1421
sarcoidosis, 983
tuberculosis, 940
Granulomatosa, enfermedad, crónica, 339
Gránulos
basófilos, 341
células cebadas, 341
granulocitos, 640, 641f
plaquetarios, 649
Granulosa, células de la, 1373, 1374f
Grasa(s)
acumulación celular, 104-105
calorías, 1245
cociente respiratorio, 962
conversión de glucosa, 1034, 1034f
dieta, en la
absorción, 1167, 1168f
composición, 1248-1249
digestión, 1165
metabolismo, 1212t, 1214, 1214f
nefropatía crónica, 1127
requerimientos, 1248-1249
saturadas frente a insaturadas, 1248
metabolismo, 703, 952t, 953-954, 954f, 962, 1245
hormona de crecimiento, 1280
reducción de colesterol, 746
trans, 746
en dieta, 746, 1248
Graso, hígado, 1227
Grave, trastorno, combinado de inmunodeficiencia, 336
Gravedad
desarrollo de venas varicosas, 754
distribución de presión-volumen, 714
efectos fisiológicos, 243-245, 244f, 245f

función venosa, 729
Graves, enfermedad de, 346, 353, 353r, 1292, 1292f
Grelina, 1161
regulación de la ingesta de alimentos, 1251
Gripe, virus de, 256, 929, 932, 933
antígenos, 290
estrés crónico, 213
Gripe aviar, 933-934
Gris, hepatización, neumonía, 937
Griseofulvina, infecciones micóticas, 1543-1545
Grises, ramos, 416
Grosor
dividido, injerto cutáneo de, 1571
total, injerto cutáneo de, 1571
Grueso
intestino, *Véase* Colon
segmento, túbulo renal, 1005, 1005f
Gruñido, trastornos respiratorios de los lactantes, 951
GTPasa, ciclo, 75
Guanina
difosfato de, 74, 75
trifosfato de, 74, 75
Guanina en ADN, 120-122, 122t, 125
Guiada, imaginación
dolor, 439
estrés, 214
Guillain-Barré, síndrome de, 467
Gusanos (helmintos), 261
Gusanos duela, 261
Gusto, adultos mayores, 47

H

Haemophilus ducreyi, chancroide, 1420-1421
Haemophilus influenzae conjuntivitis, 579
  epiglotitis, 954
  factores de evasión, 266-267
  fibrosis quística, 978-980
  gripe, 933
  inmunodeficiencia, 331
  meningitis, 515
  neumonía, 935
  osteomielitis, 1461
  otitis media, 618
  rinosinusitis, 931
Haploides, células, 162
Haplotipo(s), 121, 134, 294
HapMap, 121, 134
Haptenos, 290
Haptoglobina, 669
Hashimoto, tiroiditis de, 1289-1291
Haustras, colon, 1160
Havers, sistemas de, 1436
Hayflick, límite de, 115
Haz of His, 846, 847, 852
HBcAg (antígeno nuclear para hepatitis B), 1222
HBeAg (antígeno de cubierta para hepatitis B), 1222
HBsAg (antígeno de superficie para hepatitis B), 1222
Healthy People 2020, 3
Hearing Handicap Inventory for the Elderly, 627
Heart Protection Study, 748
Heberden, nódulos de, 1516t
Hedor hepático, 1231
Heinz, cuerpos de, 677
Helecho, forma de, moco cervical, 1375
Helicobacter pylori, 264
  enfermedad por úlcera péptica, 1180
  factores de evasión, 266
  gastritis

diagnóstico y tratamiento, 1179
patogénesis, 1178-1179, 1179f
HELLP, síndrome de, 784
Helmintos, 261
Hemaglutininas, 266
Hemangiomas, 1578, 1579f
Hematocele, 1353
Hematocrito, 639, 639f
cambios relacionados con la edad, 683
medición, 670
policitemia, 682
Hematoencefálica, barrera, 411-412, 411f
Hematógena, osteomielitis, 1461
Hematológico, sistema
neoplasias, 168, 694r
tumores, 167t
Hematomas
cerebrales, 503-505, 505f
cicatrización ósea, 1456
cuero cabelludo, en recién nacidos, 23
tejidos blandos, 1445
Hematopoyesis, 643-646, 644f, 645f, 689-692
factores estimulantes de colonias, 278t, 279
trastornos, 645-646
Hematopoyético, factores de crecimiento, cáncer, 193
Hematuria
cáncer renal, 1109
cáncer vesical, 1147
síndrome nefrítico agudo, 1100
trastornos glomerulares, 1102
Hemianopia, 605
heterónima bitemporal, 605
Hemibloqueo, 857
Hemicardio derecho, presión de, *shock* obstructivo, 889
Hemidesmosomes, 91
piel, 1530
Hemiparesia, 460
Hemiplejía, 460
Hemipléjica, migraña, 446

Hemisferios
cerebelosos, 407
cerebral, 404f, 407-409, 408f, 409f
Hemo, 666
Hemocromatosis, cirrosis, 1228
Hemocultivo, endocarditis, 821
Hemodiálisis
dieta, 1127
necrosis tubular aguda, 1116
nefropatía crónica, 1125, 1125f
adultos mayores, 48, 1129
niños, 1128
Hemodilución
isquemia cerebral, 495
transfusiones autólogas, 671
Hemodinamia
malformaciones arteriovenosas, 511-512
sistema circulatorio, 715, 716
valvulopatías, 824
Hemofilia, transfusiones, transmisión de VIH, 362
Hemofilia A, 660, 661
Hemofilia B, 660
Hemoglobina, 640
adulto, 666
afinidad, 920
Bart, 678
cambios relacionados con la edad, 683
curva de disociación de oxígeno, 920
defectos, 669-671
desoxigenada, 666, 920, 960
drepanocítica, 675-677
estructura, 666, 666f
fetal, 666
glucosilada, en diabetes mellitus, 1315-1316
oxidación, 669
pacientes/adultos mayores, 48, 665
pruebas de laboratorio, 669-671, 670t
recién nacido, 683-684
reducida, 920

saturada, 920
síntesis, 667
tipos, 666
transporte, 920
de dióxido de carbono, 923, 1064f
Hemoglobina A, 666
Hemoglobina corpuscular media, concentración de (MCHC), 670
Hemoglobina F, 683
Hemoglobina H, 677
Hemoglobina S, 675
Hemoglobinemia, 669
Hemoglobinopatías, 675
Hemoglobinuria, 669, 1115
Hemólisis
ictericia, 1216
transfusiones, 682
Hemólisis, pruebas de función hepática elevada, síndrome de disminución del recuento plaquetario (HELLP, por sus siglas en inglés), 784
Hemolítica, enfermedad del recién nacido, 684-685
Hemolíticas, anemias, 674-678
adquiridas, 678
características, 674
causas, 674-675
defectos de la membrana eritrocítica, 678-682
drepanocitosis, 675-677
extravascular frente a intravascular, 674
glucosa-6-fosfato, insuficiencia, 678
hemoglobinopatías, 675
talasemias, 677-678
Hemolítico urémico, síndrome, 266
Hemoptisis, cáncer pulmonar, 947
Hemorragia
anemia, 674
cáncer endometrial, 1391-1392
cerebral, accidente cerebrovascular, 508-509, 510f
enfermedad ulcerosa péptica, 1181
várices esofágicas, 1226, 1230
Hemorragia
cerebral, lactantes prematuros, 25, 25r

endocarditis, 820
enfermedad ulcerosa péptica, 1181
intraventricular, lactantes prematuros, 25, 25r
retiniana, 597
Hemorrágica
fiebre, virus, 273
telangiectasia, 661
Hemorrágico
sarampión, 1580
shock, 510, 510f
Hemorrágicos, exudados, en inflamación, 316
Hemorrágicos, trastornos, 657-663
ciclo menstrual, 1403
coagulación intravascular diseminada, 661-663, 662f, 663r, 890-891
defectos plaquetarios, 658-660, 658f, 660r
insuficiencia de factores de la coagulación, 660-661
insuficiencia hepática, 1231
nefropatía crónica, 1122
trastornos vasculares, 661
Hemostasis
cicatrización de heridas, 323
efectos del ejercicio, 236
mecanismos
coagulación, 651-652, 651f
disolución de coágulos, 652, 654
espasmo vascular, 649
etapas, 648, 649f, 653
formación del tapón plaquetario, 649-650, 650f
retracción de coágulos, 652
trastornos
coagulación intravascular diseminada, 661-663, 662f, 663r
disfunción plaquetaria, 656, 658-660, 658f, 660r
hemorragia, 657-663
hipercoagulabilidad, 655-657, 655r
insuficiencias de factores de la coagulación, 660-661
vascular, 661
Hemotórax, 964-965
Henderson-Hasselbalch, ecuación de, 1065
Henson, enfermedad de, 266

Heparina
embolia pulmonar, 986
hemodiálisis, 1125
trombocitopenia por, 658
trombosis venosa, 764
Hepática
arteria, anatomía, 1210, 1211f
función, pruebas de, 1217
insuficiencia, 1231-1233, 1232f
Hepáticas
células, placas, 1210, 1211f
venas, 1210, 1211f
Hepático
conducto, 1210f
hedor, 1231
trasplante
hepatitis viral, 1225
insuficiencia hepática, 1233
Hepatitis, 375r
alcohólica, 1226-1228, 1227f
autoinmune, 1225
estado de portador, 1220
farmacoinducida, 1220
fulminante, 1220
manifestaciones, 1220-1221
mononucleosis infecciosa, 696
patogénesis, 1220
viral, 1220-1225, 1221f-1223f
Hepatitis A, 1221, 1221f
Hepatitis B, 1221-1223, 1222f
carcinoma hepatocelular, 1233
crónica, 1224-1225
hepatitis D y, 1224
oncogénesis, 182
Hepatitis C, 1223-1224, 1223f
carcinoma hepatocelular, 1233
crónica, 1224-1225
fatiga, 240
Hepatitis D (δ), 1224

Hepatitis E, 1224
Hepatitis G, 1220
Hepatización
gris, neumonía, 937
roja, en neumonía, 937
Hepatobiliar, árbol, 1212
Hepatobiliar, sistema
funciones metabólicas, 1212-1214, 1212t, 1213f, 1214f
organización, 1209-1210, 1210f, 1211f, 1212
producción de bilis, 1214-1215
pruebas, 1217
trastornos, 1218-1234
Hepatocelular
carcinoma, 182, 1233
ictericia, 1216
Hepatocitos, acumulación de grasa, 1227
Hepatomegalia, cirrosis, 1228
Hepatopancreática, ampolla (ampolla de Vater), 1212
Hepatopatía
cáncer, 1233-1234
cirrosis, 1225-1226, 1228-1229, 1228f
enfermedad grasa no alcohólica 1227-1228
farmacoinducida, 1219-1220
hipertensión portal, 1229-1231, 1229f, 1231f
inducida por alcohol, 1226-1228, 1227f
inflamación. *Véase* Hepatitis
metástasis, 172, 1239
trastornos biliares, 1225-1226
Hepatorrenal, síndrome, 1232
Hepatotoxicidad, fármacos, 1219-1220
Herbolaria, preparaciones, hiperplasia prostática benigna, 1358
Hereditario, edema angioneurótico, 338
Herencia, patrones de, 130-132
ADN mitocondrial, 121
árbol genealógico, 131f, 132, 132f
impresión genética, 131, 131f
mendeliana, 131, 131f
trastornos relacionados, 139-144, 140f-143f, 140t, 179
multifactorial, 131, 144-145, 144f

poligénica 131
terminología, 130
Herida(s)
botulismo en, 464
mordeduras, 325
separación, 325
Heridas, cicatrización, 321-326
factores que afectan, 324-325
fase de remodelación, 322, 322f, 323
fase proliferativa, 321, 323
primera intención, 322, 322f
regeneración, 319
segunda intención, 322, 322f, 432, 432f
separación de heridas, 325
tejido conectivo en la reparación, 321
Hernia
cerebral, 497-500, 497f, 499t
disco intervertebral, 468-469, 468f, 469f
escrotal, 1351-1352
inguinal, 1335
obstrucción intestinal, 1196
Herpes labial, 1548-1549, 1548f
Herpes simple virus, infecciones, 1548-1549, 1548f
conjuntivitis, 580
cultivo celular, 268f
efectos teratógenos, 154
encefalitis, 516
genital, 1418-1420
herpes genital, 1420
herpes labial, 223
neuralgia después de, 444
queratitis, 582-583
tipo 1, 255-256, 1418
tipo 2, 255-256, 1418, 1418f
Herpes zóster, 1549, 1549f
dolor postherpético, 444
queratitis, 583
Herpesvirus, tipos, 1418
Herradura, riñón en, 1084, 1085f

HET (hormona estimulante de la tiroides), 1266t, 1267r, 1268r, 1271, 1286, 1287f
Heterocigoto, 132, 139, 176
Heterocromatina, 66
Heterofagia, 68, 68f
Heterofílicas, moléculas extracelulares, 98
Heterófilos, anticuerpos, mononucleosis infecciosa, 696, 697
Heterónima, hemianopia, 605
Heteroplasmia, 150
Hialina, membrana, enfermedad de, 901, 951
Hialino, cartílago, 1437
Hialinos, cilindros, en orina, 1015
Hialuronano, 98
Hialuronato
  osteoartritis, 1517
  reparación de tejidos, 320
Hiatal, hernia, 1174, 1174f
Hiato, 1152
Hibridación, estudios de, 134
Hibridomas, 268
Hidatidiformes, molas, 131, 783
Hidratación, ejercicio, 235
Hidrocefalia, 501, 511
Hidrocele, 1352-1353, 1353f
Hidrocortisona, insuficiencia suprarrenal, 1298-1299
Hidrógeno, ion
    equilibrio acidobásico
        riñón, 1067
        sistemas de amortiguación, 1068-1069, 1068f
    intercambio de potasio, 1067
    pérdida, alcalosis metabólica, 1077
    regulación de flujo sanguíneo cerebral, 507
    transporte, túbulos renales, 1003-1004, 1004f, 1005f, 1006
Hidrógeno, peróxido de, 110, 316
Hidrógeno/potasio, bomba de (H+/K+ ATPasa), secreción de ácido gástrico, 1163
Hidronefrosis, 1089, 1089f
Hidropesía fetal, 665
Hidroquinona, crema, para melasma, 1544

Hidrostática, presión, capilar, 733-734, 1024
Hidrotórax, 877, 964, 1026
Hidrouréter, 1089, 1089f
3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa, inhibidores, mecanismo de acción, 1214
21-hidroxilasa
  insuficiencia, 1296
  síntesis de hormona suprarrenal, 1293f, 1296
Hidroxilo, radical, 110
inflamación, 316
Hidroxiurea, drepanocitosis, 677
Hierro
  acumulación, en talasemia, 677
  complementario, 679, 1122
  distribución corporal, 667
  fuentes, 679, 1250t
  funciones, 1250t
  hemoglobina, 665-666
  insuficiencia a, 678-679
  reciclado, 667, 667f
Hifas de moho, 260, 1543
Hígado
  acumulación intracelular, 104-105
  aporte sanguíneo, 1210, 1211f
  biopsia, 1217
  congestión, 892
  funciones metabólicas, 1212-1214, 1212t, 1213f, 1214f
  graso, 1227, 1227f
  lóbulos, 1210, 1211f
  metabolismo
    glucosa, 1304, 1304f
    grasas, 1304, 1304f
    hormonal, 1218-1219
  metabolismo y reacciones farmacológicas, 109, 1218-1219
  producción biliar, 1214-1215
  quiste(s), 1086
  síntesis
    de factores de la coagulación, 651
    de lipoproteína, 743

Hijas, células, 165
Hilio del riñón, 1000, 1000f
Hilo, 901
Himen, 1366f, 1367
Hinchazón
  celular, 113
  inflamación, 307
Hiperactiva, vejiga, 1143
Hiperaguda, conjuntivitis, 579
Hiperagudo, rechazo, 351
Hiperaldosteronismo, 781
Hiperalgesia, 442
Hiperalimentación, hipofosfatemia por, 1054
Hiperazoemia, 1113
Hiperbárico, oxígeno, tratamiento con, 325, 920
Hiperbilirubinemia, 1216
  drepanocitosis, 676
  neonatal, 22-23, 684
Hipercalcemia, 1052-1054, 1053t
  calcificación metastásica, 105
  cáncer, 185
    pulmonar, 946
  depósitos corneales, 583
  hiperparatiroidismo, 1049
  reposo en cama, 246
Hipercalcémica, crisis, 1053
Hipercapnia/hipercarbia
  acidosis respiratoria, 1078
  causas, 962
  insuficiencia respiratoria, 992
  manifestaciones, 962
  tratamiento, 963
Hipercinéticos, trastornos, 472
Hipercinético-salgón (water-hammer), pulso, insuficiencia aórtica, 829
Hiperclorémica, acidosis, 1069
Hipercoagulabilidad, 655-657, 655r, 763
Hipercolesterolemia, 745
Hipercortisolismo, 1299-1300, 1300f
Hiperemia, 730, 756

Hiperestesia, 442
Hiperexcitación, trastorno por estrés postraumático, 213
Hiperfosfatemia, 1054-1057, 1065t, 1121
Hipergastrinemia, 1182
Hiperglucemia
cetoacidosis diabética, 1323-1324, 1323f
  efecto del atardecer, 1325
  estado hiperglucémico hiperosmolar, 1324-1325
  hiponatremia, 1037
  shock séptico, 889
Hipergonadotrópico, hipogonadismo, 1341-1342
Hiperinmune, preparaciones de globulina, infecciones, 272
Hiperinmunoglobulinemia M (HIGM), inmunodeficiencia, 335
Hiperinsulinemia
  fetal, 16
  neonatal, 22
  síndrome de ovarios poliquísticos, 1396-1397
Hiperlipidemia
  aterosclerosis, 742
  concentraciones de colesterol, 742
  fisiología de lipoproteína, 743-745
  tratamiento, 746
Hipermagnesemia, 1057-1059, 1057t
Hipermetabolismo
  cáncer, 184
  hipertermia maligna, 225-226
Hipermetilación, silencio génico, 176
Hipermetropía, 590
Hipernatremia, 1039-1040, 1040t
Hiperopia, 590
Hiperosmolar, estado hiperglucémico, 1324-1325
Hiperostosis cortical deformante juvenil, 1495
Hiperparatiroidismo
  hipercalcemia, 1052
  nefropatía crónica, 1121
  osteomalacia, 1493-1494
Hiperpatía, 442
Hiperpigmentación, insuficiencia suprarrenal, 1298
Hiperplasia, 103-104

Hiperpolarización, potancial de acción de neuronas, 387, 387f
Hiperpotasemia, 1043-1045, 1043t, 1045f
necrosis tubular aguda, 1116
nefropatía crónica, 1120, 1127
Hiperpotasémica, parálisis periódica, 1046
Hiperprolactinemia, 1371, 1397, 1411
Hiperqueratosis, psoriasis, 1559
Hiperreflexia autónoma, 1140
Hipersensibilidad, trastornos, 341-350. *Véase también* Alérgicas, reacciones
alergia al látex, 349-350
anafilaxis, 343
asma, 970
atopia, 343, 1557
dermatitis
alérgica 1555-1556
por contacto, 1556-1557, 1556f
dermatofítides, 1546
eccema numular, 1557
farmacoinducidos, 225, 1558-1559, 1558f
mediada por complemento, 341, 345f
neumonitis, 349, 983
tardía, 348, 348f
tipo I (inmediata, mediada por IgE), 341-345, 342f
tipo II (mediada por anticuerpos), 345-346, 345f
tipo III (medada por complejos inmunes), 346-347, 347f
tipo IV (mediada por células), 347-349, 348f
urticaria, 1557-1558, 1557f
Hipersplenismo, 1230
Hipertensión
apnea del sueño, 538
arterial sistémica, 773-787
adultos mayores, 786
aterosclerosis, 748
clasificación, 783-784, 783t
coartación aórtica, 781-782
daño orgánico, 776-777, 776r
diagnóstico, 776-777, 784
embarazo, 782-784, 783t
esencial (primaria), 773-780, 774t, 776r, 778f, 779t

exceso de corticoesteroides, 781
factores de riesgo para, 773-776
feocromocitoma, 781
lesión de la médula espinal, 484, 485f
maligna, 782
manifestaciones, 776
necrosis tubular aguda, 1115
nefropatía crónica, 1122, 1124
niños y adolescentes, 784-786, 785t
renal, 780-781
secundaria, 780-782
sistólica, 780
tratamiento, 777-780, 778f, 779t, 1124
ocular, 587
policitemia, 682
portal, 1228-1233, 1228f, 1229f, 1231f, 1232f
pulmonar, 833, 986-988
Hipertensiva
crisis, 782
retinopatía, 599
Hipertermia
agotamiento por calor, 225
calambres por calor, 225
factores predisponentes, 224
farmacoinducida, 227
índice de calor, 224
insolación, 225
maligna, 225-226
prevención, 224
síndrome neuroléptico maligno, 226
Hipertiroidismo, 1289t, 1291-1293, 1292f
Hipertonía, 460
Hipertónica (translocacional), hiponatremia, 1037, 1038t
Hipertónicas, soluciones, 1022, 1022f
Hipertrofia, 103, 103f
Hipertrófica
estenosis pilórica, 1159
miocardiopatía, 814-815, 815f
Hipertropia, 608, 609f

Hiperuricemia, 1012
artropatías inducidas por cristales, 1518, 1518f
leucemia, 704
Hiperuricosuria, cálculos renales, 1091
Hiperventilación
alcalosis respiratoria, 1079
asma, 971
hipofosfatemia por, 1054-1055
Hipervolemia, hiponatremia, 1039-1040, 1040t
Hipervolémica, hiponatremia hipotónica, 1037, 1038t
Hipnagógicas, alucinaciones, 535
Hipnopómpicas, alucinaciones, 535
Hipoalgesia, 442
Hipocalcemia
hipomagnesemia, 1058
hipoparatiroidismo, 1048-409
nefropatía crónica, 1121
Hipocampo, trastorno de estrés postraumático, efectos, 213
Hipocapnia, alcalosis respiratoria, 1079
Hipocinéticos, trastornos, 472-473, 472t
Hipoclorémica, alcalosis, 1069
Hipocretinas, narcolepsia, 535
Hipocrómica, anemia, 674, 674f
Hipodipsia, 1031, 1039
Hipoestesia, 442
Hipófisis, glándula
adenoma, 1283-1285
hipofunción, 1279, 1279r
hormonas, 1271, 1271f, 1272f, 1279, 1279r, 1279t
tumores, 1279, 1279t, 1283-1285, 1284f
Hipofosfatemia, consumo de alcohol, 1054
Hipogammaglobulinemia
lactantes, 332
leucemia, 705
Hipogástrico, nervio, en control vesical, 1134
Hipogloso
nervio (xiii), 397t, 403
núcleos del, destrucción, esclerosis lateral
amiotrófica, 476

Hipoglucemia
diabetes mellitus, 1325
efecto Somogyi, 1325-1326
ejercicio, 1317
neonatal, 22
Hipoglucemiantes, 1317-1321, 1318f, 1319t, 1320f, 1322t
Hipogonadismo, 149, 1341-1342
Hipolipemiantes, 746
Hipomenorrea, 1403
Hiponatremia
euvolémica hipotónica, 1037, 1038t
hiperglucemia, 1037
hipertónica (translocacional), 1037, 1038t
hipervolemia, hiponatremia, 1039-1040, 1040t
hipervolémica hipotónica, 1037, 1038t
hipotónica (dilucional), 1037, 1038t
hipovolémica hipotónica, 1037, 1038t
metilenedioximetanfetamina, 1037
Hipoparatiroidismo, 1048-1049
Hipoperfusión, *shock* cardiógeno, 882
Hipopituitarismo, 1279, 1279r
Hipoplasia, riñón, 1084
Hipoplásico, síndrome de hemicardio izquierdo, 839, 840f
Hipopnea, 537-539, 537f, 538r
Hipopolarización, potancial de acción, de neuronas, 387
Hipopotasemia
alcalosis metabólica, 1077
hipomagnesemia, 1058
Hipopotasémica, parálisis periódica familiar, 788
Hiporreflexia, 460
Hipospadias, 1346-1347, 1347f
Hipotálamo, 406-407, 406f
cefalea en racimo, 446-447
centro de la sed, 1030, 1031f
conciencia, 490, 491f
hormonas, 1266t, 1270-1271
regulación
autónoma, 417
ingesta de alimentos, 1251

temperatura, 218, 221, 486
transmisión del dolor, 434f
trastornos, desequilibrio de agua, 1031-1033, 1032t
Hipotálamo-hipófiso, eje, en regulación
hormonal, 1270-1271, 1271f, 1272f
Hipotálamo-hipófiso-célula efectora, eje, retroalimentación, 1271-1272, 1273f
Hipotálamo-hipófiso-gonadal, eje
activación prematura, pubertad precoz, 1285
ciclo menstrual, 1371, 1371f
varones, 1340, 1341f
Hipotálamo-hipófiso-suprarrrenal, eje, 1294, 1295f
adaptación al estrés, 205-208, 206t, 207f, 208f
síndrome de fatiga crónica, 242
Hipotálamo-hipófiso-tiroideo, eje, 1286f, 1287, 1287f
Hipotensión
ortostática/postural, 52, 244-245, 484, 787-790
déficit de volumen, 1036
hipopotasemia, 1044
shock
cardiógeno, 883
hipovolémico, 891
séptico, 889
Hipotermia
accidental, 227
causas, 227
diagnóstico, 228
manifestaciones, 227-228
neonatal, 227
perioperatoria, 227
sistémica, 227
sumersión, 227
tratamiento, 228
Hipotiroidismo, 1289-1291, 1289t, 1290f
Hipotonia, 460
Hipotónica (dilucional), hiponatremia, 1037, 1038t
Hipotónicas, soluciones, 1022, 1022f
Hipoventilación
hipercapnia, 962-963, 992
insuficiencia respiratoria, 992

Hipovolemia
hiponatremia, 1037, 1038t
hipotensión ortostática, 788
insuficiencia renal, 1113b, 1114, 1115
necrosis tubular aguda, 1114-1115
shock séptico, 889
Hipovolémica, hiponatremia hipotónica, 1037, 1038t
Hipovolémico, *shock*, 885-887
Hipoxia e hipoxemia
acidosis respiratoria, 1073
alcalosis respiratoria, 1080
asma, 970
atelectasias, 967-968
bronquiolitis, 954-955
causas, 961
cerebral, 494-495, 494f
compensación, 960
crónica, 960
derrame pleural, 963-964
diagnóstico, 961-962
displasia broncopulmonar, 952
efectos en la circulación pulmonar, 924
EPOC, 976
hipertensión pulmonar, 986
insuficiencia respiratoria, 992
lesión celular, 111-112
manifestaciones, 959-961
neonatal, 832
neumotórax, 966
policitemia, 682
SDRA, 991
tisular, síntesis de eritropoyetina, 1012
tratamiento, 962
Hipoxia-inducible, factores, 112
Histamina
enfermedad por úlcera péptica, 1182
regulación del flujo sanguíneo, 731
secreción de ácido clorhídrico, 1164
trastornos de hipersensibilidad, 412, 413

Histamina 2, bloqueadores del receptor, 1164
Histerectomía
  cáncer
    cervical, 1387
    endometrial, 1391
    ovárico, 1398
    vaginal, 1385
  endometriosis, 1389
  trastornos del piso pélvico, 1402
Histiocitos, 643
Histología, 4
Histonas, 120, 121f
Histoplasma capsulatum, 260, 929
HGNA (hepatopatía grasa no alcohólica), 1227-1228
HLC (hormona liberadora de corticotropina), 1295-1296, 1295f
  respuesta al estrés, 205-208, 206t, 207f, 208f
HLGn (hormona liberadora de gonadotropina), 1266t, 1270
HLHC (hormona liberadora de la hormona de crecimiento), 1266t, 1267r, 1270, 1281, 1283
HLT (h ormona liberadora de tirotropina), 1287
Hodgkin, linfoma de, 700-701
Holocrinas, células, 92
Holocrino, proceso, 1550
Holter, vigilancia, 861
Hombro
  articulaciones, 1447
  bolsa subacromial, 1447
  clavícula, 1447
  escápula, 1447
  estabilidad, 1447
  examen físico, 1448
  húmero, 1447
  lesiones, 1447-1448, 1448f
  movimiento del brazo, 1447
  síndrome de pinzamiento, 1448
  sobreesfuerzo y trastorno degenerativo, 1447-1448
Homeostasis, 203-204, 204f
Homocigotos, 132, 139
Homocisteína

aterosclerosis, 748
elevada, 656
Homofílicas, moléculas extracelulares, 98
Homónima, anopia, 605
Homoplasmia, 150
Homúnculo
motor, 454, 455f
sensorial, 426
Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), 128, 1010t, 1011t, 1015, 1282, 1284
Hormona(s)
acciones, 1265, 1266t
clasificación estructural, 1265, 1267r
gastrointestinal, 1161-1162, 1162t
masculinas, 1339-1042, 1340r, 1341f
metabolismo, 1212t, 1218-1219
ováricas, 1376
receptores, 75-76
respuesta al estrés, 205-208, 206t, 207f, 208f
síntesis y liberación, 74, 1265
transporte, 1265, 1266t, 1267
Hospedador
enfermedad infecciosa, 252-253
factores de riesgo para cáncer, 179-182, 181r
trasplante, 351
Hoz del cerebro, 409f, 410, 497, 497f
HPB (hiperplasia prostática benigna), 1358
Huella genética, 135, 136f
Huesecillos, auditivos, 615
Hueso(s)
canales de Havers, 1435
cartílago, 1437
células, 1436-1437, 1488
cicatrización, 1454-1455
anómala, 1455
compacto, 1433
corto, 1433
crecimiento y desarrollo
alteraciones durante, 1473-1475, 1475f, 1478-1480, 1478f-1480f

normal, 1473, 1474f
desarrollo embriológico, 1486
diáfisis, 1433
dolor, 436
efectos del reposo en cama, 245, 246
endostio, 1433
enfermedad metastásica, 1469
entrelazado, 1436
epífisis, 1433
esponjoso, 1433
formación y metabolismo
calcitonina, 1438
hormona paratiroidea, 1437-1438
vitamina D, 1438-1440
función, 1436t
de amortiguación acidobásica, 1065
infecciones
osteomielitis, 1461-1463
tuberculosis, hueso/articulación, 1463
irregular, 1433
irrigación sanguínea, 1435
laminar, 1436
largo, 1433, 1434f, 1473, 1475f
maduro, 1433
metabolismo, trastornos, 1472-1496
metáfisis, 1433
modelación, 1488
neoplasia, 1466
osteonecrosis, 1464-1465
periostio, 1433
plano, 1433
remodelación, 1473, 1475f, 1476-1477, 1488
tejidos, 1435-1436
tipos, 1433
trabecular/espículas, 1433
trastornos, 1472-1496
tumor
características, 1465-1466
condrosarcoma, 1468

osteosarcoma, 1467-1468
sarcoma de Ewing, 1468
Human Activity Profile, 236
Human Genome Project, 118, 121, 133, 134
Humana
gonadotropina coriónica
acciones, 1374
cáncer testicular, 1356
marcador de anomalía fetal, 147
marcador tumoral, 187
gonadotropina menopáusica, hiperstimulación paraovárica, 1412
Humanas, virus-1 para células T, 182, 697
Humano
factor de crecimiento epidérmico receptor-2, amplificación, 175
herpes virus, 371-372f, 1561
herpes virus 6, 255
Humano, antígeno leucocitario (ALH), 293-294, 294t
artritis reumatoide, 1500
diabetes mellitus, 1310
imitación molecular, 356
narcolepsia, 535
sarcoidosis, 983
tolerancia, 353
trasplante, 351, 352
trastornos autoinmunes, 356, 1225
Humectantes, piel seca, 1539
Húmeda, gangrena, 115
Humidificación, para *crup*, 932
Humor acuoso, 586, 586f
Humoral, rechazo, 351
Hunting, reflejo de, 440
Huntington, enfermedad de (EH), 567-568, 567f
Husos irregulares, 1433

I

I, banda, de sarcómero, 94, 95f
Ibutilida, arritmias, 862
Ictérica, fase, de hepatitis, 1220

Ictericia, 66, 105, 673, 1216f
  cáncer pancreático, 1239
  causas, 1216
  fisiológica, 22
  hepatitis, 1219
  neonatal, 22-23
  recién nacido, 683
IDAM (intervalo de distribución aceptable de macronutrimentos), 1247
Idarrubicina, cáncer, 192
Idiosincrásicas, reacciones, a fármacos, 695, 1219
IDR (ingesta diaria recomendada), 1247, 1248
Ildfeld, férula de, displasia de cadera, 1484
Íleon
  mesenterio, 1153-1154
  motilidad, 1158
Ileostomía, bicarbonato, pérdida, 1075
Ilizarov, fijación externa, 1454, 1454f
Imaginación
  dolor, 439
  estrés, 214
Imatinib, cáncer, 195
Imidazol, antimicóticos, 272
Imipenem, 271t
Imiquimod
  molusco contagioso 1420
  verruga genital, 1418
Impactación, fecal, 26
Impactadas, fracturas, 1451, 1451f
Impactado, disco, 597, 597f
Impedancia, pletismografía por, trombosis venosa, 985
Impétigo, 1546, 1546f
  ampolloso, 1546-1547
Implantable, cardioversor-desfibrilador
  insuficiencia cardíaca, 880
  miocardiopatía hipertrófica, 814
Implantación de blastocisto, 14
Implantes, infecciones, 265
Impresión, genética, 131, 131f
Impulsos, neuronas de asociación de, 394, 395f

In situ, estudios de hibridación, 134
In vitro, fertilización, 1412
Inadecuada, sed, 1031
Inanición, 110, 1257-1258, 1258f
Inatención
  hemiplejía, 513
  unilateral, accidente cerebrovascular, 512-513
Incidencia, 7
  infecciones, 262
Incidentaloma, suprarrenal, 1300-1301
Incisura (muesca tentorial), 497, 497f
Incontinencia urinaria, 51
  adultos mayores, 1145-1146
  diagnóstico, 1144
  epidemiología, 1143
  estrés, 1142-1143, 1142f
  funcional, 1143
  hiperplasia prostática, 1360
  impacto económico, 1145
  rebosamiento, 1143
  reposo en cama, 245
  tipos, 1142t
  transitoria, 1144
  tratamiento, 1144-1145
  urgencia, 1143
Incretina
  diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
  efecto, 1162, 1307
Incubación, período de, 264, 264f
Índice de actividades de la vida diaria, 50
Índice de masa corporal (IMC)
  infancia media a tardía, 32, 32f
  obesidad, 1252
  trastornos de la alimentación, 1259
Indirecto, método auscultatorio, para presión arterial, medición, 772
Indometacina, conducto arterioso persistente, 835
Inducción, tratamiento, leucemia, 704
Inespecífica, inflamación crónica, 317
Inestable, angina, 805-808

Infancia y adolescencia
adolescencia
crecimiento y desarrollo, 33-35
problemas de salud comunes, 35-36
infancia media a tardía
crecimiento y desarrollo, 30-31
problemas de salud comunes, 31-33
infancia temprana
crecimiento y desarrollo, 29
problemas de salud comunes, 30
Infantil
abuso, 30
maltrato, 30
Infarto, 115, 742
línea divisoria, 494
Infarto de miocardio. *Véase también* Agudos, síndromes coronarios
biomarcadores, 804-805
complicaciones, 810-811, 810f, 811f
elevación del segmento ST (IMEST, con onda Q), 805-808, 806f
insuficiencia cardíaca, 885
enfermedad de Kawasaki, 840
estratificación de riesgo, 805
evaluación, 807
imagen con radionúclidos, 802
patología, 805-806, 806f
período de recuperación después del infarto, 810-812, 810f, 811f
presentación clínica, 806-807
rehabilitación posterior, 811-812
shock cardiógeno, 883
sin elevación segmento T (NSTEMI, sin onda Q), 805-808
tratamiento, 806-810, 809f, 810f
Infección(s), 252-275. *Véase también infeccionesespecíficas* adultos mayores, 48
adultos mayores, 224, 304
bacteriana, 254t, 256f, 258-259, 258f
factores de virulencia, 265-267, 265t
bioterrorismo, 273
curso, 263-264
cutánea, 1547

efectos teratógenos, 152r, 154
emergentes, 273
epidemiología, 262
etapas, 263-264, 264f
factores, 254-261, 254t, 255f-258f
factores de virulencia, 265-267, 265t
fuentes, 263
gravedad 253
infancia temprana, 30
mecanismos, 261-267
métodos diagnósticos 267-270, 268f, 269f
micóticas, 254t, 260-261
tratamiento, 272
mordeduras, 325
mundiales, surgimiento, 274
neutropenia, 695
parasitarias, 254t, 261, 272
patógenos comunes, 252, 253t
priones, 254, 254t, 255f
puerta de entrada, 262-263
recién nacidos, 28-29
sintomatología, 263
sitio, 264-265
terminología, 252-253
transmisión, 262
viral, 254-256, 254t, 256f, 257f. *Véase también* Virales
infecciones; *infecciones específicas*
Infecciosa
dosis, de patógeno, 262
endocarditis, 819-821, 820f
enterocolitis, infecciosa, 1190-1192
hepatitis (hepatitis A), 1221, 1221f
mononucleosis, 696-697
Inferior, colículo, 406
Inferiores, motoneuronas (MNI), 395f, 396, 455, 456f, 465, 1134
Infertilidad
femenina
endometriosis, 1389
síndrome de ovarios poliquísticos, 1396-1397

masculina, 1342, 1411
técnicas de reproducción asistida, 1412-1413
Inflamación, 306-318. *Véanse también temas yórganos específicos*
aguda, 307-317
amplificación, activación del
complemento, 287, 289
arterial, 742
células afectadas, 307, 310-311, 311f
cicatrización de heridas, 321, 323
citocinas, 286-287
crónica, 307, 317, 318f
efectos del cortisol, 1294, 1295t
etapa celular, 309f, 312-313, 323
etapa vascular, 308, 308f, 311-312
granulomatosa, 317, 318f, 643
manifestaciones
locales, 316, 317f
sistémicas, 316, 317f
mediada por complemento, 341, 345f
neurógena, 432
quimiocinas, 279
respuesta alterada en cicatrización de heridas, 325
signos cardinales, 307
terminología, 307
trastornos de complejos inmunes, 347
Inflamatoria
diarrea, 1194
enfermedad intestinal, 1184-1186, 1185f, 1185t, 1186f, 1512
respuesta, 282, 289
Inflamatorias, quimiocinas, 316
Inflamatorios, mediadores
cicatrización, 320
dolor, 432
inflamación, 313-316, 313f-316f
insuficiencia cardíaca, 875
médula espinal, 432-433
Inflexión, zonas de, cerebro, 494
Infliximab
artritis reumatoide, 1505

enfermedad de Crohn, 1188
espondilitis anquilosante, 1511
Informe, trastorno por estrés postraumático, 213
Infrarroja, luz, lesión celular, 108
Infratentorial
hernia, 500
región, 410
Ingesta adecuada (IA), 1247
Inguinal, hernia, 1335
Inhaladores de dosis medida, para asma, 972
Inhibidoras, sinapsis, 388
Inhibidores, potenciales postsinápticos, 388
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
hipertensión, 778-779, 1124
insuficiencia cardíaca, 875
insuficiencia renal, 1114
síndrome coronario agudo, 808
Inhibinas
acciones, 1340
marcadores de anomalías fetales, 156
Iniciación, fase de, necrosis tubular aguda, 1115
Iniciador, cuerpo, de *Chlamydia trachomatis*, 1424
Inicio
activación del complemento, 287, 289
carcinogénesis, 179, 179f
fase de, necrosis tubular aguda, 1115
Injerto
cutáneo, para quemaduras, 1571
trasplante, 350-351
Injerto contra hospedador, enfermedad, 352
Inmediata
respuesta sostenida en inflamación, 312
respuesta transitoria en inflamación, 312
Inmersión, hipotermia por, 227
Inmortales, células, 171
Inmune
globulina, Rh, 665
hipótesis de vigilancia, 180

púrpura trombocitopénica, 658-659
Inmune, respuesta
adultos mayores, 304
citocinas reguladoras, 277-279, 278t, 287
humoral, 281, 288, 294-297, 295f, 296, 297f, 330
inmunidad innata y adaptativa, 277, 277t
mediada por células (celular), 288, 297-299, 299f
moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, 293-294, 293f, 294t, 299
Mycobacterium tuberculosis, 939
regulación, 287, 302
sistema de complemento, 287
Inmunes, complejos
lupus eritematoso sistémico, 1505
reacciones, 331t, 346, 347, 347f
Inmunidad
activa, 302
citocinas reguladoras, 277-279, 278t
humoral, 281, 288, 294-297, 295f, 296, 297f
innata (natural), 282-288, 283f, 285f, 286f, 330
mediada por células (celular), 288, 297-299, 299f
pasiva, 302
primaria, 297, 297f
secundaria, 297, 297f
transferencia de la madre al hijo, 303-304
Inmunitario, sistema
adultos mayores, 47-48
antígenos, 290-291, 290f
autorregulación, 302
barreras epiteliales, 282-283, 283f
células, 283-284, 285f, 291-294, 291f-293f, 294t
citocinas reguladoras, 277-279, 278t
efectos
del cortisol, 1295, 1295t
del ejercicio, 236
embriología, 303-304
interacciones con el sistema endocrino, 1264, 1271
interacciones neuroendocrinas, 205-208, 206t, 207f, 208f
mediadores solubles, 286-287

nefropatía crónica, 1123
órganos linfoides, 300-302, 300f, 301f
piel, 1528
reconocimiento de patógenos, 284-286, 286f
regulación, 302
síndrome de fatiga crónica, 242
terminología, 288
vigilancia de cáncer, 180
Inmunodeficiencia, 329-340
cáncer, 180
categorías, 329-330, 330r
cicatrización de heridas, 325
combinada, 330r, 336-337
defectos, 330r
desnutrición, 1257
humoral (células B), 330, 330r, 332-334, 332f
infección
bronquiectasias, 977-978
endocarditis, 820
mononucleosis, 696
mediada por células (células T), 334-336
neumonía, 936
primaria, 329-331, 330r, 331t
factores genéticos, 331
humoral (células B), 332-334, 332f
incidencia, 331
mediada por células, 330r, 334-335
trastornos del complemento, 337-338
trastornos fagocíticos, 339
secundaria, 330, 330r
humoral, 334
mediada por células, 335-336
trastornos del complemento, 338
trastornos fagocíticos, 340
trasplante de células madre, 340
trastorno fagocíticos, 330, 330r, 332-334, 332f
trastornos del complemento, 330r
Inmunodeficiencia adquirida, síndrome (sida), 361-377
Inmunoensayo, hormona tiroidea, 1288

Inmunoglobulina A, 296, 296t
insuficiencia selectiva, 332f, 333
Inmunoglobulina D, 296, 296t
Inmunoglobulina E, 295-296, 296t
asma, 969
trastornos de hipersensibilidad, 341-345, 342f
urticaria, 1558
Inmunoglobulina G
anticuerpos calientes, 678
medición, en infecciones, 268
subtipos, 332f, 333-334
Inmunoglobulina M, 296, 296t
anticuerpos fríos, 678
exceso, inmunodeficiencia con, 335
medición, en infecciones, 268
Inmunoglobulina(s)
características, 295-296, 296t, 297f
clases, 295-296, 296t, 297f
defectos, 331-334, 332f
enfermedad de Kawasaki, 840
estructuras, 295-296, 296t, 297f
infecciones, 272
insuficiencia, en lactantes, 332
intravenosa
agammaglobulinemia ligada a X, 322f, 332-333
inmunodeficiencia variable común, 333
síndrome de Guillain-Barré, 467
miastenia grave, 465
producción, 332, 332f
proliferación, en mieloma múltiple, 707
reconocimiento de antígeno, 290-291, 290f
superfamilia, 99
Inmunohistoquímica, cáncer diagnóstico, 188
Inmunorradiométrico, ensayo, para hormonas, 1273
Inmunosenescencia, 47-48
Inmunosupresiva, tratamiento
miastenia grave, 465
poliarteritis nodosa, 753
trasplante, 1126-1127

Inmunoterapia
activa, cáncer, 194
cáncer, 180
infecciones, 272
rinitis alérgica, 344
Innata (natural), inmunidad, 280
adultos mayores, 304
barreras epiteliales, 282-283, 283f
células, 283-284, 285f
citocinas, 277-279, 278t
componentes, 330
mediadores solubles, 286-287
reconocimiento de patógeno, 284-286, 286f
sistema de complemento, 287
Inotrópicas, influencias, 726, 869
Inotrópicos, *shock* cardiógeno, 884
Insecto, picaduras, *shock* anafiláctico por, 887
Inseminación *in vitro*, 1412
Insensible
pérdida de agua, 1029
transpiración, 220
Insomnio, 211, 533-535
agudo, 534
cáncer, 184
crónico, 534
diagnóstico, 534
fatiga, 240
tratamiento, 534-535
Inspiración, 910f
lactantes, 950
retracciones, 950
Inspiratoria
capacidad (CI), 914t
volumen de reserva (VRI), 913
Instrumentales, actividades de la vida diaria, valoración, 50
Insuficiencia
válvulas cardíacas, 824
aórtica, 825f, 828-829
mitral, 825f, 826-827

Insulina
acciones, 1305t
anticuerpos, 1310
cetoacidosis diabética, 1323f, 1324
diabetes mellitus, 1321, 1322t
efectos del reposo en cama, 246
estructura, 1306f
hipertensión, 774
liberación, 1306, 1306f-1307f, 1313, 1318
perfiles de actividad, 1321, 1322t
preparaciones, 1321, 1322t
receptores, 1306, 1307f
recombinante, 135
regulación
de ingesta de alimentos, 1246, 1246f
de potasio, 1042
por retroalimentación, 1275
resistencia
hipertensión, 1312
hormona de crecimiento, 1024-1025, 1280-1281
infección por VIH, 372
secreción, factores promotores, 1318-1319, 1319t
transporte, 1305-1308, 1306f, 1307f
Insulina, prueba de hipoglucemia inducida por, para hormona de crecimiento, 1283
Integración, replicación del VIH, 364, 364f
Integrales, proteínas, 72
Integrasa, inhibidores de, infección por VIH, 375, 376
Integrinas, 98-99, 312
Integumento, 1526. *Véase también* Cabello; Piel
efectos del envejecimiento, 43-44
Interauricular, tabique, defectos, 835, 836f, 837
Intercaladas, células, túbulos renales, 1006
Intercalados, discos, miocárdicos, 719
Intercelulares, uniones, 91
queratinocitos, 1529
transmisión sináptica, 388
Intercostales, músculos, en la respiración, 925f
Intercrítica, gota, 1519

Interfase, mitosis, 76, 77f, 161
Interferón(es)
  cáncer, 194
  esclerosis múltiple, 479
  hepatitis viral, 1224
  inflamación, 286-287
  sistema inmune, 277, 278t
Interleucina(s)
  asma, 969
  cáncer, 180
  hematopoyesis, 689
  inflamación, 286-287, 315-316, 318
  producción, 298, 298t
  receptores, defectos, inmunodeficiencia grave
  combinada, 336
  shock séptico, 889
  sistema inmune, 277, 278t
Interlobulares, arterias, de riñón, 1000
Intermedia, materia gris, 400
Intermediolaterales, columnas, de las astas, 400
Intermembrana, espacio, mitocondria, 69, 69f
Intermitente
  claudicación, aterosclerosis, 754
  fiebre, 221, 222f
Intermitentes, lesiones, en enfermedad de Crohn, 1184, 1185f
Interna, cápsula, del prosencéfalo, 406f, 407
International Clasification of Disease (ICD), 8
International Clasification of Sleep Disorders, 531, 531r
International HapMap Project, 133, 134
International Headache Society, clasificación de cefaleas, 445
Interneuronas (neuronas internunciales), 383, 394
Interno
  esfínter uretral, 1133
  oído, 620-623, 621f
  daño, 631
  sistema vestibular, 628-629, 628f
Interno, ambiente, homeostasis, 203
Intersticial
  lámina, 1436

matriz, 320
Intersticial, líquido
distribución, 1023, 1023f
exceso, edema, 1024, 1024r
intercambio capilar, 733-7354
volumen, 1023f
Intersticiales
células
Cajal, 1158
ovario, 1373
neumopatías, 981-984, 981r
Intervertebrales, discos, hernia, 468-469, 468f, 469f
Intestinal, obstrucción, 1196-1198, 1197f, 1198f
Intestino. *Véase* Colon; Delgado, intestino
hormonas derivadas del, regulación de la glucosa, 1307
Intolerancia a la glucosa, 1309, 1309t
Intraarterial, presión, medición, 772
Intraarticulares, meniscos, 1442-1443
Intracavos, filtros, trombosis venosa, 764
Intracelular, líquido
distribución, 1023, 1023f
movimiento de potasio hacia dentro y afuera, 1042, 1042f
potencial eléctrico, 84
volumen, 1023, 1023f
Intracelulares
microorganismos, 260
receptores, 75-76, 1268
Intracerebral, hematoma, 504-505, 505f
Intracitoplásmica, inyección espermática, 1412
Intracraneal, presión, aumentada, 496-497
Intraepitelial, neoplasia
cervicouterina (NIC), 1387
vaginal (NIEV), 1385-1386
vulvar (NIV), 1384-1385
Intraepiteliales, linfocitos, 284, 285f
Intraflagelar, transporte, 71
Intrafusales, fibras, 457-459
Intrahepática

colestasis, 1214
hipertensión portal, 1229
ictericia, 1216, 1216r
Intrahospitalarias
infecciones, 263, 934
neumonías, 935-936
Intralaterales, núcleos, en transmisión del dolor, 433
Intralobulares, arterias, de riñón, 1000
Intramural, leiomioma, 1392-1393, 1392f
Intraocular, presión, 585-589, 586f
Intrapleural, presión, 909f, 950
Intrarretiniana, hemorragia, 597
Intratorácica, presión, 909f
Intrauterino, crecimiento, anómalo, 15-16
Intravaginal, torsión, testicular, 1354
Intravenosa, pielografía, 1017, 1092
Intraventricular
foramen, 1209
hemorragia, lactantes prematuros, 25, 25r, 25f
Intrínseca
insuficiencia, 1114-1116, 1115f
vía
apoptosis, 114
coagulación, 651, 651f
Intrínseco, factor, 1163
absorción de vitamina B_{12}, 680
insuficiencia, 48
Intrínsecos, reflejos, en regulación de la presión arterial, 768, 769f
Introito, 1366, 1367
Intrones, 123
Intrusión, trastorno de estrés postraumático, 213
Inulina, depuración, 1010
Invaginación, obstrucción intestinal, 1197, 1197f
Invasión
cáncer, 171-173, 172f, 173f
factores de, patógenos, 267
Inversión, cromosomas, 145, 146f
Inverso, pie equinovaro, 1484

Involucro, 1461, 1462f
Ion(es), líquidos corporales, 1020
Iónicas, canalopatías, 816
Iónico(s), canales
    canales iónicos sin regulación, 83
    receptores unidos, 75
    regulación, 83, 84f
    regulados por ligando, 83, 84f
    regulados por voltaje, 83, 84f
    trastornos, miocardiopatías, 816
Ionizante, radiación
    efectos oncógenos 181-182
    efectos teratógenos, 151, 153
    lesión celular, 108
Ipratropio
    asma, 972
    EPOC, 977
Iridotomía, glaucoma, 588
Irinotecan, cáncer, 192
Iris
    lesiones del, de piel, en erupciones farmacológicas, 1559
    ojo, 576f, 581f, 583, 584
Irregular, ritmo de sueño-vigilia (RSVI), 532
Irregulares, husos, 1433
Irritable, intestino, síndrome de, 1184
Irritante(s), desencadenantes de asma, 971
Islotes, células de los
    anticuerpos, 1310
    trasplante, 1323
Islotes de Langerhans, 1305, 1305f
Isocrómica, translocación, de cromosomas, 145, 146f
Isofano, suspensión de insulina, 1321, 1322t
Isométrico, ejercicio, 231
Isoniazida, tuberculosis, 942
Isosexual, pubertad precoz, 1285
Isotónicas, soluciones, 1022, 1022f
Isotónicos, líquidos corporales, volumen, trastornos, 1033-1036, 1035t, 1036t
Isovolumétrica
    período de contracción, ciclo cardíaco, 723

período de relajación, ciclo cardíaco, 725
Isquemia
atrofia, 102
cerebral, 490-493, 490t, 491f, 492f, 492t, 494-495, 494f, 508-509, 509f
enfermedad o fenómeno de Raynaud, 756
enfermedad oclusiva aterosclerótica, 754
gastrointestinal, enterocolitis necrosante, 25-26, 26f
lesión celular, 112
necrosis tubular aguda, 1114-1116, 1115f
respuesta del sistema nervioso central, 737
retiniana, 596
shock, 874
tromboangeítis obliterante, 755
Itraconazol
blastomicosis, 944
coccidioidomicosis, 944
histoplasmosis, 943
infecciones micóticas, 1544, 1545
tiñas, 1545
Ivermectina, escabiasis, 1564

J

J, receptores, 926
Janus cinasa 3 (Jak3), insuficiencia, 336
JC, infecciones de virus, en infección por VIH, 371
Jerarquía de control en el desarrollo del sistema nervioso central, 392
Jones, criterios de, fiebre reumática, 823
Jornadas laborales nocturnas, trastornos el sueño relacionados, 532, 533
Juvenil
  artritis idiopática (AIJ), adultos mayores, 1520-1521
  dermatomiositis (DMJ), 1521
  enfermedad de Paget, 1495
  osteocondrosis, 1484-1486
Juveniles, espondiloartropatías, 1521

K

Kaposi, sarcoma de, 371-372f
Kappa, receptores, opioides, 441
Kartagener, síndrome de, 71
Kawasaki, enfermedad de, 840-842, 841f
Kayser-Fleischer, anillo de, 583
Kearns-Sayre, síndrome de, 150t
Kegel, ejercicios de, 1402
Kernícterus, 22, 683
Kernig, signo de, meningitis, 516
Kidney Disease Outcome Quality Initiative, directrices de la, 1117-1118
Kilocalorías, kcal, 1245
Klebsiella granulomatis, 1421
Klebsiella
  neumonía, 936
  prostatitis, 1357
Klinefelter, síndrome de, 149-150, 149f, 1342
Klumpke, parálisis de, 23, 24
Köbner, reacción de, 1559
Koplik, manchas de, 1580, 1581f
Korotkoff, ruidos de, 772, 786
Kostmann, síndrome de, 694

Krebs, ciclo de, 78
Kupffer, células de, 643, 1210, 1211f, 1212
Kussmaul, respiración de, 1075
Kussmaul, signo de, pericarditis, 796
Kwashiorkor, 1257

L

Laberinto, oído interno, 625, 628-629, 628f
Labial, herpes, 1548-1549, 1548f
Lábiles, células, 319
  miocardiopatía, 818
  transmisión de VIH, 377
Labio leporino y paladar hendido, 144-145, 144f
Labios
  mayores, 1366, 1366f
  menores, 1366, 1366f
Labios fruncidos, respiración con, en EPOC, 976
Laboratorio, pruebas de diabetes mellitus, 1315-1316, 1315t
    diagnóstico, 5-6, 6f
    equilibrio acidobásico, 1069-1070, 1070f
    eritrocitos, 669-671, 670t
    función
      hepatobiliar, 1217
      hipotalámica-hipofisiaria, 1265
    hormonas, 1272-1273
    regulación, 6
    trastornos hematológicos, 646-647
Laboratorio, red de respuesta de, bioterrorismo, 273
Laceración, 1445
Lactación, 1380
Lactante irritable, síndrome de, 27
Lactante(s). *Véase también* Recién nacido(s)
  agua corporal total, 1029
  asma, 973
  botulismo, 464
  bronquiolitis, 954
  cambios eritrocíticos, 683t
  cólico, 27

crecimiento y desarrollo, 17-21, 18f-20f
enfermedades infecciosas
roséola infantil, 1580, 1580f
rubéola, 1580, 1580f
varicela, 1581
falta de crecimiento y desarrollo, 27-28
fiebre, 223-224
fórmulas, 27
grande para edad gestacional, 16
hipogammaglobulinemia transitoria, 332, 332f
infecciones, 28-29
insolación, 225
insuficiencia cardíaca, 891-893
lesiones, 28
madres diabéticas, 16
muerte súbita, 28
nutrición, 27
patrones de sueño, 540-541
pequeño para edad gestacional, 16
requerimientos calóricos, 1257
síndrome de dificultad respiratoria, 911, 951-952
sistema
cardiovascular, 19, 19f
gastrointestinal, 20
genitourinario, 20-21
nervioso, 21
respiratorio, 18, 18f, 948-950
termorregulación
transferencia de anticuerpos, 303-304
trastornos de la piel, 1578-1580, 1579f
costra láctea, 1580
dermatitis del pañal, 1579
hemangiomas, 1578
manchas de vino de oporto, 1579, 1579f
marcas de nacimiento, 1578-1579, 1579f
milio, 1579
Lactantes mayores, crecimiento y desarrollo, 13, 29
Lactasa, insuficiencia, 27
Lactato deshidrogenasa

cáncer testicular, 1356
derrame pleural, 964
Láctea, costra, 1578, 1580
Lacteales o quilíferos, conductos, intestinal, 1166
Láctica, acidosis, 1073
Láctico, ácido, producción, 78, 882, 1073
Lactobacillus
dermatitis atópica, 1555
exceso, 1423
vaginal, 1385
Lactosa, digestión y absorción, 1167
Lactotropos, 1279
Lacuna, 1436
Lacunar, *shock*, 509
Ladilla, 1565
Laennec, cirrosis de, 1227
Lagrimales, glándulas, 575f, 577-578
Lágrimas artificiales, 578
Lama, 266
Lambert-Eaton, síndrome miasténico de, 464
Lámina
densa, 1530
fibroreticular, piel, 1530
lúcida, piel, 1530
Laminar
flujo
aire, 911
sangre, 717-718
hueso, 1436
Laminina, piel, 1530
Lamivudina, 1224
Langerhans
células de, 294, 1530, 1530f
ilsotes de, 1305, 1305f
Lanugo, 15
Laparoscópica, cirugía
cáncer, 189
colecistectomía, 1237
Laplace, ley de, 715, 910, 916

Laringe, 901
diferencias de sexo, 34
edema, 1025
Laringotraqueobronquitis (*crup*), 954
Laron, enanismo tipo, 1282
Láser, cirugía
degeneración macular, 601
desprendimiento de retina, 600
eliminación del cáncer, 189
endometriosis, 1389
glaucoma, 587
lesión celular, 108
retinopatía diabética, 598
queratomileusis *in situ*, 590
verrugas genitales, 1418
Latanoprost, glaucoma, 587
Latentes, infecciones
histoplasmosis, 943
tuberculosis, 939
virus del herpes simple, 1418, 1418f
Látex, alergia al, 349-350, 887
Laxo, tejido conectivo, 93
Laxos, cuerpos, 1447
Lazarus, Richard, teoría de estrés, 205
LBD (baja densidad, mala), lipoproteína, 743-745
Leber, neuropatía óptica hereditaria de, 150t
Leche y alcalinos, síndrome de, 1052, 1076
Lectina(s), 73, 266, 287
Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de, 1485
Legionario, enfermedad del, 938
Legionella, 259, 935
Leiden, mutación de, hipercoagulabilidad, 656
Leigh, enfermedad de, 150t
Leiomiomas, uterinos, 1392-1393, 1393f
Lemnisco medial, 425
Lengua, «fresa», enfermedad de Kawasaki, 841
Lenguaje
laringe, 901
trastornos, en accidente cerebrovascular, 512, 513

Lenta, reacción, de sustancias de anafilaxis, 314
Lentes de contacto, queratitis provocada por *acanthamoeba*, 583
Lentiforme, núcleo, 406, 406f, 471, 471f
Léntigo, 1581-1583, 1582f
  maligno, 1575
Lentivirus, 363
Leptina, 775, 1246
Leptospira, 259
Lesión(es), 4, 5
  adultos mayores, vascular, 1581-1583, 1582f
  parche heraldo, 1561, 1562f
  piel, 1535, 1536t-1538t
  pitiriasis rosácea, 1561, 1562f
Lesiones
  adolescencia, 35
  infancia, 28
  media a tardía, 32
  temprana, 30
Leucemia(s)
  aguda, 702-704
  clasificación, 701
  crónica, 704-706
  disfunción fagocítica, 340
  epidemiología, 701-702
  inducida por radiación, 197
  infecciones por virus 1
  de leucemia en células T, 182
  translocación cromosómica, 175, 175f
Leucocidinas, 266
Leucocítica
  adhesión, insuficiencia de, 339
  capa, 639, 639f
Leucocitos, 640-643, 641f, 641t, 642f. *Véase también* tipo específico
  desarrollo, 689
  exceso de (leucocitosis), en inflamación, 309, 309f, 310, 318
  inflamación, 309-311, 311f
  insuficiencia de (leucopenia), en inflamación, 318
  maduración, 645f

número, 689
tipos, 689
trastornos
leucemias. *Véase* Leucemia(s)
linfoma. *Véase* Linfoma(s)
mononucleosis infecciosa, 696
neutropenia. *Véase* Neutropenia
Leucocitosis, inflamación, 309f, 310, 318
Leucocoria, retinoblastoma, 602, 602f
Leucoencefalopatía progresiva multifocal en la infección, 371
Leucopenia, inflamación, 318
Leucoplaquia, vulva, 1384
Leucostasis, leucemia, 704
Leucotrienes, 314, 314f, 315
inflamación, 314
modificadores, para asma, 972
Levaduras, 254t, 260, 261, 1543
infección por. *Véase* Candidiasis vaginal
Levodopa, enfermedad de Parkinson, 474-475
Lewy, cuerpos de, 473
Leydig, células de
daño, 1342
fisiología, 1339, 1341f
Libres, terminaciones nerviosas, 427-428, 428f
Liddle, síndrome de, pérdidas de potasio, 1044
Lidocaína, arritmias, 854, 862
Lieberkü hn, criptas de, 1166
Liendres, 1564
Ligamentos
efectos del reposo en cama, 246
laxitud, deformidades torsionales, 1474, 1475, 1479, 1480, 1482f
Ligando(s), microorganismos, 266
Límbico, sistema, 409, 409f, 433, 434f
Linezolida, 271t
Linfa
cavidad pleural, 964
drenaje, 1024
Linfadenitis, 318-319
Linfadenopatía

enfermedad de Kawasaki, 840-842
infección por VIH, 367
linfoma de Hodgkin, 697
lupus eritematoso sistémico, 506
mononucleosis infecciosa, 696
sífilis, 1427
síndrome de fatiga crónica, 240
Linfática, teoría, endometriosis, 1389
Linfático, sistema, 735
obstrucción, edema, 1024r, 1025
pulmonar, 904
Linfáticos, ganglios, 301, 301f
centinela, 171-172, 1409
estructura, 692
Linfedema, 735, 1025
Linfoblastos, 689f, 702, 703f
Linfocíticas, leucemias, 701
Linfocito(s), 640f, 641f, 641t, 642, 689
CD (conjunto de diferenciación), sistema para nomenclatura, 187
función, 291-293, 291f, 292f
intraepitelial, 284, 285f
tipos, 291-293, 291f, 292f
Linfocitosis
inflamación, 318
leucemia, 705
Linfogranuloma venéreo (LGV), 1421
Linfoides
órganos, 300-303, 300f, 301f
tejidos, 688-708
Linfoma(s)
Burkitt, 698, 699f
Hodgkin, 700-701
no Hodgkin, 697-699
Burkitt, 175
cerebral, 517
infección por VIH, 372
infecciones por virus Epstein-Barr, 182
Linfoplasmacítico, linfoma, 706

Linoleico, ácido, 1249
Lipasa, pancreática, 1167, 1168f
Lipodistrofia, 1245
Lipofuscina, acumulación intracelular, 105, 105f
Lipólisis, 1265
Lipooxigenasa, vía, síntesis de leucotrienos, 314, 314f
Lipopéptidos, 271t
Lipopolisacáridos, fiebre por, 221
Lipoproteína(s)
  aterosclerosis, 743
  LAD (alta densidad, buena), 743
  LBD (baja densidad, mala), 743
  LDI (densidad intermedia), 743
  LMBD (muy baja densidad), 743
Liquefacción, necrosis, 114
Liquen
  escleroso, de la vulva, 1384
  plano, 1562
  simple crónico, 1562
Líquido cefalorraquídeo-cerebro, barrera de, 411-412
Líquido(s) corporales
  compartimentos, 1020, 1020f
  componentes, 1020, 1020t
  dieta, en la, para nefropatía crónica, 1127
  difusión, 1020-1021
  distribución, 1023, 1023f
  equilibrio
    efectos del reposo en cama, 244
    nefropatía crónica, 1120
    regulación, 1024r, 1025, 1026f
  ganancias y pérdidas, 1028-1029, 1029t
  intercambio, capilar/intersticial, 1023-1026, 1024t, 1026f
  ósmosis, 1021-1022, 1021f
  tonicidad, 1022, 1022f
  transmisión de patógenos, 263
Líquidos, sobrecarga de, nefropatía crónica, 1120
Líquidos, tratamiento con
    bronquiolitis, 955
    cetoacidosis diabética, 1324

déficit de volumen, 1035
fiebre, 223
gripe, 932
hipercalcemia, 1053
hipernatremia, 1039
hipertermia, 225
pérdida isotónica de líquidos, 1035
shock, 889
hipovolémico, 887
séptico, 889
Lisch, nódulos de, neurofibromatosis, 141
Lisis tumoral, síndrome de, 704
Liso, músculo, 728, 741-742
contracción, 97
organización y estructura, 96-97, 96f
tipos, 97
Lisosomal, enfermedades por almacenamiento, 68
Lisosomas, 65f, 67-68, 68f, 641, 641f
Lisozima, 282
Lispro, insulina, 1321, 1322t
Listeria monocytogenes, meningitis, 515
Litiasis
conducto colédoco, 1237
vesícula biliar. *Véase* Colelitiasis
Litio
hipotiroidismo, 1290
síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1033
trastornos del estado de ánimo, 559
Litotripsia extracorpórea de ondas de *shock*, cálculos renales, 1093
Livedo reticularis, 753
LLA (leucemia linfocítica aguda), 690, 701-704
LLC (leucemia linfocítica crónica), 701
Llenado rápido, período de, en ciclo cardíaco, 725
LMA (leucemia mielógena aguda), 694
LMBD (muy baja densidad), lipoproteína, 743
Lobar, neumonía, 935, 937f
Lobulares, arterias, de riñón, 1000
Lóbulos

hepáticos, 1210, 1211f
respiratorios, 904
testiculares, 1336
Lociones, piel seca, 1539
Locus, gen, 131
Locus ceruleus, respuesta al estrés, 206, 206t, 207f
Lodo, vesícula biliar, 1236
Longitudinales
estudios, 8
tractos, del sistema nervioso, 396-399, 398f, 399f, 399t
Loperamida, diarrea, 1195
Lou Gehrig, enfermedad de, 111, 476
L-selectina, inflamación, 312
Lubchenco y Battaglia, estándares de, para peso
al nacer, 15
Lucha o huida, respuesta de, 207, 212, 413
Lumbalgia
causas, 467-468
hernia de disco, 468-469, 468f, 469f
Lumbar, columna, osteoartritis, 1516t
Lumbares, nervios y plexos, 398t, 401f, 402
Luna de miel, período de, diabetes mellitus tipo 1, 1310
Luna llena, cara de, síndrome de Cushing, 1299, 1300f
Lunares, 1574, 1575, 1576f
Lupus eritematoso. *Véase* Sistémico, lupus eritematoso (SLE)
Lútea, fase, ciclo menstrual, 1388
Luteinizante, hormona (LH), 1271
ciclo menstrual, 1369
insuficiencia, 1279
síndrome de ovarios poliquísticos, 1396
varones, 1339-1340, 1339f, 1341f
Luxaciones, 1447
cadera, 1450
columna vertebral, 479-481, 480f
rótula, 1450
Luz, tratamiento con, trastornos del estado de ánimo, 559
Lyme, borreliosis de, 259, 267
Lynch, síndrome de, tipo II, 1399
Lyon, principio de, 127

M

M, fase, ciclo celular, 161
M, proteína, mieloma múltiple, 707
Macrocítico, carcinoma, pulmonar, 947
Macrodactilia, 1481
Macrófago(s), 641f, 643, 689
  activación, 297
  activados, en oxidación de LDL, 744
  alveolar, 904
  células epitelioides, 318
  cicatrización de heridas, 323
  cutáneo, 1532
  eliminación de polvo, 983
  fagocitosis, 283-284
  inflamación, 310, 311f
  presentador de antígeno, 291, 292f, 294
Macrófagos, factor estimulante de colonias de, 645
Macrólidos, 271t
Macrominerales, 1250t
Macroneuronas, 495-496
Macrosomia, 16
Mácula
  densa, 1009, 1010f
  lútea, 594, 594f
Macular, degeneración, 600-602, 601f
Máculas, oído interno, 628f, 629, 629f
Maduración, índice de, células epiteliales vaginales, 1368
Maduros, folículos de Graaf, 1369
Magnésico, fosfato amónico, cálculos renales, 1091
Magnesio
  desequilibrio, 1057t, 1058
  distribución, 1047, 1056
  fuentes, 1250t
  funciones, 1057, 1250t
  ganancias y pérdidas, 1057
  ingesta en la dieta, hipertensión, 775
  regulación, 1047-1049, 1048f

reposición, 1058
transporte, en túbulos renales, 1006, 1006f
Magnesio, hidróxido de, enfermedad por úlcera péptica, 1182
Malar, exantema, lupus eritematoso sistémico, 1506
Malatión
efectos de la unión neuromuscular, 463-465
escabiasis, 1564
Malestar
después del ejercicio, en síndrome de fatiga crónica, 240
gripe, 932
Maligna
hipertensión, 782
hipertermia, 225-226
Maligno, melanoma
acral lentiginoso, 1575
detección, 1575
diagnóstico, 1575
diseminación superficial, 1575
léntigo maligno, 1575
manifestaciones clínicas, 1575
nodular, 1575
quemaduras de sol vesiculosas, 1575
riesgo, 1575
tratamiento, 1575
valoración ABCDE, 1576f
Mallory-Weiss, síndrome de, 1174
Maltosa, digestión y absorción, 1166
Mama
biopsia, 1407, 1409
cáncer, 1408-1410, 1409f
herencia, 179-180
tratamiento hormonal, 180
posmenopáusica, 1377-1378
enfermedad
fibroquística, 1407-1408
de Paget, 1159-1160
estructura, 1379-1380, 1379f, 1380f
inflamación (mastitis), 1407
trastornos de los conductos, 1407

Mama-ovario, cáncer, síndrome de, 1399
Mandibular, nervio, 397t
Manguito de los rotadores, lesiones, 1447-1448
Manifestaciones clínicas, 4-5
Manitol, acción, 1014
Mano
  artritis reumatoide, 1502, 1502f, 1521, osteoartritis, 1513
  tiña, 1543
  verrugas, 1547-1548
Manosa, ligando de unión con, 287
Mantenimiento, fase de, ATN, 1115-1116
Manto, células del, linfomas, 698
Mapa genético, 133-134
Maraña, neurofibrilar, 55, 72
Marasmo, 1257
Marcapasos (cardíaco), 862-863
Marcapasos (centro respiratorio), 924
Marcapasos (electrónico), 862
Marcapasos (gastrointestinal), 1155
Marcha
  adultos mayores, 52
  enfermedad de Parkinson, 475
  vértigo, 630
Mareo, 630, 631, 631t, 787
Marfan, síndrome de, 139-141, 141f, 759
Marginación, inflamación, 312
Marginal, zona, linfomas, 698
Martillo, 614, 614f, 615
Masa muscular, 460
Masa ósea, densidad de, medición, 1490
Masaje, tratamiento, para estrés, 214
Masculina
  obesidad tipo, 1253
  región específica, cromosoma, 127
Masculino, sistema reproductor
    control hormonal, 1339-1342, 1340r, 1341f
    control neural, 1343-1344, 1343f
    espermatogénesis, 1338-1339, 1339f
    infertilidad, 1342

organización estructural, 1334-1338, 1335f-1338f
trastornos
adultos mayores, 1349
escroto, 1351-1356, 1352f-1354f
infertilidad, 1411
niños, 1348-1349, 1349f
pene, 1346-1351, 1347f-1349f
próstata, 1357-1363, 1358f, 1362f
testicular, 1356
Mastectomía, 1409
cáncer de mama, 1409
Masticación, 1156
Mastitis, 1407
Mastoides, espacios aéreos, 614f, 615
Mastoiditis, 619, 620
Materia blanca, 384
capas, 396, 398f, 399t
cerebelo, 405
médula espinal, 400, 401f
Materia gris
astrocitos, 384
cerebelo, 405
intermedios, 400
médula espinal, 400, 401f
mesencéfalo, 406
tractos, 396, 398f
Materna, lactancia
cólico, 27
fisiología de la lactancia, 1380
ictericia neonatal, 684
ictericia, 22
mastitis, 1407
requerimientos de hierro, 681
transmisión de VIH, 376
Maternos, marcadores séricos, 156-157f, 156f
Matriz
celular, 67
extracelular, 98, 307, 308f, 320
germinal, 25r

intersticial, 320
Matriz, espacio de la, 69
Maxilar, nervio, 397t
Máxima
frecuencia cardíaca, 237
ventilación voluntaria (MVV), 914t
Máximo, índice de flujo espiratorio, en asma, 970
Mayor, depresión, 556-557
Mecánica, lesión, celular, 107
Mecánica, ventilación
alcalosis respiratoria, 1079
dificultad respiratoria, 952
insuficiencia respiratoria, 992
síndrome
de dificultad respiratoria aguda, 990
de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1033
Mecanorreceptores, función gastrointestinal, 1156
Meconio, 20
Media, crecimiento y desarrollo, 13
Medial
estrabismo, 607
fascículo longitudinal, 607
núcleo geniculado, 622
Mediano, nervio, compresión, síndrome de túnel del carpo, 466-467
Mediastino
cambio de espacio, en neumotórax, 966
invasión de cáncer pulmonar, 947
Médica, nutrición, tratamiento de, diabetes mellitus, 1316-1317
Medio, oído, 615-620, 616f, 617f
Medio, volumen corpuscular (MCV), 670
Mediterránea, anemia (talasemias), 677
Médula
cerebral
anatomía, 407-409, 408f
lesión, 505f
nervios segmentarios, 397t
renal, 999, 1000f, 1001f
suprarrenal, 1293f, 1294
Médula central, síndrome de, 481, 482f

Médula espinal
anatomía, 400-402, 401f
células, 97
circuito del dolor, 433-434, 434f
control del movimiento, 453
desmielinización, 476
destrucción neuronal, 476
disfunción termorreguladora, 218
embriología, 392-394, 392f, 394f
lesión, 479-486
actividad refleja, 482-483
aguda, 480-481
cervical, 481-484, 482t
clasificación, 481-482, 482f
columna vertebral, 479-480, 481f
completa, 481-482
disfunción
autónoma, 484, 485f
intestinal, 484-485
motora, 482, 483t
músculos respiratorios, 483-484
sexual, 485
somatosensorial, 400, 482
vesical, 485, 1140
edema, 486
fisiopatología, 480-481
incompleta, 481-482
integridad de la piel, 486
lesión de la columna vertebral, 479-480, 480f
lesiones secundarias, 481
primaria, 480
regulación de la temperatura, 486
reparación, 486
tratamiento, 481
trombosis venosa profunda, 486
mediadores de dolor, 432-433
nervios segmentarios, 398t
sección, 400, 401f
vías

sensación somatosensorial, 428
sistema nervioso autónomo, 417
somatosensoriales, 425, 426f
Médula ósea, 1435
amarilla, 644, 667
aspiración, 647
biopsia, 647
células de leucemia, 703
depresión, anemia aplástica, 681
eritropoyesis, 667
hematopoyesis, 689-692
leucemia, 701
mieloma múltiple, 706
neutropenia, 694
roja, 644, 667
trasplante
anemia aplástica, 681
drepanocitosis, 677
inmunosuficiencia combinada grave, 336
Megacariocitos, 643, 644, 644f, 645f, 649, 655
Megaloblásticas, anemias, 679-681
Meibomio, glándulas de, 575, 576f
Meiosis, 127-128, 129f
errores, 145
espermatogénesis, 1339, 1339f
Meissner, corpúsculos de, 428, 428f, 1532
Meissner (submucoso), plexo de, 1156, 1157
Melanina, 1528
ganglios basales, 471
Melanocítico, nevo, congénito, 1578
Melanocito(s), 1529, 1529f
tracto uveal, 584
Melanoma maligno
diseminación superficial, 1575
léntigo maligno, 1575
nodular, 1575
regla de ABCD, 1575
Melanosomas, 1529
MELAS, síndrome de, 150t

Melasma, 1542-1543
Melatonina, 526f, 530
  defectos del receptor 1B, en escoliosis, 1486
Melfalan, mieloma múltiple, 707
Memantina, enfermedad de Alzheimer, 56, 566
Membrana
  cotransportador bidireccional de, 82, 83f
  potenciales de
    potasio, 1042, 1042f
    reposo, 84, 848
  respuesta de ataque a, activación del complemento, 287, 290, 292f
Membranoso, laberinto, 628f, 629
Membranosos, exudados, en inflamación, 316
Memoria, linfocitos T y B de, 291-293, 291f, 292f
Memoria, respuesta de, en inmunidad, 297
Memoria y cognición
  demencia
    cuerpos de Lewy, 568
    diagnóstico, 563
  enfermedad
      Alzheimer, 563-566, 564f
      Creutzfeldt-Jakob, 566-567
      Huntington (EH), 567-568, 567f
      Parkinson, 568
    frontotemporal, 566
    síndrome de Wernicke-Korsakoff, 567, 567f
    vascular, 566
  envejecimiento cognitivo normal, 562-563
Menarca, 1370
Mendel, leyes de, 132, 132f
  trastornos relacionados, 179
Ménière, enfermedad de, 632
Meningiomas, 517
Meningitis, 515-516, 619, 620
  coccidioidomicosis, 943
  pérdida de la audición, 626
Meningocócicas, infecciones, 515-516, 579
Meniscos, 1442-1443
  intraarticulares, 1442-1443

lesiones, 1449, 1449f
Menometrorragia, 1403
Menopausia, 1375-1378
Mensajeras, quimiocinas, 316
Mensajero, ARN (ARNm), 66, 122, 123f, 124f
Mensajero(s), comunicación celular, 74
Menstruación
neumotórax relacionado, 965
retrógrada, 1389
Menstrual, ciclo
asma, 965
cambios
endometriales, 1375
moco cervical, 1375
cese (menopausia), 1375-1378
control hormonal, 1370
desarrollo folicular, 1373-1374, 1374f
síndrome de intestino irritable, 1184
trastornos, 1403-1406
Mental
enfermedad
enfermedad de Parkinson, 472-475
esclerosis múltiple, 476-479
infección, 370
retraso
hipotiroidismo, 1290
síndrome de X frágil, 143
Meperidina, pancreatitis, 1238
Mercurio, lesión celular, 110
MERFF, síndrome, 150t
Merkel, células de, 1529
Merkel, discos de, 427-428, 428f, 1529
Merocrinas, glándulas, 92
Mesa inclinada, evaluación de la hipotensión ortostática, 789
Mesangio, glomérulo, 1002
Mesencéfalo
anatomía, 404f, 406
ciclo desueño-vigilia, 526, 526f
compresión, 497, 499-500

lesión, 490t
nervios segmentarios, 397t
percepción del dolor, 433-434, 434f
Mesenquimatosas, células, y mesénquima, 93
Mesenterio, 1153-1154, 1154f
Mesodermo, 14, 88, 392, 392f
Mesotelio, 91
MET, protooncogén, 178
Metaarteriolas, 732
Metabólico, síndrome, 1283, 1312-1313, 1312r
efectos del cortisol, 1295, 1295t
grasa visceral, 1253
hipercolesterolemia, 745
hipertensión, 774
Metabólicos, equivalentes (MET), 237
Metabolismo
aeróbico, 78
alcohol, 1226
aminoácidos, 1304, 1304f
anaeróbico, 78, 886
cáncer, 184
carbohidratos. *Véase* Carbohidratos, metabolismo
cerebral, 386
colesterol, 1214
efectos
del cortisol, 1295, 1295t
del reposo en cama, 246
ejercicio, 236
energético, 77
eritrocitos, 668, 1055
estrógeno, 1372, 1373t
exceso de hormona de crecimiento, 1283-1285
fármacos, 1212t
formación de ácido láctico, 1072-1073
formación de agua, 1029
hipertermia maligno, 225-226
hipotermia, 227
hormona tiroidea, 1287
hormonas, 1212t, 1218-1219, 1267-1268

producción
de calor, 219
de dióxido de carbono, 1063, 1065
proteínas, 962, 1213, 1213f, 1245, 1304, 1304f, 1305t
tejido nervioso, 386
trastornos, 1488-1496
infección, 372-373
óseos, 1572-1596
temperatura corporal, frente a 216
Metabolitos, 798, 1245
Metacarpofalángica, articulación, artritis reumatoide, 1503
Metacéntricos, cromosomas, 129
Metafase, mitosis, 76, 77f
Metafisis, 1433, 1475, 1475f
Metahemoglobina, 678, 960
Metaloproteinasas de matriz (MPM), artritis reumatoide, 1500
Metanol, toxicidad por, acidosis metabólica, 1074
Metaplasia, 104, 1386
Metaplásica, teoría, endometriosis, 1389
Metastásica
calcificación, 105
osteopatía, 1469
Metástasis
cerebro, 517
colon, 1203
hígado, 1234
páncreas, 1239
próstata, 1360-1361
pulmón, 947
pulmón, 947
sistema de clasificación TNM, 189r
vulva, 1384
Metatarso aducido, 1475, 1478, 1478f
Metformina
diabetes mellitus, 1319t, 1320
síndrome de ovarios poliquísticos, 1396
N -metil-d-aspartato (NMDA), receptor, 495-496, 496f
Metil mercurio, lesión celular, 110
Metilenedioximetanfetamina, hiponatremia por, 1037

Metilprednisolona, lesión de la médula espinal, 481
Metimazol, hipertiroidismo, 1292
Metoclopramida, enfermedad por reflujo
  gastroesofágico, 1176
Metoprolol, arritmias, 862
Metotrexato
  artritis reumatoide, 1505
  embarazo ectópico, 1395
Metronidazol
  colitis por Clostridium difficile, 1188
  enfermedad de Crohn, 1188
  tricomoniasis, 1423
  vaginosis bacteriana, 1424
Metrorragia, 1403
Mexiletina, arritmias, 862
Miastenia grave, 186, 463f, 464-465
Mibefradil, arritmias, 862
Micafungina, 272
Micción, 1135
  centro pontino, 1134, 1134f
  farmacología, 1135
Micelas, digestión de grasas, 1167, 1168f
Micelios, 260
Miconazol, infecciones micóticas, 1544
Micoplasmas, 259
Micosis. *Véase* Micóticas, infecciones
Micóticas, infecciones, 254t, 260-261, 1543-1545f, 1543-1546
  cutáneas, 1543-1545f, 1543-1546
  oído externo, 615
  respiratoria, 942-945
  sistémicas, 261
  superficiales, 1543-1545f, 1543-1546
  tratamiento, 272
Microalbuminuria, 1015
  diabetes mellitus, 1328
  nefropatía crónica, 1119
Microaneurismas, retinianos, 597
Microarreglos, tecnología de, diagnóstico de cáncer, 188
Microcirculación, 732-733

Microcítico, cáncer pulmonar, 945-946
Microfilamentos, 71-72
Microflora, 253, 1165
Microglia, células de la, 97, 385, 643
Microneuronas, 495-496
Micronodular, cirrosis, 1227
Microondas, lesión celular, 109
Microorganismos, comensales, 253
Microsomal oxidante de etanol, sistema, 1226
Microsomas, metabolismo de fármacos, 1218
Microsporum, 1543
Microtúbulos, 70-71, 71f
Midriasis, 584
Mielina, 384, 385f
Mielinización, 21
Mieloblastos, 641, 642f, 690
Mielocitos, 641, 642f, 690
Mielógenas, leucemias, 701
Mieloma
  cadenas ligeras en, necrosis tubular aguda, 1115
  múltiple, 706-708
Mieloproliferativos, trastornos, trombocitosis, 655
Mielosis pontina central, 1039
Mielosupresión, quimioterapia, 193
Mientérico (Auerbach), plexo, 1156, 1157
Miglitol, diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
Migrañosa, cefalea, 445-446
Milia, 1579-1580
Miliar, tuberculosis, 940
Miliequivalentes (mEq), unidad electrolítica, 1021
Milieu intèrieur (ambiente interno), 203
Milimoles (mmol), unidad electrolítica, 1021
Milivoltios (mV), unidad de potencial, 83, 87
Milrinona
  shock cardiógeno, 884
  shock séptico, 889
Milwaukee, soporte de, escoliosis, 1487
Mineral(es)
  cicatrización de heridas, 324

requerimientos, 1250t
Mineralocorticoides, 1041, 1294
insuficiencia, 1297-1299, 1297t, 1298f
Miniataque (ataque isquémico transitorio), 508
Mini-Mental State Examination, 55
Minuto, ventilación por, 959
Miocárdica
factor de depresión, 887
gammagrafía de perfusión, en arteriopatía coronaria, 802
Miocardio, 94
anatomía, 719-720
aporte y demanda de oxígeno, 798, 798f, 800
congelado, 808
contractilidad, 800
cardíaca, 719
efectos de la hiponatremia, 1058
estrés de la pared, demanda de oxígeno miocárdico, 798
flujo sanguíneo, 797-804, 797f, 798f, 803f
hipertrofia, 103, 103f, 872
isquemia
causas, 798
crónica, 812-813, 812f
angina estable, 812
angina variante, 812-813
silente, 812
electrocardiografía, 851
excitabilidad, 852
nefropatía crónica, 1122
reentrada, 853
perfusión, valoración, 801-802
potenciales de acción, 860
remodelación, en insuficiencia cardíaca, 872
respiratoria, entrenamiento de resistencia, 963
sistema de conducción. *Véase* Sistema de conducción, cardíaca
Miocardiopatías, 814-819
adquiridas, 817-818
canalopatías iónicas, 816

dilatadas, 816-817, 816f
distrofia muscular, 463
genéticas, 814-816, 815f, 817f
hipertrófica, 814-815, 815f
idiopática, 814, 816, 817f
inflamatoria, 817-818
insuficiencia cardíaca, 870-872
mixta, 816-817, 816f
periparto, 818
por esfuerzo (*tako-tsubo*), 818
primaria, 814-818, 815f, 817f
restrictiva, 817
secundaria, 818-819
ventricular
derecha arritmogénicas, 815-816
izquierda sin compactación, 816
Miocarditis, 817, 1506
Mioclónica, epilepsia, con fibras rojas rasgadas, 150t
Mioclónicas, convulsiones, 521
Mioclono, 461
Miofasciales, puntos desencadenantes, 443
Miofibrillas, 94, 95f, 815
Miofilamentos, 94
Mioglobinuria, necrosis tubular aguda por, 1115
Miomas, uterinos, 1391
Miomectomía, leiomioma, 1393
Miometrio, 1367f, 1368
Miopía, 589f, 590, 630, 631t
Miosina, 95
Miosis, 584
Miotáctico, reflejo, 402-403
Mirada, 607-608
Miringotomía, 617, 619
Misoprostol, enfermedad por úlcera péptica, 1182
Mitocondria, 69-70, 69f
Mitocondrial, ADN, 121
trastornos, 150, 150t
Mitocondriales, trastornos
acidosis láctica, 1073

infección por VIH, 373
Mitocondrias, vía inducida por, en apoptosis, 114
Mitomicina, cáncer, 192
Mitósico, inhibidores del fascículo, cáncer, 192
Mitosis, 76, 161f, 163
Mitoxantrona, esclerosis múltiple, 479
Mitral, válvula
anatomía, 721
endocarditis, 820, 820f
estenosis, 825-826, 825f
insuficiencia, 826-827
prolapso, 827, 827f
Mitramicina, hipercalcemia, 1053
Mittelschmerz, 1374
Mixedema, 1291
Mobitz, bloqueos tipo, 859
Moco
barrera gástrica, 1178
cervical, 1375, 1411
colon, 1165
EPOC, 975
fibrosis quística, 978-980, 979f
función de barrera, 282
intestino delgado, 1164, 1183
Modafinil, narcolepsia, 536
Modalidades, sensoriales, 427-429, 428f
Modelado, óseo, 1472, 1488}
Modificación de dieta para enfermedades renales, método, para cálculo del índice de filtración glomerular, 1118, 1118b
Modification of Diet in Renal Diseases Study, nefropatía crónica, 1127
Mohos, 253t, 254t, 260-261, 1543
Moleculares
chaperones, 124, 127
simuladores, 356, 822
teorías, de envejecimiento, 115
Molusco contagioso, 1420
Momento, situaciones de estrés, 210
Mongólicas, manchas, 1578
Monoaminas, neurotransmisores, 390

Monoaminooxidasa, 419, 419f, 558
Monobactams, 271t
Monocito(s), 640f, 641f, 641t, 643, 689
  inflamación, 310, 311f
  maduración, 645f
Monocitos, factor estimulante de colonias de, 278t, 279
Monoclonal, gammapatía, de significado indeterminado, 706
Monoclonales, anticuerpos
  cáncer, 178
  infección diagnóstico, 268
  linfoma, 708
Monoiodotirosina, síntesis de hormona tiroidea, 1286f, 1287
Mononeuropatías, 466-467
Mononucleosis, infecciosa, 696-697
Monoparesia, 460
Monoplejía, 460
Monosacáridos, digestión y absorción, 1166-1167, 1167t
Monosódico, cristales de urato, en gota, 1518, 1519
Monosomía, 146, 151
Monosomía X (síndrome de Turner), 146, 146f, 151, 832, 1282
Monóxido de carbono
  humo, 1568
  medición de la capacidad de difusión, 919
Monro-Kellie, hipótesis de, 496, 498
Monte de Venus, 1366, 1366f
Montgomery, tubérculos de, 1379
Mooren, úlcera de, 582
Moraxella catarrhalis, 933
Morbilidad, 8
Mordeduras, 325
Morfina, dolor, 441
Morfogénesis, 14
Morfología, 4
Moricizina, arritmias, 862
Moro, reflejo de, 24
Mortalidad, 8
  accidente cerebrovascular, 507
  adolescentes, 35
  adultos mayores, 41

asma, 973
cáncer colorrectal, 1201
epiglotitis, 929
EPOC, 973
hipercalcemia, 1053
miocardiopatía hipertrófica, 815
retraso del crecimiento intrauterino, 16
síndrome de dificultad respiratoria aguda, 989
síndromes coronarios agudos, 810
tuberculosis, 939
Mórula, 14, 260
Mosaicismo, 145
Motilidad gastrointestinal
colónica, 1160-1161, 1160f
esofágica, 1156, 1158, 1159f
gástrica, 1158-1159
inervación, 1157, 1157f
intestino delgado, 1159-1160, 1160f
Motora
corteza de asociación, 408, 408f
franja (corteza motora primaria), 454, 455f
placa, 463
Motora, función
organización y control, 453-461
movimiento, 453-455, 453f, 454f, 455f
reflejos raquídeos, 455-456
unidad motora, 455, 456f
vías motoras, 457
valoración, 457-461
Motoras, vías, 456, 456f, 457
Motoras (eferentes), neuronas, 97, 383, 383f, 385, 385f, 394-396, 395f, 397t-398t, 455
motoneuronas inferiores (LMN), 455, 456f, 465
motoneuronas superiores (UMN), 456f, 476-486
Movimiento
asociado, 407
cerebelo, 405
organización, 44f, 453-455, 453f, 455f
Movimiento, trastornos

accidente cerebrovascular, 512
cerebelo-aociado, 470-471
evaluación, 457-461
ganglios basales, 471-475, 472t, 473f
motoneurona inferior, 465
motoneurona superior, 475-486
músculo esquelético, 461-463, 462f
nervio periférico, 465-469, 466f, 468f, 469f
relacionados con el sueño, 536-537
unión neuromuscular, 463-465
MTNR1B, gen, mutaciones, escoliosis, 1486
Mu (μ), receptores, opioides, 441
Mucociliar
eliminación, senos paranasales, 931
envoltura
disfunción, en fibrosis quística, 978-980
vías respiratorias, 900
Mucocutáneo, síndrome de ganglio linfático (enfermedad de Kawasaki), 840-842, 841f
Mucosa
capa, pared intestinal, 1153
membrana, función de barrera, 282-283
tejido linfoide relacionado a la, 693
Muerte. *Véase también* Mortalidad
cerebral, 131
insuficiencia cardíaca, 878
miocardiopatía hipertrófica, 814
receptores de, apoptosis, 114
súbita
anorexia nervosa, 1259
lactantes, 28
Muerte súbita del lactante, síndrome de, 28
Mujer atleta, tríada, 1490
Mujer(es), brote de crecimiento de la adolescencia, 34
Muletas, fatiga relacionada, 239
Mü ller, conductos de, 1335
Multifactorial, herencia, 131, 144-145, 144f
Multinodular, bocio, 1291
Múltiple

esclerosis, 476-479
disfunción vestibular, 633
fatiga, 239t, 240
mieloma, 706-708
prueba de latencia de sueño, 532, 536
Múltiples
alelos, 131
órganos, síndrome de disfunción de, *shock*, 891
sistemas, atrofia de, insuficiencia autónoma, 788
Multipotenciales, células madre, 165
Muñeca
actigrafía, valoración del sueño, 531
distensiones, 1446, 1447, 1447f
fracturas, 52
Mupirocina en impétigo, 1546
Muscarínicos, receptores (M), 418, 1135
Muscular
compartimento, 1458, 1458f
distrofia, 461-463, 462f
mucosa (capas musculares), de la pared gastrointestinal, 1153
Musculares, husos, 402, 456, 458
Músculo(s)
atrofia, 102-103, 460-462
reposo en cama, 245, 246
biopsia, 463
cardíaca, 89t, 94
condiciones de carga, 735
contractilidad, 726
debilidad, 938
desgaste, 1257
«entrenado», 234
envejecimiento, 45, 237
esclerosis lateral amiotrófica, 476
esguinces 1445
espasmo, 438
esquelético
bombeo muscular y circulación venosa, 760
contracción, 95-96, 96f
efectos del ejercicio, 234

fibras, 94, 95f
flujo sanguíneo, 234
organización y estructura, 94-95, 95f
tipos, 234
fatiga, 239
fibrilaciones, 461
fuerza, 234, 460
hipertrofia, 103
liso
contracción, 97
músculo liso de una unidad, 97
músculo liso multiunitario, 97
organización y estructura, 96-97, 96f
ojo, 575, 576f, 606-611, 606f, 607t, 609f
respiratoria, 908-913
seudohipertrofia, 460, 462
tono, 460
tumores, 186
Musculoesquelético, sistema
desarrollo en la infancia temprana, 29
efectos del reposo en cama, 246
Musicoterapia, estrés, 214
Mutaciones
ADN mitocondrial, 150, 150t
reparación, 121
transmisión mendeliana, 139-144, 140f-143f, 140t, 179
trastornos
autosómicos dominantes, 139, 140
autosómicos recesivos, 142-143, 142f
genéticos. *Véase* Genéticos, trastornos
hereditarios multifactoriales, 144
recesivos ligados a X, 143
Mutualismo, 253
Mycobacterium avium-intracelulare, complejo, 939, 946f
Mycobacterium bovis, 942
Mycobacterium tuberculosis. *Véase* Tuberculosis
Mycoplasma hominis, 1423
Mycoplasma pneumoniae, 935, 938

N

Naboth, quistes de, 1386
Nacimiento
  cambios circulatorios, 831-832, 832f
  lesiones, 23-24
  marcas de, 1578
  transición del sistema respiratorio durante el, 18, 18f, 949-950
Nadador, oído del, 615
Nägele, regla de, 17
Narcolepsia, 535-536
Nariz
  estructura, 900
  función, 900
Nasal, aleteo, trastornos respiratorios, 951
Nasofaríngeas, vías respiratorias, 900-901
Nasolagimal, conducto, 575f, 577, 578
Natalizumab, esclerosis múltiple, 479
Nateglinida, diabetes mellitus, 1318-1319, 1319t
National Asthma Education and Prevention Program
  directrices para asma, 971
  sistema de clasificación del asma, 971, 971t
National Cholesterol Education Program, recomendaciones, 746
National Institute of Mental Health, HAND, clasificación, 370
National Institute of Neurologic Diseases and Stroke, HAND clasificación, 370
National Institutes of Health, clasificación de obesidad, 1252
National Kidney Foundation, directrices, 1117-1118
Natriuresis, presión, 771
Natriuréticos, péptidos, en insuficiencia cardíaca, 874-875
Natural, evolución, 8-9
Natural, linfocito citolítico, 642
  activación, para tratamiento del cáncer, 180
  función, 284, 285f
  maduración, 645f
  receptores, 284, 285f
  vigilancia del cáncer, 194
Natural (innata), inmunidad, 276, 280, 282-288, 283f, 285f, 286f, 330
Naturales, alelos, 139
Náuseas y vómito

acidosis metabólica, 1075
anorexia nervosa, 1259
nefropatía crónica, 1123
pérdida
de agua, 1034
de sodio, 1034
quimioterapia, 193
síndromes coronarios agudos, 806
trastornos gastrointestinales, 1171
tumor cerebral, 518
Necrosante, enterocolitis, 25-26, 26f
Necrosis, 114-115
caseificante, en tuberculosis, 939
miocárdica, 805, 810, 810f
ósea, 1458t, 1461
reacción de Arthus, 347
síndrome compartimental, 1458-1459
tubular aguda, 1114-1116, 1115f
Nedocromil, asma, 972
Nefroesclerosis, 776
Nefrógena, diabetes insípida, 1032-1033
Nefrolitotomía, percutáneas, 1093
Nefrona(s)
cortical, 1000, 1001f
destrucción, 1118, 1118f
enfermedad poliquística, 1086
glomérulos, 1001, 1001f
sistemas capilares, 1000, 1001f
yuxtamedular, 1001, 1001f
Nefronoptisis-enfermedad quística medular, complejo de, 1087
Nefropatía, diabética, 780, 1327-1328
Nefroscopia, cálculos renales, 1093
Nefrótico, síndrome, 334
Nefrovascular, hipertensión, 780-781
Negativa, mecanismos de retroalimentación, 204, 204f, 1271, 1275
Negativo, valor predictivo, de pruebas, 6
Negativos, resultados, de pruebas, 6, 6f
Neisseria gonorrhoeae, 258. *Véase* Gonorrea
conjuntivitis, 579, 580

epididimitis, 1354
factores de evasión, 266
meningitis, 515
osteomielitis, 1461
Neisseria meningitidis, conjuntivitis, 579
Nemátodos, 261
Neocapa, sustancia blanca, 396, 398f, 399t
Neoespinotalámico, tracto, 426, 426f, 433
Neoestriatal, proyección inhibidora, 472
Neomicina, encefalopatía hepática
Neonatal, hipotermia, 227
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1), síndrome, 1182
Neoplasia(s), 161. *Véanse también* Cáncer;
Tumor(es); *neoplasias y ubicacionesespecíficas* benigna, 1466
cáncer colorrectal, 1202-1203
características, 1465
clasificación, 1451
maligno, 1466-1467
osteocondroma, 1466
pólipos adenomatosos, 1201-1202, 1202f
terminología, 166-167, 167t
tumor
de células gigantes, 1466, 1467
óseo primario, 1465
Neorickettsia, 260
Neovascularización, de retina, 597
Nernst, ecuación de, 85, 87
Nervio(s)
erigentes, 417
facial (vii), 397t, 405, 416
motor ocular externo (vi), 397t, 405, 607
Neumática
otoscopia, otitis media, 618
retinopexia, 600
Neumocitos, 904
Neumoconiosis, 982
Neumonía(s), 263
aspiración, 901
atípica, 934, 938-939

bronconeumonía, 935, 935f
clasificación, 934
disnea, 926-927
epidemiología, 934
extrahospitalaria, 935
gripe, 938
infección por VIH, 369, 369f
inmunodeficiencia, 936
intrahospitalaria, 935-936
lobar, 935
patógenos causantes, 934
reposo en cama, 245
típica (bacteriana aguda), 936-938
viral, 938
Neumonitis, hipersensibilidad, 349, 983
Neumopatía
absceso, en fibrosis quística, 979
cáncer, 933
inducida por fármacos y por radiación, 983
insuflación, trastornos, 963-968, 964f, 965f, 966f
intersticial, 981-983, 981r
ocupacional, 982-983
sarcoidosis, 983
síndrome de lesión pulmonar aguda/dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA), 989-991, 989r, 989f
trastornos obstructivos de la vía respiratoria, 968-980
Neumotáxico, centro, 924
Neumotórax, 965-967, 966f
abierto, 966, 966f
Neural
cresta, células de, 393
placa, 392
retina, 592, 593f
tubo, 15, 393-394, 393f, 394
defectos, 154
Neurales, mecanismos
función sexual masculina, 1343-1344, 1343f
función vesical, 1133-1135
regulación de la presión arterial, 767-768, 769f

tracto gastrointestinal, 1159
Neuralgia, 443-444
postherpética, 444, 1549
pudenda, 1384
trigémino (tic doloroso), 443-444
Neuraminidasa, gripe virus, 932
Neuritis, 307
Neuroblastomas, 169
Neuroendocrina, respuesta, al estrés, 205-208, 206t, 207f, 208f
Neuroestimulación, dolor, 441
Neurofibrilares, marañas, en enfermedad de Alzheimer, 55, 72
Neurofibromatosis, 141-142, 141f
Neurógena
diabetes insípida, 1032-1033
fiebre, 221
incontinencia, 51
inflamación, 432
Neurógena, vejiga, trastorno
tipos y características, 1139t
tratamiento, 1141-1142
vejiga espástica, 1139-1140
vejiga flácida, 1140-1141
Neurógeno, *shock*, 887
Neuroglia, 97, 385
células, 72
tumores, 517
Neuroléptico maligno, síndrome, 226
Neurológicos, trastornos
acromegalia, 1085
alcalosis respiratoria, 1077
anemia perniciosa, 680
cáncer pulmonar, 945
enfermedad
de Kawasaki, 840
de Tay-Sachs, 142-143
hipercalcemia, 1052
hipermagnesemia, 1058
hipernatremia, 1040
hiperpotasemia, 1046

hipocalcemia, 1049
hipofosfatemia, 1054
hipomagnesemia, 1055
hiponatremia, 1037
infección, 370
insuficiencia de vitamina B12, 679-680
neurofibromatosis, 141-142
periféricos. *Véase* Periférica, neuropatía
toxicidad por plomo, 109
Neuroma, acústico, 141-142, 624r, 625
Neuromatriz, teoría, de dolor, 431
Neuromediadores, 420
Neuromoduladores, 391
Neuromuscular
escoliosis, 1486
unión, trastornos, 463-469, 463f, 466f, 468f, 469f
Neuromuscular, sistema. *Véase también* Hueso(s); Músculo(s)
trastornos, 1123
Neuronas, 165
Aferentes (sensitivas), 97, 383, 383f, 385, 385f, 394-396, 395f, 397t-398t
células de la neuroglia, 384-386, 385f, 386f
centro respiratorio, 924
colinérgica, 417-418, 419f
columna dorsal, 425, 426f
eferente (motora), 97, 383, 383f, 385, 385f, 394-396, 395f, 397t-398t
factores neurotróficos, 391
ganglio de la raíz dorsal, 423-424, 424f, 425f
grande (macroneuronas), 495-496
impulso de asociación, 394, 395f
internuncial, 383, 394
nociceptiva-específica, 433
pequeña (microneuronas), 495-496
percepción del dolor, 431
potenciales de acción, 387-388, 387f
rango dinámico amplio, 433
retiniana, 593, 593f
salida de asociación, 394, 395f
segundo orden, 431, 432f
sensibilidad, a la hipoxia, 494, 494f

sensorial, 423, 423f
talámica, 425
transmisión
autónoma, 396-420, 418f, 419f
simpática entre, 388-390
Neuronal
factores de crecimiento, lesión de la médula espinal, 486
moléculas de adhesión, 99
Neuronas de primer orden, 423, 423f
Neuronitis, vestibular aguda, 632
Neuropatía
infección por VIH, 373
nefropatía crónica, 1123
óptica hereditaria de Leber, 150t
síndrome compartimental, 1463
Neuropático, dolor, 443
Neuropéptido Y, respuesta al estrés, 208
Neuropéptidos, mediación del dolor, 433
Neuroprotectores, 495
Neurosensorial, pérdida auditiva, 624-625, 624r
Neurotoxinas, acciones, 464
Neurotransmisores
acciones, 390
eliminación, 390
liberación, 389
mediación del dolor, 432-433
mensajeros, 390-391
recaptación, 391
receptores, 389, 390
regulación circulatoria, 737
sinapsis químicas, 388
síntesis, 389, 390
sistema nervioso autónomo, 417-420, 418f, 419f
Neurotróficos, factores, 391
Neurulación, 14
Neutrofilia, 318, 641-642
Neutrófilo(s), 640f, 641-642, 641f, 641t, 689
SDRA, 991
desviación a la izquierda, 318

fagocitosis, 283-284
inflamación, 310 311f
síndrome de dificultad respiratoria aguda, 989, 989f
Neutropenia, 693-696
inflamación, 318
quimioterapia, 193
Nevocelular, nevo, 1578
Nevos, 1228f, 1231, 1574
congénito melanocítico, 1578
manchas mongolianas, 1578
nevocelular, 1574
New York Heart Association, clasificación funcional, 878
Niacina (nicotinamida, ácido nicotínico), 746, 747, 1249, 1250t
Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), metabolismo energético, 78
Nicotínicos, receptores, 418, 1135
Nicturia
adultos mayores, 541
insuficiencia cardíaca, 877
NIEV (neoplasia intraepitelial vaginal), 1385
Nigroestriatal, vía, 471
Nikolsky, signo de, 1559
Nilo occidental, virus (VNO), 274, 516
Niño(s). *Véase* también Adolescentes; Lactante(s); Recién nacido(s)
ambliopia, 610
asma, 972-973
botulismo, 464
cáncer, 195-197
cefalea migrañosa, 446
cicatrización de heridas, 326
control vesical, 1135
dacriocistitis, 578
dermatitis atópica, 1556
desarrollo pulmonar, 948-950
dolor, 448-449
enfermedad
Kawasaki, 840-842, 841f
Paget, 1495
epispadias, 1346-1347, 1347f
estrabismo, 608

exposición al plomo, 109
fiebre, 223-224
fimosis, 1347
glaucoma, 588
gripe, 932
hipertensión, 784-786, 785t
hipoacusia, 626-627
hipospadias, 1346-1347, 1347g
ictericia, 1220
infección
por rotavirus, 1190
por VIH, 362, 376-377
insuficiencia
hormona de crecimiento, de, 1281-1282, 1282f
respiratoria, 955
mortalidad, 12
nefropatía crónica, 1128
obesidad, 1252, 1254
osteoporosis, 1490
otitis media, 616f, 617-620
parafimosis, 1347
patrones del sueño y trastornos, 540-541
púrpura trombocitopénica inmune, 659
raquitismo, 1494-1495
respiración, 949-950
talla baja, 1281-1282, 1283,, 1281r, 1282f
trastornos del sistema reproductor, 1348-1349, 1349f
trastornos respiratorios
alteraciones de la respiración, 951-952
desarrollo pulmonar, 949-950
displasia pulmonar, 952
infecciones, 952-955
recién nacidos, 951-952
resfriado común, 929
vacunación, 933
Niños
enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1176
requerimientos
calóricos, 1248

de hierro, 681
Nistagmo, 470, 630
Nistatina, 272
Nitratos
isquemia de miocardio, 813
síndromes coronarios agudos, 807
Nítrico, óxido
flujo sanguíneo renal, 1008
función vasoactiva, 730-731
hipertensión pulmonar, 986
inflamación, 316
regulación de flujo sanguíneo coronario, 798
sintasa, 730
Nitritos
cianosis por, 960
reacción de la hemoglobina, 669
Nitrogenados, desechos, acumulación, 1120
Nitrógeno, equilibrio del, negativo, en reposo en cama, 246
Nitroglicerina
angina, 812
shock cardiógeno, 884
síndromes coronarios agudos, 807
Nitroprusiato
disección aórtica, 759
shock cardiógeno, 884
NIV (neoplasia intraepitelial vulvar), 1383
NMDA (*N*-metil-d-aspartato), receptor, 495, 496, 496f
No alcohólica, hepatopatía grasa, 1227-1228
No bacteriana, prostatitis, 1357
No conjugada, bilirrubina, 669
No convulsivas, convulsiones, 523
No electrolítico, 1020
No esteroideos, antiinflamatorios (AINE)
alteración de la función plaquetaria, 659
artritis reumatoide, 1505
cefalea migrañosa, 446
dolor, 441
enfermedad de Alzheimer, 56
enfermedad por úlcera péptica, 1181

insuficiencia renal, 1114
mecanismo de acción, 314, 314f
osteoartritis, 1517
pericarditis, 794
prevención de cáncer de ovario, 1399
sensibilidad, asma, 970
No estoclásticas, teorías, del envejecimiento, 42-43
No inflamatoria
diarrea, 1194
prostatitis, 1357-1358
No ionizante, radiación, lesión celular, 108-109
No microcíticos, cáncer pulmonar, 946-947
No nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa, infección por VIH, 376
No paroxística, taquicardia de unión, 857
No proliferativa, retinopatía diabética, 597-598, 598f
No seminomas, tumores, de testículos, 1355
No trombocitopénica, púrpura, 661
No volátiles, ácidos y bases, 1065
Nocicepción, 431
Nociceptivo, dolor, 431
Nociceptores, 432-433
Nocturna
asma, 970, 971t
ceguera, 595
visión, 594
Nocturna, diálisis peritoneal intermitente, 1126
Nocturnas, jornadas laborales, trastornos el sueño relacionados, 532, 533
Nocturnos
sudores
menopausia, 1376
tuberculosis, 940
terrores, 539, 540
Nodular
linfoma de Hodgkin predominantemente linfocítico, 700
melanoma, 1575
Nódulos
cardiopatía reumática, 822

gota, 1519, 1519f
de Ranvier, 385f, 386
reumatoides, 1503, 1503f
Norepinefrina
acciones, 417, 418f, 419, 419f
almacenamiento, 418
feochromocitoma, hipertensión, 781
insuficiencia cardíaca, 874
recaptación, 418-419, 419f
regulación
circulatoria, 731
temperatura, 219
respuesta al estrés, 206t, 209
síntesis, 418-419, 419f
Normal, envejecimiento cognitivo, 562-563
Normocrómica, anemia, 674, 674f
Normovolémico (distributivo), *shock*, 887
Noruega, escabiasis, 1563, 1564
Notocorda, 14
NREM (sin movimientos oculares rápidos), sueño, 527-528, 527t, 528f, 541
Nucal
prueba de transparencia, síndrome de Down, 147
rigidez nucal, meningitis, 516
Nuclear, envoltura (membrana), 66
Nucleico, ácido, prueba de amplificación para infecciones por *Chlamydia*, 1425
Núcleo, 65f, 66
pulposo, 468, 468f
rafé magno, en percepción del dolor, 434, 434f
rojo, 585f
Nucleolo, 65f, 66, 122
Nucleoplasma, 65
Nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa, infección por VIH, 376
Nucleótidos, 119, 119f, 122, 122t
inhibidores análogos de la transcriptasa
inversa, infección por VIH, 375
Numérica, escala de intensidad del dolor, 438
Numular, eccema, 1557
Nurses' Health Study, 8, 1377

NUS-creatinina, relación, 1017
Nutrición
adaptación, 211
dificultad respiratoria, 952
ejercicio, 235
enfermedad de Crohn, 1188
EPOC, 977
fibrosis quística, 978-980
lactantes, 27
obesidad, 32-33, 33t
requerimientos, 1248-1249, 1250t
trastornos de la alimentación, 1256-1260
valoración del estado, 1244-1247
Nutricional, raquitismo, 1494
Nutrientes
falta de flujo de, en capilares, 733
flujo de, capilares, 733

O

Obesidad
accidente cerebrovascular, 508
adaptación, 211
agua corporal total, 1028
apnea del sueño, 538, 539
aterosclerosis, 748
cáncer endometrial, 1391
causas, 1252-1253
diabetes mellitus, 1312-1313
enfermedad de Blount, 1479-1480
hemicuerpo
inferior (periférica, glúteo-femoral, femenina), 1253
superior (central, abdominal, visceral, masculina), 1253
hepatopatía grasa no alcohólica, 1227
hipercolesterolemia, 745
hipertensión, 775
infancia media a tardía, 30-33, 31f, 32f, 33t
lesión celular, 110
niños, 32-33, 33t, 1252
osteoartritis, 1513
prevalencia, 1252
prevención, 1254-1255, 1255f
riesgos de salud, 1253-1254
síndrome de ovarios poliquísticos, 1396
tipos, 1253, 1253f, 1254t
tratamiento, 1255-1256
Oblicuos, músculos, extraoculares, 576, 576f, 606-611, 606f, 607t, 609f
Obligatorio, gasto urinario, 771
Obnubilación, 491, 491t
Obsesivo-compulsivo, trastorno, 560
Obstructiva, apnea del sueño, 537, 540
Obstructivo, *shock*, 889-890
Obstructivos, trastornos
apnea del sueño, 537-539, 537f, 538r
asma, 969
bronquiectasias, 977-978, 978f

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 973-977
fibrosis quística, 978-980, 979f
fisiología, 968
intestino delgado, 1196-1198, 1197f, 1198f
sistema hepatobiliar (ictericia), 1216-1217
tracto urinario, 1143
cálculos, 1090-1093
características clínicas, 1089-1090
causas, 1088, 1088t
clasificación, 1088-1089
hidronefrosis, 1089, 1089f
insuficiencia posrenal, 1113f, 1114
mecanismos de daño renal, 1089-1090
ubicaciones, 1088, 1088f
trompa de Eustaquio, 614f, 616-617
vesícula biliar, 1236-1237
vías respiratorias, 968-980
Occipital, lóbulo, 408-409
Octreótido
hipotensión ortostática, 789
várices esofágicas, 1230
Ocular
conjuntiva, 578
globo, 575
rosácea, 1554-1555
Ocular, movimiento, 492, 492f, 606-611, 606f, 607t, 609f
desensibilización y reprocesamiento (DRMO), 549
movimientos
conjugados del ojo, 607-608
de convergencia, 608
oculares sacádicos, 608
de persecución, 608
Oculares, gafas, estrabismo, 610
Oculares, trastornos
conjuntival, 578-580, 579f, 580f
corneal, 581-583, 581f
diabetes mellitus, 1328
esclerosis múltiple, 477
herpes zóster, 1549

lenticular, 589-591, 589f
miastenia grave, 464
neural, 603-606, 603f, 604f
párpado, 575-577, 575f-577f
presión intraocular anómala, 585-589, 586f
pupilar, 584-585, 585f
retiniano, 592-604
sarcoidosis, 983
sistema lagrimal, 575f, 577-578
traumático, 591
uveal, 584
Oculocefálico, reflejo, 492, 492f
Oculocutáneo, albinismo, 1542
Oculomotor
nervio (iii), 397t, 406, 416, 500, 607
núcleo, 607
Ocupacionales, trastornos
asma, 970
enfermedad de Raynaud, 756
infección, 363
neumopatías intersticiales, 981
pérdida de la audición, 625
toxicidad por plomo, 109
virus de la hepatitis C, 1223
Oddi, esfínter de, 1210, 1212f
Odinofagia, 1173
Oestern y Tscherne, clasificación de, fracturas, 1452, 1452f
Oftalmía neonatal, 580-581
Oftálmico, nervio, 397t, 583
Oftalmopatía, hipertiroidismo, 1291-1293, 1292-1293
Oftalmoplejía externa progresiva crónica, 150t
Oído
anatomía
externo, 613-615, 614f
interno, 620-623, 621f
medio, 615-620, 616f, 617f
externo, 613-615, 614f
interno, 620-623, 621f
daño, 631

sistema vestibular, 628-629, 628f
medio, 615-620, 616f, 617f
Oído, termometría basada en el, 218
Oído, trastornos
impactación de cerumen, 615
infecciones, 616f, 617-620, 617f
oído del nadador, 615
otitis externa, 615
otitis media, 616f, 617-620
otosclerosis, 616f, 620
presbicia, 627
tinnitus, 622-623
vías centrales, 623
Ojo
anatomía, 575-576, 576f, 581f
efectos del envejecimiento, 46-47
estructuras accesorias, 575-578, 575f-577f
examen, lactantes y niños, 610-611
músculos, 575, 575f, 606-611, 606f, 607t, 609f
perezoso (ambliopia), 610
presión dentro de, 585-589, 586f
rojo, 578-579
seco, 577-578
temblor, 608
vías neurales, 603-606, 603f, 604f
Ojo de gato, reflejo de, 602, 602f
OKT-3, anticuerpos monoclonales, trasplante, 1126
Olfato, adultos mayores, 47
Olfatoria, función, adultos mayores, 47
Olfatorio, nervio (i), 397t, 407
Oligodendrocitos, 384-385, 385f
Oligodendroglioma, 517
Oligohidramnios, 1084
Oligomenorrea, 1403
Oligominerales, 1249, 1250t
Oligoovulación, 1411
Oligospermia, 1411
Oliguria
insuficiencia cardíaca, 877

necrosis tubular aguda, 1115-1116
shock cardiógeno, 868
Omega-3, ácidos grasos, 314-315
Oncogenes, 175, 175f
Oncógenos, virus, 182, 256
Oncología, 166
Onda, intensidad de, 623
Onicomicosis, 1545
On-off, fenómeno, en enfermedad de Parkinson, 474
Oogénesis, 1368
Opacidades
lenticular, 590
retinianas, 597
Opioides
dolor, 441
endógenos, 435
prurito, 1539
receptores, 435, 441
Oportunistas, infecciones, 253, 368-371, 368f, 375-377
Opsina, 593
Opsoninas y opsonización, 286
Óptica, neuropatía, hereditaria de Leber, 150t
Ópticas, vías, 603-604, 603f
trastornos, 598f, 605
Óptico
hueco, 586
quiasma, 603-604, 603f
tracto, 603f, 604
Óptico, nervio (ii), 397t, 576f, 585f, 603-604, 603f
daño, en glaucoma, 587
desmielinización, 477
embriología, 393
Ora serrata, 592
Oral
prueba de tolerancia a la glucosa, 1309, 1309t, 1315
reposición, tratamiento de, diarrea, 1195
temperatura, 218
Órbita, 575, 930, 932
Oreja (pabellón auricular), 61f, 614

Organelos, 66-70, 67f-69f, 384
Orgánicos, secreción de aniones, de túbulos renales, 1011
Órgano de Corti, 620, 621f
Órgano final, sensación táctil, 427-428, 428f
Organofosfatos, acciones, 464
Organogénesis, período, 151, 152f
Orgasmo, masculino, 1343
Orificio primario, defecto del tabique interauricular, 837
Orina
  análisis
    cálculos renales, 1092
    necrosis tubular aguda, 1116
  brecha aniónica de (brecha δ), 1070
  características normales, 1015, 1015t
  composición, en reposo en cama, 245
  concentración, regulación, 1006-1010
  cultivo, 1357-1358
  diluida, en diabetes insípida, 1032-1033
  dispositivos de recolección, 1145
  eliminación
    alteraciones, 1137-1146
    control, 1132-1137
  estasis, 1138
  fallo
    para almacenar, 1139-1140
    de vaciamiento, 1140-1141
  fetal, 1084
  formación, 1003-1008, 1004f-1008f, 1084
  gravedad específica, 1015, 1022
  incontinencia. *Véase* Incontinencia urinaria
  muestras, 1015, 1016
  obstrucción, 1143, 1360
  osmolalidad, 1016, 1022
  osmolaridad, 1007
  pH, 1068, 1091
  pruebas, concentraciones hormonales, 1273-1274
  retención, 1139r
  supersaturada, formación de cálculos, 1090
Orofaringe, función de la vía respiratoria, 899

Orozuz, hipertensión por, 780
Orquidopexia, criptorquídea, 1352
Orquiectomía, cáncer testicular, 1356
Orthomyxoviridae, 256
Ortolani, maniobra de, 1483, 1483f
Ortopnea
  edema pulmonar, 894
  insuficiencia cardíaca, 876
Ortostática, hipotensión, 52, 244-245, 484, 787-790
    déficit de volumen, 1035
    hipopotasemia, 1044
Orzuelo, 577
Oscilometría, medición de la presión arterial, 772
Ósea
  gammagrafía, tumores óseos, 1467
  médula. *Véase* Médula ósea
  proteína morfogenética, receptor tipo II, defectos, 986
Óseo, laberinto, oído interno, 628-629, 628f
Osgood-Schlatter, enfermedad de, 1484-1485
Osificación, raquitismo, 1494
Osler, William, 202
Osmolalidad, orina, 1015, 1022
Osmolar, brecha, 1022
Osmolaridad, 1022
  orina, 1007
Osmoles, 1021
  efectivos, 1022
Osmorreceptores, 1030, 1031f
Ósmosis, 81f, 82, 1021-1022, 1022f
Osmótica
  fuerza, capilar, 734
  presión, 82, 1021, 1021f
    capilar, 1024
    coloide, 734
Osmóticos, diuréticos, 1014
Osteítis
  deformante (enfermedad de Paget), 1495-1496
  fibrosa, 1121
Osteoartritis, adultos mayores, 45

Osteoartritis, síndrome
adultos mayores, 1513, 1515f
artritis de desgaste, 1514
cartílago, 1513
causas, 1513t
diagnóstico, 1517
epidemiología, 1513
factores de riesgo 1513
inyecciones intraarticulares de corticoesteroides, 1517
manifestaciones clínicas, 1516-1517
medicamentos orales, 1517
osteofiatos/espolones, 1514
patogénesis, 1513-1514, 1514f
proceso de la enfermedad, 1515f
tratamiento, 1517
viscocomplementación, 1517
Osteoblastos, 246, 1436, 1473, 1476
nefropatía crónica, 1121
Osteocitos, 1436-1437
Osteoclasto(s), 246, 1476-1477, 1488
mieloma múltiple, 707
nefropatía crónica, 1121
Osteoclastomas, 1466
Osteoclastos, 1436
Osteocondromas, 1465, 1466
Osteocondrosis, juvenil, 1484-1486
Osteodistrofia
nefropatía crónica, 1121-1122
renal, 1049
Osteofitos, 1514, 1514f
Osteofitos/espolones, 1514
Osteogénesis imperfecta, 1481-1482, 1481f, 1482t
Osteoide, 1436
Osteomalacia, 1121, 1493-1494
Osteomas, 1466
Osteomeatal, complejo, 930
Osteomielitis, 1461-1463, 1462f
causas, 1461
crónica, 1463

diseminación contigua, 1461-1463
hematógena, 1461
insuficiencia vascular, 1463
penetración directa, 1461-1463
Osteonas, 1436, 1439
Osteonecrosis, 1464-1465, 1464f
cabeza femoral, 1464, 1464f
causas, 1464
diagnóstico, 1465
etiología, 1464, 1465
manifestaciones clínicas, 1465
patogénesis, 1464-1465
tratamiento, 1465
Osteoporosis, 45, 1489-1495
anorexia nervosa, 1259
diagnóstico, 1492
factores de riesgo, 1492, 1492r
manifestaciones, 1491, 1491f
niños, 1490
patogénesis, 1489-1491
prevención, 1492-1493, 1492r
reposo en cama, 246
síndrome de Cushing, 1299, 1300, 1300f
tratamiento, 1492-1493
Osteoprogenitoras, células, 1436, 1488
Osteosarcoma, 1467-1469, 1496
diagnóstico, 1468
etiología, 1467
manifestaciones clínicas, 1468
patogénesis, 1467
tratamiento, 1468
Otalgia, 618
Óticos, ganglios, 416
Otitis
externa, 615
media, 616f, 617-620
aguda, 617-620
complicaciones, 619-620
diagnóstico, 616f, 618-619

etiología, 617-618
factores de riesgo, 617-618
manifestaciones clínicas, 618
tratamiento, 619
Otoesclerosis, 616f, 620, 624
Otolítica, membrana, 629
Otolito(s), 629, 629f, 632
Otoscopia, 614, 615, 619
Ototoxicidad, fármacos, 625
Oval
agujero, 830f, 831
ventana, 615, 616, 616f, 620, 621f
Ovario
agenesia, en síndrome de Turner, 148, 148f
anatomía, 1368, 1369, 1369f
diferenciación celular, 164
embriología, 1335, 1368
endometriosis, 1390, 1390f
enfermedad poliquística, 1396-1397
folículos, 1368, 1373-1374, 1374f, 1396, 1396f
función, 1368-1369
hormonas, en ciclo menstrual, 1371-1373, 1373t
insuficiencia, menopausia, 1375-1378
quistes, 1396-1398, 1396f
teratoma, 131
tumores, 1397-1400, 1398f
Ovarios poliquísticos, síndrome de, 1396-1397
Ovulación
disfunción, 1411
fisiología, 1373-1374, 1374f
Óvulo, recolección, técnicas de reproducción asistida, 1412
Oxalato
cálculos renales, 1091
formación, en toxicidad por etilén glicol, 1074
Oxazolidinonas, 271t
Oxidación, grasas, 1214, 1214f
Oxidativa
capacidad, de músculo, efectos del reposo en cama, 246
fosforilación, 78

Oxidativo, estrés, 111
Oxidativos, teoría de radicales libres, de envejecimiento, 43
Oxígeno
  aporte al miocardio, 798, 798f, 800
  demanda, miocárdico, 798-800, 798f
  disuelto, 919
  hipoxemia, 962
  insuficiencia respiratoria, 992
  liberación, para cicatrización de heridas, 325
  radicales libres
    inflamación, 313, 316
    lesión por radiación, 110-111
  regulación de flujo sanguíneo cerebral, 507
  requerimiento, eritropoyesis, 668
  reto de, cardiopatía congénita, 834
  saturación, en hipoxemia, 961
  toxicidad, 962
  transporte, 920-923
Oxígeno, consumo
    adultos mayores, 46
    cerebral, 494
    hipotermia, 227
    máximo, 232
Oxígeno, tratamiento
    SDRA, 989
    bronquiolitis, 953t
    cefaleas en racimo, 447
    cicatrización de heridas, 325
    dificultad respiratoria, 952
    displasia broncopulmonar, 952
    EPOC, 977
    hiperbárico, 925
    hipertensión pulmonar, 986
    hipoxemia, 962
    insuficiencia cardíaca, 880
    insuficiencia respiratoria, 992
    isquemia cerebral, 495
    neumotórax, 966
    síndromes coronarios agudos, 807

Oxígeno-hemoglobina, disociación, 916
Oxihemoglobina, 920
Oximetría de pulso, hipoxemia, 961
Oxitocina, lactancia, 1380

P

P, onda, 850, 853-857, 859
p24, antígeno, 364, 364f
Pacini, corpúsculos de, 427-428, 428f, 1532
Paclitaxel, cáncer, 193
Paget, enfermedad de, 1410, 1410f, 1495-1496, 1495f
Paladar, hendido, 144-145, 144f
Paleoespinotalámica, vía, 426, 426f, 433
Palidotomía, enfermedad de Parkinson, 475
Palpebral, 575, 576f
  conjuntiva, 578
  ligamento, 575, 576f
Paludismo, 272
Pamiprexol, enfermedad de Parkinson, 475
Pampiniforme, plexo, 1335, 1353
Panacinar, enfisema, 975, 975f
Páncreas
  anatomía, 1211f
  cáncer, 1239-1240
  endocrino, 1239, 1240
  fibrosis, 978
  funciones, 1237-1238
  inflamación de (pancreatitis), 1238-1239
  insuficiencia exocrina, 979
  regulación de glucosa, 1305-1307, 1305f-1307f
  secreciones, 1238
  seudoquiste, 1239
  trasplante, 1323
Pancreática, lipasa, 1167
Pancreático, polipéptido, 1305
Pancreáticos, conductos, anatomía, 1235f, 1238
Pancreatitis
  aguda, 1238-1239

crónica, 1239
fibrosis quística, 979
hipocalcemia, 1052
Pandemia, 262
Panhipopituitarismo, 1282
Pánico, trastorno, 559-560
Pannus, artritis reumatoide, 1500, 1501f
Pantoténico, ácido, 1249, 1250t
Pañal, dermatitis del, 1579
Papanicolaou (Pap), 188
cáncer cervical, 1388-1389
Papilar
dermis, 1531
hipertrofia, en conjuntivitis, 579
Papilares, músculos, 721, 722, 811, 811f
Papilas
dérmicas, 1531
renales, 999, 999f, 1000
Papiledema, 596-597, 597f
hipertensión maligna, 782
tumor derebral, 518
Papilomas, 166, 1407
Papiloma humano (VPH), virus 256
cáncer cervical, 372, 1387
Cervarix®, 1418
efectos oncógenos, 182
gardisil, 1418
período de incubación, 1417
prueba de ADN, 1418
pruebas, 1418
tipos, 1417
vacuna, 1387, 1418
verrugas, 1417-1418, 1417f, 1547-1548
genitales, 1417
Pápulas, 1550-1552, 1551f, 1552f
Papuloescamosas, dermatosis, 1556-1562, 1560f, 1562f
liquen plano, 1562
liquen simple crónico, 1562
pitiriasis rosácea, 1561-1562

psoriasis, 1559-1561, 1560f
Paracentesis, ascitis, 1230
Paracetamol
dolor, 441
lesión celular, 109
metabolismo, 1219
osteoartritis, 1517
toxicidad, 1219
Paracorteza, ganglios linfáticos, 692
Paracrina
acción, 1265
señalización, 73, 74f
Paradójico, movimiento, tórax, 909
Parafimosis, 1347
Paragripal, virus
crup, 953
resfriado común, 929
Parahipocámpica, circunvalación, 409, 409f
Parálisis, 457
hiperpotasémica periódica, 1046
hipopotasémica periódica familiar, 1045
síndrome de Guillain-Barré, 467
Paranasal, sinusitis, 930, 930f
Paraneoplásica, síndromes, 185-186, 185t
cáncer pulmonar, 946
carcinoma hepatocelular, 1233
Paraparesia, 460
Paraplejía, 460, 481
Paraproteínas, mieloma múltiple, 707
Parasimpático, sistema nervioso
características, 413, 414t
control vesical, 1133
ejercicio, 232
función
gastrointestinal, 1159
peniana, 1337, 1343
respiratoria, 906
neurotransmisión, 417-420, 418f, 419f
regulación del flujo sanguíneo, 736

vías
eferentes, 416-417
integrativas centrales, 417
Parásitos, 254t, 272
diarrea, 1194
relación con el hospeador, 253, 254t
Parasomnias, 539
Paratiroidea, hormona (HPT), 1437-1438, 1438f, 1438t
aumento, en reposo en cama, 246
desequilibrio, 1049
exceso, 1049, 1121
funciones, 1048-1049
hormona intacta, 1121
insuficiencia, 1048
magnesio, 1058
proteína relacionada con, 1052
receptores, 1269
Paratiroides, glándulas
ausencia, en síndrome de DiGeorge, 335
hormonas. *Véase* Paratiroidea, hormona (HPT)
Paravertebrales, ganglios, 414, 416, 416f
Parcial, presión, de gases, 908
Pardo
manchas, en neurofibromatosis, 141
tejido adiposo, 15, 19, 94, 1245-1246
Pared, tensión de, vasos sanguíneos, 718
Pared miocárdica, estrés sobre la, demanda miocárdica de oxígeno, 798
Parenquimatosas, estructuras, 319
Parenquimatoso, tejido, 93
tumores nombrados, 166
Parental, talla media, 1282
Parenteral, nutrición, enfermedad de Crohn, 1188
Pares craneales, 397t
deglución, 1156
dermatomas, 424, 424f
embriología, 393
lesión, en meningitis, 515
Paresia, 460
Parestesia, 442

esclerosis múltiple, 478
hiperpotasemia, 1046
Parietal
corteza, 406f
lóbulo, 408
pericardio, 793
peritoneo, 1153
pleura, 906, 963, 964f
Parietales (oxínticas), células, 1163
Parietooccipital, región, 409
Parkina, proteína, 473
Parkinson, enfermedad de, 472-475, 568, 788
Parkinsonismo, 473
Paroxística, taquicardia supraventricular, 856
Paroxística nocturna, disnea, en insuficiencia cardíaca, 876
Párpado, 575-577, 575f-577f
Pasiva
inmunidad, 302
inmunoterapia, cáncer, 194
Pasivo, movimiento, a través de la membrana celular, 81-82, 81f
Paso, reflejo de, 21
Patogénesis, 4
Patógeno(s)
bacteriana, 254t, 256, 258-259, 258f
factores de virulencia, 265-267, 265t
micóticos, 254t, 260-261, 368
parasitario, 254t, 261, 272
patrones moleculares relacionados con, 284, 286f
reconocimiento, 284-286, 286f
tipos, 254t
viral, 254-256, 254t, 256f, 257f, 271-272
Patognomónicas, células, vaginosis bacteriana, 1423
Patología, 2
Patológicas, fracturas, 1451, 1451f, 1468
Patrón, teoría de, dolor, 431
Patrón de reconocimiento, receptores de, 284, 286f
Pauciarticular, artritis, 1520
Pausa compensatoria, contracción ventricular
prematura, 857-858

Pavimentosa-cilíndrica, unión, del cérvix, 1386, 1386f
Pavimentoso, epitelio, 89t, 91
Pavlik, arnés de, displasia de cadera, 1484
Pediculosis, 1564-1565, 1564f
Pegaptanib, degeneración macular, 601
Pegilados, interferones, hepatitis viral, 1224
Pélvica inflamatoria, enfermedad, 1394, 1394f, 1423
Pélvico
  diafragma, 1400
  examen, evaluación vesical, 1136
  síndrome de dolor,, 1357-1358
Pélvicos, ejercicios, incontinencia urinaria, 1144
Pélvicos, nervios, 417, 1134
Pelvis, renal, 999, 999f, 1003
Pendred, síndrome de, 1286
Pendrina, 1286
Pene
  anatomía, 1338, 1338f
  cáncer, 1351
  disfunción eréctil, 1344
  función, control neural, 1343-1344, 1343f
  inflamación, 1347-1348
  pinzamiento, para incontinencia urinaria, 1145
  trastornos congénitos, 1346-1348, 1347f
Penetración, patógenos, 262
Penetrancia de genes, 130
  disminuida, 139
Penicilina(s), 271t, 823
  cepas resistentes a, 1427
Penumbra, *shock* isquémico, 508
Pepsina, 1163
Pepsinógeno, 1163
Pépticas (principales), células, 1163
Peptídicas, hormonas, 1265, 1267
Peptidoglucanos, pared celular bacteriana, 258
Péptidos, neurotransmisores, 390
Peptoestreptococcus, rinosinusitis, 931
Pequeños para su edad gestacional, lactantes, 16
Percepción, efectos del reposo en cama, 247

Percutánea
intervención coronaria, 808-809
muestra de sangre del cordón umbilical, 156f, 157
nefrolitotomía, 1093
Perezoso, ojo, 610
Perforación
enfermedad diverticular colónica, 1192
enfermedad por úlcera péptica, 1181
Perfusión
ajuste de la ventilación, 918
desajuste de la ventilación, 992
pulmonar, 917
valoración miocárdica, 801-802
Periacueductal, región gris, percepción del dolor, 433-434, 434f
Periarterial, vaina linfoide, 302
Pericárdica, cavidad, 719, 794
Pericárdico, derrame, 795-796, 795f
Pericardio, 719
anatomía, 793
trastornos, 792-796, 793r, 794f, 795f
Pericardiocentesis, 796
Pericarditis, 307, 793r, 794-796
aguda, 793r, 794-795, 794f
constrictiva, 796
crónica, 795
lupus eritematoso sistémico (LES), 1506
nefropatía crónica, 1123
síndromes coronarios agudos, 810
Pericondrio, 1437
Periférica
cianosis, 961
resistencia vascular, 715, 767, 768f
tolerancia, en autotolerancia, 353, 354f
unidades de resistencia (URP), 716
Periférica, enfermedad vascular
aterosclerótica, 754-755
enfermedad o fenómeno de Raynaud, 755-756
oclusión arterial aguda, 754
tromboangeítis obliterante, 755

Periférica, neuropatía
diabetes mellitus, 1326-1327, 1327r, 1329-1330, 1329f
disfunción vesical, 1140-1141
dolor, 443
dorsalgia, 465-469, 466f, 468f, 469f
mononeuropatías, 466-467
nefropatía crónica, 1123
polineuropatías, 467
regulación de potasio, 1042, 1042f
síndrome de Chédiak-Higashi, 339
Periférica (sistémica), circulación, 713
Periféricas, proteínas, 72
Periférico, sistema nervioso
células de la neuroglia 384-386, 385f, 386f
células de soporte, 384-386, 385f, 386f
columnas celulares, 396, 397t-398t
embriología, 392-393, 392f
estructura, 466
organización segmentaria, 394, 396, 397t-398t
reparación, 466, 466f
requerimientos metabólicos, 386
sistema nervioso autónomo representado en, 413
Periféricos, quimiorreceptores, 925
Periféricos-centrales, mecanismos, de dolor, 436
Perilinfa, 62f, 620, 621, 628
Perimenopausia, 1375
Perimetría, valoración del campo visual, 604
Perimetrio, 1368
Perimisio, 94, 95f
Perineal, cuerpo, 1367
Perineuro, 385f, 386, 465
Periódica, respiración
insuficiencia cardíaca, 877
lactantes prematuros, 25-26
sueño, 529
Periódico, trastorno de movimiento de extremidades, 536
Período refractario absoluto en el potencial de acción
músculo cardíaco, 850
neuronas, 387f, 388

Periparto, miocardiopatía, 818
Peristalsis
  esófago, 1158
  estómago, 1158
  intestino delgado, 1160, 1191
  primaria, 1158
  reposo en cama, 247
  secundaria, 1158
Peritoneal, cavidad, 1153
Peritoneal, diálisis
    dieta durante, 1127
    nefropatía crónica
      adultos mayores, 1129
      niños, 1128
Peritoneo, anatomía, 1153
Peritonitis, 1198-1199, 1230
Peritubulares, capilares, 1001, 1001f
Perniciosa, anemia, 48, 680
Peroxisomas, 65f, 68-69
Persecución, movimientos de, 608
Persistente
  conducto arterioso, 834-835, 836f
  estado vegetativo, 493
Pesadas, cadenas, inmunoglobulina, 295, 296, 297f
Pesadillas, 539
Peso
  aumento
    adolescencia, 15
    exceso de volumen de líquido, 1036, 1036t
  cáncer pulmonar, 948
  control de la hipertensión, 777, 779t
  estabilidad, ingesta de alimentos, 1251
  medición, 1252
  nacimiento, 15-17
  pérdida
    cirrosis, 1225
    déficit de volumen de líquido, 1034-1035
    diabetes mellitus, 1314
    dieta, 1255

hipernatremia, 1039
obesidad, 1255
visceral, 1253
trastornos de la alimentación, 1256-1260
tuberculosis, 940
Peso al nacer, 15-17
Peste, 261, 273
Peyer, placas de, 300, 302
Peyronie, enfermedad de, 1348
priapismo, 1350-1351
verrugas, 1417, 1417f
Pezón, 1379, 1379f, 1380, 1380f
PF, índice, en hipoxemia, 961
pH
regulación, 1011
sanguíneo
cálculo, 1065
regulación, 1065-1069
trastornos acidobásicos, 1063
urinario
alteración, 1091
regulación, 1068
Phox, disfunción fagocítica, 339
Phthirus pubis, 1564
Piamadre
cerebral, 409, 409f
médula espinal, 400, 401f
Pickwick, síndrome de, 539
Pie
de atleta, 1545
deformidades, 1474-1475, 1478f, 1481
dermatofitosis, 1543, 1544f, 1545
equinovaro, 1484, 1484f
úlceras, 1329-1330, 1329f
verrugas, 1547-1548
Piedra, facies de, esclerosis sistémica, 1508
Piel
adolescentes, 31
apéndices

cabello, 1533, 1533f
glándulas sebáceas, 1533
glándulas sudoríparas, 1533
uñas, 1534
aporte sanguíneo, 1534
cáncer
carcinoma basocelular, 1576-1577, 1576f
carcinoma espinocelular, 1577-1578
incidencia, 1574
melanoma maligno, 1575-1576, 1576f
características, 1545
daño, rayos UV, 1566-1567
defectos del envejecimiento, 43-44
dermatomas, 424, 424f, 425f
efectos del reposo en cama, 247
estructuras
dermis, 1530-1532
epidermis, 1528-1530
membrana basal, 1530, 1531f
tejido subcutáneo, 1532-1533
exantemas, 1535
función de barrera, 282-283
funciones, 1534
inervación, 1532
injerto, quemadura, 1567-1568
lesiones, 1535, 1536t-1538t
músculos pilomotores, pérdida de calor, 218t, 219
penetración, entrada de patógenos, 262
pérdida
de agua, 1034
de líquidos isotónicos, 1034
sodio, 1029-1030, 1034
pérdidas de potasio, 1044
placas, 158
receptores, 1532
táctiles, 427-428, 428f
reflejo del estado emocional, 1541
sarcoidosis, 983
seca, 1539-1540

sensación del dolor, 437
temperatura, 217-218
trastornos. *Véase* Piel, trastornos
turgencia, en déficit de volumen, 1035
variaciones, en personas de piel oscura, 1540
vista tridimensional, 1527f
Piel, trastornos, 1541-1583
acné, 1549-1554, 1550-1553f
adultos mayores, 1581-1583, 1582f
alérgica e hipertensiva, 1555-1558f, 1555-1559, 1555f-1558f
bacteriana, 1546-1547, 1546f, 1547f, 3104-3105, 3104f, 3105f
enfermedad de Kawasaki, 840-842, 841f
ictericia, 1216
infancia, 1578-1580, 1579f
infecciosa
bacteriana, 1546-1547, 1546f, 1547f
micótica, 1543-1545f, 1543-1546
viral, 1547-1549, 1548f, 1549f
insuficiencia hepática, 1231-1232
lesión de la médula espinal, 486
lupus eritematoso sistémico, 1506
nefropatía crónica, 1123
neurofibromatosis, 141-142, 141f
papuloescamoso, 1559-1562, 1560f, 1562f
pigmentario, 1542-1543
rosácea, 1554-1555
viral, 3105-3108, 3106f, 3107f
Pielografía, intravenosa, 1017, 1092
Pielonefritis, 780
Pierna estirada, prueba de, en dorsalgia, 469
Piernas inquietas, síndrome de, 536-537, 1123
Pies, uñas de los, 1534. *Véase también* Uña(s)
Pies planos, 1480
Pigmento(s)
acumulación intracelular, 105
marcas del nacimiento, 1578-1579
nevos, 1578
niños, 1578-1581, 1579f, 1580f
trastornos de la piel, 1542-1543

Pilus, bacterianos, 258
Pilocarpina, glaucoma, 587
Pilocítico, astrocitoma, 517
Piloerector, músculo, 1532, 1533
Pilomotores, músculos, 218t, 219, 1532
Pilórica, estenosis, hipertrófica, 1159
Pilórico, esfínter, 1152
Píloro, 1158
Pilosas, células, de la cóclea, 620, 621f, 629, 629f
Pilosebácea, unidad, 1549-1550
Pilosebáceas, glándulas. *Véase* Sebáceas, glándulas
Piloso(s), folículo, 1533f, 1549-1550
    como órgano final, 428, 428f
Pineal, glándula, síntesis melatonina, 526f, 530
Pinocitosis, 81f, 82
Piógeno, absceso, 316, 317f
Pioglitazona, diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
Piojos, 1564
  infestaciones por, 261, 1564
Piramidal, sistema, 457
Pirámides
  cerebral, 404
  riñón, 999, 1000f
Pirazinamida, tuberculosis, 942
Piridostigmina, miastenia grave, 465
Piridoxina (vitamina B_6), 1249, 1250t
Pirimidina, bases, 119f, 120, 122, 122t
Pirógenos, 220, 225
Pirosis en enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1176
Piruvato, formación, 78
Piso pélvico, músculos del, trastornos, 1400-1402, 1401f
Pityriasis rosea, 1561-1562, 1561f
pKa ($\log_{10}$ negativo de constante de disociación), 1063
Placas
  ateromatosas, 744, 802, 803f
  dermatosis papuloescamosas, 1559-1562, 1560f
  enfermedad de Alzheimer senil, 55
  esclerosis múltiple, 477

Plano, pie, 1480
Plantares, verrugas, 1548
Plaquetario(s), 643, 643f
  activación, en inflamación, 310
  adhesión, 650
  agregación, 650
  anticuerpos, 658
  arteriopatía coronaria, 803
  aumento de la función, en hipercoagulabilidad, 655-656, 655r
  concentraciones normales, 649
  defectos y disfunción, 658-660, 658f, 660r, 1122
  efectos de la hipofosfatemia, 1055
  estructura, 649-650, 650f
  formación, 649, 655
    de tapón, en hemostasia, 649-650, 650f
  maduración, 645f
  precursores, 644
Plaquetario, factor activador, en inflamación, 315
Plaquetas, factor de crecimiento derivado de, reparación de tejidos, 320
Plasma, 639-640, 639t
  distribución, 1023, 1023f
  transporte de dióxido de carbono, 1064f
Plasmaféresis
  miastenia grave, 465
  púrpura trombocitopénica trombótica, 659
Plasmática, membrana, 72-73, 72f
Plasmáticas, células, discrasias, 706-708
Plasmáticas, proteínas, 639-640, 639t
    edema, 1025
    ejercicio, 235
    inflamación, 315
    orina, 1015-1016
    presión osmótica, 734
Plásmidos, 135, 256
Plasmina, fibrinólisis, 652
Plasminógeno, fibrinólisis, 652, 654
Plasminógeno-1, inhibidor del activador de, 652
Plasmocitomas, 707
Platelmintos, 261

Pleiotropismo, citocinas, 279
Pleomorfismo, 168
Plétora, cardiopatía pulmonar, 988
Pleura, 906-908
  anatomía, 963-964, 964f
  dolor, 967
  trastornos, 963-967, 964f, 965f, 966f
Pleural
  cavidad, presión, 906
  derrame, 906, 963
    cáncer, 183
    lupus eritematoso sistémico, 1506
Pleuritis (pleuresía) y dolor pleurítico, 940, 967
Plexos, 401f, 402
Pliegues cutáneos, grosor, medición, 1258
Plomo, lesión celular por, 109-110
Pluripotenciales, células madre, 165, 644, 645f, 689, 705
Pneumocystis jiroveci, neumonía en infección por VIH, 369, 369f
PNU (polimorfismos de nucleótido único), 134
PNU etiqueta, 134
Pobreza, población, adultos mayores de, 41-42
Poiquilocitosis, 679
Poiquilotermia, lesión de la médula espinal, 486
Poiseuille, ley de, 715, 912
Polares, cuerpos, 128
Poliarteritis nodosa, 752-753
Policíclicos, hidrocarburos aromáticos, efectos carcinógenos, 181
Policitemia, 656, 682-683
  absoluta, 682-683
  primaria (policitemia verdadera), 682
  relativa, 682
  secundaria, 682-683
Polidactilia, 1481
Polidipsia, 1031, 1314, 1315
Polienos, antimicóticos, 272
Polifagia, diabetes mellitus, 1315
Poligenética, herencia, 131
Polígono de Willis
  anatomía, 506f, 507

aneurisma, 510, 510f, 757
Polimerasa, reacción en cadena de (RCP), 269-270, 269f
detección de VIH, 375
distrofia muscular, 463
herpes genital, 1420
infecciones por *Chlamydia*, 1425
Polimialgia reumática, 1522
Polimiositis, 1509
Polimixinas, 271t
Polimodales, receptores, para dolor, 432
Polimorfismos, 121, 134, 139
Polimorfonucleares, neutrófilos, 310, 641
Polineuropatías, 467
Poliovirus, encefalitis, 516
Polipeptídicas, hormonas, 1267r
Polipéptidos, síntesis de, 123, 124
Pólipo(s), 166
cervical, 1387
colon, 1201, 1202f
Poliproteínas, replicación del VIH, 364f, 366
Poliquística, nefropatía, 71, 780
autosómica dominante (adulto), 1085-1087, 1086f
autosómica recesiva (del lactante o del niño), 1087
Poliquístico, riñón, 71
Polirribosomas, 66, 123
Polisacáridos
gel de tejidos, 98
Streptococcus pneumoniae, 938
Polisomía, 146-147
Polisomía X (síndrome de Klinefelter), 149-150, 149f
Polisomnografía, 531-532
Politerapia, 58
Poliuria
diabetes mellitus, 1315
nefropatía crónica, 1120
Polvo, neumoconiosis por, 982
Ponseti, método de, corrección de pie equinovaro, 1484
Pontino, centro de micción, 1134, 1134f
Poplítea, arteria, aterosclerosis, 754

Poros
capilares, 733, 734
glomérulo, 1002
Portal
circulación, 1210, 1211f
hipertensión, 1228-1233, 1228f, 1229f, 1231f, 1232f
Portal de entrada, patógenos, 262-263
Portales, venas, 1210, 1211f
Portosistémicas, derivaciones, hipertensión portal, 1230
Poscarga, 726
demanda miocárdica de oxígeno, 798, 800
insuficiencia cardíaca, 868
Posconcusión, síndrome de, 503
Posganglionares, neuronas, 414, 414t, 418
síntesis de neurotransmisores, 417-419, 418f
sistema nervioso parasimpático, 416-417
sistema nervioso simpático, 414-415
Posición, distribución de presión-volumen, 714
Positiva, mecanismos de retroalimentación, 204, 1276
Positivo, valor predictivo, de pruebas, 6
Positivos, resultados, de pruebas, 6, 6f
Positrones, tomografía por emisión de (PET)
arteriopatía coronaria, 802
cáncer pulmonar, 947
trastornos endocrinos, 1274
trastornos psiquiátricos, 546
Posmiccional, volumen de orina residual (ORPM), 1136
Posnatal, valoración, edad gestacional, 17
Posrenal, insuficiencia, 1113r, 1113f, 1114
Poscoital, prueba, moco cervical, 1411-1412
Posterior
cámara, 581f
desprendimiento vítreo, 599f, 600
Posthepática
hipertensión portal, 1229
ictericia, 1216-1217, 1216r
Postherpética, neuralgia, 444, 1549
Postraumático, estrés, trastorno, 212-213, 539
Postsinápticos, potenciales, 388

Postura
distrofia muscular, 463
inconciencia, 492, 500f
Postural, hipotensión, 243, 244f, 787-790
déficit de volumen, 1035
hipopotasemia, 1044
lesión de la médula espinal, 484
Potasio
acumulación, en nefropatía crónica, 1121
bloqueadores del conducto de, arritmias, 847
cambios extracelulares-intracelulares, 1042, 1042f
complementación, 1045
concentración, 1041
diuréticos ahorradores, acción, 1013-1014, 1013f
equilibrio
acidobásico, 1067
regulación, 1041-1042, 1041t, 1042
trastornos, 1042-1047, 1043t, 1045f, 1046t
fuentes, 1043-1044, 1043t, 1250t
funciones, 1041, 1042, 1250t
ganancias y pérdidas, 1041
ingesta en la dieta, 775, 1041
intercambio de ion hidrógeno, 1067, 1069
potenciales de acción cardíaco, 847
restricción, en nefropatía crónica, 1127
transporte, en túbulos renales, 1003-1006, 1004f-1006f
Potasio, prueba con hidróxido de
candidiasis, 1422
infecciones micóticas, 1543
Potasio/hidrógeno, mecanismo de intercambio de, regulación de potasio, 1041, 1042f
Potencia, células madre, 165
Potencial eléctrico, diferencias, 83
Potenciales de acción, 86
función gastrointestinal, 1158
neuronas, 387-388, 387f
nociceptivos, 432, 432f
respuesta lenta, 849
respuesta rápida, 849

sistema de conducción, 847
Pott, enfermedad de, 1463
Potter, síndrome de, 1084
Prader-Willi, síndrome de, 131
Pramlintida, diabetes mellitus, 1321
Preadipocitos, 1245
Precapilares, esfínteres, 732
Precarga, 726
demanda miocárdica de oxígeno, 798, 800
insuficiencia cardíaca, 868
síndrome de dificultad respiratoria, 905
Precentral, circunvolución, 408
Preclínica, etapa, de enfermedad, 6
Precoz, pubertad, 1285
Prediabetes, 1309t, 1310
Predictivo, valor, de pruebas, 6
Prednisona
mieloma múltiple, 707
polimialgia reumática, 1522
Preeclampsia-eclampsia, 783-784, 783t
Preganglionares, neuronas, 395-396, 395f
síntesis de neurotransmisores, 417-419, 418f
sistema nervioso parasimpático, 416-417
sistema nervioso simpático, 415-416
Prehepática
hipertensión portal, 1229
ictericia, 1216
Prematuras, contracciones
auriculares, 855
ventriculares, 857-858
Prematuros, complejos de unión, 856
Prematuros, lactantes
anemia, 684
cicatrización de heridas, 326
displasia broncopulmonar, 952
enterocolitis necrosante, 25-26, 26f
hemorragia intraventricular, 25
hipoglucemia, 22
infecciones, 28-29

inmadurez pulmonar, 948-949
nacimiento, incidencia, 24
osteoporosis, 1490
peso, 15, 24
problemas respiratorios, 24-25
respiración, 949-950
septicemia, 26-27
síndrome de dificultad respiratoria, 24, 911, 951-952
Premenstrual
síndrome, 1405-1406, 1406t
trastorno disfórico, 1405-1406, 1406t
Premotora, corteza, 407, 408f, 454, 454f, 457
Prenatal, diagnóstico, 155-157, 156f
amniocentesis, 156f, 157
defectos cardíacos, 833-834
distrofia muscular, 462-463
ecografía, 155-156, 156f
estudios citogénicos, 156f, 157-158
marcadores séricos maternos, 156-157f, 156f
muestra
percutánea del cordón umbilical, 156f, 157
vellosidades coriónicas, 156f, 157
síndrome de Down, 147
Prepucio, trastornos, 1347
Prerrenal, insuficiencia, 1113-1114, 1113r, 1113f
Prerretiniana, hemorragia, 597
Presbicia, 47, 627
Presbiesófago, 48
Presbiopía, 46, 590
Presíncope, 630, 631t
Presión
aórtica, 724
diuresis, 771
intraocular, 585-589, 586f
natriuresis, 771
oído medio, 617
sistema respiratorio, 908-909
resistencia, frente a 715
tensión de la pared, frente a 718

vesical, 1137
volumen, frente a 714-715
Presión, úlceras de, 247, 484, 1571-1574
estadificación, 1572
humectantes, 1571
mecanismos de desarrollo, 1571
prevención, 1571-1572
requerimientos nutricionales, 1572t
tratamiento, 1572
Presión de pulso, aórtico, 729
Presión positiva continua de la vía respiratoria, 963
apnea, 538
insuficiencia cardíaca, 880
Pretectal, núcleo, 584, 585f
Pretectum (área pretectal), 584, 585f
Prevalencia, 7, 262, 267
Prevención, niveles, 9, 9f
Prevención primaria, 9
Prevertebrales, ganglios, 415, 416f
Prevotella, rinosinusitis, 931
Priapismo, 1350-1351
Prickle, células de (estrato espinoso), 1528
Primaria
cirrosis biliar, 1225-1226
corteza
auditiva, 408, 408f
motora, 408, 408f, 454, 454f, 457
somatosensorial, 423f
Primario, transporte activo, 82
Primarios, folículos
ganglios linfáticos, 692
ovario, 1373
Primarios, lisosomas, 68, 68f
Primera intención, cicatrización de heridas, 322, 322f
Primeros mensajeros, comunicación celular, 74
Primers, reacción en cadena de la polimerasa, 269, 269f
Principales, células, túbulos renales, 1006, 1006f
Principales (pépticas), células, 1163, 1163f
Prinzmetal (variante), angina de, 812-813

Priones, enfermedades por, 254, 254t, 255f
Probióticos, 1165, 1557
Problemas, mecanismos para lidiar con, 210-211, 210f
Procainamida, arritmias, 857, 862
Procallo, 1456
Procarcinógenos, 180
Procariotas, 256
Procaspasos, apoptosis, 114
Procesamiento adaptativo de información (PAI), modelo de, 549
Proceso vaginal, persistente, 1352
Pródromo, 264, 264f, 520
  cefalea migrañosa, 445-446
  fiebre, 221
  hepatitis, 1220
Profase, mitosis, 76, 77f
Profunda, estimulación cerebral, enfermedad de Parkinson, 475
Profundos, reflejos tendinosos, 456-457, 459
Progenitoras, células, 165, 689
Progesterona
  acciones, 1372
  ciclo menstrual, 1372
  embarazo, 1380
  insuficiencia, disfuncional ciclos menstruales, 1404
  receptores, 1372
  tratamiento posmenopáusica, 1376-1378
Programada, muerte celular (apoptosis), 113-114, 113f, 114f
Progresión, desarrollo del cáncer, 179
Progresiva, leucoencefalopatía multifocal, en infección por VIH, 371, 371f
Prohormonas, 1265
Proinsulina, 1306, 1306f
Prolactina, 1266t, 1267r, 1270, 1371
Proliferación, celular, 162
Proliferativa
  fase, cicatrización de heridas, 321, 323
  retinopatía diabética, 598, 598b
Promielocitos, 690
Promoción, carcinogénesis, 179
Promotora, región, 123
Pronador, pie, 1475, 1478, 1478f

Pronóstico, 9
Propafenona, arritmias, 862
«Propina de camarero», posición de, lesión del plexo braquial, 24, 24f
Propionibacterium acnes, 1550
Propranolol
  arritmias, 862
  hipertiroidismo, 1292
Propriocepción, 456
Prosencéfalo
  anatomía, 404f, 406-409, 406f
  nervios segmentarios, 397t
Prostaciclina, hemostasis, 649
Prostaglandina(s)
  análogos
    enfermedad por úlcera péptica, 1182
    glaucoma, 587
  barrera de mucosa gástrica, 1178
  fiebre, 220
  flujo sanguíneo
    regulación, 731
    renal, 1008
  inflamación, 313, 314, 314f
  inhibidores, 441
  persistencia de conducto arterioso, 834-835
  transmisión del dolor, 432
Próstata
  absceso, 1357
  anatomía, 1336-1337, 1337f
  biopsia, 1361
  cáncer, 1360-1363, 1362f
    tratamiento hormonal, 194
  crecimiento, 1358-1360, 1358f
    incontinencia, 1138, 1143
  función, 1357
  hiperplasia, 49, 1114
  inflamación, 1357
Prostatectomía
  cáncer, 1362
  hiperplasia prostática benigna, 1360

Prostático, antígeno, específico (APE), prueba de, 186
Prostatitis, 1357-1358
Prostatodinia, 1357
Proteasa, inhibidores, 272
hiperglucemia por, 1059
infección por VIH, 376
Proteasa, receptores activados por, en inflamación, 315
Proteasa(s)
enfisema, 974, 974f
reparación de tejidos, 320
Proteasomes, 69, 102
Proteína C, 654, 656
Proteína cinasas, 74
Proteína S, 656
Proteína(s)
almacenamiento, 1304
conducto, 72f, 73
dieta, en la
absorción, 1168
calorías, 1245
digestión, 1166
insuficiencia, 1257
metabolismo, 1213, 1213f
nefropatía crónica, 1127
requerimientos, 1248
fase aguda, 287
fibrosas adhesivas, 98
flujo sanguíneo renal, 1010
integral, 72
metabolismo, 962, 1245, 1304, 1304f, 1305t
pérdida, en desnutrición, 1258
periféricas, 72
síntesis, 66-67, 69f, 122-127, 123f, 124f
sistemas de amortiguación, 1066-1067
transmembrana, 72
unión a hormona, 1265, 1267
Proteínica-calórica, desnutrición, 1257, 1258f
Proteinuria, 783-784, 1015
Proteoglucanos, 98

articulaciones, 1514
intersticio, 733
Proteólisis, 69
Proteomas, 119
Proteómica, 119
Protésicas, válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, 826
Protones, bomba de, 1163
Protooncogenes, 174
Protoplasma, 65-66
Protozoarios, 261, 1191-1192
Protrombina
coagulación, 651, 651f
defectos, 656
formación del tapón plaquetario, 651, 651f, 654f
Protuberancia, signo de, artritis reumatoide, 1503
Provocativas, pruebas, alergia alimenticia, 344
Proximales, túbulos renales, 1003 1004, 1004f
PrP^{SC}, proteínas, en enfermedades neurodegenerativas, 254, 255f
Prurito
colestasis, 1215
dermatitis, 1556
escabiasis, 1562-1563
histamina, 1538
infecciones micóticas, 1543-1545f, 1543-1546, 1544, 1544f
liquen plano, 1562
nefropatía crónica, 1123
pediculosis, 1564-1566
piel, 1535
pitiriasis rosácea, 1561-1562
psoriasis, 1559-1561
senil, 1581
tratamiento, 1538
urticaria, 1557-1558, 1557f
varicela, 1549
P-selectina
inflamación, 312
plaquetaria, 649, 650
Pseudomonas
neumonía, 934

prostatitis, 1357
Pseudomonas aeruginosa, 936, 979
Psicógenos, consideraciones
adaptación, 211
ejercicio, 236
hormonas suprarrenales, 1295, 1295t, 1296t
obesidad, 1253
reposo en cama, 247
Psicógenos, trastornos
disfunción eréctil, 1349-1350
polidipsia, 1031
Psicomotoras, convulsiones, 520
Psicosocial, enanismo, 1026
Psicosociales, tareas, infancia temprana, 29
Psicoterapia
depresión, 55
trastornos del estado de ánimo, 559
Psicotrópicos, síndrome neuroléptico maligno, 226
Psiquiátricos, trastornos
cerebro
desarrollo, 547-548
traumatismo, 552-553
consumo de sustancias, 561-562
diagnóstico, 545
genética, 546-547
incidencia y prevalencia, 544-545
memoria, 550-552
modelo de estrés-diátesis, 547
neuroimagen, 545-546
neuroquímicos, 549-550, 550t
procesamiento de la información, 548-549
tipos
esquizofrenia, 553-555, 554r
trastornos de ansiedad, 559-561
trastornos del estado de ánimo, 556-559
Psoriásica, artritis
etiología, 1512
manifestaciones clínicas, 1512
patogénesis, 1512

tratamiento, 1512
Psoriasis, 1559-1561, 1560f
antralina, 1561
calcipotrieno, 1561
ciclosporina, 1561
corticoesteroides tópicos, 1561
eritrodérmica, 1561
fármacos tópicos, 1561
método ingram, 1561
metotrexato, 1561
tazaroteno, 1561
tratamientos, 1561
Pterigopalatinos, ganglios, 416
Ptialina, 1163
Ptosis, 464, 576, 577f
Pubertad, 34
masculina, maduración testicular, 1338
nefropatía crónica, 1128
precoz, 1285
Púbico, vello, 1372
Púbicos, piojos, 1564, 1565
Pudendo, nervio
control de la defecación, 1160
control vesical, 1134
neuralgia, 1384
Puente de Varolio
anatomía, 405
caudal, nervios segmentarios, 397t
centro de la micción, 1134
ciclo de sueño vigilia, 526, 526f
lesión, 490t
nervios segmentarios, 397t
Pulgas, 261
Pulmón. *Véase también* Pulmonar; Respiración
adultos mayores, 46
capacidad, 913f
circulación, 905-906
colapso, 967-968, 967f
desarrollo, 948-950

distensibilidad, 910-911
edema. *Véase* Pulmonar, edema
de granjero, 349
innervación, 907
intercambio gaseoso, 913-914
perfusión, 917-918
regulación acidobásica, 1071
ventilación, 918-919
Pulmonar
angiografía, en embolismo pulmonar, 985
edema, 877, 1025
embolia, 245, 763, 984-986
estenosis, 836f, 837-838
hipertensión arterial, 986-987, 987f
presión en cuña capilar, insuficiencia cardíaca, 878
presión venosa, elevada, 988
rehabilitación, para EPOC, 977
resistencia vascular, perinatal, 832
trasplante, fibrosis quística, 978-980
Pulmonar, arteria
banda, para defecto del tabique interventricular, 837
circulación, 713
distribución de presión-volumen, 714
presión normal, 985
transposición, 836f, 838-839
Pulmonar, circulación, 713
cardiopatía congénita, 833
trastornos
cardiopatía pulmonar, 871, 988
derivación, 918
efectos de la hipoxia, 917-918
embolia pulmonar, 984-986
hipertensión pulmonar, 986-988, 987f
síndrome de dificultad respiratoria aguda, 905, 989-990, 989r, 989f
Pulmonar, función, estudios, 914-915
adultos mayores, 46
asma, 971
EPOC, 973
Pulmonar, hipertensión, 833, 986-988, 987f

defecto del tabique interventricular, 837
insuficiencia cardíaca, 876
Pulmonar, válvula
anatomía, 722
defectos, 836f, 837, 838
Pulmonares, volúmenes
asma, 971
distribución en la ventilación, 913
efectos del reposo en cama, 245
enfermedad obstructiva crónica de la vía respiratoria, 976
neonatal, 950
neumopatía intersticial, 981
Pulso
déficit de, 856
oximetría de, hipoxemia, 961
paradójico, 795
presión del, 767, 767f, 829
Pulso en extremidades, en coartación aórtica, 832, 839
Punnett, cuadrado de, 132, 132f
Punto de corte, temperatura corporal, 218
Punto de impulso máximo, en tórax, 719
Pupila(s), 581f, 584-585, 585f
blanca, 602, 602f
función, 590
Pupilares, reflejos, función cerebral, 492, 492f
Pura
aplasia eritrocítica, 681
insuficiencia autónoma, 788
Purgas, bulimia nervosa, 1259
Purinas, metabolismo, defectos, en gota 1518, 1518f
Purínicas, bases, en ADN, 119f, 120, 122, 122t
Purkinje, sistema de, 846-847
Púrpura
no trombocitopénica, 661
trombocitopénica inmune, 658-659
trombótica trombocitopénica, 659
Purulentos, exudados, en inflamación, 316
Pustulosa, psoriasis, 1560
Putamen, 407, 471, 471f

Q

Q, fiebre, 260
Q, onda
  infarto de miocardio, 806f, 807
  normal, 850
QRS, complejo, 848, 850
QT, intervalo, prolongado, 860
QT largo, síndrome, 816, 857
Queloides, 323, 324f
Quemaduras, 1567-1568, 1567f. *Véase también* Térmica, lesión
  causas, 1567
  circunferencial, 1570
  clasificación, 1567-1568, 1567f, 1569t
  complicaciones, 1568-1570
  eléctricas, 107, 107f, 1569t
  extensión de la quemadura, 1568
  pérdida de proteínas plasmáticas, 1025
  primer grado, 1567-1568
  radiación, 107-109
  segundo grado, 1568
  solares, 106
  tercer grado, 1568
  térmica, lesión celular, 109, 1567-1571
  tratamiento, 1570-1571
Queratina, 89, 1528, 1543
Queratinización, 1528
Queratinocitos
  conexinas, 1529
  desmosomas, 1528
  estrato
    córneo, 1528
    espinoso, 1528
    germinativo/membrana basal, 1528
    granuloso, 1528
    lúcido, 1528
  tonofilamentos, 1528
  uniones

adherentes, 1529
celulares, 1529
Queratitis, 582-583
Queratoconjuntivitis seca, 578
Querión, 1544
Quilomicrones, 743
Quilotórax, 964
Química, gastropatía, 1180
Químicas, sinapsis, 388
Químico(s)
carcinógenos, 180-181, 181r
lesión celular, 109-110
teratógenos, 153-154, 153f
Químicos, mensajeros, en comunicación celular, 74
Quimiocinas (CXC), 279
inflamación, 287, 312, 313, 315-316, 315f
receptores
antagonistas, 376
replicación del VIH, 364
Quimiocinas mensajeras, 316
Quimiocirugía, cáncer, 189
Quimiorreceptores
centrales, 925
control de la respiración, 924
ejercicio, 233
función gastrointestinal, 1156
neonatos, 950
periféricos, 925
regulación de la presión arterial, 768, 769f
Quimiotaxis, respuesta inflamatoria, 312, 313, 315-316, 315f
Quimioterapia
anemia aplástica, 681
cáncer
mama, 1409
ovario, 1399, 1400
próstata, 1362
pulmonar, 948
combinación, 193
lesión celular por, 109

leucemia por, 701
linfoma Hodgkin
linfoma, 699
miocardiopatía por, 819
nefrotoxicidad, 1115
neutropenia por, 695
niños, 197
osteosarcoma, 1468
toxicidad pulmonar, 983
Quimo, 1158
Quinidina
arritmias, 854
trombocitopenia por, 658
Quinina, trombocitopenia por, 658
Quinolonas, 271t
Quinupristina/dalfopristina, 271t
Quiste(s)
acné, 1549-1550
Baker, 1503
chocolate, 1397
dermoide, 1397
glándula de Bartholin, 1383
hepático, 1086
mama, 1408
de Naboth, 1386
ovárico, 1396-1398, 1398f
renal, 1067
Quística, fibrosis, 73, 978-980, 979f
Quístico, teratoma, ovárico, 1397

R

R, onda, electrocardiografía, 863
Rabia, virus, 516
Racimo, cefalea en, 446-447
Radiación
efectos carcinógenos, 181-182
efectos teratógenos, 151, 153
lesión celular, 107-109

leucemia por, 701
no ionizante, 108-109
respuesta de, cáncer, 190
transferencia de calor, 219
Radiactivo, yodo, hipertiroidismo, 1292
Radicales libres
inflamación, 308, 313, 316
lesión por radiación, 110-111
Radio, vasos sanguíneos, 718
Radiocontraste, fármacos de, nefrotoxicidad, 1115
Radiofrecuencia, cirugía de, arritmias, 863
Radiografía
cálculos renales, 1092
trastornos
renales, 1017
tracto urinario, 1017
tumores óseos, 1467
Radioinmunoensayo, hormonas, 1273
Radionúclidos, imagen con
cálculos renales, 1092
cardíaca, 802
colecistitis, 1237
sistema endocrino, 1274
trastornos del tracto urinario, 1017
tumores óseos, 1467
Radioprotectores en radioterapia, 190
Radiosensibilidad, cáncer, 190
Radioterapia
cáncer
cervical, 1389
endometrial, 1391
próstata, 1362
pulmonar, 947-948
craniana, 197
efectos adversos, 191
leucemia, 704
linfoma, 698
Hodgkin, 698
niños, 196-197

Radioterapia modulada por la intensidad, 190
Radioyodo, prueba de captación de, 1289
RAG, proteínas, inmunodeficiencia grave combinada, 336
Raíz dorsal, 394, 394f, 400, 401f, 402, 402f
  ganglios, 394, 394f
    embriología, 393
    neuronas, 423-424, 424f, 425f
Raloxifeno, osteoporosis, 1493
Ramelteon, insomnio, 535
Ramificaciones del fascículo, derecha e izquierda, 847
Ramos, nervios raquídeos, 402, 402f, 415, 416, 416f
Rampa
  timpánica, 621, 621f
  vestibular, 621f, 622
Ranibizumab, degeneración macular, 601
Rápidos, movimientos oculares (REM, por sus siglas en inglés), sueño de, 528-529, 528f, 541
Raquídeas, fracturas, 1451, 1451f
Raquídeos
  nervios, 398t, 402, 402f, 414, 415f
  reflejos, 402-403, 403f, 417, 455-457, 482-483
Raquítico, rosario, raquitismo, 1494
Raquitismo, 1493-1494
  nutricional, 1494
ras, oncogén, 175
Rasagilina, enfermedad de Parkinson, 475
Rascado, 1538
Rasgo recesivo, 132
Raynaud, enfermedad o fenómeno de, 755-756, 1508
Rb, gen supresor tumoral, 602, 602f
RCP (reacción en cadena de la polimerasa), 269-270, 269f
Reabsorción, tubular, 1003-1006, 1004f-1006f
Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, 269
Reactiva
  artritis, 1425, 1511, 1512
  hiperemia, 730
Reactivas
  artropatías, 1511-1512
  especies del oxígeno, 110-111

Realimentación, edema de, 1258
Rebosamiento, incontinencia por, 1143
Recalentar, hipertermia, 228
Recaptación, neurotransmisores, 391, 418-419, 419f
Receptiva, afasia, 513
Receptor en trasplante, 351
Receptor (es)
  acetilcolina, 417-418, 418f, 419f, 463f, 465, 1164
  calcio, 1047
  célula T, 293, 293f
  citocina, 279
  colinérgico, 417-418, 418f, 419f
  control de la respiración, 924
  dolor, 432-433
  estrógeno, 1371
  hormona, 194, 1268
  inmunidad innata, 283, 284, 285f
  insulina, 1306, 1307f
  interleucina, 336
  intracelular, 75-76, 1268
  leucocítico, 284-286, 286f
  linfocito B, 293
  linfocito citolítico natural, 284, 285f
  lipoproteína, 744
  membrana celular, 74-76, 75f
  microorganismos, 266
  muerte, en apoptosis, 114
  neurotransmisor, 389, 390
  opioide, 435, 441
  patrón de reconocimiento de receptores, 284-285, 286f
  piel, 1532
  polimodal, 432
  progesterona, 1372
  pulmón, 925-926
  sensitivos, 427-429, 428f
  superficie, 1268
  tipo *Toll*, 285-286
  vasopresina, 1031
Receptores, estimulación de, 74, 1268

Recesivo, rasgo, 132
Recesivos, trastornos, autosómicos, 139-142, 140f, 140t, 141f
Rechazo
  enfermedad de injerto contra hospedador, 352
  trasplante, 351, 352, 1126
Recién nacido(s)
  atelectasias, 967-968, 967f
  calificación de Apgar, 21-22, 21t
  cambios eritrocíticos, 683-685
  cicatrización de heridas, 326
  circulación, 831-832
  conjuntivitis, 580-581
  defectos cardíacos, 834
  detección de fibrosis quística, 978-980
  displasia broncopulmonar, 952
  dolor, 448-449
  edad gestacional, 15-17
  enfermedad hemolítica, 684-685
  enterocolitis necrosante, 25-26, 26f
  examen de ojo, 610-611
  gonorrea, 1426-1427, 1426f
  grande para la edad gestacional, 16
  hemorragia intraventricular, 25, 25r, 25f
  hiperbilirrubinemia, 683-684
  hipoglucemia, 22
  huesos del cráneo, 17
  ictericia, 22, 1216
  infecciones, 26-27
    por chlamydia, 1424
    por virus del herpes simple, 1418
  insuficiencia
    cardíaca, 892r
    hormona de crecimiento, de, 1281r, 1282-1283, 1282f
  lesiones del nacimiento, 23-24, 23f, 24f
  miastenia grave, 464
  neuroblastomas, 196
  ovario, 1368
  pequeño para la edad gestacional, 16
  peso al nacer, 15-17

problemas respiratorios, 24-25
resistencia de la vía respiratoria, 950
respiración, 832, 950
septicemia, 26-27
síndrome de dificultad respiratoria, 911, 951-952
sistema
cardiovascular, 19, 19f
gastrointestinal, 20
genitourinario, 20-21
nervioso, 21
respiratorio, 18, 18f
termortegulación, 19-20, 20f
torsión testicular, 1354
transferencia de inmunidad, 303-304
Recombinante, ADN, tecnología, 134-136, 136f
Recombinasa, mutaciones génicas activadoras de, inmunodeficiencia grave combinada, 336
Recomendados, requerimientos en la dieta, 1247, 1248
Rectal
examen
cáncer colorrectal, 1203
evaluación vesical, 1136
temperatura, 217, 217f
Recto
anatomía, 1151
cáncer, 372
función, 1161
herniación a la vagina, 1402, 1402f
Rectocele, 1402
Rectos, músculos, extraoculares, 576f, 581f, 606-611, 606f, 607t, 609f
Recuerdos recurrentes, trastorno de estrés postraumático, 213
Recuperación, fase de, necrosis tubular aguda, 1116
Recurrente, fiebre, 221, 223, 222f
Red testicular, 1336
Redonda, ventana, 616, 621f
Redondos, ligamentos, 1368, 1400, 1401f
Reducción, displasia de cadera, 1482
Reducción de la penetración, 139
Redundancia, citocinas, 279

Redundantes, códigos genéticos, 121
Reed-Sternberg, células de, linfoma de Hodgkin, 700
Reentrada, 853
Referido, dolor, 437-438, 438f
Reflectometría acústica, 618-619
Refleja, distrofia simpática (síndrome de dolor regional complejo), 1459
Reflejo(s)
  blanco, 602, 602f
  buceo, 227
  búsqueda, 440
  circulatorio, en regulación de la presión arterial, 768, 769f
  cruzado-extensor, 456
  Cushing, 737
  defecación, 1161
  deglución, 1158, 1159f
  estado vegetativo persistente, 493
  estiramiento, 402-403, 456-457
  flexor-retiro, 455
  impulso cardíaco, 853
  micción, 1139
  miotático, 402-403
  Moro, 24
  oculocefálico, 492, 492f
  ojo de gato, 602, 602f
  pisar, 21
  presión (barorreflejos), 768, 769f
  pupilar, 492, 492f, 584-585, 585f
  raquídeo, 402-403, 403f, 417, 455-457, 482-483
  recién nacidos, 20
  retiro, 402, 403f, 429
  sacudida de rodillas, 459
  succión, 21
  sujeción, 21
  tendinoso profundo, 456-457, 459
  tos, 926-927
  ubicación, 21
  vestibuloocular, 630
Reflujo
  gastroesofágico, 971, 1174-1176

infecciones del tracto urinario, 1095, 1095f
Refracción, trastornos, 589-590, 589f
Refractariedad, 852
Refractario, período, en potenciales de acción
músculo cardíaco, 849-850
neuronas, 387f, 388
Regeneración, reparación de tejidos, 319
Región del punto de ruptura en genes, 702
Regmatógeno, desprendimiento retiniano, 599-600, 599f
Reguladoras, células, 291
Regulares, movimientos de persecución, 608
Regurgitación, lactantes, 27
Regurgitación/implantación, teoría, endometriosis, 1389
Rehabilitación
cardíaca, 811-812
EPOC, 977
vestibular, 634
Reissner, membrana de, 620
Reistencia, en adaptación, 211
Reiter, síndrome de, 1425, 1512
Relajación, falta de, esfínter externo, 1141
Relajación, técnicas
asma, 971
dolor, 439
estrés, 214
insomnio, 534
Relámpago, lesión celular, 108
Relativa, policitema, 682
Relativo, período refractario, en potencial de acción
músculo cardíaco, 849-850
neuronas, 387f, 388
Reloj biológico (núcleo supraquiasmático), 526, 526f, 529-530, 530f
Remitente, fiebre, 221, 222f
Remodelado
cicatrización de heridas, 323, 324, 324f, 326
óseo, 1457, 1473, 1488f, 1490, 1493
Renal
acidosis tubular, 1075
arteria, 999, 999f, 1000

cólico, 1091-1092
depuración, 1010-1011
hipertensión, 780-781
osteodistrofia, 1049, 1121
radiografía, 1017
raquitismo, 1493
trasplante, 1126-1127
vena, 999, 999f
Renal, estructura tubular
asa de Henle, 1003, 1005-1006, 1005f
colector, 1003, 1006, 1006f
cortical, 1003
contorneado
distal, 1003
proximal, 1003
distal, 1003, 1006, 1006f
efectos de los diuréticos, 1013-1014
necrosis, 1114-1116, 1115f
proximal, 1003 1004, 1004f
secreción de aniones orgánicos, 1004
transporte
ácido úrico, 1012
agua, 1003-1004, 1004f, 1005f, 1006
fármacos, 1012-1013
potasio, 1003-1006, 1004f-1006f
sodio, 1003-1006, 1004f-1006f
Renal, insuficiencia
aguda, 1112-1117
causas, 1113r
diagnóstico, 1116
intrínseco, 1114-1116, 1115f
posrrenal, 1114
prerrenal, 1113-1114
shock, 1113
tipos, 1113-1116, 1113f
tratamiento, 1116
crónico. *Véase* Crónica, nefropatía
shock, 890
transfusiones, 682

Renales, cálculos
diagnóstico y tratamiento, 1092-1093
etiología y patogénesis, 1090
manifestaciones clínicas, 1091-1092
tipos de cálculos, 1091, 1091t, 1092f
Renales, trastornos
agenesia, 1084
cáncer, 1109, 1109f
disgenesia, 1084
displasia, 1084
ectópicos, 1084
enfermedades quísticas, 1085-1087
en herradura, 1084
hidronefrosis, 1089-1090, 1089f, 1090f
infecciones, 1093-1097
lupus eritematoso sistémico, 1506
trastornos congénitos, 1084-1088
trastornos de función glomerular
diabetes mellitus, 1104-1105, 1327-1328
hipertensión, 1105
lupus eritematoso sistémico, 1104
trastornos obstructivos, cálculos renales. *Véase* Renales, cálculos
trastornos tubulointersticiales
acidosis tubular renal, 1105-1106
relacionados con fármacos, 1107-1108
Renal-retiniana, displasia, 1084
Renina, regulación de la presión arterial, 768-769, 769f
Renina-angiotensina-aldosterona, sistema, 1012
embarazo, 783
insuficiencia cardíaca, 874
regulación
agua, 1030-1033, 1031f, 1032t
presión arterial, 768-769, 769f
sodio, 1021
respuesta al estrés, 208
retinopatía, 598
shock, 882
Repaglinida, diabetes mellitus, 1318-1319, 1319t

Reperfusión
lesión por, cerebral, 494
tratamiento de
accidente cerebrovascular, 514
síndromes coronarios agudos, 807, 808-809, 809f
Replicación, viral, 254-256, 256f
Repolarización, potencial de acción
músculo cardíaco, 847
neuronas, 387f, 388
potasio, 1042, 1042f
Reposo
artritis reumatoide, 1504
equivalente energético en, 1247
estado de, potencial de acción, 847f
Reposo, potencial de membrana en, 84, 86, 87
músculo cardíaco, 847
neuronas, 387, 387f
potasio, 1042, 1042f
Reposo en cama e inmovilidad
complicaciones, 243
embolia pulmonar, 985
fatiga aguda posterior, 239
hipercalcemia, 1052
hipotensión ortostática, 788
manejo del paciente, 247
respuestas
cardiovasculares, 243-245, 656-657
cutáneas, 247
endocrinas, 246
gastrointestinales, 247
inmunes, 246-247
metabólicas, 246
musculoesqueléticas, 246
psicosociales, 247
pulmonares, 245
sensitivas, 247
tracto urinario, 245-246
trombosis venosa, 763r
visión histórica, 243

Represión, gen, 124
Reproducción asistida, tecnología (TRA) 1412-1413
Reproductor, sistema, embriología, 1334-1335
Reserva fisiológica y anatómica, para adaptación, 210
Resfriado común, 929-930
Residual, volumen (VR), 913
Residuales, cuerpos, 68, 68f
Resincronización, cardíaca, 880
Resistencia
  antibiótico, 936
  quimioterapia, 192
  sistema circulatorio, 715
  vía respiratoria, 912, 950
Resistencia, etapa de, síndrome de adaptación general, 205
Resistencia (aeróbica), ejercicio, 231, 963
Resistencia (isométrica), ejercicio, 231
Resolución, etapa de
    infección, 264, 264f
    neumonía, 937
Resonancia magnética, imágenes por (IRM)
  accidente cerebrovascular, 513
  adenomiosis, 1391
  cardíaca, 802
  colangiografía por, 1237
  enfermedades endocrinas, 1274
  esclerosis múltiple, 477
  hepática, 1217
  medición de grasa corporal, 1253
  trastornos
    psiquiátricos, 546
    tracto urinario, 1017
  tumores óseos, 1467
Resonancia magnética, angiografía por (ARM)
    accidente cerebrovascular, 513-514
    aneurisma cerebral, 511
Respiración
  alteraciones de la conciencia, 493
  celular, 69
  Cheyne-Stokes, en insuficiencia cardíaca, 877

control, 924-926, 971
derrame pericárdico, 795, 795f
eficiencia, 915-916
fetal, 949, 950
insuficiencia cardíaca, 876-877
Kussmaul, 1075
labios fruncidos, 977
lactantes prematuros, 24-25, 950
lesión de la médula espinal, 483-484
mecánica, 908-913
periódica, 529
recién nacidos, 794, 832, 950
shock hipovolémico, 886
trabajo, 973
Respiratoria
arritmia sinusal, 853
frecuencia, efectos del ejercicio, 233
vía respiratoria, 899
Respiratoria, insuficiencia
aguda, 992
niños, 955
Respiratorias, presiones, 908-909
Respiratorio, centro, 924
depresión, 1078
lactantes prematuros, 24-25
Respiratorio, cociente, 962
Respiratorio, sistema
adultos mayores, 46
control respiratorio, 924
efectos
desnutrición, 1258
ejercicio, 234
reposo en cama, 244, 245
entrada de patógenos, 262-263
infecciones
ataque de asma, 970
bronquiectasia, 977-978
bronquiolitis, 954-955
crup, 953-954

micóticas, 942-945
pleuritis, 967
resfriado común, 929-930
rinosinusitis, 930-932
lactante(s), 18, 18f
mecanismos
de defensa, 936t
de protección, 263
organización estructural, 924
regulación acidobásica, 1067, 1071-1072, 1071t
Respiratorio, virus sincicial
bronquiolitis, 935
resfriado común, 929
Respiratorios, músculos
distrofia muscular, 463
lesión de la médula espinal, 483-484
ventilación, 908
Respiratorios, trastornos, 958-993. *Véase también trastornos específicos*
difusión, 959-962
estenosis de la válvula mitral, 826
insuficiencia cardíaca, 876-877
insuflación pulmonar, 963-968, 964f, 965f, 966f
neumopatías intersticiales, 981-984, 981r
pulmonar vascular, 984-988
ventilación, 959-962
Restricción de enzimas
clonación de genes, 135
huella genética ADN, 135, 136f
Restrictiva, miocardiopatía, 817
Restrictivas, neumopatías, 981-982, 981r
Resultados negativos, de pruebas, 6, 6f
Rete, crestas de, dermis, 1531
Reticular
cuerpo, de *Chlamydia trachomatis*, 1424
dermis, 1531-1532
formación, 396
ciclo de sueño vigilia, 526, 526f
conciencia, 490, 491f
tejido, 94

Reticular, sistema de activación, 396
regulación de la presión arterial, 767
respuestas al estrés, 206, 207f
Reticulares, fibras, 98
Reticulocitos, 668
Reticuloespinal, tracto, 399f
Retina, 576f
aporte sanguíneo, 595-596, 595f, 596f
función, 592-594, 593f
neural, 592, 593f
visión binocular, 604
Retiniana
arteria, central, 596
migraña, 446
Retinianas, venas, 597
Retiniano (pigmento), 593
Retinianos, trastornos
ceguera de color, 595
defectos del campo visual, 598f, 604-606
degeneración macular, 600-602, 601f
desprendimiento, 599-600, 599f
diabetes mellitus, 597-599, 598f
hemorragias, 597
hereditarios, 595
hipertensión, 599
neoplásicos, 602, 602f
neovascularización, 597
vascular, 595f, 596-597, 596f
Retinitis pigmentosa, 595
Retinoblastoma, 174, 176f, 602, 602f
gen, 176f
Retinoicos, ácidos, leucemia, 703
Retinoides, efectos teratógenos, 153
Retinopatía, 597-599, 598f
diabética, 1328
hipertensiva, 599
Retiro, 41
reflejo de, 402, 403f, 429
Retracciones, pared torácica, 950

Retraso de crecimiento y desarrollo, 27-28
Retraso de fase del sueño, síndrome (SRFS), 532
Retroalimentación, sistemas de, regulación hormonal, 1271-1272, 1273f
Retroalimentación, técnicas
    dolor, 439-440
    entrenamiento vesical, 1141
    estrés, 214
    incontinencia urinaria, 51
Retroflexión, útero, 1403, 1403f
Retroversión, útero, 1403, 1403f
Retrovirus, 256
Reumática, cardiopatía, 821-823
Reumática, enfermedad
    adultos mayores
        artritis reumatoide, 1522
        artropatías inducidas por cristales, 1522
        lupus eritematoso sistémico, 1522
        manejo, 1523
        osteoartritis, 1522
        polimialgia reumática, 1522
    niños
        artritis idiopática juvenil, 1520-1521
        dermatomiositis juvenil, 1521
        espondiloartropatías juveniles, 1521
        lupus eritematoso sistémico, 1521
Reumatoide
  factor, 1500
  nódulo, 1503, 1503f
Reumatoide, artritis (AR)
    adultos mayores, 1522
    características, 1500
    deformidad
        de boutonnière (en ojal), 1503
        de cuello de cisne, 1503
    diagnóstico, 1504
    epiescleritis, 1503
    escleromalacia, 1503
    etiología, 1500
    manifestaciones clínicas, 1500, 1502-1504, 1502f

neutropenia autoinmune, 695
nódulo, 1503, 1503f
patogénesis, 1500
proceso de la enfermedad, 1501f
quiste de Baker, 1503
reposo físico, 1504
signo de abultamiento 1503
tratamiento farmacológico, 1504
tratamiento, 1504-1505
vasculitis, 1503
Reye, síndrome de, gripe, 933
Rh, antígenos eritrocíticos, 671-672
Ribavirina, hepatitis viral, 1224
Riboflavima (vitamina B_2), 1249, 1250t
Ribosomas, 66-67, 67f
Rickettsiaceae, 259-260
Riesgo, factores de, 8
Rifampicina, 271t, 942
Rigidez, 457, 460, 474
Rígido, pie plano, 1480
Rigor mortis, 96
Riluzol, esclerosis lateral amiotrófica, 476
Rimantadina, gripe, 933
Rinitis, alérgica, 343-344
Rinoconjuntivitis, alérgica, 579
Rinofiama, 1555
Rinosinusitis, 930-932, 970
Rinotraqueítis, gripe, 932
Rinovirus, resfriado común, 929
Riñón
acción diurética, 1013-1014, 1013f
adultos mayores, 48-49
carga de glucosa, 1010
concentración de orina, 1007-1008
control neural y humoral, 1008
desarrollo embriológico, 1084
efectos del reposo en cama, 245
eliminación de fármacos, 1012

equilibrio acidobásico, 1013, 1070
eritropoyetina, 668
estructura, 998-999, 999f
flujo sanguíneo, 1000, 1000f
disminución en la insuficiencia prerrenal, 1113, 1114
efectos del envejecimiento, 49
formación y eliminación de orina, 1003-1006, 1003f-1006f
funciones de eliminación
regulación
fosfato, 1054, 1055t
magnesio, 1057
potasio, 1011, 1041
sodio, 1011, 1029
sodio y eliminación de potasio, 1011
eliminación de urea, 1012
eliminación de ácido úrico, 1012
regulación de equilibrio hídrico, 1030
funciones endocrinas
activación de vitamina D, 1013
eritropoyetina, 1012-1013
mecanismos de renina-angiotensina-aldosterona, 1012
insuficiencia cardíaca, 874
nefronas, 1000-1003, 1002f-1003f
pruebas, 1015-1016
reabsorción de calcio, 1050
regulación
funciones endocrinas, 1012-1013
mecanismos de renina-angiotensina-aldosterona, 1012
presión arterial, 769, 769f
shock hipovolémico, 886
Rítmicos, movimientos, tracto gastrointestinal, 1155
Ritter, enfermedad de, 1547, 1547f
Rituximab, artritis reumatoide, 1505
Rivastigmina, enfermedad de Alzheimer, 55
Robertsonian, translocación, de cromosomas, 145, 146f
Rodilla
artritis reumatoide, 1503
enfermedad
de Blount, 1479-1480, 1480f

de Osgood-Schlatter, 1484-1485
lesiones, 1448-1449
condromalacia, 1449, 1449f
dislocación, 1449, 1449f
meniscos, 1449, 1449f
subluxación rotuliana, 1449, 1449f
osteoartritis, 1513
reflejo de sacudida de, 459
rodilla vara y rodilla valga, 1479, 1479f
Rodilla-tórax, posición, «episodios cianóticos», 838
Rodopsina, 593
Rojo, ojo, en conjuntivitis, 578-579
Rombencéfalo, anatomía, 403-405, 404f
Romberg, prueba de, 633
Ronchas, 1557-1558, 1557f
Ronquido, apnea del sueño, 538
Rosácea, 1555
Rosario raquítico, raquitismo, 1494
Roseola lactanteum, 1580
Rosiglitazona, diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
Rotacional, lesión, columna vertebral, 480, 480f
Rotacionales, pruebas, función vestibular, 633
Rotavirus, infección, 1190
Rotigotina, enfermedad de Parkinson, 475
Rótula, 1449
Rotuliana, subluxación, 1446, 1446f
Rotuliano, tendón, microfracturas, 1485
Rubéola, 154, 1580
Rubor
fiebre, 221, 222f
inflamación, 307
Rubor en la rosácea, 1555-1556
Rubroespinal, tracto, 399f
Rueda dentada, movimiento, en enfermedad de Parkinson, 474
Ruffini, corpúsculos de, 428, 428f, 1532
Rugoso, retículo endoplásmico, 67, 67f
Ruptura de la barrera mucosa en el estómago, 1164
RV (volumen residual), 913

S

S, onda, 850
Sacádicos, movimientos oculares, 608
Sacarosa, digestión y absorción, 1166
Saciedad, 1251
Saco de Douglas, 1368
Saco vitelino, tumores, testículos, 1356
Sacro, plexo, 401f, 402
Sacroileítis, espondiloartropatías, 1509
Sacros, nervios, 398t, 401f, 402
Sacular, 628, 628f
Safena, vena, 760
Sal
  ingesta, hipertensión, 775
  pérdida
    hiperplasia suprarrenal congénita, 1297
    nefropatía crónica, 1120, 1127
Salicilatos, acidosis metabólica por, 1074
Salicílico, ácido, 1548
Salida, obstrucción de, enfermedad por úlcera péptica, 1181
Salinas, soluciones
    espasmos musculares, 225
    hipercalcemia, 1053
    hiponatremia, 1039
Saliva, 1151-1152, 1162-1163
Salivales, glándulas, 1162-1163
Salmonella
  enterocolitis, 1190
  osteomielitis, 1461
Salpingitis, 1394f
Saltatoria, conducción, 386, 386f
Salud, 3
  estado de, adaptación, 211
San Joaquín, fiebre de (coccidioidomicosis), 260, 943-944
Sangre
  características del flujo, 733
  células, 640-643, 640f-643f, 641t
  coagulación, 638, 639

composición, 638-646, 639t, 640f-645f, 641t
estasis, trombosis venosa, 758
formación, 643-646, 644f-645f, 689
pérdida
anemia, 674
hemodinamia, 886
shock hipovolémico, 886
viscosidad, policitemia, 682-683
Sangre total, base amortiguadora de, 1069
Sanguínea, pérdida, *shock* hipovolémico, 886
Sanguíneas, células
formación (hematopoyesis), 643-646, 644f, 645f
maduración, 645f
precursores, 644, 645f
pruebas, 646-647
Sanguíneas, pruebas
concentraciones hormonales, 1272-1273
diabetes mellitus, 1315-1316, 1315t
función renal, 1016-1017, 1016f
Sanguíneo, coágulo
disolución, 652
formación, 651, 653, 654, 654f
mayor actividad de coagulación, 656-657
retracción, 652
Sanguíneo, flujo
arterial, 713
autorregulación, 507, 730-731
cardíaco, dirección, 723
cerebral, 506-507, 506f
circulación
arterial, 740
venosa, 740
colateral, 731, 798
con nutrientes, 733
distribución de volumen-presión, 714-715
efectos del ejercicio, 232-233
laminar, 717-718
microcirculación, 732-735
muscular, en el ejercicio, 234

principios, 715-718
pulmonar
aumentada, 986-988, 987f
distribución, 917
renal, 1113-1114, 1113r, 1113f
resistencia, 715
sin nutrientes, 733
turbulenta, 717-718
velocidad, 715, 717
venosa, 729-730
Sanguíneo, nitrógeno ureico (BUN), 1012, 1016, 1016t, 1017
actividad osmótica, 1021-1022
insuficiencia renal, 1114
Sanguíneo, recuento, 641t, 646
Sanguíneo, volumen
efectos del reposo en cama, 243
grosor de la pared, 718
hipertensión, 788
Sanguíneos, gases. *Véase también* Gaseoso, intercambio y transporte, respiratorio; *gas específico*
arterial
equilibrio acidobásico, 1069
medición, 919
cardiopatía congénita, 802, 834
hipoxemia, 962
insuficiencia respiratoria, 992
Sanguíneos, vasos
área transversal, 717
colapso, *shock*, 718
distención, 718-719
distensibilidad, 718-719
estructura, 727-728
grosor de la pared, 718
mantenimiento, *shock*, 887
músculo liso, 728, 740
radio, 718
regulación autónoma, 736-737
resistencia, 770
rigidez, en adultos mayores, 786

tensión de la pared, 718
Saprófitos, 253
Sarampión, 1580
alemán (rubéola), 1580
paperas, rubéola, vacuna, 376
Sarcoidosis, pulmón, 983
Sarcolemma, 94
Sarcoma(s), 166, 1468
Sarcómeros, 94, 95f, 719
Sarcoplasma, 94
Sarcoplásmico, retículo, 94-95, 95f
Sarcoptes scabiei, 1562-1563. *Véase* Escabiasis
Sastre, postura de, torsión femoral, 1479
Satélite, células, 385
Satélites, cromatina, 130
Saturación venosa de oxígeno, hipoxemia, 961
Schilling, prueba de, anemia perniciosa, 680
Schober, prueba de, 1511
Schwann, células de, 383f, 384-385, 385f, 465
Scottish Rite, férula de, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, 1485
SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), 890, 905, 989-991, 989r, 989f
Sebáceas, glándulas, 1533
Sebo, 1528, 1533, 1550
Seborreica
blefaritis, 577
queratosis, 1581, 1582f
Seca, gangrena, 115
Seco, ojo, 577-578
Secreción, tubular, 1003-1006, 1004f-1006f
Secretina, 1161
Secretoras, vesículas, 67
Secretores, gránulos, 67
Secuelas, enfermedad, 5
Secuestro, 1463
Secundaria, prevención, 9
Secundarios, lisosomas, 68, 68f
Sed
déficit de volumen, 1034

diabetes mellitus, 1314
hiponatremia, 1039
regulación de agua, 1030, 1031f
shock hipovolémico, 886
trastornos, 1030-1031, 1031f, 1039
Sedantes, adultos mayores, 58
Segmentación, ondas de, intestino delgado, 1159
Segmentados (neutrófilos maduros), 641, 641t
Segmentaria, desmielinización, 466
Segmentarias, arterias, de riñón, 1000
Segmentarios, neutrófilos, inflamación, 310
Segundos mensajeros, comunicación celular, 74, 1268, 1268r
Seguridad
adolescencia, 35
infancia temprana, 30
lactantes, 28
manipulación de quimioterapéuticos, 193
Selectinas, 98
inflamación, 312
plaquetarias, 649, 650
Selectiva, insuficiencia de inmunoglobulina A, 333
Selectivos, inhibidores de recaptación de serotonina, 54
Selectivos, moduladores del receptor de estrógeno, osteoporosis, 1493
Selegilina, enfermedad de Parkinson, 475
Selenio, sulfuro de, tiña versicolor, 1545
Selye, Hans, en respuesta al estrés, 202, 205
Semen, 1336-1337, 1411
Semicirculares, canales, oído interno, 614f, 620-623, 621f, 628-629, 628f
Semiconservadora, replicación de ADN, 120, 120f
Semilunar, válvulas, 722
Seminales, vesículas, 1335f, 1336
Seminíferos, túbulos, 1336, 1336f, 1338, 1339f
Seminoma, 1355
Semmes-Weinstein, monofilamento, prueba, 1329, 1329f
Senescencia, celular, 115, 177
Senil, prurito, 1581
Senilidad, 55
Sennetsu, fiebre, 260
Seno enfermo, síndrome de, 854-855

Seno(s)
cerebral, 409f
de Valsalva, 722
venosos, defectos, 835
Sensibilidad, resultados de prueba, 6
Sensitivas
modalidades, 427-429, 428f
neuronas, 423, 423f
receptores, 427-429, 428f
sistemas, 427-429, 428f
adultos mayores, 53
disfunción, en diabetes mellitus, 1326-1327, 1327r
efectos del reposo en cama, 247
Sensitivas (aferentes), neuronas, 97, 383, 383f, 385, 385f, 394-396, 395f, 397t-398t
Sensitivo
homúnculo, 426
unidad, 423-424
Señal promediada, electrocardiografía, 801, 860
Separación, falta de, cromosomas, 146, 146f
Septicemia, 264, 318, 1570
desnutrición, 1258
epidemiología, 888
hipercoagulabilidad, 656
necrosis tubular aguda, 1114-1116
neonatal, 26-27
shock, 888-889, 1113, 1113r
Septoplastia, apnea del sueño, 538
Sequestra, 1463
Seroconversión, infección, 363
Serología, infecciones, 267-269
Seronegativas, espondiloartropatías
artritis enteropática, 1512
artritis psoriásica
etiología, 1512
manifestaciones clínicas, 1512
patogénesis, 1512
tratamiento, 1512
artropatías reactivas, 1511-1512

espondilitis anquilosante
diagnóstico, 1511
etiología, 1510
manifestaciones clínicas, 1510-1511, 1510f
patogénesis, 1510
tratamiento, 1511
Seroso, líquido, intestino delgado, 1164, 1198
Serosos, exudados, inflamación, 316
Serotonina
dolor, 441-442
percepción del dolor, 434
respuesta al estrés, 208
Serotonina, inhibidores de recaptación de (SRIs), 558
Serratia, neumonía, 936
Sertoli, células de
daño, 1342
fisiología, 1338, 1339f, 1340, 1341f
Seudoefedrina, incontinencia urinaria, 1144
Seudoestratificado, epitelio, 91-92
Seudoglandular, período, de desarrollo pulmonar, 949
Seudogota, 1518, 1522
Seudohiperpotasemia, 1045
Seudohipertensión, 786
Seudohipertrofia, músculo, 460, 462
Seudohipocalcemia, 1050
Seudohiponatremia, cetoacidosis diabética, 1324
Seudohipoparatiroidismo, 1049
Seudomembranosos, exudados, en inflamación, 316
Seudopólipos, colitis ulcerosa, 1188
Seudoquiste, pancreático, 1239
Sevelamer, 1056
Sexo
del desarrollo, trastornos, 1347
determinación, 1334-1335
Sexo, artritis reactiva relacionada con el (síndrome de Reiter), 1425
Sexo, diferencias de
adaptación, 210-211
expectativa de vida, 41
obesidad, 1253

Sexta enfermedad, 1580
Sexual
  actividad
    adolescentes, 35-36
    adultos mayores, 49
  conducta, 35-36
  disfunción
    lesión de la médula espinal, 485
    nefropatía crónica, 1123-1124
Sexuales, cromosomas, 127, 128f
    determinación del sexo, 1334
    trastornos, 148-150, 148f, 149f, 150t
Sexuales, hormonas
    adaptación, 210-211
    anomalías, en insuficiencia hepática, 1231
    asma, 970
    cáncer tratamiento, 194
    respuesta al estrés, 208
    suprarrenal, 1294
Shiga, toxina, 266
Shigella, enterocolitis, 1190
Shy-Drager, síndrome de, 788
Shock
  anafiláctico, 343, 887-888
  cardiógeno, 881-885
  circulatorio, 867-895
  coagulación intarvascular diseminada, 662f, 663, 663r
  colapso de vasos sanguíneos, 718
  complicaciones, 890-891
  distributivo, 887-889
  endotóxico, 266
  insuficiencia renal, 1113, 1113r
  neurógeno, 887
  normovolémico (distributivo), 887
  obstructivo, 889-890
  raquídeo, 480, 887
  séptico, 888-889
Shock, centros de, 514
Shock, volumen de

determinante de la presión arterial, 767, 770
efectos del ejercicio, 232
efectos del reposo en cama, 244
gasto cardíaco calculado, 725-726
shock cardiógeno, 868
Sibilancias
asma, 970
bronquiolitis, 947
cáncer pulmonar, 951
crup, 954
Sida, complejo de demencia (demencia relacionada con VIH), 370
Sífilis, 259
diagnóstico, 1428
manifestaciones clínicas, 1427-1428
segunda etapa, 1428, 1428f
tratamiento, 1428
Treponema pallidum, 1427
Sigmoidoscopia
cáncer colorrectal, 1203
enfermedad de Crohn, 1187
Signos de enfermedad, 4
Sildenafil
disfunción eréctil, 1350
hipertensión pulmonar, 987
Silicosis, neumoconiosis, 981-982
Sillas de ruedas, fatiga relacionada, 239
Simétrica, hipertrofia, miocárdica, 875
Simios, viruela de los, virus, 274
Simpático, sistema nervioso
características, 414t
control vesical, 1135
efectos de la hormona tiroidea, 1288
ejercicio, 232, 233f
flujo sanguíneo renal, 1008
función
gastrointestinal, 1156
peniana, 1349
pupilar, 584-585, 585f
respiratoria, 906

hipotensión ortostática, 788
insuficiencia cardíaca, 874
neurotransmisión, 417-420, 418f, 419f
regulación
presión arterial, 767-769, 769f
equilibrio hídrico, 1030, 1034
flujo sanguíneo, 736
cerebral, 507
respuesta al estrés, 209
shock hipovolémico, 887
vías
eferentes, 415-416, 416f
integrativas centrales, 417
Simpaticomiméticos, 420
Simple, epitelio, 91
Simple, tomografía computarizada por emisión de positrones (SPECT), 546, 802
Sims-Huhner, prueba de, 1411-1412
Sinapsis, 74
Sináptica
hendidura, 389
señalización, 74
transmisión, 388-390
Sinartrosis, 1440
Sincicio, miocardio como, 719
Síncope, 52
hipertensión pulmonar, 987
hipotensión ortostática, 787
Sincronización, en ciclo de sueño-vigilia, 529
Sincronizada, cardioversión, 863-864
Sindactilia, 1481
Síndrome, 5
de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 185, 1033
Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), 274
Singénicos, injertos, 351
Sinoauricular, nódulo
disfunción, 846
función, 845-846
Sinónimos, codones, 121

Sinovial, membrana, 1500, 1501f, 1514
Sinoviales (diartrodias), articulaciones, 1440-1441
Síntesis(S), fase de, ciclo celular, 161, 163f
Síntomas, enfermedad, 4
Sintomática, sed, 1031
Sintomatología, 263
Sinucleína, enfermedad de Parkinson, 473
Sinusal
  bradicardia, 854
  paro, 854
  ritmo, 853
  taquicardia, 854
Sinusitis, 931
Sinusoides, 1210, 1211f
Sistema de conducción, cardíaca
    componentes, 845-846
    períodos refractarios, 849-850
    potenciales de acción, 847-850
    trastornos, 845-864
Sistema nervioso
  células, 382-387, 383f, 385f-386f
  efectos
    ejercicio, 232
    hormona tiroidea, 1288
  embriología, 392-393, 392f
  entérico, 1157
  envejecimiento, 46
  lactante(s), 21
  organización segmentaria, 394-399, 394f
    columnas celulares, 394-396, 395f, 397t-399t
  periférico. *Véase* Periférico, sistema nervioso; Periférica, neuropatía
  potenciales de acción, 387-388, 387f
  requerimientos metabólicos, 386
  tejido, 97
  transmisión sináptica, 388-390
  tumores, 196
  virus del herpes simple, 1418, 1418f
Sistema Internacional, electrolitos, 1021
Sistemas, nivel de, teorías, del envejecimiento, 115

Sistémica
circulación, 713
resistencia vascular, 715, 874, 883
respuesta inflamatoria, 315f, 318
Sistémica, esclerosis
diagnóstico, 1509
manifestaciones clínicas, 1508-1509
tratamiento, 1509
Sistémicas, enfermedades reumáticas autoinmunes
artritis reumatoide, 1500-1505, 1501f
dermatomiositis, 1509
esclerosis sistémica/escleroderma, 1508-1509
lupus eritematoso sistémico, 1505-1508
polimiositis, 1509
Sistémico, lupus eritematoso (LES)
adultos mayores, 1522
diagnóstico, 357, 1507-1508
etiología, 1505-1506
manifestaciones clínicas, 1506, 1508f
neutropenia autoinmune, 695
niños, 1521
patogénesis, 1505-1506
tratamiento, 1507-1508
Sístole, 723-725
Sistólica
hipertensión, 45, 780
insuficiencia cardíaca, 870
presión arterial, 767, 767f, 770, 773, 774t, 780, 785, 785t
Sitagliptina, diabetes mellitus, 1318f, 1319t, 1320
Sjögren, síndrome de, 578
Skene, glándulas de, 1366
Snellen, prueba de visión de, 591
«Snips» (PNU, polimorfismos únicos de nucleótidos [SNP, por sus siglas en inglés]), 134
Sobrecarga
circulatoria, 1036
de presión, hipertrofia miocárdica, 875
Sobreestimulación, marcapaso con, arritmias, 863
Sobrepeso

infancia media a tardía, 32-33, 33t
obesidad, frente a 1252-1256, 1253f-1255f, 1254t
Social, fobia, 561
SOD1, gen, mutaciones, en esclerosis lateral amiotrófica, 476
Sodio
actividad osmótica, 1021
concentraciones
de líquidos, 102f, 1028
normales, 1037
fuentes, 1250t
funciones, 1250t, 1028
ganancias y pérdidas, 244, 979, 1028-1029
potenciales de acción cardíacos, 847
restricción
ascitis, 1230
exceso de volumen, 1037
transporte
efectos diuréticos, 1013-1014, 1013f
túbulos renales, 1003-1006, 1004f-1006f
trastornos, 1033-1040
Sodio, bloqueadores del conducto de, arritmias, 860
Sodio-calcio, bomba de intercambio de, contractilidad miocárdica, 869
Sodio/potasio, bomba de (Na+/K+ ATPasa)
absorción de carbohidratos, 1167, 1167f
contractilidad miocárdica, 869
lesión celular, 112
movimiento de líquidos, 1020, 1023
potencial de membrana en reposo, 84
regulación de potasio, 1041
tubular función renal, 1004-1006, 1004f-1006f
Sodio/potasio/cloruro, transportador de, túbulo renal, 1005, 1005f
Sodio-yodo, cotransportador de, 1286
Sol, quemaduras por, 106, 1566, 1569t
Solares, bloqueadores, 1567
Soma
embrión, 392
neurona, 383, 383f
Somática
hibridación celular, 134

neuropatía, diabetes mellitus, 1326-1327, 1327r
teoría de mutación, de envejecimiento, 42
Somáticas
células, 162
neuronas aferentes, 394
sinapsis, 388
Somatomedinas, 1280
Somatopausia, 1282
Somatosensorial, corteza, 408, 408f, 423f
de asociación, 423f, 434f
Somatosensorial, función, 422-430
circuito raquídeo, 425-426, 426f
dermatomas, 424, 424f, 425f
lesión de la médula espinal, 482, 483t
neuronas, 423, 423f
piel, 534
procesamiento central, 426-427, 427f
sistemas sensoriales, 427-429, 428f
unidad sensorial, 423-424
valoración, 429
vía anterolateral, 425-426, 426f
vía discriminativa, 425, 426f
Somatostatina, 1266t, 1267r, 1270, 1281, 1307
Somatotropos, 1279r, 1280-1281, 1280f
Somestésica, corteza de asociación, 408, 408f
Somnolencia, 211
diurna, 535, 538
Somogyi, efecto de, 1325-1326
Sonambulismo, 539, 541
Sonic, erizo, en embriogénesis, 126
Soñar, 529
Soplos cardíacos
cardiopatía reumática, 822
conducto arterioso persistente, 834
estenosis de la válvula mitral, 826
prolapso de la válvula mitral, 827
Soporte
calcetines de, edema, 1025
sistemas de, adaptación, 211

tejido de, 166
Sorbitol, vía de, diabetes mellitus, complicaciones, 1326
Sordera. *Véase también* Auditiva, pérdida
mutaciones del ADN mitocondrial, 150t
profunda, 623
Sotalol, arritmias, 862
SPM (síndrome premenstrual), 1405-1406, 1406t
SRAG (síndrome respiratorio agudo grave), 262, 274
SRY, gen, diferenciación sexual, 1335
Stanford, clasificación de, disección aórtica, 759
Staphylococcus, 258
blefaritis, 577
celulitis, 1547, 1547f
endocarditis infecciosa, 820
impétigo, 1547, 1547f
mastitis, 1407
queratitis, 582
Staphylococcus aureus blefaritis, 577
conjuntivitis, 579
endocarditis infecciosa, 820
enfermedad de Ritter, 1547, 1547f
enterocolitis, 1190
factores de evasión, 266
gripe y, 933
impétigo, 1547
neumonía, 935
osteomielitis, 1461
rinosinusitis, 931
Starling, ley de, del corazón, 726, 873
Stevens-Johnson, síndrome de, 1558-1559
Still, enfermedad de, 1520
Stokes-Adams, ataque de, 859
Streptococcus pneumoniae, 331
conjuntivitis, 579, 580
epiglotitis, 954
meningitis, 515
neumonía, 935
otitis media, 618
queratitis, 582

rinosinusitis, 931
Streptococcus pyogenes, 258, 266, 954
Subacromial, bolsa, 1447
Subagudas, enfermedades, 6, 264, 264f
Subaracnoidea, hemorragia, 510-511, 510f
Subaracnoideo, espacio, 408f-410f, 409
Subclínica, enfermedad, 6, 264, 264f
Subcorticales, centros cerebrales, 1135
Subcutáneo, tejido, 1532-1533
Subcutáneos, nódulos, cardiopatía reumática, 822
Subdural, hematoma, 504
Subjetivo, tinnitus, 622
Subluxación, 1447, 1449
cadera, 1482-1483, 1482f
columna vertebral, 479, 480f
rótula, 1449
Submandibulares, ganglios, 416
Submetacéntricos, cromosomas, 129, 130f
Submucosa, capa, pared gastrointestinal, 1156
Submucoso, leiomioma, 1392, 1393f
Submucoso (de Meissner), plexo, 1156
Subretinal, hemorragia, 597
Subseroso, leiomioma, 1392, 1393f
Subtalámico, núcleo, 471, 471f
Subtálamo, 406, 406f
Succión, reflejos, 21
Sucralfato, enfermedad por úlcera péptica, 1182
Sudor, prueba de, fibrosis quística, 980
Sudoración
efectos farmacológicos, 225
ejercicio, 235
fibrosis quística, 978-979
hiponatremia, 1037
nocturna, 940, 941, 943, 1376
pérdida
de calor, 219-220
de potasio, 1044
de sodio, 1029-1030, 1034
Sudoríparas, glándulas, 43-44, 1533

Sueño, 525-542
ciclo de sueño vigilia, 526, 526f, 527f, 527t
clasificación, 531, 531r
diario, 531
estructuras y vías neural, 526, 526f
etapas, 527-529, 527f, 527t
higiene del, 534
historia, 531
latencia, 532
melatonina, 526f, 530
movimiento ocular rápido (REM, por sus siglas en inglés), 528-529, 528f, 541
neurofisiología, 525-530
ondas cerebrales, 526-527, 527f, 527t
respiración durante, 529
ritmos circadianos, 526f, 529-530, 530f, 532-533
sin movimiento ocular rápido (NREM, por sus siglas en inglés), 527-528, 527t, 528f, 541
sueños, 529
trastornos de fase del, 533
tratamiento de restricción del, insomnio, 534
Sueño, apnea del, 537-539, 537f, 538r, 1284
dispositivos, para apnea del sueño, 538
hipertensión, 538
Sueño, trastornos, 531-540
adaptación, 211
adultos mayores, 541
cáncer, 184
diagnóstico, 531-532
enfermedad de Parkinson, 474
movimiento, 536-537
narcolepsia, 535-536
niños, 540-541
parasomnias, 539
ritmo circadiano, 532-533
síndrome de fatiga crónica, 241
Sueño vigilia, ciclo, 526, 526f, 527f, 527t
alteraciones, 211
cambios agudos, 532-533

ritmo de sueño vigilia irregular, 532
síndrome de avance de fase del sueño, 532
síndrome de retraso de fase del sueño, 532
trastorno del sueño de carrera libre, 532
Suero, 638
Suicidio
adolescentes, 35
adultos mayores, 54
Sulfadiazina, 271t, 1187-1188
de plata, quemaduras, 1570
Sulfas, trombocitopenia por, 658
Sulfonamidas, 271t
Sulfonato de poliestireno, hiperpotasemia, 1047
Sulfonilureas, diabetes mellitus, 1318, 1319t
Sulfúrico, ácido, producción, 1065
Superantígenos, trastornos autoinmunes, 356
Superficial, diseminación del melanoma, 1575
Superficiales, micosis, 261
Superficie, receptores de, 1268
Superficie corporal total, área, en quemaduras, 1568
Superior, vena cava, síndrome, cáncer pulmonar, 947
Superiores, motoneuronas
función, 476
trastornos, 456f, 476-486
Supernormal, período refractario, potencial de acción, músculo cardíaco, 849
Superóxido
dismutasa, 128
radical, 110, 316
Supervivencia, gen de motoneurona 1, 465
Supina, posición, efectos fisiológicos, 243-247, 244f, 245f
Supinador, pie, 1478, 1478f
Supraquiasmáticos, núcleos, 526, 526f
Suprarrenal, crisis, 1299
Suprarrenal, hormona(s)
exceso, 1299-1300, 1300f
metabolismo, 1294
pruebas, 1296
respuesta al estrés, 205-208, 206t, 207f, 208f
sexuales, 1294

síntesis, 1293f, 1294
supresión, 1296
transporte, 1294
Suprarrenales, glándulas, 1293-1301
anatomía, 1293, 1293f
carcinoma, 1300, 1301
hiperplasia, 134, 1296, 1297f
hormonas. *Véase* Suprarrenal, hormona(s)
incidentaloma, 1300-1301
insuficiencia, 1297-1299, 1297t, 1298f, 1298t
tumores, síndrome de Cushing, 1299-1300
Suprasegmentario, nivel, tejido nervioso, 396
Supratentorial
hernia, 497, 499-500, 499t, 500f
región, 410
Supraventricular, taquicardia, paroxística, 853
Supresión, pruebas de, hormonas, 1274
Supurativos, exudados, inflamación, 316
Surfactante, pulmonar, 15, 24, 910, 952
Sustancia
negra, 471-472, 471f
propia, 581, 581f
Sustancias
abuso
adolescencia, 36
adolescentes, 35
trastornos por consumo
etiología y fisiopatología, 561-562
tratamiento, 562
Sustancias P
mediación del dolor, 433
respuesta al estrés, 208
Sustrato, energía, 983
Suturas
cráneo, 23, 23f
tejido, cicatrización de heridas, 323, 325
Sydenham, corea de, cardiopatía reumática, 822

T

T_3. *Véase* Triyodotironina (T_3)
T_4. *Véase* Tiroxina (T_4)
T, células, 642, 643
    activación, 194, 291-294, 292f, 297
    adultos mayores, 304
    apoptosis, 354
    CD4+
        función, 297-299, 298t, 299f
        infección por VIH, 362-366, 364f-366f, 375
        subpopulaciones, 298, 298t
    CD8+ (citotóxico), 299, 299f
    cooperadores
        asma, 969
        trastornos de hipersensibilidad, 341, 342f
    dérmica, 1532
    diferenciación, 291-294, 291f, 292f, 690
    enfermedad de injerto contra hospedador, 352
    especificidad, 291
    ganglios linfáticos, 301, 301f, 692
    gastritis por *Helicobacter pylori*, 1179
    infección por VIH, 362-366, 364-366f
    inmunidad mediada por células, 288, 297-299, 330, 330r
    insufiencia, 334-336
    linfoma, 692
    maduración, 645f
    presentación de antígeno, 291-293, 292f
    producción, 291, 291f
    psoriasis, 1561
    receptores, 298
    rechazo de injertos, 351
    respuesta al estrés, 208-209
    supresor, 337
    timo, 300-301, 300f
    tolerancia, 354-355, 354f
    trastornos de hipersensibilidad, 348, 348f

vigilancia del cáncer, 180
T, onda, 804, 805, 848
T (transversos), túbulos, 95
Tabaco, consumo, 181. *Véase también* Tabaquismo
Tabaquismo
adolescentes, 16, 755
asma relacionada, 973
aterosclerosis, 748
cáncer
pancreático, 1239
pulmonar, 945
vesical, 1147
daño
renal, 1124
respiratorio, 900
efectos carcinógenos, 180-181
EPOC, 973-974, 974f, 976
hipertensión, 77
neumotórax, 965
retículo endoplástico rugoso, 67, 67f
Tabique
primario, 830f, 831
secundario, 830f, 831
Tacrolimus, 1126
Táctil, sensación, 427-428, 428f
Tacto, sensación, 427-428, 428f
Tako-tsubo (estrés), miocardiopatía de, 818
Tálamo, 406-407, 406f
ciclo de sueño vigilia, 526, 526f
núcleos, 471, 471f
percepción del dolor, 433, 434f
vías de sensación táctil, 428
vías sensoriales, 425
Talamocortical, asa, ciclo de sueño vigilia, 526, 526f
Talamotomía, enfermedad de Parkinson, 475
Talasemias, 677-678
Talidomida, 152r, 153
Talio-201, gammagrafía de perfusión miocárdica, 802
Talla, en talla baja, 1281-1282, 1282f

Tamm-Horsfall, mucoproteína de, orina, 1015
Tamoxifeno, cáncer de mama, 1410
Tangier, enfermedad de, 745
Tanicitos, 412
Taponamiento
  cardíaco, 795-796, 795f
  varices esofágicas, 1230
TARAA (tratamiento antiretroviral con actividad alta), infección, 366, 471-473, 476
Taquicardia
  helicoidal, 857
  insuficiencia cardíaca, 870
  sinusal, 854
  supraventricular, paroxística, 856
  de unión, 857
  ventricular, 860
Taquipnea
  atelectasias, 968
  cardiopatía congénita, 834
  insuficiencia cardíaca, 888
  neumopatía intersticial, 981
Tardía, respuesta hemodinámica, en inflamación, 312
Tardíos, trastornos de hipersensibilidad, 348, 348f
Tarsiana, placa, 576f
TATA, caja, 123
Tatuajes, 105
Taxanos, cáncer, 192
Tay-Sachs, enfermedad de, 68, 105, 142-143
TCEFU (tomografía computarizada por emisión de de fotón único), en arteriopatía coronaria, 802
Teca, ovárica, 1373
Tectoespinal, tracto, 399f
Tectorial, membrana, 621f, 622
Tejido(s)
  alteración en el cáncer, 162
  antígeno, en cáncer, 171
  biopsia, en cáncer, 188
  conectivo, 89t, 93-94, 93f
  diferenciación celular, 88

epitelial, 88-92, 89t, 90f-92f
extracelular, 89t, 98-99
hipoxia, 673
músculo, 89t, 94-97, 95f, 96f
nervio, 89t, 97
regeneración, 319
tipos, origen embrionario, 88
Telangiectasia, 1546, 1583
hemorrágica, 661
insuficiencia hepática, 1231
Telediastólico, volumen, 725, 868
Telencéfalo, 406
Telesistólico, volumen, 725
Telofase, mitosis, 76, 77f
Telómeros, 130
cáncer, 171
envejecimiento, 42, 115
Temblor de intención, 471
Temblor (es), 461
cerebeloso, 470
enfermedad de Parkinson, 472-475, 473f
ojo, 608
trastornos de ganglios basales, 472, 472t
Temperatura
disminuida (hipotermia), 226-229
elevada, hipertermia, 224-226
enfermedad de Raynaud, 756
extremos, lesión celular, 107
intervalo normal, 216, 217f
regulación, 216-220, 217f, 218t
ejercicio, 235
lactantes, 19
lesión de la médula espinal, 486
Temporal
adición, transmisión sináptica, 388
lóbulo, 408
Temporal (células gigantes), arteritis, 753, 1522
Temporomandibular, articulación, dolor, 448
Tendinitis, 1440

Tendón(s), 1440
efectos del reposo en cama, 246
lesiones, 1445-1450, 1446f, 1448f-1450f
Tenecteplase, síndromes coronarios agudos, 808
Tenipósido, cáncer, 192
Tenofovir, 1224
Tenosinovectomía, artritis reumatoide, 1505
Tensión, neumotórax a, 966, 966f
Tensión de superficie, distensibilidad pulmonar, 910-911
Tensional, cefalea, 447
Tensores, músculos, del velo palatino, 616
Tentorial
cerebelo, 409, 409f, 497, 497f
muesca, 497, 497f
TEP (tomografía por emisión de positrones), arteriopatía coronaria, 802
Teratógenos, fármacos, 151, 152r, 152f, 153
defectos cardíacos, 832
fármacos, 153-154, 153f
infecciosa, 152r, 154
químicos, 153-154, 153f
radiación, 151, 153
Teratomas
ováricos, 131
testiculares, 1356
Terbinafina
infecciones micóticas, 1544
tiñas, 1545
Tercer espacio, líquidos del, 1023, 1026, 1034
Tercer grado, quemaduras, 1568
Tercer orden, neuronas, 423, 423f
Terciaria, prevención, 9
Terciarios, trastornos, sistema endocrino, 1278
Teriparatida, osteoporosis, 1493
Térmica, lesión, 1567-1571, 1567f, 1569t
clasificación de quemaduras
extensión de la quemadura, 1568
primer grado, 1567-1568
segundo grado, 1568
tercer grado, 1568

complicaciones sistémicas
disfunción del sistema respiratorio, 1568-1569
disfunción orgánica, 1573
estabilidad hemodinámica, 1568
respuesta hipermetabólica, 1564
injertos cutáneos, 1570
quemaduras circunferenciales, 1570
tratamiento
a largo plazo, 1570-1571
de urgencia, 1570-1571
Térmica, sensación, 428-429
Terminales, cisternas, retículo sarcoplásmico, 95
Termodilución, método de, gasto cardíaco, 878
Termogénesis, 1247
Termorreceptores, 1532
Termorregulación
fisiología, 216-220, 217f, 218t
insuficiencia
hipertermia, 224-226
hipotermia, 227-228
lactantes, 19-20, 20f
Termostático, punto, temperatura corporal, 220
Terrores nocturnos, 539, 540
Testículos
anatomía, 1335-1336, 1335f, 1336f
atrofia, en síndrome de Klinefelter, 149
cáncer, 1355-1356
desarrollo, 1352
descenso, 1335
embriología, 1335
espermatogénesis, 1338-1339, 1339f
inflamación de (orquitis), 1355
insuficiencia, 1341-1342
no descendidos, 1347
retraíbles, 1347
torsión, 1353-1354, 1354f
Testosterona
acciones, 1339-1340, 1340r, 1341f
adultos mayores, 49, 1344

aumento del desempeño atlético, 1340
feto, 1335
hiperplasia prostática benigna, 1358-1359
insuficiencia, 1342, 1344
osteoporosis, 1493
reposición, 1344
síntesis, 1340, 1341f
Tetania, 460, 1048
Tetraciclinas, 271t
Tetracloruro de carbono, lesión celular, 109
Tetralogía de Fallot, 836f, 838
Tetraparesia, 460
Tetraplejía, 460, 481
Thomas, férula de, 1453f
Thorel, tracto internodal de, 846
Tiacídicos, diuréticos, acción, 1013, 1013f, 1014
Tiamina (vitamina B), 1249, 1250t
Tiazolidinedionas, diabetes mellitus, 1318f, 1 1319t, 1320
Tibia, deformidades torsionales, 1478-1479
Tic(s), trastornos de ganglios basales, 472
Ticlopidina, inhibición de la agregación plaquetaria, 650
Tigeciclina, 271t
Timectomía, miastenia grave, 465
Timerosal, 110
Tímica, selección, 300-301
Timina, ADN, 119, 119f, 120, 122, 123, 125
Timo, 300-301, 300f
disgenesia, 335
trasplante, 335
Timolol, arritmias, 862
Timpánica, membrana, 614f, 615
medición de la temperatura, 218
perforación, 619
Tímpano, cuerda del, 614f, 615
Timpanocentesis, 619
Timpanoesclerosis, 619
Timpanometría, 619
Timpanostomía, sondas de, 619
Tinel, signo de, 467

Tinidazol, 1423
Tinnitus, 622-623
  objetivo, 622
  subjetivo, 622
Tiña
  cara (tinea faciale), 1544, 1544f
  corporal (tinea corporis), 1544, 1544f
  cuero cabelludo (tinea capitis), 1544
  mano (tinea manus), 1545
  pie (tinea pedis), 1545
  uña (tinea unguium), 1545
  versicolor, 3102-3103
Típica, neumonía (bacteriana aguda), 936-938
Tirocalcitonina, 1438, 1438t
Tiroglobulina, 1286
Tiroidea
  crisis, 1291
  tormenta, 1293
Tiroideas, hormonas
    acciones, 1287-1288
    adolescentes, 35
    control, 1286-1288, 1286f, 1287f
    exceso de (hipertiroidismo), 1289t, 1292-1293, 1292f
    fiebre por, 225
    insuficiencia de (hipotiroidismo), 1289t, 1290-1291, 1290f
    química, 1286, 1286f
    regulación de la temperatura, 218t, 219
    síntesis, 1286, 1286f
Tiroides, 1286-1293
  agenesia, 1290
  anatomía, 1286, 1286f
  autoanticuerpos, 345, 345f
  función
    alteraciones, 1289, 1289f, 1289t, 1290f, 1292f
    pruebas, 1288
  respuesta al estrés, 208
Tiroides, hormona estimulante (HET), 1266t, 1267r, 1268r, 1271, 1279, 1286, 1286f
Tiroiditis de Hashimoto, 1290-1291

Tirosina, síntesis de hormona tiroidea, 1286, 1286f
Tirosinasa
formación de melanina, 1529
insuficiencia, albinismo, 584
Tirotropina, hormona liberadora de (TRH), 1287
Tiroxina
globulina de unión a, 1287
prealbúmina de unión a, 1287
Tiroxina (T), 1286-1288, 1286f-1287f
concentraciones anómalas, 1289t, 1290f, 4 1292-1293, 1292f
Tisular
factor, 651, 654
gel, 98, 1023
Tisular, activador de plasminógeno tipo, 514, 652, 654
TMB (tasa de metabolismo basal), 1246-1247
TNCV (trastornos neurocognitivos asociados al VIH), 370
TNM, sistema, estadificación del cáncer, 189, 189r, 1356
Tobillo
artritis reumatoide, 1503
esguince, 1446
Tobramicina, 271t
Tocoferol (vitamina E), 1250t
Tofos en la gota, 1518, 1519, 1519f
Tolerable, nivel de ingesta superior, para dieta, 1247, 1248
Tolerancia
dolor, 435
inmunitaria, 353-355, 354f
Toll, receptores tipo, 285-286, 888
Tomografía computarizada
accidente cerebrovascular, 513
aneurisma cerebral, 511
bronquiectasias, 978
cálculos renales, 1092
cáncer pancreático, 1240
cardíaca, 802
hígado, 1217
linfoma de Hodgkin, 701
medición de grasa corporal, 1253
nefropatía poliquística, 1087

trastornos
psiquiátricos, 546
tracto urinario, 1017
tumores óseos, 1467
Tomografía computarizada, angiografía por, 985
accidente cerebrovascular, 513-514
aneurisma cerebral, 511
Tónica, convulsión, 521
Tonicidad, de líquidos, 1022
Tónicoclónicas, convulsiones, 521
Tónicos, movimientos, tracto gastrointestinal, 1155
Tono, músculo, 413, 460
Tonofilamentos, 1528
Tonometría, 587
Topoisomerasa II, inhibidores, cáncer, 192
Topotecan, cáncer, 192
Torácica
columna, lesión, 482, 483t, 484
fisioterapia, fibrosis quística, 978-980
pared
asimetría, en neumotórax, 966
expansión, en atelectasias, 967
retracciones, 950
ventilación, 909, 950
sonda
derrame pleural, 964
neumotórax, 966
Torácico, dolor
angina, 798, 805-807
embolismo pulmonar, 985
miocardiopatía hipertrófica, 814
neumotórax, 965
pericarditis, 794-795
prolapso de la válvula mitral, 827
síndrome coronario agudo, 806, 807
Torácico, síndrome, agudo, 676
Torácicos
conductos, 735
nervios, 398t, 401f, 402

Toracocentesis, derrame pleural, 964
Tórax, presión, 901
Tórax, radiografía
LPA/SDRA, 991
atelectasias, 968
cáncer pulmonar, 947
derrame pleural, 964
embolismo pulmonar, 985
enfermedad pulmonar intersticial, 981
EPOC, 977
insuficiencia cardíaca, 878
neumotórax, 966
tuberculosis, 941
TORCH, procedimiento, efectos teratógenos, 154
Tormenta tiroidea, 1293
Torsión
ojo, 607
extremidades, 1474, 1475, 1478, 1478f, 1479, 1480f
testicular, 1353-1354, 1354f
Tos
asma, 970
blastomicosis, 944
cáncer pulmonar, 947
cardiopatía pulmonar, 988
coccidioidomicosis, 944
EPOC, 975
gripe, 944
insuficiencia cardíaca, 877
reflejo de, 926-927
tuberculosis, 939
Total, capacidad pulmonar (CPT), 914t
Total, lesión cerebral, 490-493, 490t, 491f, 492f, 492t, 493-495, 494f
Totales, infecciones, 274
Totipitenciales, células madre, 165
Tóxica, necrólisis epidérmica, 1558
Toxicidad
etilenglicol, 1074
fármacos de contraste, 1115
hígado, 1218-1220

oxígeno, 962
plomo, 100-110
quimioterapia, 1115
Tóxico, megacolon, colitis ulcerosa, 1189, 1189f
Toxina(s)
bacteriana, 110, 265-266
blanco citoplásmico, 67
diarrea por, 1195
función de la unión neuromuscular, 463-464
Toxoplasmosis, 154
TP53, gen, 174
Trabajo respiratorio, 915-916, 971
Trabecular
hueso, 1436
red, 581f, 586, 586f
Trabecular/espículas, 1433
Trabéculas, 1138, 1433
Trabeculoplastia, 587
Tracción
desprendimiento retiniano por, 599
fracturas, tratamiento, 1453-1455
Tracto urinario
adultos mayores, 51
efectos del reposo en cama, 245-246, 245f
insuficiencia posrenal, 1113f, 1114
trastornos obstructivos
cálculos causantes, 1090-1093
características clínicas, 1089-1090
causas, 1088, 1088t
clasificación, 1088-1089
hidronefrosis, 1089, 1089f
mecanismos de daño renal, 1089-1090
ubicaciones, 1088, 1088f
Tracto urinario, infecciones
adultos mayores, 1097
asintomáticas, 1096
características clínicas, 1095-1096
crónicas, 1096
diabetes mellitus, 1330

diagnóstico, 1096
embarazo, 1096
espectro, 1093
etiología, 1094-1095, 1095f
fiebre, 223-224
inducidas por catéter, 1095
interacciones, hospedador, 1094
niños, 1097
obstrucción, 1090
patógenos causantes, 1094
prostatitis, 1357-1358
recurrente, 1096
reflujo, 1095, 1095f
reposo en cama, 245
trastornos obstructivos, 1093
tratamiento, 1096
Tracto urinario inferior, obstrucción
cambios compensatorios y descompensatorios, 1138-1139, 1138f
signos, 1139r
tratamiento, 1139
Trans, grasas, en dieta, 746, 1248
Transaminación, aminoácidos, 1213, 1213f
Transcelular, líquido
líquido extracelular, 1025
volumen, 1023, 1023f
Transcripción, 123, 123f, 364f, 365f, 366
Transcriptasa inversa
inhibidores, 271
replicación de VIH, 256, 364-366f
Transcutánea
estimulación, 863
estimulación eléctrica nerviosa, para dolor, 440
Transesofágica, ecocardiografía, 801-802
Transferencia, ARN de (ARNt), 66, 122-123, 124f, 126
Transferrina, 667
Transformación, zona de, cérvix, 1386, 1386f
Transformada, migraña, 446
Transformante, factor de crecimiento
cáncer, 178

reparación de tejidos, 320
Transfusiones
autólogas, 671
componentes utilizados, 671, 672t
grupos sanguíneos ABO, 671
indicaciones, 671
intercambio
enfermedad hemolítica del recién nacido, 684-685
hiperbilirrubinemia, 683-684
intrauterina, 665
reacciones, 673
talasemias, 677
tipos Rh, 671-672
transmisión
de hepatitis C, 1223
del VIH, 362
Transición, epitelio de, 92
Transitoria, hipogammaglobulinemia de la infancia, 332, 332f
Transitorias, emisiones otoacústicas evocadas, 626
Transitorio, balón apical ventricular izquierdo, 818
Transitorios, ataques isquémicos, 508
Translación, 123-124, 124f
Translocación, cromosomas, 145, 146f
Transmembrana, proteínas, 72
Transmigración
inflamación, 309, 312
integrinas, 99
Transmisibles, enfermedades neurodegenerativas, 254, 255f
Transmisión sexual, infecciones de (ITS), 1416-1429
diseminación, 1416
epididimitis, 1354-1355
incidencia, 1416
infección de genitales externos
chancroides, 1420-1421
condilomas acuminados, 1417-1418
genital herpes, 1418-1420
granuloma inguinal, 1421
linfogranuloma venéreo, 1421
molusco contagioso, 1420

infección, factores de 1416
infecciones vaginales, 1422-1424, 1422f, 1423f
candidiasis, 1422
tricomoniasis, 1422
vaginosis bacteriana, 1423-1424
infecciones
vaginales-urogenitales-sistémicas
gonorrea, 1425-1427
infecciones por chlamydia, 1424-1425
sífilis, 1427-1428
prevalencia, 1416
riesgo de transmisión de VIH, 363
sistémica, 1424-1428, 1425f-1428f
transmisión, 262
Transmurales, infartos, 805, 806f
Transporte, axonal, 384
Transporte máximo, túbulos renales, 1004
Transposición de las grandes arterias, 836f, 838-839
Transpulmonar, presión, 912
Transtentorial, hernia, 497, 499-500, 499t
Transtiretina, 1287
Transudados, derrame pleural, 964
Transvenoso, ritmo, 863
Transversales, estudios, 8
Transversas, fracturas, 1451, 1451f
Transversos
ligamentos cervicales, 1368
túbulos T, 95
Transyugular, derivación portosistémica intrahepática, 1230, 1231
Tráquea
anatomía, 899f
resistencia, 901
Traqueoesofágica, fístula (FTE), 1173, 1173f
Traqueostomía, apnea del sueño, 538
Trasplante
cardíaco, 839, 880-881
células de los islotes, 1323
córnea, 583
enfermedad de injerto contra hospedador, 352

hígado, 1225
inmunopatología, 350-353
páncreas, 1323
riñón, 1126-1127
timo, 335
Trastornos del desarrollo sexual, 1347
Trastuzumab, cáncer de mama, 1410
Tratamiento criogénico, 1504
condiloma acuminado, 1418
dolor, 440
Traumatismo. *Véanse también ubicaciones específicas* adolescencia, 35
SDRA por, 989
catarata, 591
coagulación intravascular diseminada, 662, 663, 663r
corneal, 583
desnutrición, 1257-1258
inflamación aguda, 307-317, 311f, 313f-315f, 317f
lactantes, 28
lesión celular, 107
nacimiento, 23-24, 23f, 24f
neumotórax, 965
oclusión arterial aguda, 754
ojo, 591
pérdida de la audición, 626
prevención, en hemofílicos, 661
síndrome de dolor regional complejo, 443
trastorno de estrés postraumático, 212-213
trombosis venosa, 763r
Trematodes, 261
Treponema, 259
Treponema pallidum. *Véase* Sífilis
Tretinoína, crema de, 1543
Triamtereno, acción, 1014
Tricarboxílico, ácido, ciclo de, 78
Trichomonas vaginalis, 1385, 1422
Trichophyton, 1543
Tricíclicos, antidepresivos (ATC), 54, 558
Tricloroacético, ácido, verrugas genitales, 1418
Tricúspide, válvula

anatomía, 721
atresia, 839, 840f
Trifosfato de adenosina (ATP)
agotamiento, lesión celular, 112
contractilidad miocárdica, 869
ejercicio, 234
estructura, 77, 77f
generación, magnesio, 1057
metabolismo, 78
cerebral, 494
energético, 78, 1245
transportadores casete de unión con, clase 1, 745
Trigémino
nervio (v), 397t, 405
cefalea migrañosa, 445
neuralgia, 442
neuralgia del (tic doloroso), 443-444
Triglicéridos, 742
digestión y absorción, 1167
estructuras, 1304
metabolismo, 1212t, 1214, 1304, 1304f, 1305t
propiedades, 1245-1246
Trígono de la vejiga, 1133
Trimetoprim, 271t
Trimetoprim-sulfamethoxazol, 370-371, 370f
Tripletes, 121, 122t
Tripsina, 1168, 1238
Tripsinógeno, 1168
Triptanos, migraña, 446
Trisomía, 147
Trisomía 21 (síndrome de Down), 147-148, 147f
Triyodotironina (T_3), 1286-1288, 1286f-1287f
Troclear
nervio (IV), 397t, 406, 607
núcleo, 607
Trofozoítos, 261
Trombectomía, arteria coronaria, 809
Trombina

coagulación, 651, 651f
formación, coagulación intravascular diseminada, 663
formación de tapón plaquetario, 651, 651f
Tromboangeítis obliterante, 755
Trombocito(s). *Véase* Plaquetario(s)
Trombocitopatía, 659
Trombocitopenia, 658-659
Escherichia coli, colitis, 1191
insuficiencia hepática, 1231
leucemia, 705
preeclampsia, 783-784
Trombocitosis, 655-656
Tromboembolia, 1459
Trombofilia, 985
Tromboflebitis, 762
Trombolítica, tratamiento
accidente cerebrovascular, 514
embolia pulmonar, 986
oclusión arterial, 754
síndromes coronarios agudos, 807
trombosis venosa, 764
Trombopoyetina, 645, 649, 655, 656
Trombosis
accidente cerebrovascular, 508-509
arteria coronaria, 803-804
aterosclerosis, 753
fibrilación auricular, 861
formación, en coagulación intravascular diseminada, 663
hipercoagulabilidad, 655-657, 655r
oclusión arterial aguda, 754
policitemia, 682
púrpura trombótica trombocitopénica, 659
reposo en cama, 245
síndrome antifosfolipídicos, 656
trastornos
adquiridos, 656
hereditarios, 656
tratamiento hormonal posmenopáusica, 1377
trombocitosis, 655

Trombospondina 1, insuficiencia en cáncer, 178
Trombótica, púrpura trombocitopénica, 659
Tromboxanos
  agregación plaquetaria, 650
  enfermedad coronaria, 804
  formación de tapón plaquetario, 650
  hemostasia, 649
  síntesis, 314, 314f
Trompa de Eustaquio, 614f, 616-617
Trompas, uterinas. *Véase* Falopio, trompas de
Tronco arterioso, 830f, 831
Tropomiosina, 95, 96f
Troponina, 95, 96f, 805
Trousseau, signo de, hipocalcemia, 1052
Truncal, ataxia, 470
Tuberculina, 357
Tubérculo, 905
Tuberculosa, espondilitis, 1463
Tuberculosis
  diagnóstico, 941
  diseminada, 942
  epidemiología, 939
  farmacorresistente extensa, 370
  foco de Ghon y complejo de Ghon, 939
  inflamación crónica, 317
  inmunodeficiencia, 939
  latente, 939
  manifestaciones, 940-941
  microorganismo causante
    acidorresistencia, 259
    características, 942
    patogénesis, 939-940
    primaria, 940
    prueba cutánea, 941
    reactivación, 940
    reinfección, 940
    secundaria, 940
    tratamiento, 941-942
    vacuna, 942

miliar, 940
mortalidad, 939
neumoconiosis, 982
ósea/articular, 1463-1464
prueba cutánea, 347-348
resistencia a antibiótico, 270
resistente a múltiples fármacos, 370, 942
Tubulares, adenomas, colon, 1201-1202
Tubulina, 70
Tubulovellosos, adenomas, colon, 1202
Tularemia, 273
Tumor (es). *Véase también* Cáncer; *sitios específicos*
antígenos específicos, 180
benignos, 168
células iniciadoras, 165
estadificación, 189, 189r
inflamación, signo cardinal, 307
malignos, 168-173, 168f, 169f, 170t, 172f, 173f
sólidos, 168
terminología, 166-167, 167t
Tumoral, gen de supresión, 174
Tumorales, marcadores, 187-188, 187t, 1356
Túnel del carpo, síndrome del, 466-467
Túnica
adventicia (externa), de vasos sanguíneos, 727
albugínea, 1348
íntima, de vasos sanguíneos, 728
media, de vasos sanguíneos, 727
vaginal
anatomía, 1335, 1336f
trastornos, 1352
Turbulento, flujo
aéreo, 911-912
sanguíneo, 717-718
Turgencia de tejidos, déficit de volumen, 1035
Turner, síndrome de (monosomía X), 148-149, 148f
defectos cardíacos, 832
hormona de crecimiento insuficiencia, 1282

U

Ubicuitina, atrofia muscular, 102
Úlcera péptica, enfermedad por
síndrome de Zollinger-Ellison, 1182
úlcera por estrés, 1182
úlceras pépticas
características clínicas, 1180, 1180f
diagnóstico y tratamiento, 1181-1182
etiología y patogénesis, 1180-1181
manifestaciones clínicas, 1181
Úlcera(s)
carcinoma espinocelular, 1577
corneal, 582
Curling, 1183, 1570
Cushing, 1182
estrés, 1182
granuloma inguinal, 1421
inflamación, 316
insuficiencia venosa, 762
Mooren, 582
péptica, 1180-1182, 1180f
pie, 1329-1330, 1329f
presión, 247, 484, 1571
Ulcerosa, colitis, 1512
características clínicas, 1188
diagnóstico y tratamiento, 1189-1190
manifestaciones clínicas, 1188-1189, 1189f
Ultrasónica, tratamiento, lesión celular, 108
Ultrasónicas, ondas, 623
Ultravioleta, radiación, 1566-1567
efectos, 1566
carcinógenos, 182
fotoenvejecimiento, 1566
fotosensibilidad inducida por fármacos, 1566
lesión celular, 108
lupus eritematoso sistémico, 1506
melanina, 1529
prevención, 1571-1572

de daño cutáneo, 1571-1572
quemaduras solares, 1566-1567
Umbilical, cordón, muestra pecutánea, 156f, 157
Umbral
dolor, 435
potencial de, potencial de acción, 387, 387f
Umbral de estrés progresivamente disminuido (PLST), modelo, 56
Un solo gen, rasgo de, 131, 132f
Uncal, hernia, 497, 497f, 499-500, 499t
Único, ventrículo, anatomía, 839, 840f
Únicos, polimorfismos de nucleótido, 134
Unicúspide, válvula aórtica, 828
Unidad motora
función, 455, 456f
trastornos, 461-470
Unidades de resistencia periférica (URP), 716
Unilateral, atención, accidente cerebrovascular, 512-513
Unión
arritmias de, 856-857
nevos de, 1574
venas de, distensión en insuficiencia cardíaca, 871
Unión defectuosa, 1455
Uniones intercelulares, 91
Uniparental, disomía, 131
Unipotenciales, células madre, 161, 689
Unto sebáceo (vérmix caseoso), 15
Uña(s), 1534
diabetes mellitus, 1330
onicomicosis, 1545
Uracilo, en ARN, 120-122, 122t
Urea
actividad osmótica, 1022
preparaciones cutáneas, 1539
síntesis, 1213, 1213f
transporte, en túbulos renales, 1003, 1007, 1012
urea, 1003, 1007, 1012
Ureaplasmas, 259
Ureasa, formación de cálculos renales, 1091
Uremia

encefalopatía, 123
necrosis tubular aguda, 1115-1116
nefropatía crónica, 1120
pericarditis, 794, 794f
Uréter
anatomía, 999, 999f
dilatación, 1089, 1089f
endoprótesis, para hiperplasia prostática benigna, 1360
trastornos obstructivos, 1088-1093
Ureteroscopia, cálculos renales, 1093
Uretra
femenina, 1366, 1366f
hiperplasia prostática, 1358, 1358f
masculina, 1337, 1337f
trastornos
congénitos, 1346, 1347f
obstructivos, 1094
Uretral, perfil de presión, 1137
Uretritis, 1424
Uretroscopia, 1017, 1351
Úrico y urato, ácido
cálculos renales, 1091
eliminación, 1012
exceso
necrosis tubular aguda por, 1115
transporte, en túbulos renales, 1012
Urinaria
incontinencia, 1143
vesícula. *Véase* Vejiga
Urinarias, pruebas, 1015-1016, 1015t
diabetes mellitus, 1316
evaluación vesical, 1136
función suprarrenal, 1296
Urinario
antígeno, *Legionella*, 938
gasto, obligatorio, 771
tracto. *Véase* Tracto urinario
Urobilinógeno, 1215
Urocinasa, activador de plasminógeno tipo, 652

Urodinámicos, estudios, 1136-1137
Uroflujometría, 1137
Uropatía obstructiva. *Véase* Tracto urinario, trastornos obstructivos
Ursodesoxicólico, ácido, cirrosis biliar, 1225
Urticaria, 1557-1558, 1557f
  crónica, 1558
  física, 1558
Usher, síndrome de, 595
Útero
  adenomiosis, 1391
  anatomía, 1368, 1369f
  cáncer, 1391-1392
  defectos, 1412
  endometriosis, 1390f, 1391-1392
  estructura y función, 1368
  infecciones, 1389
  leiomiomas, 1392-1393, 1393f
  posición
    mantenimiento, 1400-1403, 1401f, 1403f
    variaciones, 1402-1403, 1403f
  prolapso, 1402
  sangrado disfuncional, 1403
Uterosacros, ligamentos, 136, 1369f
Utrículo, 628, 628f
Uveal, tracto, 584
Uveítis, 584, 1510
Uvulopalatofaringoplastia, 538

V

V_1 y V_2, receptores, 1031
Vacas locas, enfermedad de, 254
Vacunas y vacunación, 272, 302
  bacilo Calmette-Guérin, 942
  hepatitis A, 1221, 1221f
  hepatitis B, 1222-1223
  gripe, 942
  lactantes, 28-29
  neumocócica, 376, 938

sarampión, paperas, rubéola, 376
tuberculosis, 942
VIH, 376
virus
papiloma humano, 1387, 1418
varicela-zóster, 376
Vagina
anatomía, 1367-1368, 1367f
candidiasis, 1422-1424, 1422f, 1423f
función, 1367
hernia de la vejiga, 1401f, 1402
hernia del recto, 1401f, 1402
infecciones, 1422-1424, 1422f, 1423f
inflamación de (vaginitis), 1385
neoplasia intraepitelial (NIEV), 1385
prolapso uterino, 1402
Vaginales, infecciones
candidiasis, 1422
tricomoniasis, 1422
vaginosis bacteriana, 1423-1424
Vaginales-urogenitales-sistémicas, infecciones gonorrea
diagnóstico, 1427
manifestaciones clínicas, 1426
Neisseria gonorrhoeae, 1425
piógena 1425
transmisión, 1426
tratamiento, 1427
infecciones por *Chlamydia*
complicaciones, 1425
diagnóstico y tratamiento, 1425
patógeno, 1424
signos y síntomas, 1425
sífilis
diagnóstico, 1428
manifestaciones clínicas, 1427-1428
secundaria, 1428, 1428f
tratamiento, 1428
Treponema pallidum, 1427
Vaginitis, 1385

Vaginosis, bacteriana, 1423-1424
Vago, nervio (x), 397t, 404, 416
función gastrointestinal, 1156
inervación auditiva, 615
regulación circulatoria, 736
Valaciclovir
infecciones por virus de herpes simple, 1420
neuralgia postherpética, 444
Valgas, rodillas, 1479, 1480f
Validez de resultados de pruebas, 5
Valores normales, pruebas, 5
Valsalva, maniobra de, retención vesical, 1141
Válvulas
cardíacas. *Véase* Corazón
venosas, 732, 760, 761
Valvuloplastia y reposición valvular
defectos valvulares, 829
estenosis
pulmonar, 837
válvula mitral, 826
insuficiencia
válvula aórtica, 826-829
válvula mitral, 826-827
Vancomicina, 270, 270t
Vapor de agua
propiedades, 900
vías respiratorias de conducción, 900
Variables, regiones, inmunoglobulinas, 295, 296, 297f
Variante (vasospástica, Prinzmetal), angina, 812-813
Varicela, 273, 274
Varicela-zóster, virus, 255, 583, 1581
herpes zóster, 444
vacunación, 376
Várices
esofágicas, 1230, 1231f
plexo pampiniforme, 1353
Varicocele, 1353, 1353f
Varicosas
bronquiectasias, 978

venas, 761-762
Varón (es), brote de crecimiento de la adolescencia, 34
Vascular
demencia, 55, 56, 566
etapa, inflamación, 308, 308f, 311-312
factor de crecimiento endotelial, 598, 601, 602
resistencia, periférica, 715, 767, 768f
respuesta, inflamación, 311-312
teoría, endometriosis, 1389
Vasculares, arañas, insuficiencia hepática, 1231
Vasculitis, 752
artritis reumatoide, 1503
enfermedad de Kawasaki, 840-842, 841f
lupus eritematoso sistémico, 1506
Vasectomía, 1336
Vasoactivo, péptido intestinal, respuesta al estrés, 208
Vasoconstricción
circulación pulmonar, 918
control endotelial, 730
inflamación, 308, 314
regulación del flujo sanguíneo coronario, 798
shock, 882
Vasoconstrictores
shock hipovolémico, 882
shock séptico, 890
Vasodilatación
control endotelial, 728
inflamación, 311
Vasodilatores
hipertensión, 779
insuficiencia cardíaca, 880
isquemia de miocardio, 813
regulación de flujo sanguíneo coronario, 798
síndromes coronarios agudos, 807
shock, 884
Vasoespasmo
aneurisma cerebral, 511
enfermedad o fenómeno de Raynaud, 755-756
hemostasia, 649

Vasoespástica (variante, Prinzmetal), angina, 812-813
Vasógeno, edema, 501
Vasooclusión, drepanocitosis, 676
Vasopresina. *Véase* Antidiurética, hormona (HAD, vasopresina)
Vasos rectos, 1001, 1001f, 1006, 1007
Vasovagal, respuesta, lesión de la médula espinal, 484
VCM (volumen corpuscular medio), 670
VD (valores diarios), 1248
VEF (volumen espiratorio forzado), 908, 977
Vegetaciones, endocarditis, 819-821, 820f
Vegetales, alcaloides, cáncer, 192
Vegetativo, estado, persistente, 493
Vejiga
  adultos mayores, 51
  cáncer, 1146-1147
  cistoscopia, 1017
  defensas del hospedador, 1094
  disfunción, lesión de la médula espinal, 484-485
  entrenamiento, 51
  esfínter, 1133-1135, 1133f, 1136t
    artificial, 1145
  espástica, 1139-1140
  estructura, 1132-1133, 1133f
  flácida, 1140-1141
  función
    alteraciones, 1137-1146
    control, 1133-1135, 1133f, 1134f, 1136t
    evaluación, 1136-1137
  herniación hacia la vagina, 1402
  hiperactiva, 1143
  hipertrofia, 1138
  incontinencia. *Véase* Incontinencia urinaria
  infecciones. *Véase* Tracto urinario, infecciones
  neurógena, 1139-1142
  presiones, 1137
  reentrenamiento, 1141
  sin inhibición, 1140
  trastornos obstructivos, 1088-1090, 1088t, 1089f, 1090f, 1143
Vellosidades

adenomas, de colon, 1201
intestinales, 1166, 1166f
Velocidad de flujo sanguíneo, 715, 717
Vena cava, filtro, para embolia pulmonar, prevención, 986
Vena(s)
anatomía, 740
cerebral, 507
distribución de presión-volumen, 714-715
estructura, 729
fisiología, 740
válvulas, 729, 760, 761
varicosas, 761-762
Venenosa, hiedra, 1555
Venografía, trombosis venosa profunda, 985
Venooclusiva, enfermedad
enfermedad de injerto contra hospedador, 352
hepática, 1229
Venosa
bomba, 723
estasis, 763r
embolia pulmonar, 984
reposo en cama, 245
trombosis, 656
insuficiencia, 762
Venosa, trombosis, 656, 657
embolia pulmonar, 984-986
insuficiencia venosa, 762
profunda, 762
cáncer pancreático, 1240
cáncer, 185
lesión de la médula espinal, 486
reposo en cama, 245
venas varicosas, 763
Venoso
retorno, 725
sistema, efectos del reposo en cama, 243-245
tiempo de llenado, déficit de volumen de líquido, 1035
Venosos, conductos, profundos, 760
Ventana, período de

hepatitis B, 1222
infección por VIH, 363
Ventana oval, 615, 616, 616f, 620, 621f
Ventilación
ajuste de la perfusión, 917-918
alterada, 483, 959-962
alveolar, 917
caja torácica, 909-910
control
fetos, 950
niños, 950
desajuste de la perfusión, 245, 991
distensibilidad pulmonar, 910-911
distribución, 916
excesiva, alcalosis respiratoria, 1079
fisiología, 959
insuficiencia respiratoria, 991, 991r
máxima voluntaria, 915
músculos respiratorios, 909-910
niños, 950
presiones respiratorias, 908-909
pulmonar, 916
resistencia de la vía respiratoria, 912
Ventilación-perfusión, estudio, embolia pulmonar, 985
Ventral
asta, 395-396, 395f, 400, 401f
núcleo
anterior, 471
lateral, 471
raíz, 394, 394f, 400, 401f, 402, 402f
Ventricular
bigeminismo, 858
diástole, 723
fibrilación
idiopática, 859
síndromes coronarios agudos, 807
sístole, 723-724
sobrecarga de volumen, hipertrofia miocárdica, 875
taquicardia, 860

Ventricular, dispositivos de asistencia, insuficiencia cardíaca, 879
Ventricular, tabique 830f, 831
  defectos, 835-837, 836f
  miectomía, en miocardiopatía hipertrófica, 815
  ruptura, en síndromes coronarios agudos, 811
  tetralogía de Fallot, 838
  transposición de las grandes arterias, 838-839
Ventrículo(s) (del corazón)
  aneurismas, 811, 811f
  balón apical transitorio, 818
  circulación, 714-715
  derecho
    hipertrofia, 838
    insuficiencia, 868
    único, 839, 840f
  hipertrofia, 776
  insuficiencia, 868
  izquierdo
    hipertrofia, 1122-1123
    insuficiencia, 868
  no compactado, 816
  remodelación, 806
Ventrículo(s) (del cerebro), anatomía, 404f, 410-411, 410f, 411t
Ventriculotomía, arritmias, 863
Vénulas, estructura, 732
Verapamil, arritmias, 857
Verbal, escalas de descripción, valoración de dolor, 438
Verdaderos
  negativos, resultados, 6
  positivos, resultados, 6
Vermis, cerebeloso, 405
Verrugas, 1417-1418, 1417f, 1547-1548, 1548f
Vertebral, columna, 400
    deformidades, 1474-1476, 1475f
    lesión, 479-480, 480f
    sección, 402f
Vertebrales, arterias
    accidente cerebrovascular, 512t
    anatomía, 506f, 507

Vertebroplastia, 1493
Vertical, transmisión, patógenos, 262
Vértigo, 630-631, 631t
  diagnóstico, 633-634
  disfunción vestibular central, 631-632
  enfermedad de Ménière, 632
  posicional paroxístico benigno, 631-632
  tratamiento, 633-634
Vesical, gammagrafía, 1136
Vesícula biliar
  anatomía, 1210, 1210f, 1211f, 1212
  cáncer, 1237
  colelitiasis, 1235-1236
  función, 1235
  gammagrafía (colescintigrafía), 1237
  inflamación de (colecistitis), 1236-1237
  trastornos del conducto colédoco, 1237
Vesícula(s)
  hormona, 1265
  seminal, 1335f, 1336
  urinaria. *Véase* Vejiga
Vesículas
  cutáneas, 1535
  fiebre, 1548-1549, 1548f
Vestibular, neuronitis, aguda, 632
Vestibular, sistema, 628-630, 628f, 629f
    trastornos
      central, 633
      cinetosis, 631
      diagnóstico, 633-634
      nistagmo, 630
      periféricos, 631-632
      rehabilitación, 634
      tratamiento, 633-634
      vértigo, 630-631, 631t
Vestibulares
  núcleos, 630
  pliegues, 901
Vestíbulo

oído, 620, 621f
vagina, 1366, 1366f
Vestibulocerebelosa, vía, 470
Vestibulococlear, nervio (viii), 397t, 404, 614f, 620, 629f, 630
Vestibulodinia, 1384
Vestibuloespinal, tracto, 399f
Vestibulooculares, reflejos, 630
Vía respiratoria(s)
compresión, 912-913
conducción, 900-904
atelectasias, 967-968, 967f
fisiología, 959
epiglotitis, 954
infecciones, 952-955, 953t
obstrucción, 900
presión, 912
resistencia, 912, 950
respiratoria, 899
Viaje aéreo, barotrauma, 617
Vibración, urticaria, 1558
Vidarabina, 271
Vigilia, 490, 526
VIH, trastornos neurocognitivos relacionados con, 370
Vinblastina, cáncer, 192
Vinca, alcaloides de la, cáncer, 192
Vincristina, cáncer, 192
Vino de oporto, manchas, 1579, 1579f
Virales, infecciones, 254-256, 254t, 256f, 257f. *Vénase también infecciones específicas*
asma, 969
citotoxicidad directa mediada por células, 347, 348f
conjuntivitis, 580, 580f
crup, 953-954
diarrea, 1190
disfunción fagocítica, 340
hepatitis, 1220-1225, 1221f-1223f
inductoras de cáncer, 256
inflamación, 317
inmunodeficiencia, 335

lesión celular, 115
meningitis, 515, 516
miocardiopatía, 817-818
neumonía, 938
pericarditis, 794
piel, 1547-1549, 1548f, 1549f
respiratoria, 953
tratamiento, 271-272
Virchow, tríada de, 245
Viremia, 264
Virilización, hiperplasia suprarrenal congénita, 1296-1297, 1297f
Viruela, virus, 273
de los simios, 274
Virulencia, factores de, 253
Virus, oncógenos, 182
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), infección
adolescentes, 35
cáncer, 371-372, 371f-372f
en el pene, 1351
características moleculares y biológicas, 363-366, 364f-366f
categorías clínicas, 367
clasificación y fases, 366-367, 367r, 368f
definición de caso, 366
detección, 374
disfunción fagocítica, 340
embarazo, 376-377
epidemiología, 361-362
fatiga, 240
fisiopatología y curso clínico, 363-373
hipertensión pulmonar, 986
infecciones oportunistas, 368-369
lactantes y niños, 362, 376-377
lipodistrofia, 1245
manejo farmacológico, 375-376
manifestaciones
gastrointestinales, 370
respiratorias, 369-370, 369f
sistema nervioso, 370-371
métodos diagnósticos, 374-375, 375r, 377

miocarditis, 817
neutropenia, 697
prevención, 374
primaria (aguda), 367, 367r, 368f
progresión, 368
replicación viral, 364-366, 364f-366f
seroconversión, 363
síndrome de emaciación, 372
síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 1033
tipo 1 frente a tipo 2, 362, 363
transmisión, 362-363, 376-377
vertical, 262
trastornos
metabólicos y morfológicos, 372-373
mitocondriales, 372, 373
tratamiento, 271-272, 375-376
mecanismos farmacológicos, 367
tuberculosis, 939
Visceral
dolor, 437
pericardio, 793
peritoneo, 1153
pleura, 906, 963-964, 964f
Viscerales, neuronas aferentes, 394, 437
Vísceras
embriología, 392-393
inervación autónoma, 414
Viscocomplementación, osteoartritis, 1517
Viscosidad de la sangre
características del flujo, 715
policitemia, 682-683
Visión
adultos mayores, 46-47
binocular, 604
blanco y negro (bastones), 593-595, 593f, 594f
color (conos), 594
esclerosis múltiple, 478
fotópica, 594
valoración, en niños, 610-611

Visual
corteza, 408, 408f, 604, 604f
de asociación, 408, 408f, 604, 604f
escala análoga, valoración del dolor, 438
Visual, alteración
accidente cerebrovascular, 513
catarata, 590-591
conjuntivitis, 579
diabetes mellitus, 1060, 1073
glaucoma, 585-589, 586f
prevención, 574
trastornos
corneales, 581-583, 581f
neurales, 603-606, 603f, 604f
pupilares, 584-585, 585f
refractivos, 589-590, 589f
retinianos, 592-604
vítreo, 592
Visuales
alucinaciones, 535, 554
campos, 598f, 604-606
Vital, capacidad (CV), 914t
Vitamina A (retinol), 1250
cicatrización de heridas, 324
efectos teratógenos, 153
fotorreceptores, 593-594, 593f
Vitamina B, grupo, cicatrización de heridas, 324
Vitamina B_1 (tiamina), 1250t
Vitamina B_6 (piridoxina), 1250t
Vitamina B_{12} (cobalamina), 679-680, 1250t
Vitamina C (ácido ascórbico), 1250t
cicatrización de heridas, 324
prevención de resfriado común, 930
Vitamina D, 1438-1439
absorción de calcio, 1048
activación, en riñón, 1013
formación, 1534
formas, 1013

funciones, 1047-1048
hiperparatiroidismo, 1049
hipocalcemia, 1048
insuficiencia, 1493
nefropatía crónica, 1121
osteoporosis, 1492-1493
prevención de fracturas, 53
raquitismo
dependiente de, 1494
resistente a la, 1494
regulación, en nefropatía crónica, 1121
Vitamina D (calciferol), 1250t
Vitamina E (tocoferol), 56, 1250t
Vitamina K
cicatrización de heridas, 324
síntesis de factor de coagulación, 651, 661
Vitamina(s)
acción antioxidante, 111
cicatrización de heridas, 324
requerimientos, 1249, 1250t
Vitiligo, 1542
Vítreo
cuerpo, 581f, 592, 597
desprendimiento, posterior, 599f, 600
Viva, vacuna de gripe atenuada, 942
Vocales, cuerdas, 901
Volátil, ácido, 1063
Voltaje
canales iónicos regulados por, 83, 84f
potenciales eléctricos, 83
Volumen, sobrecarga de, hipertrofia miocárdica, 875
Vólvulo, obstrucción intestinal, 1197, 1197f
Vómito. *Véase* Náuseas y vómito
centro del, 1171-1172
von Gierke, enfermedad de, 105
von Recklinghausen, enfermedad de, 141-142, 141f
von Willebrand, enfermedad de, 659-661
von Willebrand, factor de, 650, 653
VRE (volumen de reserva espiratoria), 913

VRI (volumen de reserva inspiratoria), 913
V_T (volumen corriente), 913
Vulva
  cáncer, 1384-1385
  candidiasis, 1422
  estructura y organización, 1365-1367, 1366f
  neoplasia intraepitelial (VIN), 1383
  verrugas, 1417-1418
Vulva ardorosa, síndrome de, 1384
Vulvodinia, 1384
VVM (ventilación voluntaria máxima), 914t

W

Warfarina
  acción, 652
  efectos teratógenos, 152r, 153
  embolia pulmonar, 986
Weber, prueba de, 625
Weil, síndrome de, 259
Wenckebach
  fenómeno de, 859
  tracto internodal de, 846
Wernicke
  afasia de, 513
  área de, 623
Wernicke-Korsakoff, síndrome de, 567, 567f
Western blot, prueba de, VIH, 374-375
Wharton, gelatina de, 93
Williams, síndrome de, defectos cardíacos, 832
Willis, polígono de, 506f, 507, 510, 510f
Wilson, enfermedad de, 583, 1228
Wiskott-Aldrich, síndrome de, 337
Wolbachia, 260
Wolff, conductos de, 1335
Wolff-Parkinson-White, síndrome de, 853, 856
Women's Health Initiative, tratamiento hormonal, 1376-1377
Wood, lámpara de, detección micótica, 1543
Organización Mundial de la Salud

clasificación
linfoma, 689
de Hodgkin, 689
obesidad, 1252
definición de salud, 3
escalera analgésica, 439

X

x, cromosomas, 127, 128f, 130f
trastornos, 148-149, 148f
x, trastornos ligados a
agammaglobulinemia, 322f, 332-333
ceguera al color, 595
distrofia muscular, 461-463, 462f
enfermedad granulomatosa crónica, 339
inmunodeficiencia con hiperinmunoglobulinemia, 335
inmunodeficiencia grave combinada, 336
raquitismo resistente a vitamina D, 1494
síndrome de Wiskott-Aldrich, 337
x, trastornos recesivos ligados a, 143, 143f
x frágil, síndrome, 143-144, 143f
Xantomas, hipercolesterolemia, 745
Xeroderma pigmentoso, 108, 196
Xerosis, 1539
pilar del tratamiento para la, 1539
Xerostomía, 48
xxy, varón (síndrome de Klinefelter), 149-150, 149f

Y

y, cromosomas, 127, 128f
diferenciación sexual, 1335
trastornos, 149-150, 149f
Yersinia pestis, 273
Yeyuno
mesenterio, 1153-1154
motilidad, 1159
Yodo

en la dieta, 1250t
hipotiroidismo, 1290
radiactivo
cáncer tiroideo, 191
hipertiroidismo, 1291, 1292
Yunque, 614f, 615, 616f
Yuxtaglomerular, complejo, 1009-1010, 1010f
Yuxtamedulares, nefronas, 1000, 1001f

Z

Z, línea, del sarcómero, 94, 95f
Zanamivir, gripe, 933
ZAP-70, proteína, leucemia, 705
Zapatos, diabetes mellitus, 1329
Zidovudina, infección por VIH, 375, 377
Zinc, en la dieta, 1250t
Zollinger-Ellison, síndrome de, 1182
Zona
fascicular, 1293f, 1294
glomerular, 1293f, 1294
pelúcida, 1373, 1374f
reticular, 1293f, 1294
Zona horaria, síndrome de cambio de, 533
Zónulas, 589
Zoonosis, 263
Zóster, 1549, 1549f
dolor postherpético, 444
queratitis, 583